

Н. А. Бумагин<sup>1\*</sup>, С. К. Петкевич<sup>2</sup>, А. В. Клецков<sup>2</sup>,  
М. В. Ливанцов<sup>1</sup>, Н. Е. Голанцов<sup>1</sup>, В. И. Поткин<sup>2</sup>

**ИЗОКСАЗОЛ-3-ИЛ(ИЗОТИАЗОЛ-3-ИЛ)-1,2,4-ТРИАЗОЛЫ,  
-ТЕТРАЗОЛЫ И -1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЫ: СИНТЕЗ,  
КОМПЛЕКСЫ С ПАЛЛАДИЕМ, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КАТАЛИЗЕ**

На основе 5-арилизоксазол-3-карбонитрилов и 4-R-5-хлоризотиазол-3-карбонитрилов синтезированы соответствующие (5-арилизоксазол-3-ил)- и (4-R-5-хлоризотиазол-3-ил)-1,2,4-триазолы, -тетразолы и -1,3,4-оксадиазолы. Показано, что полученные бигетероциклические соединения, наряду с некоторыми промежуточными моноциклическими азолами, образуют с палладием комплексы, обладающие высокой каталитической активностью в реакции Сузуки в водных и водно-спиртовых средах.

**Ключевые слова:** амидразоны, изоксазолы, изотиазолы, комплексы палладия, 1,3,4-оксадиазолы, тетразолы, 1,2,4-триазолы, ацилирование, гетероциклизация, катализ, реакция Сузуки.

Производные изоксазола и изотиазола обладают широким спектром биологической активности. Изоксазольный гетероцикл входит в состав молекул лекарственных субстанций валдекоксиба (противовоспалительное средство), изокарбоксазида (антидепрессант), лефлюномида (средство для лечения ревматоидных артритов), противоопухолевых агентов и других фармпрепаратов [1–4]. В ряду изотиазолов также выявлено большое число соединений, проявляющих различное фармакологическое действие. В частности, один из представителей (3-арил-4-карбоксамидоизотиазол-3-ил)карбамидов является эффективным ингибитором тирозинкиназы и проходит исследования в США в качестве перспективного противоопухолевого агента CP-547,632 [5]. Кроме того, было установлено, что некоторые функционально замещённые изоксазолы и изотиазолы усиливают биологическое действие лекарственных субстанций и пестицидов, что позволяет снизить применяемые дозы и повысить эффективность используемых препаратов [6, 7].

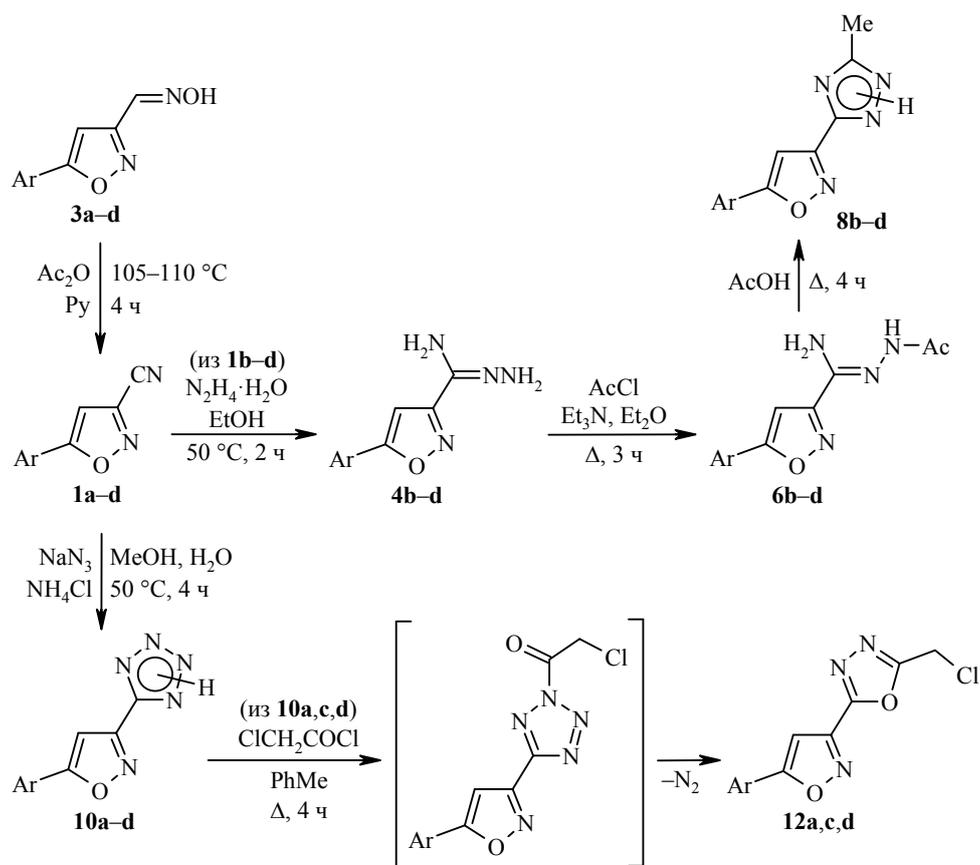
Недавно нами было показано, что производные изоксазола и изотиазола способны образовывать комплексы с палладием(II), проявляющие высокую каталитическую активность в реакциях кросс-сочетания в водных и водно-спиртовых средах (зелёная химия) [8, 9].

Сочетание в одной молекуле нескольких гетероциклов представляет интерес как в плане исследования биологического действия, так и в плане получения новых палладиевых комплексов для оценки их каталитической активности и последующей гетерогенизации.

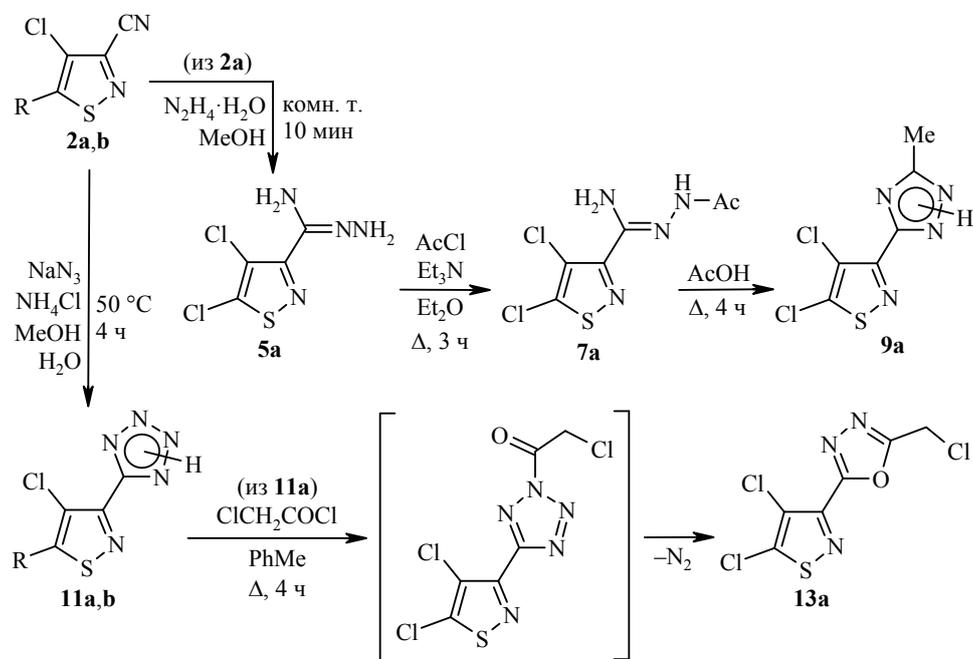
Известно, что тетразолы, триазолы и оксадиазолы являются эффективными комплексообразующими лигандами, а также проявляют различную биологическую активность [10–14].

С учётом этого, нами была поставлена цель синтезировать смешанные гетероциклические молекулы, содержащие, наряду с изотиазольным или изоксазольным фрагментом, тетразольный, 1,2,4-триазольный или 1,3,4-оксадиазольный гетероциклы. В результате исследования поставленная задача была решена в рамках единого синтетического подхода (схема 1).

Схема 1



1, 3, 4, 6, 8, 10, 12 a Ar = Ph, b Ar = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, c Ar = 4-PhC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d Ar = 1-нафтил



2, 11 a R = Cl, b R = PhS

В качестве исходных соединений были использованы 5-арилизоксазол-3-карбонитрилы **1a–d** и 5-R-4-хлоризотиазол-3-карбонитрилы **2a,b**, легко получаемые последовательными превращениями доступного димера трихлорэтилена [9, 15, 16]. Синтетический потенциал нитрилов достаточно высок, они широко применяются в получении соединений различных классов, в том числе гетероциклического ряда [17]. 5-Фенил- и 5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбонитрилы (**1a,b**) описаны нами ранее [9, 15], 5-(*n*-бифенил)- и 5-(1-нафтил)изоксазол-3-карбонитрилы (**1c,d**) были синтезированы действием уксусного ангидрида на оксимы изоксазол-3-карбальдегидов **3b,c** по методике, приведённой в работах [9, 15] (выходы 91 и 88% соответственно). 5-R-4-Хлоризотиазол-3-карбонитрилы **2a,b** получены в ходе предшествующих исследований [16].

Для построения триазольного гетероцикла и получения изоксазолил(изотиазолил)триазолов нами был выбран способ, включающий первоначальный синтез амидразонов **4b–d**, **5a** реакцией нитрилов **1b–d**, **2a** с гидразингидратом. Было апробировано несколько экспериментальных методик. Из литературы известно, что хлорид меди(I) может использоваться в качестве катализатора реакции образования амидразонов из нитрилов [18]. Однако на примере 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонитрила (**2a**) нами установлено, что его взаимодействие с гидразингидратом протекает с быстрым образованием крайне труднорастворимого продукта красного цвета полимерной природы. Таким образом, катализ хлоридом меди(I) в нашем случае оказался неэффективен.

Были выявлены особенности в протекании реакций гидразингидрата с карбонитрилами ряда изоксазола и изотиазола. В частности, в случае 5-арилизоксазол-3-карбонитрилов **1b–d** процесс гладко проходил в растворе метанола или этанола при 50 °С и завершался за 2 ч, тогда как в случае 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонитрила (**2a**) реакцию следовало проводить в минимальном количестве растворителя или вообще без растворителя, поскольку в противном случае взаимодействие не протекало. Выходы целевых амидразонов **4b–d**, **5a** составляли 80–95%. Побочными продуктами взаимодействия, по-видимому, являются тетразины (наблюдается характерное малиновое окрашивание реакционной смеси), поэтому необходимо использовать избыток гидразингидрата, а в случае производных изотиазола проводить реакцию в инертной атмосфере.

Далее амидразоны **4b–d**, **5a** ацилировали ацетилхлоридом в присутствии триэтиламина, который более предпочтителен, чем пиридин, поскольку позволяет снизить смолообразование, повысить чистоту и выходы целевых продуктов до 90–97%. Полученные ацилпроизводные **6b–d**, **7a** подвергали циклизации в целевые триазолилзоксазолы(изотиазолы) **8b–d**, **9a** нагреванием в ледяной уксусной кислоте с последующей нейтрализацией реакционной смеси раствором КОН. Выходы соединений **8b–d**, **9a** составляли 85–98%.

Образование амидразонов **4b–d**, **5a** подтверждается отсутствием в их ИК спектрах полос поглощения связей C≡N исходных нитрилов и появлением серии полос поглощения связей N–H. Необходимо отметить, что полученные амидразоны, как следует из литературы [19], за счёт таутомерии амидразонного фрагмента могут существовать в виде двух таутомерных форм ( $\text{HN}=\text{C}-\text{NHNH}_2 \rightleftharpoons \text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{NNH}_2$ ), что объясняет большое число полос поглощения в их ИК спектрах в области валентных колебаний связей N–H (3175–3459 см<sup>-1</sup>). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H амидразонов **4b–d**, **5a** наблюдаются уширенные синглеты аминогрупп в диапазоне 6.12–6.24 м. д.

В ИК спектрах амидов **6b–d**, **7a** присутствуют интенсивные характеристические полосы поглощения связей C=O в интервале 1657–1664 см<sup>-1</sup>, а в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C – сигналы метильных групп ацетильных остатков.

В ИК спектрах изоксазолил(изотиазолил)триазолов **8b–d**, **9a** отсутствуют полосы поглощения связей C=O, присутствующие в спектрах исходных амидов. В области 2562–3150 см<sup>-1</sup> наблюдается серия полос поглощения, характерная для колебаний системы связей 1,2,4-триазольного гетероцикла [20]. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H экзоциклической метильной группе триазольного фрагмента соответствует синглет при 2.35–2.48 м. д.

Нитрильная группа азолкарбонитрилов **1a–d**, **2a,b** использована нами также в конструировании тетразольного гетероцикла. Синтез тетразолил-изоксазолов(изотиазолов) **10a–d**, **11a,b** осуществляли действием на карбонитрилы **1a–d**, **2a,b** азида натрия и хлорида аммония в метаноле, оказавшемся более предпочтительным по сравнению с традиционно используемым ацетонитрилом, в котором реакция протекала значительно медленнее и конверсия исходных нитрилов была неполной. Кроме того, установлено, что необходимо добавление в метанол небольшого количества воды (до 5%), поскольку в противном случае реакция не протекала даже при длительном кипячении реакционной смеси. Выходы тетразолилизоксазолов(изотиазолов) **10a–d**, **11a,b** составляли 83–97%.

В ИК спектрах полученных соединений **10a–d**, **11a,b** в области 2506–3118 см<sup>-1</sup> наблюдается серия полос поглощения, характерная для колебаний системы связей тетразольного гетероцикла. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H группа NH тетразольного фрагмента проявляется в виде уширенного синглета в области 4.28–7.42 м. д. В масс-спектрах соединений **10a–d**, **11a,b** отсутствуют пики молекулярных ионов, однако в спектрах всех соединений зафиксированы ионы, образующиеся в результате элиминирования молекулами фрагмента HN<sub>3</sub>.

Тетразольный фрагмент молекул изоксазолил(изотиазолил)тетразолов **10a,c**, **10d** и **11a** далее был трансформирован в 1,3,4-оксадиазольный по реакции избирательной рециклизации тетразольного гетероцикла [21]. Процесс осуществляли действием на азолилтетразолы **10a,c,d**, **11a** хлорацетилхлорида, при этом протекало ацилирование тетразольного гетероцикла и последующее элиминирование молекулы азота с образованием соответствующих азолил-1,3,4-оксадиазолов **12a,c,d**, **13a** с выходами 75–94%. Трансформация тетразольного гетероцикла подтверждается отсутствием в ИК спектрах полученных соединений серии характерных для тетразолов полос поглощения с частотами 2500–2700 см<sup>-1</sup>. Кроме того, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C наблюдаются сигналы экзоциклической хлорметильной группы в интервалах 4.82–5.22 и 32.7–34.2 м. д. соответственно.

В продолжение исследований по разработке эффективных каталитических систем для реакций кросс-сочетания [22–26] из синтезированных смешанных гетероциклов в качестве лигандов (L) для комплексов палладия были выбраны соединения, содержащие наряду с азольным фрагмент 1,2,4-триазола (соединения **8b**, **9a**) или тетразол (соединения **10a,b**). Для качественной оценки взаимного влияния изоксазольного (изотиазольного) и триазольного фрагментов в смешанных лигандах были получены также комплексы палладия с 1,2,4-триазолом (**14**). Кроме того, с целью расширения набора потенциальных лигандов и сравнения влияния функциональных групп в молекуле азола для получения комплексов были использованы исходные оксимы **3b,d** и амидразоновый интермедиат **4b**. Следует отметить, что изоксазол(изотиазол)-3-ил-

1,3,4-оксадиазолы **12a,c,d** и **13a** на данном этапе исследований не изучались, поскольку эти многообещающие лиганды, содержащие реакционноспособную по отношению к нуклеофилам хлорметильную группу, наиболее интересны для получения не гомогенных, а гетерогенных катализаторов. Наличие хлорметильной группы даёт возможность модификации поверхности различных носителей, содержащих группы OH и NH<sub>2</sub>, азольными бициклическими лигандами для последующего осаждения палладия и получения гетерогенных катализаторов.

Поскольку в литературе отсутствуют данные по комплексообразованию лигандов данного типа, синтез комплексов палладия проводили при соотношении Pd–L 1:1 и 1:2. В качестве исходного соединения палладия использовали 0.1 моль/л раствор тетрахлорпалладата натрия в метаноле. При действии на Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> 1 экв. соответствующего лиганда L происходит образование комплексов типа LPdCl<sub>2</sub>. При действии на синтезированные комплексы с одним лигандом LPdCl<sub>2</sub> второго эквивалента L наблюдается их превращение в комплексы L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>. Установлено, что для получения комплексов с двумя лигандами целесообразно изменить порядок смешения реагентов и к раствору лиганда добавлять Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub>. Первоначально планировалось синтезировать, выделить и охарактеризовать оба типа комплексов палладия с этими лигандами. Однако, поскольку главная цель нашего исследования заключалась в разработке наиболее эффективных каталитических систем, позволяющих с высокой интенсивностью проводить процессы кросс-сочетания в воде и водно-спиртовых средах, на данном этапе соответствующие комплексы Pd(II) с азольными лигандами были получены и испытаны в виде их суспензий в метаноле.

Нами найдено, что при взаимодействии тетрахлорпалладата натрия с азольными лигандами при ультразвуковом облучении в метаноле при 20 °С образуются устойчивые суспензии (0.01 моль/л) комплексов хлорида палладия(II) состава LPdCl<sub>2</sub> или L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>. При смешении реагентов характерная тёмно-коричневая окраска Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> мгновенно переходит в светло-оранжевую, и реакционная смесь становится мутной вследствие образования соответствующих комплексов палладия в мелкодисперсном состоянии. По данным ТСХ уже через 5 мин в реакционных смесях полностью отсутствуют исходные лиганды. Следует отметить, что при использованной концентрации видимого расслоения суспензий не происходит в течение 2–3 ч. Без ультразвукового облучения наблюдалось выпадение осадков комплексов в течение 10–15 мин. Выделение комплексов для целей идентификации проводили путём центрифугирования суспензий (6000 об./мин, 10 мин), последующей промывки осадков водой и высушиванием на воздухе (70 °С, 2 ч). Синтезированные комплексы представляют собой мелкодисперсные светло-коричневые с оранжевым оттенком порошки. При нагревании все комплексы разлагаются без плавления с образованием чёрных продуктов: комплексы состава LPdCl<sub>2</sub> – при температуре 220–260 °С, комплексы L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> – при 310–340 °С.

Синтез комплексов *in situ* позволил значительно быстрее определить круг наиболее эффективных лигандов, пригодных для оптимизации и последующего получения на их основе гетерогенных катализаторов. Следует отметить, что все азольные комплексы палладия LPdCl<sub>2</sub> и L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> обладают крайне низкой растворимостью в органических растворителях и воде, возможно, вследствие их полимерного строения. Поэтому записать их спектры ЯМР в растворе или получить кристаллы для РСА не удалось. По этой причине при характеристике

комплексов мы были вынуждены ограничиться данными элементного анализа, ИК и твёрдофазной ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектроскопии. В табл. 1 представлены физико-химические характеристики синтезированных комплексов.

Полученные в виде устойчивых суспензий в метаноле азольные комплексы палладия  $\text{LPdCl}_2$  и  $\text{L}_2\text{PdCl}_2$  без выделения из реакционной смеси были испытаны в качестве катализаторов реакции Сузуки. Исходя из стоящих перед нами задач по адаптации новых катализаторов к водным средам и разработке основ экологически безопасных процессов, при выборе растворителей для реакции мы ориентировались на воду или водно-спиртовые среды.

Т а б л и ц а 1

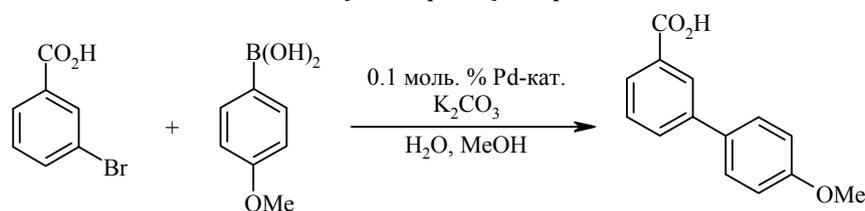
**Физико-химические характеристики и выходы комплексов палладия с азольными лигандами**

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %						Выход, %
		C	H	Cl	N	Pd	S	
<b>3b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd	<u>34.91</u>	<u>2.53</u>	<u>18.96</u>	<u>7.19</u>	<u>28.13</u>	–	98
		34.81	2.66	18.68	7.38	28.04		
<b>(3b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Pd	<u>45.28</u>	<u>3.54</u>	<u>12.31</u>	<u>9.48</u>	<u>18.16</u>	–	98
		45.42	3.47	12.19	9.63	18.29		
<b>3d</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> Pd	<u>40.68</u>	<u>2.34</u>	<u>17.29</u>	<u>6.82</u>	<u>25.36</u>	–	96
		40.46	2.43	17.06	6.74	25.61		
<b>(3d)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>28</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> Pd	<u>51.49</u>	<u>3.26</u>	<u>10.61</u>	<u>8.49</u>	<u>16.37</u>	–	99
		51.44	3.08	10.85	8.57	16.28		
<b>4b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OPd	<u>33.49</u>	<u>3.18</u>	<u>18.21</u>	<u>14.09</u>	<u>26.91</u>	–	95
		33.57	3.07	18.02	14.24	27.04		
<b>(4b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> Pd	<u>43.28</u>	<u>4.12</u>	<u>11.88</u>	<u>18.27</u>	<u>17.28</u>	–	96
		43.33	3.97	11.63	18.38	17.45		
<b>8b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>4</sub> OPd	<u>37.21</u>	<u>3.03</u>	<u>17.13</u>	<u>13.28</u>	<u>25.32</u>	–	93
		37.39	2.90	16.98	13.42	25.48		
<b>(8b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> Pd	<u>47.34</u>	<u>3.85</u>	<u>10.92</u>	<u>16.89</u>	<u>16.03</u>	–	97
		47.47	3.68	10.78	17.03	16.18		
<b>10a</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OPd	<u>30.29</u>	<u>1.92</u>	<u>18.23</u>	<u>17.74</u>	<u>27.08</u>	–	100
		30.76	1.81	18.16	17.93	27.25		
<b>(10a)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> Pd	<u>39.59</u>	<u>2.48</u>	<u>11.88</u>	<u>23.07</u>	<u>17.47</u>	–	98
		39.79	2.34	11.74	23.20	17.63		
<b>10b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>11</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>5</sub> OPd	<u>32.51</u>	<u>2.38</u>	<u>17.69</u>	<u>17.21</u>	<u>26.08</u>	–	99
		32.66	2.24	17.53	17.31	26.31		
<b>(10b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>10</sub> O <sub>2</sub> Pd	<u>41.67</u>	<u>2.99</u>	<u>11.39</u>	<u>22.02</u>	<u>16.72</u>	–	95
		41.82	2.87	11.22	22.17	16.84		
<b>5a</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub> PdS	<u>12.18</u>	<u>1.16</u>	<u>36.69</u>	<u>14.57</u>	<u>27.23</u>	<u>8.17</u>	92
		12.37	1.04	36.51	14.43	27.40	8.26	
<b>(5a)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>8</sub> PdS <sub>2</sub>	<u>15.95</u>	<u>1.42</u>	<u>35.56</u>	<u>18.54</u>	<u>17.94</u>	<u>10.59</u>	94
		16.03	1.35	35.48	18.69	17.75	10.70	
<b>9a</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl <sub>4</sub> N <sub>4</sub> PdS	<u>17.34</u>	<u>1.11</u>	<u>34.29</u>	<u>13.64</u>	<u>25.87</u>	<u>7.75</u>	96
		17.47	0.98	34.39	13.58	25.80	7.77	
<b>(9a)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>6</sub> N <sub>8</sub> PdS <sub>2</sub>	<u>22.31</u>	<u>1.36</u>	<u>32.72</u>	<u>17.41</u>	<u>16.31</u>	<u>9.89</u>	97
		22.26	1.25	32.85	17.31	16.44	9.90	
<b>14</b> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>3</sub> Pd	<u>9.63</u>	<u>1.29</u>	<u>28.84</u>	<u>17.13</u>	<u>43.11</u>	–	100
		9.75	1.23	28.78	17.05	43.19		
<b>(14)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>6</sub> Pd	<u>15.12</u>	<u>2.03</u>	<u>22.61</u>	<u>26.53</u>	<u>33.71</u>	–	96
		15.23	1.92	22.48	26.64	33.74		

В качестве модельной реакции Сузуки была выбрана реакция склонной к протодеборированию 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой. Испытания проводили в 50% водном метаноле при 20 и 75 °С или в воде при 100 °С в присутствии 0.1 моль. % комплексов палладия и карбоната калия в качестве основания. Все изученные реакции осуществляли на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. При внесении катализатора в реакционную смесь во всех случаях (за исключением комплекса **(14)**<sub>2</sub>·PdCl<sub>2</sub>) даже при комнатной температуре через 2–3 мин наблюдалось полное растворение суспензий с видимым изменением исходного цвета комплексов, и реакции осуществлялись в гомогенных, т. е. сопоставимых условиях. Результаты испытания каталитической активности некоторых комплексов представлены в табл. 2.

Т а б л и ц а 2

**Условия реакций 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой\* и выходы 4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты**



Опыт	Комплекс (Pd-кат.)	T**, °C	Время**, мин	Выход***, %
1	<b>3b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	15 (2)	100 (100)* <sup>4</sup>
2	<b>(3b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	20 (3)	100 (98)* <sup>4</sup>
3	<b>3d</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	15 (2)	100 (100)* <sup>4</sup>
4	<b>(3d)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	20 (4)	100 (97)* <sup>4</sup>
5	<b>4b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	240 (5)	91 (99)
6	<b>(4b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (100)	240 (30)	~5 (100)
7	<b>5a</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	20 (5)	следы (97)
8	<b>(5a)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (100)	20 (30)	следы (следы)
9	<b>8b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (100)	20 (5)	76 (98)
10	<b>(8b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (100)	20 (20)	60 (100)
11	<b>9a</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	20 (5)	следы (100)
12	<b>(9a)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	20 (5)	следы (98)
13	<b>10a</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	150 (5)	90 (98)
14	<b>(10a)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	150 (5)	71 (100)
15	<b>10b</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	150 (5)	93 (99)
16	<b>(10b)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	150 (5)	74 (100)
17	<b>14</b> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (75)	20 (5)	~10 (100)
18	<b>(14)</b> <sub>2</sub> ·PdCl <sub>2</sub>	20 (100)	240 (240)	0 (0)
19	Na <sub>2</sub> PdCl <sub>4</sub>	20	5 240	87* <sup>4</sup> 92* <sup>4</sup>
20	Na <sub>2</sub> PdCl <sub>4</sub>	(75)	(5)	92 (100)* <sup>4</sup>

\* 0.50 ммоль 3-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CO<sub>2</sub>H, 0.60 ммоль 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>B(OH)<sub>2</sub>, 1.25 ммоль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, по 2.5 мл H<sub>2</sub>O и MeOH или 5 мл H<sub>2</sub>O.

\*\* В скобках указаны данные при нагревании: при 75 °С в водном метаноле, при 100 °С в воде.

\*\*\* Выход по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H. В скобках указаны данные при нагревании.

\*<sup>4</sup> Наблюдалось образование 4,4'-диметокси-1,1'-бифенила в следовых количествах (1–3%).

Все полученные комплексы, за исключением комплексов  $(\mathbf{5a})_2 \cdot \text{PdCl}_2$  и  $(\mathbf{14})_2 \cdot \text{PdCl}_2$ , при повышенной температуре (75 или 100 °C) проявляют высокую каталитическую активность. Реакции завершаются за 2–30 мин с образованием целевого продукта кросс-сочетания 4'-метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновой кислоты с выходом 97–100%, и до окончания реакций ни в одном случае не происходит образования палладиевой черни. После окончания реакции наблюдалось осаждение весьма крупных агрегатов Pd, поэтому за ходом реакций легко следить визуально. Анализ реакционных смесей методом ТСХ в момент выделения черни всегда показывал отсутствие арилгалогенида. Сам раствор при этом оставался практически бесцветными, что косвенно свидетельствует о низком содержании коллоидного (наноразмерного) палладия в растворе и продуктах реакций. Палладиевая чернь легко отделяется от продуктов реакции простым фильтрованием или центрифугированием. Следует отметить, что количество палладия в конечных продуктах кросс-сочетания, особенно если они используются для получения лекарственных препаратов, не должно превышать 10 м. д. [27], а очистка целевых соединений от следовых количеств переходных металлов является сложной задачей.

Наибольшую каталитическую активность проявляют комплексы палладия с оксимными лигандами  $\mathbf{3b,d}$  (опыты 1–4). Их активность настолько высока, что реакции завершаются при комнатной температуре за 15–20 мин с количественным выходом. Комплексы с изоксазол-тетразольными лигандами  $\mathbf{10a,b}$  также проявляют высокую активность при комнатной температуре, и целевые продукты образуются за 2.5 ч с выходами 71–93% (опыты 13–16). Аналогичные результаты получены при катализе выделенными комплексами палладия с этими лигандами. Приемлемую каталитическую активность при комнатной температуре проявляют также комплексы палладия с амидразоновым (соединение  $\mathbf{4b}$ ) и 1,2,4-триазольным (соединение  $\mathbf{8b}$ ) лигандами (опыты 5, 6, 9, 10). Комплексы палладия с изотиазольными лигандами  $\mathbf{5a}$  и  $\mathbf{9a}$  в этих условиях совершенно инертны (опыты 7, 8, 11, 12), при этом комплекс  $(\mathbf{5a})_2 \cdot \text{PdCl}_2$  оказался неактивным даже при нагревании (опыт 8).

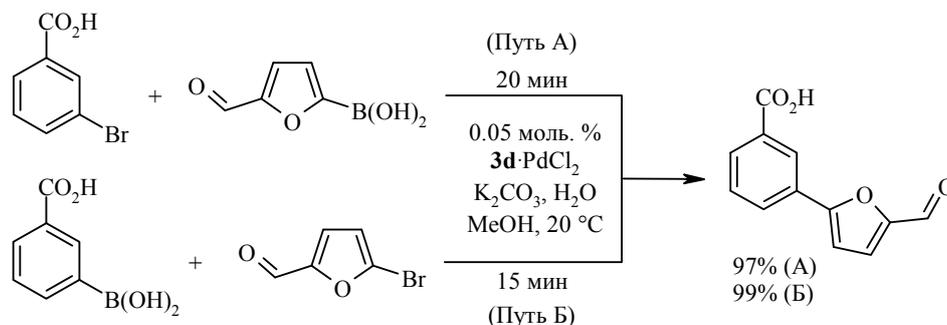
Из полученных данных следует, что комплексы палладия с одним лигандом ( $\text{LPdCl}_2$ ) значительно активнее, чем комплексы с двумя лигандами ( $\text{L}_2\text{PdCl}_2$ ). Следует также отметить, что при использовании наиболее активных катализаторов с лигандами  $\mathbf{3b,d}$  (опыты 1–4) в реакциях наблюдается образование небольшого количества продукта гомосочетания арилборной кислоты – 4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (1–3%). Поскольку реакции проводятся в отсутствие инертной атмосферы, возможно, что побочный продукт образуется в результате окисления исходной арилборной кислоты кислородом воздуха при катализе палладием [28], однако вклад этого процесса незначителен. Положительные результаты по испытанию активности новых комплексов в модельной реакции с участием проблемной арилборной кислоты позволили полностью отказаться от дальнейшей оптимизации каталитической системы.

Для качественной оценки взаимного влияния 1,2-изоксазольного (1,2-изотиазольного) и триазольного фрагментов в смешанных лигандах, как отмечалось выше, были получены комплексы палладия с 1,2,4-триазолом  $\mathbf{14} \cdot \text{PdCl}_2$  и  $(\mathbf{14})_2 \cdot \text{PdCl}_2$ . Оказалось, что комплекс  $(\mathbf{14})_2 \cdot \text{PdCl}_2$ , в отличие от комплексов с бигетероциклическими лигандами, совершенно инертен в катализе – за 4 ч при 100 °C в реакции не образуется даже следов продукта кросс-сочетания (ср. опыты 9–12 и 18). Комплекс с одним лигандом  $\mathbf{14} \cdot \text{PdCl}_2$  проявляет довольно высокую активность при нагревании (опыт 17).

Необходимо отметить, что в сравнительном эксперименте при катализе 0.1 моль. %  $\text{Na}_2\text{PdCl}_4$  сразу после добавления катализатора реакционная смесь окрашивается в тёмный цвет и через 5 мин наблюдается образование палладиевой черни. Выход продукта сочетания при этом составил 87% (опыт 19). После образования черни реакция практически затормозилась и за 4 ч выход достиг лишь 92%. При повышенной температуре продукт кросс-сочетания образуется с количественным выходом в течение 5 мин (опыт 20).

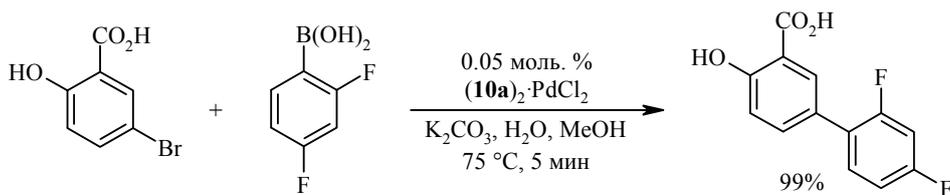
Высокая каталитическая эффективность комплексов палладия с азольными лигандами позволяет также в мягких условиях с высокой скоростью проводить реакцию Сузуки с участием гетероциклических субстратов. Так, при катализе 0.05 моль. % комплекса **3d**· $\text{PdCl}_2$  в водном метаноле из 5-формилфурил-2-борной кислоты и 3-бромбензойной кислоты (20 °С, 20 мин) или из 5-бромфуран-2-карбальдегида и 3-карбоксифенилборной кислоты (20 °С, 15 мин) с количественными выходами получается 3-(5-формил-2-фурил)бензойная кислота, которая используется в качестве ключевого интермедиата в разработках новых антибактериальных препаратов и лекарственных средств для лечения вирусного иммунодефицита человека, воспалительных, аутоиммунных и онкологических заболеваний [29–32] (схема 2).

Схема 2



Не менее интересны с практической точки зрения результаты, полученные в реакциях 5-бромсалициловой кислоты с арилборными кислотами. В реакции 2,4-дифторфенилборной кислоты с 5-бромсалициловой кислотой в водном метаноле (75 °С, 5 мин) при катализе 0.05 моль. % комплекса **(10a)**<sub>2</sub>· $\text{PdCl}_2$  с высоким выходом образуется 5-(2,4-дифторфенил)-2-гидроксibenзойная кислота (дифлунизал) – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство с анальгетическим и жаропонижающим эффектом [33]. Дифлунизал примерно в 20 раз эффективнее в тесте на гиперчувствительность и в 9 раз эффективнее при лечении адьювантного артрита, чем аспирин. Аналогичный процесс получения этого соединения описан в работе [34], где реакция проводилась в воде в строго инертной атмосфере при катализе комплексом палладия (2 моль. %) с фосфиновым лигандом *t*-Bu-Amphos и завершалась при комнатной температуре за 8 ч, давая целевой продукт с выходом 95% (схема 3).

Схема 3



Высокая каталитическая активность азольных комплексов палладия, количественные выходы и применение воды или водного метанола в качестве растворителей позволили максимально упростить процедуру выделения продуктов кросс-сочетания и сделать описанные выше процессы более экологически безопасными. Для получения аналитически чистых образцов реакционную смесь после завершения реакции фильтруют для освобождения от незначительного количества палладиевой черни и продукта гомосочетания, водный метанол отгоняют (регенерируемость растворителя 92–96%), затем прибавляют 10–15% водный спирт, нагревают практически до кипения и медленно подкисляют 10% HCl при перемешивании. В результате получается мелкокристаллический, хорошо фильтрующийся осадок соответствующей бифенилкарбоновой кислоты.

Таким образом, из изоксазол(изотиазол)карбонитрилов нами получен ряд замещённых изоксазолов и изотиазолов, содержащих фрагменты 1,2,4-триазола, тетразола и 1,3,4-оксадиазола. Разработанные на их основе новые палладиевые катализаторы позволяют проводить реакции Сузуки с высокими выходами целевых продуктов за очень короткий промежуток времени при использовании не более 0.05–0.10 моль. % палладия в водных или водно-спиртовых средах. Поскольку реакции протекают практически количественно, для выделения целевых продуктов нет необходимости в применении хроматографических методов. Ещё одной важной характеристикой разработанных каталитических систем является низкое содержание остаточного палладия в целевых продуктах (от 0.5 до 2.5 м. д. по данным атомно-абсорбционной спектроскопии).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet в таблетках с KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-500 (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{CDCl}_3$  (нитрилы **1c,d**, изоксазолилоксадиазол **12d**, изотиазолилоксадиазол **13a**), ацетоне- $\text{d}_6$  (амидразоны **4b–d**, **5a**, соединения **10a,b,d**, **11a,b**, **12a**,) и  $\text{DMCO-d}_6$  (соединения **6b–d**, **7a**, **8b–d**, **9a**, **10c**, **12c**). Химические сдвиги определены относительно остаточных сигналов растворителя (для  $\text{CDCl}_3$ :  $\delta_{\text{H}}$  7.26 м. д.,  $\delta_{\text{C}}$  77.2 м. д.; для ацетона- $\text{d}_6$ :  $\delta_{\text{H}}$  2.05 м. д.,  $\delta_{\text{C}}$  30.2 м. д.; для  $\text{DMCO-d}_6$ :  $\delta_{\text{H}}$  2.50 м. д.,  $\delta_{\text{C}}$  40.1 м. д.). Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  CP/MAS в твёрдом теле записаны на спектрометре Bruker Avance-II NMR 400 (100 МГц) (комплексы  $(\text{3b})_2\text{-PdCl}_2$  и  $(\text{10a})_2\text{-PdCl}_2$ ). Химические сдвиги определены относительно сигналов  $\text{CH}_2$ -групп адмантана ( $\delta_{\text{C}}$  37.8 м. д.). Масс-спектры записаны на приборе Hewlett Packard 5890/5972 в режиме ионизации ЭУ с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS 30 м  $\times$  0.25 мм, стационарная фаза (5% PhMe Silicone) 0.25 мкм, температура испарителя – 250 °С. Элементный анализ проведён на CHNS элементном анализаторе vario Micro cube. Содержание хлора определено классическим микроанализом по модифицированному методу Прегля [35]. Содержание палладия в комплексах и остаточного палладия в целевых продуктах реакции определено методом атомно-абсорбционной спектроскопии на спектрометре МГА-915. Температуры плавления полученных соединений определены на приборе Кофлера. ТСХ осуществлена на пластинах Silufol UV-254, элюент гексан– $\text{Et}_2\text{O}$ , 2:1 – 1:3. Реагенты и растворители фирм Aldrich и Merck использованы без дополнительной очистки.

**Синтез 5-арилизоксазол-3-карбонитрилов 1c,d** (общая методика). К раствору 20 ммоль оксима 5-(*n*-бифенил)- или 5-(1-нафтил)изоксазол-3-карбальдегида **3c,d** в 15 мл сухого пиридина добавляют при перемешивании 3 мл (30 ммоль)  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Смесь перемешивают при 105–110 °С в течение 4 ч, выливают в воду, подкисляют

НСI до pH 5, осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме и перекристаллизовывают из смеси гексан–CHCl<sub>3</sub>, 5:1.

**5-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]изоксазол-3-карбонитрил (1c).** Выход 91%, белые кристаллы, т. пл. 126–128 °С. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3145, 3057, 3032 (C–H), 2255 (C≡N), 1611, 1579, 1556, 1516, 1486, 1415 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.84 (1H, с, H-4); 7.43 (1H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.50 (2H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.64 (2H, д, *J* = 7.4, H Ph); 7.75 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.86 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 101.6 (C-4); 110.2 (CN); 126.7 (2C Ar); 127.2 (2C Ar); 128.1 (2C Ar); 128.5 (C Ar); 129.2 (2C Ar); 124.3, 139.6, 140.2, 144.6, 172.5 (5C четв.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 246 [M]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 77.92; H 4.15; N 11.36. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 78.04; H 4.09; N 11.38.

**5-(1-Нафтил)изоксазол-3-карбонитрил (1d).** Выход 88%, кристаллы телесного цвета, т. пл. 95–96 °С. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3160, 3109, 3053 (C–H), 2253 (C≡N), 1599, 1580, 1559, 1514, 1433, 1405 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.90 (1H, с, H-4); 7.56–7.64 (3H, м, H Ar); 7.79 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 7.95 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 8.03 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 8.15 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 105.5 (C-4); 110.2 (CN); 124.2 (C Ar); 125.2 (C Ar); 127.0 (C Ar); 128.2 (C Ar); 128.5 (C Ar); 129.1 (C Ar); 132.4 (C Ar); 122.8, 129.9, 133.8, 140.0, 172.8 (5C четв.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 220 [M]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 76.30; H 3.43; N 12.80. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 76.35; H 3.66; N 12.72.

**Синтез амидразонов 4b–d** (общая методика). К раствору 5 мл гидразингидрата в 25 мл EtOH добавляют 5 ммоль нитрила **1b–d** и перемешивают при 50 °С в течение 2 ч. Затем смесь выливают в воду, осадок (белый порошок) отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме.

**5-(4-Метилфенил)изоксазол-3-карбогидразонамид (4b).** Выход 95%, т. пл. 182–184 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3459, 3317, 3207, 3184 (NH), 3134, 3066, 3026 (=CH), 2912, 2854 (CH<sub>3</sub>), 1641, 1595, 1586, 1569, 1511, 1440 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.39 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 6.12 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.12 (1H, с, H-4); 7.35 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.80 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>); 98.9 (C-4); 126.9 (2C Ar); 131.0 (2C Ar); 125.8, 142.0, 161.3, 163.9, 171.3 (5C четв.). Найдено, %: C 61.23; H 6.01; N 26.04. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 61.10; H 5.59; N 25.91.

**5-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]изоксазол-3-карбогидразонамид (4c).** Выход 93%, т. пл. 212–214 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3401, 3349, 3331, 3207 (NH, NH<sub>2</sub>), 3126, 3055, 3033 (C–H), 1649, 1630, 1615, 1593, 1581, 1524, 1499, 1483, 1440, 1408 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.15 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.25 (1H, с, H-4); 7.41 (1H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.50 (2H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.75 (2H, д, *J* = 7.4, H Ph); 7.85 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 8.02 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 99.6 (C-4); 127.5 (2C Ar); 128.1 (2C Ar); 128.8 (2C Ar); 129.2 (C Ar); 130.2 (2C Ar); 127.4, 141.0, 144.1, 148.8, 161.4, 170.9 (6C четв.). Найдено, %: C 68.91; H 5.19; N 20.10. C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 69.05; H 5.07; N 20.13.

**5-(1-Нафтил)изоксазол-3-карбогидразонамид (4d).** Выход 94%, т. пл. 173–175 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3444, 3344, 3334, 3215 (NH, NH<sub>2</sub>), 3118, 3050 (C–H), 1652, 1627, 1605, 1584, 1566, 1511, 1499, 1483, 1443, 1390 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 6.24 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 7.20 (1H, с, H-4); 7.58–7.67 (3H, м, H Ar); 7.92 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 8.03 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 8.10 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar); 8.30 (1H, д, *J* = 8.1, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 103.4 (C-4); 125.9 (C Ar); 126.5 (C Ar); 127.8 (C Ar); 128.8 (C Ar); 129.1 (C Ar); 130.0 (C Ar); 132.3 (C Ar); 127.4, 131.4, 135.1, 148.8, 161.1, 171.2 (6C четв.). Найдено, %: C 66.42; H 5.01; N 22.22. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 66.66; H 4.79; N 22.21.

**4,5-Дихлоризотиазол-3-карбогидразонамид (5a).** К раствору 1.00 г (5.6 ммоль) 4,5-дихлоризотиазол-3-карбонитрила (**2a**) в 0.5 мл MeOH прикапывают 0.61 г (12.2 ммоль) гидразингидрата. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин, затем разбавляют MeOH, и осаждают продукт водой. Выход 80%, белый порошок, т. пл. 210–212 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3450, 3293, 3230, 3190, 3175 (NH), 1648, 1620, 1573, 1484, 1441 (C=C, C=N), 1347, 1268 (изотиазол), 897, 845 (C–Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 6.20 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 124.3; 150.2; 150.9; 158.9. Найдено, %: С 22.87; Н 2.16; Cl 33.75; N 26.65; S 15.35.  $\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 22.76; Н 1.91; Cl 33.59; N 26.54; S 15.19.

**Синтез амидов 6b–d, 7a** (общая методика). К суспензии 5.0 ммоль амидразона **4b–d** или **5a** в 50 мл абс.  $\text{Et}_2\text{O}$  добавляют в один приём 0.39 г (5.0 ммоль)  $\text{AcCl}$  и далее по каплям при перемешивании раствор 0.73 мл (5.2 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  в 5 мл абс.  $\text{Et}_2\text{O}$ . Смесь кипятят в течение 3 ч, осадок (белый порошок) отфильтровывают, промывают водой, эфиром и сушат в вакууме.

***N'*-Ацетил-5-(4-метилфенил)изоксазол-3-карбогидразонамид (6b)**. Выход 95%, т. пл. 260–261 °С (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3392, 3367, 3239 (NH), 3151, 3093, 3043 ( $=\text{CH}$ ), 2923, 2855 ( $\text{CH}_3$ ), 1661 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1621, 1605, 1566, 1517, 1494, 1449 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{N}-\text{H}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.36 (3H, с,  $\text{ArCH}_3$ ); 2.44 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 6.56 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.17 (1H, с, H-4); 7.32 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.84 (2H, д,  $J = 8.0$ , H Ar); 10.44 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.6 ( $\text{CH}_3$ ); 21.9 ( $\text{CH}_3$ ); 99.3 (C-4); 126.3 (2C Ar); 130.4 (2C Ar); 124.5, 141.1, 160.2, 166.8, 170.0 (5C четв.); 172.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 60.72; Н 5.67; N 21.73.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 60.46; Н 5.46; N 21.69.

***N'*-ацетил-5-[(1,1'-бифенил)-4-ил]изоксазол-3-карбогидразонамид (6c)**. Выход 97%, т. пл. 272–274 °С (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3396, 3359, 3288, 3234 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 3152, 3050, 3033, 2978, 2932 (C–H), 1657 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1618, 1602, 1567, 1523, 1499, 1484, 1446, 1409 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.36 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 6.42 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.16 (1H, с, H-4); 7.27 (1H, т,  $J = 7.4$ , H Ph); 7.35 (2H, т,  $J = 7.4$ , H Ph); 7.61 (2H, д,  $J = 7.4$ , H Ph); 7.71 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.91 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 9.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.8 ( $\text{CH}_3$ ); 100.1 (C-4); 127.0 (2C Ar); 127.4 (2C Ar); 128.0 (2C Ar); 128.7 (C Ar); 129.7 (2C Ar); 126.2, 139.6, 142.6, 160.3, 165.8, 169.8 (6C четв.); 172.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 67.35; Н 4.92; N 17.50.  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 67.49; Н 5.03; N 17.49.

***N'*-Ацетил-5-(1-нафтил)изоксазол-3-карбогидразонамид (6d)**. Выход 95%, т. пл. 213–215 °С (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3390, 3366, 3221 (NH,  $\text{NH}_2$ ), 3149, 3085, 3048, 2976, 2928 (C–H), 1664 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1618, 1603, 1566, 1512, 1502, 1446, 1391 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.18 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 6.63 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 7.17 (1H, с, H-4); 7.62–7.69 (3H, м, H Ar); 7.93 (1H, д,  $J = 7.3$ , H Ar); 8.07 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.14 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.22 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 10.06 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.8 ( $\text{CH}_3$ ); 102.9 (C-4); 125.0 (C Ar); 126.1 (C Ar); 127.3 (C Ar); 128.5 (C Ar); 128.7 (C Ar); 129.4 (C Ar); 131.8 (C Ar); 124.6, 130.1, 134.0, 160.0, 165.6, 170.1 (6C четв.); 172.4 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 65.14; Н 4.59; N 19.14.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 65.30; Н 4.79; N 19.04.

***N'*-Ацетил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбогидразонамид (7a)**. Выход 90%, т. пл. 277–279 °С (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3469, 3446, 3378, 3266, 3209, 3075 (NH), 1657 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1687, 1605, 1540, 1506 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ,  $\text{N}-\text{H}$ ), 1340, 1283, 1172 (изотиазол), 854, 702 (C–Cl). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.14 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ); 6.50 (2H, уш. с,  $\text{NH}_2$ ); 10.03 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); 122.5, 139.2, 149.3, 157.4 (4C четв.); 172.8 ( $\text{C}=\text{O}$ ). Найдено, %: С 28.63; Н 2.65; Cl 28.33; N 22.18; S 12.54.  $\text{C}_6\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{OS}$ . Вычислено, %: С 28.47; Н 2.39; Cl 28.01; N 22.14; S 12.67.

**Синтез триазолов 8b–d, 9a** (общая методика). Раствор 5 ммоль амида **6b–d** или **7a** в 20 мл ледяной  $\text{AcOH}$  кипятят в течение 4 ч, затем реакционную смесь выливают в 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и нейтрализуют раствором  $\text{KOH}$  до  $\text{pH} \sim 7$ . Осадок (белый порошок) отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме и перекристаллизовывают из ацетона.

**3-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5-(4-метилфенил)изоксазол (8b)**. Выход 95%, т. пл. 284–286 °С (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3150, 3057, 3031, 2923, 2854, 2748, 2590 (C–H, триазол), 1619, 1602, 1573, 1504, 1459, 1426 ( $\text{C}=\text{C}$ ,  $\text{C}=\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.35 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.44 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.34 (2H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 7.35 (1H, с, H-4); 7.83 (2H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 14.10 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.2 ( $\text{CH}_3$ ); 21.6 ( $\text{CH}_3$ ); 99.3 (C-4); 126.3 (2C Ar); 130.4 (2C Ar); 124.5, 141.1, 153.8, 154.7, 157.3, 170.3 (6C четв.). Найдено, %: С 65.12; Н 5.18; N 23.41.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено, %: С 64.99; Н 5.03; N 23.32.

**5-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]-3-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)изоксазол (8с).** Выход 92%, т. пл. 262–264 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3139, 3058, 3030, 2966, 2924, 2795, 2701, 2601 (C–H, триазол), 1615, 1598, 1580, 1555, 1514, 1484, 1451, 1408 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.46 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.40 (1H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.45 (1H, с, H-4); 7.48 (2H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.73 (2H, д, *J* = 7.4, H Ph); 7.83 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 8.03 (2H, д, *J* = 8.3, H Ar); 14.08 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.2 (CH<sub>3</sub>); 100.0 (C-4); 126.9 (2C Ar); 127.3 (2C Ar); 128.0 (2C Ar); 128.7 (C Ar); 129.6 (2C Ar); 126.1, 139.6, 142.6, 153.7, 154.8, 157.4, 169.8 (7C четв.). Найдено, %: C 71.77; H 4.52; N 18.48. C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 71.51; H 4.67; N 18.53.

**3-(3-Метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-5-(1-нафтил)изоксазол (8d).** Выход 98%, т. пл. 254–256 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3137, 3052, 3011, 2954, 2923, 2854, 2791, 2728, 2698, 2592 (C–H, триазол), 1614, 1595, 1572, 1563, 1506, 1477, 1450, 1421, 1409, 1390 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.48 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.35 (1H, с, H-4); 7.63–7.71 (3H, м, H Ar); 7.99 (1H, д, *J* = 7.3, H Ar); 8.08 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.15 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.30 (1H, д, *J* = 8.2, H Ar); 14.16 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.2 (CH<sub>3</sub>); 103.6 (C-4); 125.1 (C Ar); 126.1 (C Ar); 127.3 (C Ar); 128.5 (C Ar); 128.7 (C Ar); 129.4 (C Ar); 131.8 (C Ar); 124.6, 130.1, 134.0, 153.8, 154.9, 157.2, 170.3 (7C четв.). Найдено, %: C 69.37; H 4.55; N 20.33. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O. Вычислено, %: C 69.55; H 4.38; N 20.28.

**3-(3-Метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)-4,5-дихлоризотиазол (9a).** Выход 85%, т. пл. 258–259 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3130, 3003, 2921, 2851, 2776, 2710, 2562 (NH, триазол), 1564, 1543, 1471 (C=C, C=N), 1409, 1345, 1260 (изотиазол), 929, 829 (C–Cl). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.43 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 14.86 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 12.4 (CH<sub>3</sub>); 122.9, 149.2, 154.9, 155.7, 156.4 (5C четв.). Найдено, %: C 30.46; H 1.78; Cl 30.30; N 23.79; S 13.69. C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 30.65; H 1.71; Cl 30.16; N 23.83; S 13.64.

**Синтез 3-(1*H*-тетразол-5-ил)изоксазолов(изотиазолов) 10a–d, 11a,b** (общая методика). К смеси 5.0 ммоль изоксазол(изотиазол)-3-карбонитрила **1a–d, 2a,b**, 19 мл MeOH и 1 мл H<sub>2</sub>O добавляют 0.49 г (7.5 ммоль) NaN<sub>3</sub> и 0.40 г (7.5 ммоль) NH<sub>4</sub>Cl. Смесь перемешивают при 50 °С в течение 4 ч, выливают в H<sub>2</sub>O, добавляют HCl до pH 3, осадок (белый порошок) отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O, сушат в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и перекристаллизовывают из смеси CHCl<sub>3</sub>–гексан, 6:1.

**3-(1*H*-Тетразол-5-ил)-5-фенилизоксазол (10a).** Выход 92%, т. пл. 213–215 °С. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3118, 2961, 2940, 2815, 2785, 2762, 2726, 2612, 2520 (C–H, тетразол), 1608, 1590, 1568, 1498, 1463, 1388, 1312, 1287, 1170, 1084, 1049, 1000, 956, 949, 935, 833, 772, 752, 696, 688. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.42 (1H, уш. с, NH); 7.52 (1H, с, H-4); 7.57–7.61 (3H, м, H Ph); 8.01 (2H, д, *J* = 8.0, H Ph). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 101.0 (C-4); 127.9 (2C Ar); 131.2 (2C Ar); 132.9 (C Ar); 128.4, 151.0, 154.0, 173.5 (4C четв.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 170 [M–HN<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 56.31; H 3.61; N 32.83. C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: C 56.34; H 3.31; N 32.85.

**5-(4-Метилфенил)-3-(1*H*-тетразол-5-ил)изоксазол (10b).** Выход 97%, т. пл. 210–212 °С. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3100, 3029, 2955, 2886, 2832, 2760, 2736, 2676, 2532 (C–H, тетразол), 1618, 1610, 1582, 1565, 1509, 1465, 1414, 1384, 1307, 1285, 1186, 1164, 1083, 1051, 956, 945, 845, 816, 749, 678. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.41 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.34 (1H, уш. с, NH); 7.39 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar); 7.42 (1H, с, H-4); 7.88 (2H, д, *J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 21.8 (CH<sub>3</sub>); 99.7 (C-4); 127.2 (2C Ar); 131.1 (2C Ar); 125.1, 127.1, 142.7, 153.2, 173.0 (5C четв.). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 184 [M–HN<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 57.92; H 3.79; N 30.80. C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, %: C 58.15; H 3.99; N 30.82.

**5-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]-3-(1*H*-тетразол-5-ил)изоксазол (10с).** Выход 90%, т. пл. 213–215 °С (с разл.). ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3146, 3080, 2958, 2853, 2818, 2733, 2676, 2524 (C–H, тетразол), 1611, 1579, 1555, 1515, 1486, 1456, 1409, 1386 (C=C, C=N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 7.38 (1H, уш. с, NH); 7.41 (1H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.49 (2H, т, *J* = 7.4, H Ph); 7.74 (2H, д, *J* = 7.4, H Ph); 7.75 (1H, с, H-4); 7.86 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar); 8.08 (2H, д, *J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 100.4 (C-4); 127.1 (2C Ar); 127.4

(2C Ar); 128.1 (2C Ar); 128.8 (C Ar); 129.7 (2C Ar); 125.5, 139.45, 143.1, 149.4, 152.7, 171.3 (6C четв.). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 246  $[\text{M}-\text{HN}_3]^+$  (100). Найдено, %: C 66.30; H 3.57; N 24.19.  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 66.43; H 3.83; N 24.21.

**5-(1-Нафтил)-3-(1H-тетразол-5-ил)изоксазол (10d)**. Выход 83%, т. пл. 171–174 °C. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3181, 3063, 3046, 3018, 2959, 2819, 2737, 2677, 2516 (C–H, тетразол), 1621, 1580, 1556, 1512, 1473, 1462, 1384 (C=C, C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.41 (1H, уш. с, NH); 7.51 (1H, с, H-4); 7.64 (1H, т,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.62–7.70 (2H, м, H Ar); 8.00 (1H, д,  $J = 7.3$ , H Ar); 8.06 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.15 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.36 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 104.2 (C-4); 125.9 (C Ar); 126.6 (C Ar); 127.9 (C Ar); 129.1 (C Ar); 129.5 (C Ar); 130.1 (C Ar); 132.9 (C Ar); 125.2, 131.3, 135.2, 150.5, 153.2, 172.9 (6C четв.). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 220  $[\text{M}-\text{HN}_3]^+$  (100). Найдено, %: C 63.66; H 3.56; N 26.60.  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ . Вычислено, %: C 63.87; H 3.45; N 26.60.

**3-(1H-Тетразол-5-ил)-4,5-дихлоризотиазол (11a)**. Выход 91%, т. пл. 167–169 °C. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3023, 2937, 2913, 2789, 2756, 2659, 2644, 2506 (тетразол), 1578, 1487, 1440, 1422, 1345, 1277, 1113, 1095, 1043, 929, 892, 846, 769, 533. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.18 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 123.6; 150.8; 151.6; 152.0. Найдено, %: C 21.57; H 0.78; Cl 31.69; N 31.49; S 14.32.  $\text{C}_4\text{HCl}_2\text{N}_5\text{S}$ . Вычислено, %: C 21.64; H 0.45; Cl 31.93; N 31.54; S 14.44.

**3-(1H-Тетразол-5-ил)-5-фенилсульфанил-4-хлоризотиазол (11b)**. Выход 93%, т. пл. 173–175 °C. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3063, 3025, 2954, 2924, 2886, 2779, 2741, 2654, 2554 (C–H, тетразол), 2507, 1592, 1474, 1440, 1401, 1349, 1275, 1114, 1088, 1036, 928, 829, 749, 690. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 4.28 (1H, уш. с, NH); 7.56–7.61 (3H, м, H Ph); 7.74–7.78 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 131.8 (3C Ar); 134.8 (2C Ar); 130.6, 132.0, 152.0, 152.2, 163.4 (5C четв.). Найдено, %: C 40.82; H 2.15; Cl 11.89; N 23.60; S 21.58.  $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_5\text{S}_2$ . Вычислено, %: C 40.61; H 2.04; Cl 11.99; N 23.68; S 21.68.

**Синтез изоксазол-1,3,4-оксадиазолов 12a,c,d, 13a** (общая методика). К 2 ммоль 3-(тетразол-5-ил)изоксазола(изотиазола) **10a,c,d, 11a**, суспендированного в 15 мл PhMe, приливают 0.43 мл (6 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты и перемешивают при кипении в течение 4 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, продукт перекристаллизовывают из ацетона, получают белые мелкокристаллические порошки.

**5-(5-Фенилизоксазол-3-ил)-2-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол (12a)**. Выход 75%, т. пл. 167–168 °C. ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3131, 3120, 3066, 3026, 2971, 2924, 2854 (C–H), 1615, 1605, 1586, 1565, 1495, 1488, 1470, 1458, 1447, 1425 (C=C, C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 5.09 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 7.45 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.50–7.65 (3H, м, H Ph); 7.93–8.03 (2H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 34.2 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 100.4 (C-4 изоксазол); 127.4 (2C Ar); 130.6 (2C Ar); 132.4 (C Ar); 127.8, 152.2, 159.6, 165.3, 173.4 (5C четв.). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 261  $[\text{M}]^+$  (100). Найдено, %: C 55.23; H 3.21; Cl 13.50; N 16.11.  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 55.08; H 3.08; Cl 13.55; N 16.06.

**2-{5-[(1,1'-Бифенил)-4-ил]изоксазол-3-ил}-5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол (12c)**. Выход 86%, т. пл. 207–209 °C (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3126, 3059, 3026, 2967, 2925, 2854 (C–H), 1610, 1578, 1562, 1519, 1487, 1469, 1453, 1427, 1409 (C=C, C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 5.22 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 7.40 (1H, т,  $J = 7.4$ , H Ph); 7.48 (2H, т,  $J = 7.4$ , H Ph); 7.73 (2H, д,  $J = 7.4$ , H Ph); 7.83 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar); 7.86 (1H, с, H-4 изоксазол); 8.07 (2H, д,  $J = 8.2$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 33.6 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 100.3 (C-4 изоксазол); 127.2 (2C Ar); 127.4 (2C Ar); 128.0 (2C Ar); 128.8 (C Ar); 129.6 (2C Ar); 125.2, 139.4, 143.2, 151.1, 158.2, 164.5, 171.7 (7C четв.). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 337  $[\text{M}]^+$  (100). Найдено, %: C 64.20; H 3.25; Cl 10.59; N 12.38.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 64.01; H 3.58; Cl 10.50; N 12.44.

**5-[5-(1-Нафтил)изоксазол-3-ил]-2-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол (12d)**. Выход 86%, т. пл. 103–105 °C (с разл.). ИК спектр,  $\text{cm}^{-1}$ : 3128, 3084, 3049, 2975, 2924, 2854 (C–H), 1613, 1571, 1553, 1510, 1472, 1457, 1423, 1390 (C=C, C=N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 4.85 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ); 7.26 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.58 (2H, т,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.62 (1H, т,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.87 (1H, д,  $J = 7.3$ , H Ar); 7.94 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.02 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.28 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 32.8

(CH<sub>2</sub>Cl); 120.7 (C-4 изоксазол); 124.6 (C Ar); 125.3 (C Ar); 126.9 (C Ar); 128.0 (C Ar); 128.3 (C Ar); 129.0 (C Ar); 132.0 (C Ar); 123.7, 130.2, 133.9, 150.3, 158.7, 163.6, 172.4 (7C четв.). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 311 [M]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 61.55; H 3.05; Cl 11.40; N 13.41. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 61.65; H 3.23; Cl 11.37; N 13.48.

**5-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-2-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол (13a).** Выход 94%, т. пл. 113–114 °С. ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3022, 2970, 2926, 1575, 1562, 1475, 1435, 1396, 1348, 1263, 1201, 1153, 1082, 1030, 990, 970, 929, 840, 779, 760, 744, 664, 648, 531. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 4.82 (2H, с, CH<sub>2</sub>Cl). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 32.7 (CH<sub>2</sub>Cl); 124.8, 148.9, 151.5, 159.6, 163.1 (5C четв.). Найдено, %: C 26.71; H 0.71; Cl 39.22; N 15.60; S 11.78. C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, %: C 26.64; H 0.75; Cl 39.32; N 15.53; S 11.85.

**Синтез азольных комплексов палладия LPdCl<sub>2</sub> и L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (общая методика).** Для получения комплексов с одним лигандом (LPdCl<sub>2</sub>) к 2 мл (0.2 ммоль) 0.1 моль/л раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> в MeOH при 20 °С при перемешивании и ультразвуковом облучении добавляют по каплям раствор 0.2 ммоль азольного лиганда в 18 мл MeOH. При смешении реагентов характерная тёмно-коричневая окраска раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> быстро исчезает, и образуется устойчивая суспензия оранжевого цвета. Анализ реакционной смеси через 5 мин методом ТСХ (элюент гексан–Et<sub>2</sub>O, 2:1–1:3) показывает отсутствие исходного лиганда. Половину полученной суспензии (10 мл) центрифугируют (6000 об./мин, 10 мин) и после декантации растворителя и промывки остатка водой (3 × 2 мл) получают комплексы состава LPdCl<sub>2</sub> в виде порошка.

Для получения комплексов с двумя лигандами (L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>) к раствору 0.4 ммоль азольного лиганда в 18 мл MeOH при 20 °С при перемешивании и ультразвуковом облучении добавляют по каплям 2 мл (0.2 ммоль) 0.1 моль/л раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> в MeOH. При контакте с раствором лиганда тёмно-коричневая окраска раствора Na<sub>2</sub>PdCl<sub>4</sub> мгновенно исчезает и образуется устойчивая суспензия. Анализ реакционной смеси через 5 мин методом ТСХ (элюент гексан–Et<sub>2</sub>O, 2:1–1:3) показывает отсутствие исходного лиганда. Половину полученной суспензии (10 мл) центрифугируют (6000 об./мин, 10 мин) и после декантации растворителя и промывки остатка водой (3 × 2 мл) получают комплексы состава L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> в виде порошка.

**Комплекс 3b·PdCl<sub>2</sub>.** ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3130, 3065, 2922, 1612, 1587, 1562, 1505, 1458, 1445, 1375, 1292, 1251, 1185, 1114, 1037, 1018, 982, 946, 822, 808, 798. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C CP/MAS в твёрдой фазе, δ, м. д.: 22.4; 101.6; 122.5; 127.9; 129.9; 133.7; 143.1; 163.1; 173.5.

**Комплекс (10a)<sub>2</sub>·PdCl<sub>2</sub>.** ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3440, 3095, 3064, 2957, 2923, 2854, 1600, 1555, 1467, 1448, 1395, 1360, 1251, 1187, 1163, 1039, 971, 941, 770, 686. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C CP/MAS в твёрдой фазе, δ, м. д.: 98.0; 122.9; 128.8; 129.9; 133.6; 136.3; 153.4; 175.8.

**Комплекс (10b)<sub>2</sub>·PdCl<sub>2</sub>.** ИК спектр, см<sup>-1</sup>: 3425, 3127, 3029, 2921, 2855, 1613, 1560, 1504, 1456, 1411, 1385, 1356, 1332, 1313, 1289, 1186, 1103, 1041, 1019, 957, 802, 754, 501.

**Реакция Сузуки при катализе азольными комплексами палладия LPdCl<sub>2</sub> и L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (общая методика).** К раствору или смеси 1.2 ммоль арилборной кислоты, 1.0 ммоль арилбромида и 0.35 г (2.5 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 10 мл растворителя (50% водный метанол или вода) добавляют 0.1 мл 0.01 моль/л суспензии соответствующего комплекса LPdCl<sub>2</sub> или L<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> (0.1 моль. % Pd) в MeOH. Реакционную смесь интенсивно перемешивают при определённой температуре до полной конверсии (табл. 2, схемы 2 и 3). Протекание реакции контролируют методом ТСХ (элюент гексан–Et<sub>2</sub>O, 3:1). Методика выделения целевых соединений описана выше.

**4'-Метокси[1,1'-бифенил]-3-карбоновая кислота.** Белый кристаллический порошок, т. пл. 203–204 °С (т. пл. 202–203 °С [36]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д. ( $J$ , Гц): 3.83 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 7.05 (2H, д. д,  $J = 6.8, J = 2.1$ , H-3',5'); 7.56 (1H, т,  $J = 7.7$ , H Ar); 7.66 (2H, д. д,  $J = 6.8, J = 2.1$ , H-2',6'); 7.84–7.93 (2H, м, H Ar); 8.11 (1H, д. д,  $J = 7.8, J = 2.0$ , H-4); 13.12 (1H, уш. с, COOH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 54.3 (OCH<sub>3</sub>); 114.0; 127.2; 127.4; 127.6; 128.5; 130.6; 131.0; 132.4; 141.0; 159.7; 168.5 (COOH). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 228 [M]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: C 73.59; H 5.39. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 73.67; H 5.30.

**3-(5-Формилфуран-2-ил)бензойная кислота.** Светло-серые кристаллы, т. пл. 266–267 °С (т. пл. 266–267 °С [37]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 7.41 (1H, д, J = 3.7, H-4 Fur); 7.62–7.68 (2H, м, H-5, H-3 Fur); 7.99 (1H, д, J = 7.9, H-4); 8.12 (1H, д, J = 8.0, H-6); 8.37 (1H, с, H-2); 9.63 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д.: 108.3 (C-4 Fur); 109.7 (C-3 Fur); 125.4; 129.1; 129.3; 129.8; 130.3; 131.9; 152.0 (C-2 Fur); 157.2 (C-5 Fur); 166.9 (COOH); 178.3 (CHO). Найдено, %: С 66.58; Н 3.81. С<sub>12</sub>Н<sub>8</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.67; Н 3.73.

**2-Гидрокси-5-(2,4-дифторфенил)бензойная кислота.** Белый кристаллический порошок, т. пл. 212–213 °С (т. пл. 210–211 °С [33]). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 7.06 (1H, д, J = 8.8, H-3); 7.16 (1H, д. д. д, J = 2.2, J = 8.1, J = 8.1, H-4); 7.33 (1H, д. д. д, J = 2.2, J = 9.9, J = 9.9, H-5'); 7.56 (1H, д. д, J = 8.8, J = 15.4, H-6'); 7.66 (1H, д, J = 8.1, H-3'); 7.91 (1H, с, H-6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО-d<sub>6</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 105.1 (д. д, J<sub>C-F</sub> = 27.1, J<sub>C-F</sub> = 25.8, C-3'); 112.1 (д. д, J<sub>C-F</sub> = 20.8, J<sub>C-F</sub> = 2.8, C-5'); 113.2 (C-1); 117.6 (C-5); 123.7 (д. д, J<sub>C-F</sub> = 12.5, J<sub>C-F</sub> = 4.2, C-1'); 125.1 (C-3); 130.3 (д, J<sub>C-F</sub> = 2.8, C-4); 131.5 (д. д, J<sub>C-F</sub> = 9.7, J<sub>C-F</sub> = 4.2, C-6'); 135.8 (д, J<sub>C-F</sub> = 2.8, C-6); 158.9 (д. д, J<sub>C-F</sub> = 226.1, 12.5, C-2'); 160.7 (C-2); 161.8 (д. д, J<sub>C-F</sub> = 224.7, J<sub>C-F</sub> = 12.5, C-4'); 171.6 (COOH). Найдено, %: С 62.32; Н 3.29; F 15.04. С<sub>13</sub>Н<sub>8</sub>F<sub>2</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 62.41; Н 3.22; F 15.19.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты 12-08-90025-Бел\_а, 11-08-00353-а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х12Р-024).*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. J. Talley, D. L. Brown, J. S. Carter, M. J. Graneto, C. M. Koboldt, J. L. Masferrer, W. E. Perkins, R. S. Rogers, A. F. Shaffer, Y. Y. Zhang, B. S. Zweifel, K. Seibert, *J. Med. Chem.*, **43**, 775 (2000).
2. T. S. Gardner, E. Wenis, J. Lee, *J. Med. Chem.*, **2**, 133 (1960).
3. P. Pinto, M. Dougados, *Acta Reumatológica Portuguesa*, **31**, 215 (2006).
4. M. Shailaja, A. Manjula, B. Vittal Rao, *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **50B**, 214 (2011).
5. J. S. Beebe, J. P. Jani, E. Knauth, P. Goodwin, C. Higdon, A. M. Rossi, E. Emerson, M. Finkelstein, E. Floyd, S. Harriman, J. Atherton, S. Hillerman, C. Soderstrom, K. Kou, T. Gant, M. C. Noe, B. Foster, F. Rastinejad, M. A. Marx, T. Schaeffer, P. M. Whalen, W. G. Roberts, *Cancer Res.*, **63**, 7301 (2003).
6. V. A. Kulchitsky, V. I. Potkin, Yu. S. Zubenko, A. N. Chernov, M. V. Talabaev, Yu. E. Demidchik, S. K. Petkevich, V. V. Kazbanov, T. A. Gurinovich, M. O. Roeva, D. G. Grigoriev, A. V. Kletskov, V. N. Kalunov, *Med. Chem.*, **8**, 22 (2012).
7. V. Potkin, Y. Zubenko, A. Bykhovetz, R. Zolotar, V. Goncharuk, *Nat. Prod. Commun.*, **4**, 1205, (2009).
8. В. И. Поткин, Н. А. Бумагин, В. М. Зеленковский, С. К. Петкевич, Ю. С. Зубенко, М. В. Ливанцов, Д. С. Белов, *Докл. НАН Беларуси*, **5**, 52 (2011).
9. V. I. Potkin, N. A. Bumagin, S. K. Petkevich, A. S. Lyakhov, D. A. Rudakov, M. V. Livantsov, N. E. Golantsov, *Synthesis*, **44**, 151 (2012).
10. S. V. Voitekhovich, T. V. Serebryanskaya, A. S. Lyakhov, P. N. Gaponik, O. A. Ivashkevich, *Polyhedron*, **28**, 3614 (2009).
11. П. Н. Гапоник, С. В. Войтехович, О. А. Ивашкевич, *Успехи химии*, **75**, 569 (2006).
12. S. Komeda, M. Lutz, A. L. Spek, Y. Yamanaka, T. Sato, M. Chikuma, J. Reedijk, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4738 (2002).
13. V. Padmavathi, G. Sudhakar Reddy, A. Padmaja, P. Kondaiah, Ali-Shazia, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 2106 (2009).

14. N. B. Patel, A. C. Purohit, D. P. Rajani, R. Moo-Puc, G. Rivera, *Eur. J. Med. Chem.*, **62**, 677 (2013).
15. В. И. Поткин, Р. А. Гаджилы, Е. А. Дикусар, С. К. Петкевич, Н. А. Жуковская, А. Г. Алиев, Ш. Ф. Нагиева, *Журн. орган. химии*, **48**, 132 (2012).
16. В. И. Поткин, Ю. С. Зубенко, Н. И. Нечай, А. И. Быховец, П. В. Курман, *Журн. орган. химии*, **44**, 1048 (2008).
17. Е. Н. Зильберман, *Реакции нитрилов*, Химия, Москва, 1972, с. 169.
18. G. Rousselet, P. Capdevielle, M. Maumy, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 6395 (1993).
19. D. G. Neilson, R. Roger, J. W. M. Heatlie, L. R. Newlands, *Chem. Rev.*, **70**, 151 (1970).
20. В. Я. Гринштейн, А. А. Страздинь, А. К. Гринвалде, *ХТС*, 248 (1970). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **6**, 231 (1970).]
21. В. В. Вишняков, П. П. Пурьгин, И. А. Потапова, С. В. Паньков, *Вестн. СамГУ. Естественнонаучная серия*, **34**, 132 (2004).
22. Н. А. Бумагин, И. О. Калиновский, А. Б. Пономарев, И. П. Белецкая, *Докл. АН СССР*, **265**, 1138 (1982).
23. Н. А. Бумагин, И. Г. Бумагина, И. П. Белецкая, *Докл. АН СССР*, **274**, 818 (1984).
24. N. A. Bumagin, A. V. Ponomarev, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.*, **291**, 129 (1985).
25. N. A. Bumagin, Y. V. Gulevich, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.*, **285**, 415 (1985).
26. N. A. Bumagin, D. A. Tsarev, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8155 (1998).
27. European Medicines Agency, Guideline on the Specification Limits for Residues of Metals Catalysts, January 2007, p. 6: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003587.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003587.pdf)
28. Z. Zhou, Q. Hu, Z. Du, J. Xue, S. Zhang, Y. Xie, *Synth. React. Inorg., Met.-Org., Nano-Met. Chem.*, **42**, 940 (2012).
29. V. Pomel, J. Klicic, D. Covini, D. D. Church, J. P. Shaw, K. Roulin, F. Burgat-Charvillon, D. Valognes, M. Camps, C. Chabert, C. Gillieron, B. Françon, D. Perrin, D. Leroy, D. Gretener, A. Nichols, P. A. Vitte, S. Carboni, C. Rommel, M. K. Schwarz, T. Rückle, *J. Med. Chem.*, **49**, 3857 (2006).
30. P. Villain-Guillot, M. Gualtieri, L. Bastide, F. Roquet, J. Martinez, M. Amblard, M. Pugniere, J.-P. Leonetti, *J. Med. Chem.*, **50**, 4195 (2007).
31. A. R. Katritzky, S. R. Tala, H. Lu, A. V. Vakulenko, Q.-Y. Chen, J. Sivapackiam, K. Pandya, S. Jiang, A. K. Debnath, *J. Med. Chem.*, **52**, 7631 (2009).
32. B. E. Sleebs, W. J. A. Kersten, S. Kulasegaram, G. Nikolakopoulos, E. Hatzis, R. M. Moss, J. P. Parisot, H. Yang, P. E. Czabotar, W. Douglas Fairlie, E. F. Lee, J. M. Adams, L. Chen, M. F. van Delft, K. N. Lowes, A. Wei, D. C. S. Huang, P. M. Colman, I. P. Street, J. B. Baell, K. Watson, G. Lessene, *J. Med. Chem.*, **56**, 5514 (2013).
33. J. Hannah, W. V. Ruyle, H. Jones, A. R. Matzuk, K. W. Kelly, B. E. Witzel, W. J. Holtz, R. A. Houser, T. Y. Shen, *J. Med. Chem.*, **21**, 1093 (1978).
34. R. B. De Vasher, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **69**, 7919 (2004).
35. Al Steyermark, *Quantitative Organic Microanalysis*, Academic Press, New York, London, 1961.
36. W. G. Dauben, M. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 4969 (1953).
37. D. N. Korolev, N. A. Bumagin, *Tetrahedron Lett.*, **46**, 5751 (2005).

<sup>1</sup> Московский государственный университет  
им. М. В. Ломоносова,  
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия  
e-mail: bna51@mail.ru

Поступило 15.09.2013

<sup>2</sup> Институт физико-органической химии НАН Беларуси,  
ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь  
e-mail: potkin@ifoch.bas-net.by