

УДК 547.786.1+547.788+641.183

Н. А. БУМАГИН¹, А. В. КЛЕЦКОВ², С. К. ПЕТКЕВИЧ²,
В. М. ЗЕЛЕНКОВСКИЙ², член-корреспондент В. И. ПОТКИН²

СИНТЕЗ И КАТАЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ КОМПЛЕКСОВ ПАЛЛАДИЯ(II) С ЗАМЕЩЕННЫМИ ИЗОКСАЗОЛЬНЫМИ И ИЗОТИАЗОЛЬНЫМИ ЛИГАНДАМИ

¹МГУ им. М. В. Ломоносова, Химический факультет, Москва²Институт физико-органической химии НАН Беларуси, Минск

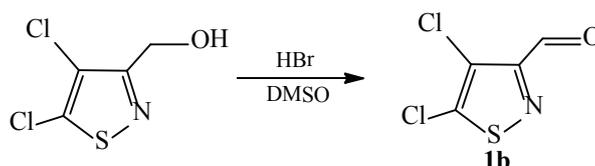
Поступило 19.01.2015

Каталитические методы находят широкое использование в органическом синтезе и постоянно совершенствуются. Катализаторы на основе палладия относятся к наиболее известным и востребованным, что подтверждается все возрастающим числом публикаций по их использованию в практике тонкого органического синтеза [1–4]. Особый интерес вызывают комплексы палладия, являющиеся эффективными катализаторами реакций кросс-сочетания, отмеченные Нобелевской премией по химии 2010 года. Основная часть исследований в этой области посвящена развитию синтетических аспектов каталитических реакций и существенно меньше – разработке новых эффективных каталитических систем [5–8]. В то же время лигандное окружение атома палладия в комплексе, функциональность лигандов и структура координационной сферы имеет ключевое значение для эффективности катализатора. К настоящему времени были использованы различные типы лигандов в палладиевых комплексных катализаторах, однако производные 1,2-азолов в этом ряду представлены мало, а изотиазольные лиганды помимо наших работ, вообще не использовались.

Ранее нами было показано, что комплексы палладия(II) с функционализированными изотиазолами и изоксазолами являются эффективными катализаторами реакций кросс-сочетания [9–11]. Имобилизация их на различные носители открывает путь к каталитическим системам многократного использования [12]. В связи с этим представляются актуальными исследования по разработке каталитических систем на основе модифицированных изоксазолами и изотиазолами полимерных матриц как носителей, содержащих собственные функциональные группы, что может привести к созданию различных по природе координационных центров в составе композитного носителя и позволит осуществить нанесение металла в виде нано- и субнаноразмерных частиц.

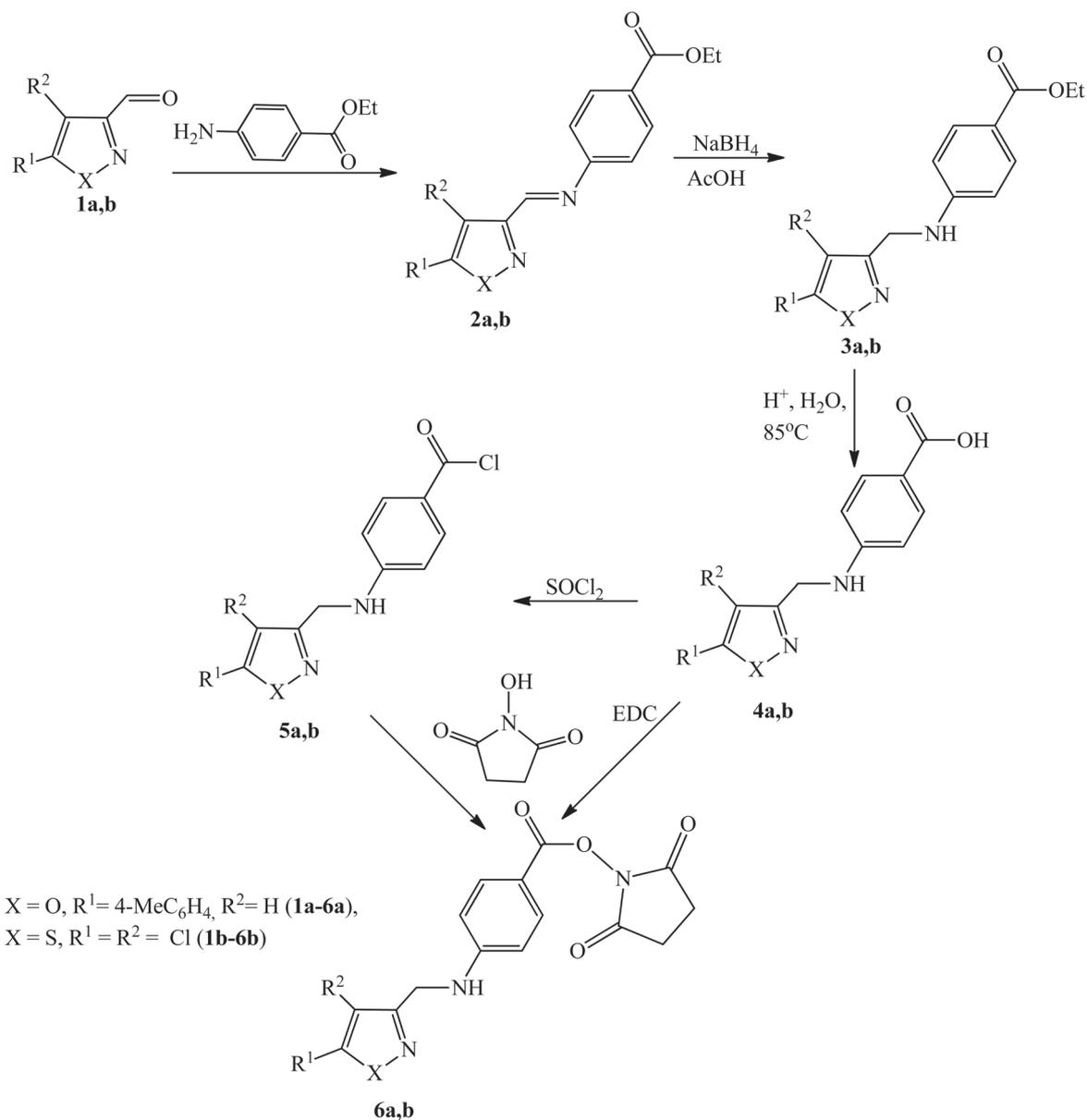
Для формирования необходимой функциональности 1,2-азолов нами был выбран подход, заключающийся в синтезе их активированных сложных эфиров, которые, наряду с их предшественниками – хлорангидридами, могут быть использованы для химического модифицирования полимеров, содержащих соответствующие заместители.

В качестве исходных соединений были выбраны доступные 5-(*n*-толил)изоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегиды **1a**, **1b**, легко получаемые путем последовательных превращений трихлорэтилена. Синтез изоксазолилкарбальдегида **1a** описан нами ранее [13]. Изотиазолилкарбальдегид **1b** получали окислением (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола, полученного по методике [13], действием HBr в ДМСО.



Маршрут синтеза целевых активированных сложных эфиров азольного ряда включал 5 стадий:

- 1) конденсация альдегидов **1a,b** с анестезином и получение соответствующих азометинов **2a,b**;
- 2) восстановление иминного фрагмента азометинов действием боргидрида натрия в бензоле в присутствии AcOH и синтез аминоэфиров **3a,b**;
- 3) гидролиз сложноэфирной группы остатка анестезина и получение карбоксилатных производных **4a,b**;
- 4) синтез хлорангидридов **5a,b** действием SOCl_2 на кислоты **4a,b**;
- 5) получение целевых активированных сложных эфиров **6a,b** ацилированием N-гидроксисукцинимидом (NHS) хлорангидридами **5a,b** или по реакции этерификации NHS с карбоксисодержащими производными **4a,b** в присутствии гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимидом (EDC).



Нами выявлены важные препаративные отличия в синтезе изоксазольных производных и их изотиазольных гетероаналогов. Так, синтез изоксазолсодержащего азометина **2a** осуществляли в бензоле в условиях кипения смеси в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты, тогда как при получении изотиазольного гетероаналога **2b** в этих условиях наблюдалась

не полная конверсия исходного альдегида **1b** (40 %), поэтому процесс проводили в более высоко кипящем толуоле и добавляли большее количество АсОН.

Восстановление изотиазольного азометина **2b** боргидридом натрия в смеси бензола и уксусной кислоты, в отличие от изоксазольного азометина **2a**, протекало только при кипячении реакционной смеси, при комнатной температуре признаки реакции вообще отсутствовали.

Сложноэфирную группу изотиазольного аминоэфира **3b** гидролизovali действием соляной кислоты, а не омыляли щелочным раствором, как в случае изоксазольного гетероаналога **3a**, поскольку в щелочной среде протекают конкурирующие реакции по атому хлора при С-5. С другой стороны, кислотный гидролиз для аминоэфира изоксазольного ряда **3a** малоэффективен, поскольку процесс протекает крайне медленно в отличие от изотиазольного аминоэфира **3b**.

Синтез хлорангидридов **5a,b** по реакции соединений **4a,b** с тионилхлоридом сопровождался в обоих случаях частичным осмолением смеси, выход продукта составлял 65 % для (**5a**) и 40 % для (**5b**). Кроме того, образующиеся соединения **5a,b** оказались неустойчивыми.

Для получения активированных эфиров **6a,b** нами апробированы два подхода: ацилирование N-гидроксисукцинимидом (NHS) хлорангидридами **5a,b** и этерификация NHS по реакции с карбоксисодержащими производными **4a,b** в присутствии гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC). Процесс ацилирования хлорангидридами NHS протекал не селективно и с осмолением, реакция завершалась за 8 ч, выход активированных эфиров **6a,b** не превышал 30 %. Второй подход оказался существенно эффективнее: реакция этерификации гладко проходила за 6 ч, выход эфиров **6a,b** составил 80 % для **6a** и 61 % для **6b**. Для активации процесса использовали 4-(N,N-диметиламино)пиридин [14]. Синтезированные 4-[(1,2-азол-3-ил)метиламино]-2,5-диоксопирролидин-1-ил бензоаты **6a,b** представляют собой активированные эфиры, которые, согласно литературным данным [14], могут избирательно реагировать по аминогруппе субстратов, содержащих фрагменты NH₂ и OH с образованием соответствующих амидов.

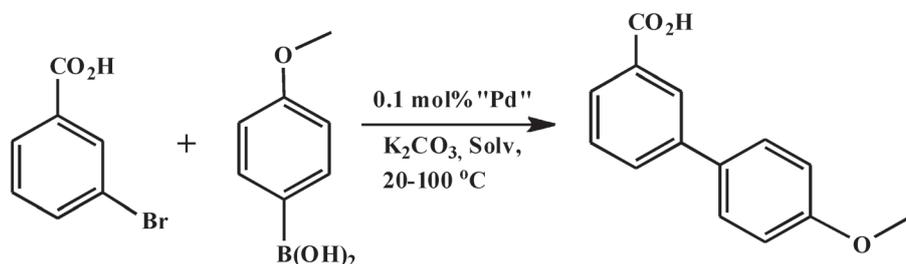
Полученные соединения **1b**, **2a,b–6a,b** были идентифицированы на основании данных ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектров, в которых идентифицированы сигналы соответствующих молекулярных фрагментов.

Очевидно, что в конъюгатах полимеров с активированными эфирами остатки карбокси-производных азолов будут участвовать в комплексообразовании с палладием, поэтому карбоновые кислоты **4a,b** были испытаны нами в качестве потенциальных лигандов (L¹, L²) для получения комплексов палладия. Следует отметить, что лиганды **4a,b** очень плохо растворимы в метаноле и ацетонитриле, которые использовались ранее для получения 1,2-азольных комплексов палладия [9–13]. По этой причине синтез комплексов проводили в смеси метанола и ДМФА, в котором азолы **4a,b** достаточно хорошо растворимы. При добавлении к 0,1 М раствору тетрахлорпалладата натрия в метаноле 0,1 М растворов **4a** (L¹) или **4b** (L²) в ДМФА (**4** : Pd = 1 : 1) характерная темно-коричневая окраска Na₂PdCl₄ мгновенно переходит в красно-оранжевую, и в реакционных смесях полностью исчезают исходные лиганды. По данным элементного анализа, полученные комплексы имеют состав LPdCl₂. В результате оценочных квантово-химических расчетов в рамках полуэмпирического метода PM6 также было установлено, что комплексы с одним лигандом L¹ или L² термодинамически устойчивы, а двухлигандные комплексы нестабильны. По аналогии с имеющимися данными для схожих структур [10–12] можно предположить, что лиганды L¹ и L² в молекулах LPdCl₂ координируются с палладием по бидентатно-циклическому типу атомами азота гетероцикла и экзоциклической аминометильной группы. Такая структура является предпочтительной и по данным квантово-химических расчетов оптимальной геометрии методом PM6.

Для испытания комплексов L¹PdCl₂ и L²PdCl₂ в качестве катализаторов реакции Сузуки были использованы их растворы в равных объемах метанола и ДМФА (0,05 М). 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. В качестве модельной реакции Сузуки была выбрана реакция склонной к протодеборированию 4-метоксифенилборной кислоты с 3-бромбензойной кислотой. Испытания проводили в 50 %-ном водном метаноле при 20 и 75 °С или в воде при 35

и 100 °С в присутствии 0,1 мол. % комплексов палладия и карбоната калия в качестве основания на воздухе в отсутствие инертной атмосферы. Результаты испытания каталитической активности комплексов представлены в таблице.

Данные по испытанию комплексов палладия $LPdCl_2$ в реакции 3-бромбензойной кислоты с 4-метоксифенилборной кислотой*



Опыт	«Pd»	T^{**} , °C	Время, мин	Выход ^{***} , %
1	L^1PdCl_2	20	30	85
2	L^1PdCl_2	35	5	94
3	L^1PdCl_2	100	10	93
4	L^2PdCl_2	35	5	100
5	L^2PdCl_2	100	3	100
6	Na_2PdCl_4	20	10	89
			4 ч	92
	Na_2PdCl_4	100	5	99

Примечания: * – $ArBr$ (0,5 ммоль), $Ar'B(OH)_2$ (0,6 ммоль), K_2CO_3 (1,25 ммоль), по 2,5 мл H_2O и $MeOH$ (или 5 мл H_2O); ** – указаны данные при 20 °С в водном метаноле, при 35 и 100 °С в воде; *** – выход по данным спектров ЯМР 1H относительно 0,5 ммоль тетрахлорэтана.

Как следует из полученных данных, все комплексы $LPdCl_2$ проявляют высокую каталитическую активность в широком интервале температур. Следует также отметить, что во всех реакциях образуется небольшое количество продукта гомосочетания арилборной кислоты – 4,4'-диметокси-1,1'-бифенила (1–2 %), однако вклад этого процесса незначителен.

Высокая каталитическая активность азольных комплексов палладия, количественные выходы, использование воды или водного метанола в качестве растворителей позволили максимально интенсифицировать процесс кросс-сочетания и сделать его экологически безопасным. Для получения аналитически чистых образцов реакционную смесь после завершения реакции фильтруют для освобождения от незначительного количества Pd черни и продукта гомосочетания, водный метанол отгоняют (регенерируется 92–96 % растворителя), затем прибавляют 10–15 % водного спирта, нагревают до кипения и медленно подкисляют 10 %-ной HCl при перемешивании. В результате получается мелкокристаллический, хорошо фильтрующийся осадок бифенилкарбоновой кислоты.

Таким образом, нами показано, что полученные 1,2-азольные комплексы палладия являются эффективными катализаторами реакции Сузуки в водных средах. В разработанных условиях реакции протекают с практически количественными выходами, что позволяет упростить процедуру выделения целевых соединений.

Экспериментальная часть. ИК спектры соединений записаны на ИК фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet в таблетках с KBr . Спектры ЯМР 1H и ^{13}C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 в $CDCl_3$ (**1b**, **2a,b**, **3a,b**, **5a,b**) и $(CD_3)_2SO$ (**4a,b**, **6a,b**), химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов соответствующих дейтерированных растворителей.

4,5-Дихлоризотиазол-3-илкарбальдегид 1b. Смесь 0,3 г (1,63 ммоль) (4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метанола и 0,4 мл концентрированной бромоводородной кислоты в 5 мл ДМСО интенсивно перемешивали 23 ч при 115 °С, после чего охлаждали до комнатной температуры, приливали 5 мл насыщенного раствора $NaCl$ и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×15 мл). Экстракт

промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , сушили над сульфатом натрия, растворитель удаляли в вакууме. Маслообразный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле 5/40 μ , элюент – гексан. Получали 0,228 г карбальдегида **1b**. Выход 77 %, т. пл. 33–35 °С. ИК спектр, cm^{-1} : 3408, 3006, 2927, 2863, 2835, 1714, 1483, 1425, 1383, 1354, 1332, 1318, 1307, 1161, 1135, 1112, 1096, 1075, 983, 960, 844, 826, 746, 714, 556, 521, 484, 461. Спектр ^1H ЯМР, δ , м. д.: 9,96 с (1, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м. д.: 124,69, 151,15, 159,28 ($3\text{C}_{\text{четв}}$), 183,57 ($\text{CH}=\text{O}$).

Синтез азометина 2a. К раствору 0,6 г (3,2 ммоль) 5-(*n*-толил)изоксазол-3-илкарбальдегида **1a** и 0,53 г (3,2 ммоль) этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты в 15 мл бензола добавляли 1 каплю AsOH , и смесь кипятили с насадкой Дина–Старка 8 ч, после чего разбавляли 15 мл гексана и оставляли при –20 °С на 10 ч. Осадок отфильтровывали, промывали холодным гексаном и сушили в вакууме. Получали 0,97 г азометина **2a**.

Этил-4-{{(5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метил}амино}бензоат 2a. Выход 90 %, т. пл. 132–133 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3117, 2971, 2928, 2867, 1705, 1592, 1509, 1446, 1410, 1370, 1308, 1282, 1211, 1186, 1167, 1111, 1099, 1017, 946, 939, 876, 821, 762, 704, 517. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,40 т (3H, CH_3 , $J = 7,1$ Гц); 2,41 с (3H, CH_3); 4,39 к (2H, CH_2 , $J = 7,1$ Гц); 7,02 с ($1\text{H}_{\text{изокс}}$); 7,22–7,31 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$); 7,72 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8,1$ Гц); 8,11 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8,4$ Гц); 8,60 с ($=\text{CH}$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,48 (CH_3); 21,66 (CH_3); 61,20 (CH_2); 96,70 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$); 120,83 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 126,00 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 129,94 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,09 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 152,28 ($\text{HC}=\text{N}$); 124,34; 129,13; 141,15; 154,68; 162,69; 166,22 ($6\text{C}_{\text{четв}}$); 171,28 ($\text{C}=\text{O}$).

Синтез азометина 2b. Раствор 0,84 г (4,49 ммоль) 4,5-дихлоризотиазол-3-карбальдегида **1b**, 0,74 г (4,48 ммоль) этилового эфира *n*-аминобензойной кислоты и 0,1 мл AsOH в 35 мл толуола нагревали 4 ч при 60 °С, затем кипятили с насадкой Дина–Старка 3 ч, после чего добавляли 0,3 мл ледяной уксусной кислоты и кипятили еще 3 ч. Растворитель отгоняли, остаток очищали перекристаллизацией из смеси гексан– Et_2O 1 : 4. Получали 0,89 г продукта **2b**.

Этил 4-{{(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метил}амино}бензоат 2b. Выход 60 %, т. пл. 150–151 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3062, 2976, 2925, 2870, 2854, 1709, 1599, 1529, 1503, 1479, 1367, 1278, 1176, 1105, 1019, 857, 770, 700. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,40 т (CH_3 , 3H, $J = 7,2$ Гц); 4,39 к (CH_2 , 2H, $J = 7,1$ Гц); 7,30 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8,6$ Гц); 8,11 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8,6$ Гц); 8,57 с ($\text{CH}=\text{N}$, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,51 (CH_3); 61,25 (CH_2); 121,04 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,08 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 152,81 ($\text{CH}=\text{N}$); 129,31; 148,77; 150,12; 154,61; 159,01 ($5\text{C}_{\text{четв}}$); 166,27 ($\text{C}=\text{O}$).

Восстановление азометина 2a. Суспензию 0,046 г (1,22 ммоль) боргидрида натрия, 0,226 г (3,77 ммоль) AsOH и 0,37 г (1,11 ммоль) этил-4-{{(5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метил}амино}бензоата **2a** в 15 мл бензола перемешивали при комнатной температуре 12 ч, после чего реакционную смесь последовательно промывали водой, насыщенными растворами NaHCO_3 , NaCl и разбавляли 15 мл гексана. Осадок отфильтровывали, промывали водой, гексаном и сушили в вакууме. Получали 0,36 г амина **3a**.

Этил-4-{{(5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил)метил}амино}бензоат 3a. Выход 96 %, т. пл. 156–157 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 3114, 2951, 2929, 2897, 1678, 1601, 1584, 1534, 1511, 1468, 1443, 1422, 1356, 1343, 1313, 1288, 1266, 1229, 1178, 1128, 1021, 843, 816, 772. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,35 т (3H, CH_3 , $J = 6,9$ Гц); 2,37 с (3H, CH_3); 4,31 к (CH_2 , $J = 13,7$, 6,7 Гц); 4,47 с (2H, CH_2); 4,85 уш. с (1H, NH); 6,41 с ($1\text{H}_{\text{изокс}}$); 6,66 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8,2$ Гц); 7,23 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7,5$ Гц); 7,61 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7,6$ Гц); 7,89 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8,2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,55 (CH_3); 21,59 (CH_3); 39,75 (CH_2); 60,43 (CH_2); 97,91 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$); 111,95 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 125,86 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 129,77 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,65 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 119,79; 124,55; 140,80; 151,17; 162,40; 166,88 ($6\text{C}_{\text{четв}}$); 170,82 ($\text{C}=\text{O}$).

Восстановление азометина 2b. Смесь 0,05 г (1,3 ммоль) боргидрида натрия, 0,24 г (4 ммоль) ледяной уксусной кислоты и 0,33 г (1 ммоль) этил 4-{{(4,5-дхлоризотиазол-3-ил)метил}амино}бензоата **2b** в 20 мл безводного бензола кипятили 7 ч, после чего охлаждали до комнатной температуры, дважды промывали насыщенным раствором NaHCO_3 , водой и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, твердый остаток сушили в вакууме. Получали 0,31 г амина **3b**.

Этил 4-{{(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)метил}амино}бензоат 3b. Выход 94 %, т. пл. 121–123 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3418, 3388, 3068, 2989, 2975, 2926, 2906, 2870, 1693, 1687, 1606, 1575, 1536, 1520, 1478, 1453, 1426, 1404, 1366, 1330, 1275, 1250, 1179, 1177, 1108, 1083, 1027, 981, 841, 817,

768, 699, 504. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1,35 т (CH_3 , 3H, $J = 7,1$ Гц); 4,31 к (CH_2 , 2H, $J = 7,1$ Гц); 4,44 д (CH_2N , 2H, $J = 5,5$ Гц); 5,12 т (NH, 1H, $J = 4,9$ Гц); 6,67 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8,8$ Гц); 7,89 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8,8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14,58 (CH_3); 44,47 (CH_2N); 60,43 (CH_2O); 112,04 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,65 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 119,86; 121,87; 148,53; 150,88; 163,06 ($5\text{C}_{\text{четв}}$); 166,86 ($\text{C}=\text{O}$).

Омыление эфира 3a. К суспензии 0,37 г (1,11 ммоль) этил 4-[[5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил]метил]амино}бензоата **3a** в 30 мл этанола прибавляли раствор 0,19 г KOH (33,9 ммоль) в 10 мл воды и кипятили 6 ч, после чего реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, приливали 5 мл концентрированной соляной кислоты, перемешивали 5 мин и охлаждали до 0 °С. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме. Получали 0,33 г карбоксипроизводного **4a**.

4-[[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил]метил]амино}бензойная кислота 4a. Выход 96 %, т. пл. 227–229 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3418, 3130, 2919, 2851, 2662, 2546, 1670, 1604, 1576, 1534, 1492, 1470, 1446, 1417, 1343, 1312, 1293, 1261, 1174, 1128, 1099, 1020, 948, 823, 774. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,33 с (3H, CH_3); 4,43 с (2H, CH_2); 6,70 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8,3$ Гц); 6,86 с ($1\text{H}_{\text{изокс}}$); 7,06 уш. с (1H, NH); 7,30 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7,7$ Гц); 7,72 дд ($4\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7,0$; 5,1 Гц); 12,10 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,59 (CH_3); 38,77 (CH_2); 99,62 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$); 111,97 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 126,12 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 130,39 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,75 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 118,54; 124,76; 140,90; 152,61; 163,74; 168,07 ($6\text{C}_{\text{четв}}$); 169,88 ($\text{C}=\text{O}$).

Гидролиз эфира 3b. Суспензию 0,33 г (1 ммоль) этил 4-[[4,5-дхлоризотиазол-3-ил]метил]амино}бензоата **3b** в 25 мл 15 %-ной соляной кислоты перемешивали при 85 °С в течение 14 ч, после чего смесь упаривали при пониженном давлении, твердый остаток сушили над P_2O_5 в вакууме. Получали 0,30 г карбоксипроизводного **4b**.

4-[[4,5-Дихлоризотиазол-3-ил]метил]амино}бензойная кислота 4b. Выход 99 %, т. пл. 244–248 °С с разл. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3405, 3071, 2969, 2852, 2666, 2549, 1677, 1602, 1574, 1533, 1516, 1487, 1451, 1425, 1403, 1337, 1311, 1290, 1250, 1176, 1142, 1104, 981, 839, 773, 547, 502. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,47 с (CH_2 , 2H); 6,66 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8,7$ Гц); 7,06 уш. с (NH, 1H); 7,67 д ($2\text{CH}_{\text{аром}}$, $J = 8,7$ Гц); 11,97 уш. с (COOH, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 43,98 (CH_2); 111,83 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,63 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 118,43; 122,38; 147,69; 152,50; 165,00 ($5\text{C}_{\text{четв}}$); 168,00 (COOH).

Общая методика синтеза хлорангидридов 5a,b. К смеси 0,5 ммоль соответствующей 4-[[1,2-азол-3-ил]метил]амино}бензойной кислоты **4a,b** и 1,7 ммоль хлористого тионила в 10 мл тетрачлорметана добавляли 1 каплю диметилформамида и кипятили до прекращения выделения газа. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой силикагеля, растворитель удаляли, маслообразный остаток сушили в вакууме.

4-[[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил]метил]амино}бензоилхлорид 5a. Выход 65 %. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3372, 3031, 2980, 2923, 1716, 1650, 1604, 1530, 1511, 1465, 1443, 1366, 1274, 1174, 1106, 1019, 948, 787, 770, 504. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,36 с (3H, CH_3); 4,60 с (2H, CH_2); 6,88 с ($1\text{H}_{\text{изокс}}$); 7,16–7,29 м ($4\text{H}_{\text{аром}}$); 7,58 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 7,9$ Гц); 7,93 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $J = 8,2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,55 (CH_3); 43,57 (CH_2); 99,06 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$); 119,03 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 125,85 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 129,71 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,43 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 124,18; 126,80; 140,95; 143,42; 158,36; 165,74 ($6\text{C}_{\text{четв}}$); 171,28 ($\text{C}=\text{O}$).

4-[[4,5-Дихлоризотиазол-3-ил]метил]амино}бензоилхлорид 5b. Выход 40 %. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3398, 3069, 2923, 2853, 2582, 1743, 1660, 1596, 1504, 1377, 1321, 1292, 1262, 1203, 1171, 1042, 972, 881, 850. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4,56 с (2H, CH_2); 7,13 уш. с (1H, NH); 7,86 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J = 8,4$ Гц); 8,17 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, $^3J = 8,4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44,16 (CH_2); 126,76 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 132,56 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 121,91; 133,46; 138,16; 146,64; 161,49 ($5\text{C}_{\text{четв}}$); 167,34 ($\text{C}=\text{O}$).

Общая методика синтеза активированных эфиров 6a,b. К раствору 0,7 ммоль соответствующей 4-[[2,2-азол-3-ил]метил]амино}бензойной кислоты **4a,b**, 0,7 ммоль *N*-гидроксисукцинимиды и 0,7 ммоль 4-(*N,N*-диметиламино)пиридина в 25 мл безводного тетрагидрофурана при перемешивании добавляли 0,7 ммоль гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и перемешивали 10 ч. Растворитель удаляли в вакууме, к полученному маслу приливали 25 мл воды, добавляли 1 каплю концентрированной соляной кислоты и интенсивно перемешивали 2 мин. К образовавшемуся осадку добавляли 50 мл хлороформа, смесь перемешивали 30 мин, фильтровали, фильтрат сушили сульфатом магния. Хлороформ отгоняли в вакууме, твердый продукт сушили над P_2O_5 .

2,5-Диоксопирролидин-1-ил-4-[(5-*n*-толил)изоксазол-3-илметил-амино]бензоат ба. Выход 80 %, т. пл. 118–120 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3361, 3105, 2980, 2923, 2850, 1737, 1680, 1602, 1533, 1468, 1444, 1342, 1285, 1176, 1111, 816, 772. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,33 с (3H, CH_3); 2,85 с (4H, 2CH_2); 4,51 с (2H, CH_2); 6,76–6,89 м (4H_{аром}); 6,88 с (1H_{изокс}); 7,07–7,17 м (2H_{аром}); 7,83 д (2H_{аром}, $J = 7,9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21,55 (CH_3); 26,07 (2CH_2); 38,71 (CH_2); 99,56 ($\text{CH}_{\text{изокс}}$); 112,01 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 126,07 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 130,34 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 131,50 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 117,68; 124,72; 140,85; 152,79; 163,60; 166,38 ($6\text{C}_{\text{четв}}$); 169,86; 171,26 ($3\text{C}=\text{O}$).

2,5-Диоксопирролидин-1-ил 4-[(4,5-дхлоризотиазол-3-ил)метил] амино}бензоат бв. Выход 61 %, т. пл. 80–82 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 3030, 2923, 2855, 1603, 1531, 1516, 1478, 1427, 1374, 1311, 1261, 1206, 1175, 1069, 1014, 980, 814, 754, 681, 646. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,85 уш. с (4H, 2CH_2); 4,56 д (2H, CH_2 , $^3J = 5,8$ Гц); 6,79 д (2H_{аром}, $^3J = 8,7$ Гц); 7,59 т (1H, NH, $^3J = 5,8$ Гц); 7,79 д (2H_{аром}, $^3J = 8,7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26,06 (2CH_2); 43,76 (CH_2NH); 128,90 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 132,60 ($2\text{CH}_{\text{аром}}$); 122,31; 139,75; 147,84; 154,54; 162,00 ($5\text{C}_{\text{четв}}$); 164,45 ($\text{C}=\text{O}$); 171,28 ($2\text{C}=\text{O}$).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 14-08-90012-Бел_а) и Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х14Р-003).

Литература

1. Schultz D. M., Wolfe J. P. // *Synthesis*. 2012. Vol. 44, N 3. P. 351–362.
2. Kazumi O., Howard A. // *Synlett*. 2012. Vol. 23, N 17. P. 2531–2534.
3. Majumdar K. C., Sinha B. // *Synthesis*. 2013. Vol. 45, N 10. P. 1271–1299.
4. Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis / ed. E-I. Negishi. New York: John Wiley and Sons, 2002. Vol. 1. P. 1051–1096.
5. Baltus Ch. B., Press N. J., Spencer J. // *Synlett*. 2012. Vol. 23, N 17. P. 2477–2480.
6. Taylor B. L. H., Jarvo E. R. // *Synlett*. 2011. Vol. 22, N 19. P. 2761–2766.
7. Mi X., Huang M., Feng Y., Wu Y. // *Synlett*. 2012. Vol. 23, N 8. P. 1257–1261.
8. Glasspool B. W., Oderinde M. S., Moore B. D. et al. // *Synthesis*. 2013. Vol. 45, N 13. P. 1759–1764.
9. Potkin V. I., Bumagin N. A., Petkevich S. K. et al. // *Synthesis*. 2012. N 1. P. 151–157.
10. Bumagin N. A., Petkevitch S. K., Kletskov A. V. et al. // *Chem. Het. Comp.* 2014. Vol. 49, N 10. P. 1515–1529.
11. Поткин В. И., Бумагин Н. А., Зеленковский В. М. и др. // *ЖОХ*. 2014. Т. 84, вып. 9. С. 1546–1556.
12. Поткин В. И., Бумагин Н. А. // Докл. НАН Беларуси. 2013. Т. 57, № 6. С. 64–70.
13. Поткин В. И., Петкевич С. К., Клецков А. В. и др. // *ЖОрХ*. 2013. Т. 49, вып. 10. С. 1543–1553.
14. Skotnicki J. S., Kearney R. M., Smith A. L. // *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35, N 2. P. 197–200.

N. A. BUMAGIN, A. V. KLETSKOV, S. K. PETKEVICH, V. M. ZELENKOVSKII, V. I. POTKIN

potkin@ifoch.bas-net.by, bna51@mail.ru

SYNTHESIS AND CATALYTIC ACTIVITY OF NEW PALLADIUM(II) COMPLEXES WITH SUBSTITUTED ISOXALOLIC AND ISOTHIAZOLIC LIGANDS

Summary

Functionally substituted isoxazoles and isothiazoles containing azomethine, amino, carboxyl and ester fragments were synthesized. The palladium(II) complexes of carboxyl containing derivatives were obtained. Their high catalytic activity in the Suzuki reaction in aqueous and aqueous-alcoholic medium was found.