

АРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 547.491 + 547.786.1 + 547.788

С. К. ПЕТКЕВИЧ¹, А. В. КЛЕЦКОВ¹, Е. А. ДИКУСАР¹, Т. Д. ЗВЕРЕВА¹,
Н. А. ЖУКОВСКАЯ¹, И. Б. РОЗЕНЦВЕЙГ², Г. Г. ЛЕВКОВСКАЯ², В. И. ПОТКИН¹

3,4,4-ТРИХЛОРБУТ-3-ЕННИТРИЛ В СИНТЕЗЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси

²Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН

Поиск новых реакционноспособных реагентов для использования в направленном синтезе полезных продуктов является актуальной задачей органической химии. Сочетание в молекуле реагента реакционных центров разной природы повышает его синтетический потенциал и открывает пути к получению полифункциональных веществ.

Цель наших исследований – разработка подходов к синтезу различных типов полифункциональных соединений, в том числе гетероциклического ряда, на основе доступного 3,4,4-трихлорбут-3-еннитрила **1**.

3,4,4-Трихлорбутеннитрил **1** содержит несколько реакционных центров в молекуле (нитрильную группу, атомы хлора, C=C связь) и может быть легко получен на основе 3,4,4-трихлорбут-3-еновой кислоты **2** – продукта последовательных превращений трихлорэтилена [1]. Известный метод его синтеза заключается в дегидратации амида 3,4,4-трихлорбут-3-еновой кислоты **3** под действием пентахлорида фосфора при 100–110 °С и включает стадии разложения реакционной смеси водой, экстрагирования продукта реакции эфиром и последующей перегонки в вакууме. Выход нитрила **1** при использовании этого подхода составляет 83 % [2].

Нами оптимизирован известный метод синтеза и установлено, что дегидратацию амида **3** и синтез нитрила **1** можно осуществлять путем реакции амида **3** с пятиокисью фосфора в твердой фазе, без растворителя с одновременной вакуумной отгонкой образующегося нитрила **1**. Это позволяет исключить операции разложения смеси водой, экстрагирования, сушки, удаления растворителя, т. е. существенно сократить продолжительность процесса синтеза, а также повысить выход целевого продукта **1** до 92 %.

Данные ИК- и ЯМР ¹H спектров синтезированного нитрила **1** соответствовали опубликованным [2]. В спектре ЯМР ¹³C соединения **1** группе CH₂ отвечает сигнал с δ 22.74 м. д., нитрильной группе сигнал при 113.62 м. д., атомы углерода винильного фрагмента характеризуют сигналы с химическими сдвигами 120.86 и 123.11 м. д.

Нитрил **1** представляет собой ценный полупродукт для дальнейшего использования в органическом синтезе. Известно, что карбонитрилы обладают высоким синтетическим потенциалом, и одно из направлений их превращений – это конструирование гетероциклов, в частности, тетразольных производных путем реакции с азидом натрия в присутствии хлорида аммония [3–5]. Мы ожидали, что взаимодействие нитрила **1** со смесью NaN₃ и NH₄Cl приведет к соответствующему замещенному тетразолу. Однако в нашем случае реакция проходила без участия нитрильной группы, даже при использовании 5-кратного избытка NaN₃. Взаимодействие протекало путем замещения интернального атома хлора с образованием 3-азидо-4,4-дихлорбут-2-еннитрила **4**, идентифицированного на основании данных ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C-спектров и элементного анализа.

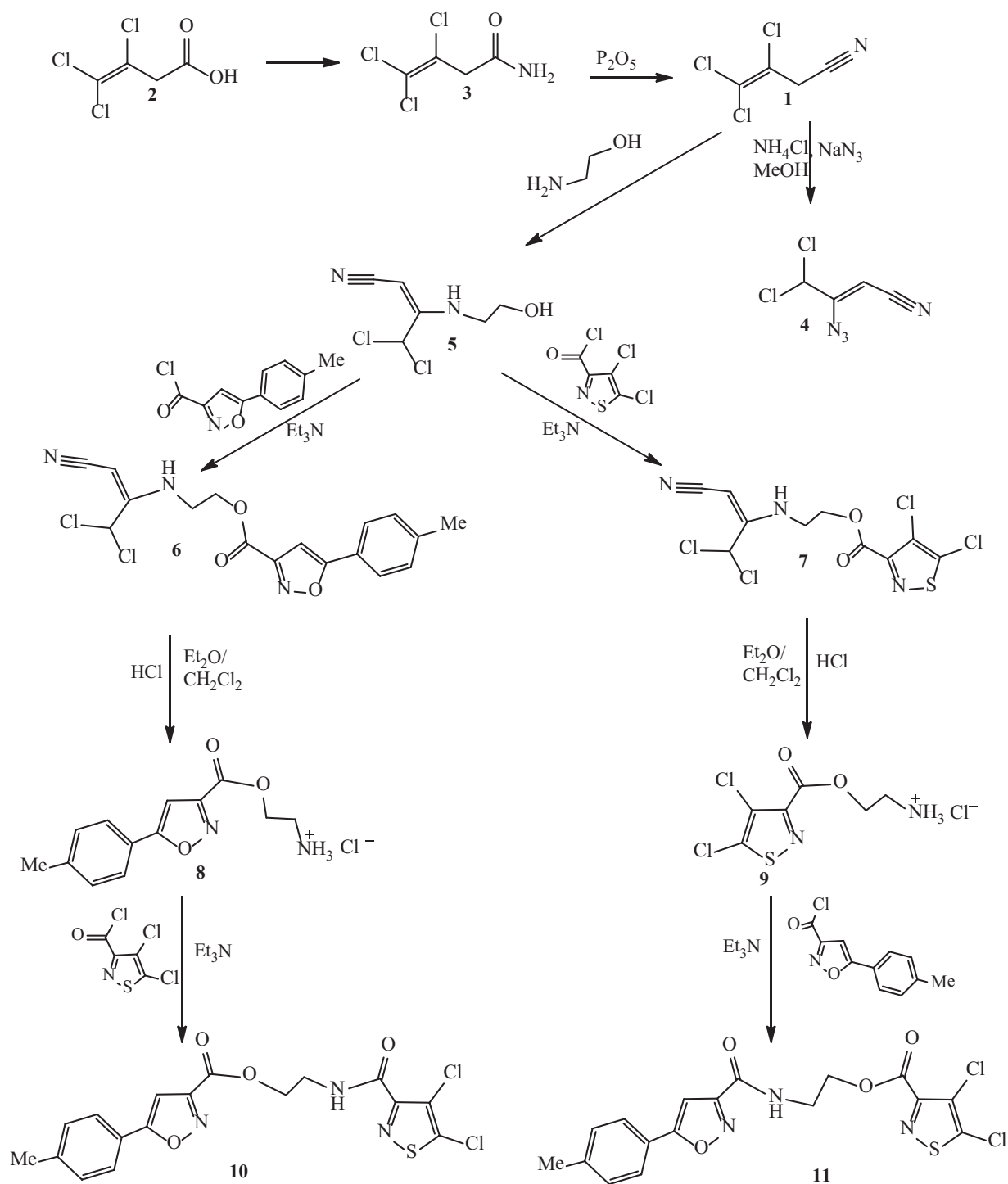
Из анализа ЯМР ^1H спектра следует, что в ходе реакции происходит аллильная изомеризация бутенового скелета молекулы, о чем свидетельствует отсутствие в спектре сигнала группы CH_2 и появление синглетов дихлорметильной и винильной групп. Соединение **4** может образовываться в виде *E*-, *Z*-изомеров или их смеси, как ранее было показано при исследовании взаимодействия нитрила **1** с различными нуклеофилами [2]. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C полученного нами вещества **4** наблюдаются сигналы только одной изомерной формы. Из сопоставления значений химических сдвигов атомов водорода группировок $=\text{CH}$ и CHCl_2 (5.12 и 6.23 м. д.) азидопроизводного **4** с литературными данными для родственных соединений можно предположить, что соединение **4** образуется в *Z*-конфигурации [2,6–9]. Нами была рассчитана теплота образования H_f для обоих возможных изомеров в рамках полуэмпирического квантово-химического метода PM3 [10,11]. Полученные величины для *E*- и *Z*-конфигураций (476,19 и 475,02 кДж/моль соответственно) достаточно близки, но свидетельствуют, что *Z*-форма термодинамически более предпочтительна.

Реакции нитрила **1** с N-нуклеофилами в литературе описаны только на двух примерах вторичных аминов (морфолина и диэтиламина) [2]. Отмечено, что взаимодействие протекает с аллильной изомеризацией нитрила и приводит в случае морфолина к продукту замещения в *E*-форме, а в случае диэтиламина к смеси *E/Z*-изомеров [2]. Мы осуществили реакцию нитрила **1** с моноэтаноламином, являющимся бифункциональным нуклеофилом, содержащим NH_2 - и OH -группы, что позволяет осуществлять дальнейшие трансформации. Установлено, что процесс протекает с участием аминогруппы, сопровождается аллильной изомеризацией и приводит к продукту замещения атома хлора при C^3 – 4,4-дихлор-3-[(2-гидроксиэтил)амино]бут-2-еннитрилу **5**, охарактеризованному на основании данных элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектров. В спектрах ^1H и ^{13}C отсутствует сигнал CH_2 -группы и наблюдаются сигналы групп $=\text{CH}$ и CHCl_2 , подтверждающие изомеризацию бутенового скелета. Сигнал дихлорметильного фрагмента в спектре ЯМР ^1H соединения **5** смещен в слабое поле (δ 6.93 м. д.) по сравнению с сигналом этой же группы в спектре азидопроизводного **4**, а для сигнала винильного протона, наоборот, наблюдается сдвиг в сильное поле (δ 4.22 м. д.). Наблюдаемая тенденция и сопоставление величин химических сдвигов с литературными данными указывают на реализацию для производного **5** *E*-конфигурации [6–9]. Это подтверждается также данными квантово-химических расчетов теплот образования H_f обеих изомерных форм в рамках полуэмпирического метода PM3, согласно которым *E*-форма ($H_f = -54,93$ кДж/моль) термодинамически предпочтительнее *Z*-формы ($H_f = -53,42$ кДж/моль). Образование разных изомерных форм в зависимости от нуклеофила ранее уже отмечалось для нитрила **1** [2].

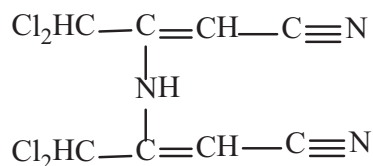
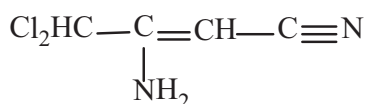
Наличие гидроксильной группы в синтезированном соединении **5** позволило нам осуществить реакции ацилирования 1,2-азолил-3-карбонилхлоридами и получить производные, содержащие изоксазольный и изотиазольный гетероциклы, представляющие интерес для биотестирования, поскольку производные изоксазола и изотиазола обладают широким спектром биологической активности, что стимулирует интерес к синтезу их новых представителей [12–15]. Кроме того, нами было показано, что некоторые функционально замещенные изотиазолы являются эффективными синергистами пестицидов [16].

Ацилирование осуществляли действием 5-(*n*-толил)изоксазол-3-илкарбонилхлорида и 4,5-дихлоризотиазол-3-илкарбонилхлорида в присутствии триэтиламина в сухом диэтиловом эфире. В результате были синтезированы соответственно 2-[(3,3-дихлор-1-цианопроп-1-ен-2-ил)амино]этил-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксилат **6** и 2-[(3,3-дихлор-1-цианопроп-1-ен-2-ил)амино]этил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат **7**. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C полученных аминоэфиров **6,7** молекулярные фрагменты бутенового остатка проявляются парами сигналов с соотношением интенсивностей 85:15, что указывает на образование продуктов **6,7** в виде смеси *E*- и *Z*-форм в результате частичной *E*→*Z* изомеризации в процессе реакции катализируемой триэтиламинам. Такого рода изомеризация ранее была описана для родственных соединений [2].

Поскольку соединения **6,7** являются функционально замещенными гетероциклическими аминоэфирами и содержат аминогруппу, нами была поставлена задача синтезировать их солевые формы для последующего биотестирования. Реакцию осуществляли путем пропускания



сухого хлористого водорода через раствор соединений в смеси эфира и хлористого метилена. Однако ожидаемых гидрохлоридов не было получено, поскольку процесс протекал иначе. В результате реакции происходило расщепление связи =C-NH- и были выделены гидрохлориды соответствующих изоксазолил- и изотиазолиламиноэфиров **8,9**. Алифатические остатки исходных молекул претерпевали превращения, приводившие к смолообразным продуктам. Методом хромато-масс-спектрометрии в реакционной смеси были идентифицированы соединения с брутто-формулами $\text{C}_4\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2$ и $\text{C}_8\text{H}_5\text{Cl}_4\text{N}_3$, вероятная структура которых указывает на то, что расщепление связи -C-NH- происходит также и в молекулярном фрагменте моноэтаноламина.



Синтезированные гидрохлориды изоксазолил- и изотиазолиламиноэфиров **8,9** являются водорастворимыми соединениями, что удобно для исследования их биологической активности. Синтез этих гетероциклических аминоэфиров путем прямого ацилирования моноэтаноламина соответствующими 1,2-азолилкарбонилхлоридами невозможен, поскольку протекает конкурирующий процесс по аминогруппе, приводящий к амидоспиртам.

Действием на изоксазолил- и изотиазолиламиноэфиры 5-(*n*-толил)изоксазол-3-ил- и 4,5-дихлоризотиазол-3-илкарбонилхлоридов в присутствии триэтиламина были получены смешанные 1,2-азолиламидоэфиры **10,11**, содержащие остатки разных 1,2-азолов в одной молекуле, что повышает вероятность проявления ими биологического действия.

Образование амидоэфиров подтверждается присутствием в их ИК-спектрах интенсивных полос поглощения С=О-связей амидной группы (1676 см⁻¹ для **10** и 1682 см⁻¹ для **11**) и сложноэфирной группы (1736 см⁻¹ для **10** и 1737 см⁻¹ для **11**). В спектрах ЯМР ¹H соединений в области 6.87–6.93 м. д. присутствуют синглеты фрагмента СН изоксазольного гетероцикла, квартеты групп CH₂N проявляются в интервале 3.86–3.92 м. д., триплеты CH₂O групп – в области 4.58–4.60 м. д. Спектры ЯМР ¹³C подтверждают структуры амидоэфиров **10,11**.

Синтезированные соединения переданы на испытания пестицидной активности и синергетического действия в бинарных композициях с инсектицидами.

Экспериментальная часть. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nikolet в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C сняты на спектрометре Bruker Avance-500 в CDCl₃ (**1,4,10,11**), (CD₃)₂CO (**5**), (CD₃)₂SO (**6,7**), и CD₃OD (**8,9**). Химические сдвиги измерены относительно остаточных сигналов соответствующих дейтерированных растворителей: CDCl₃ (δ = 7.26 м. д. в спектрах ЯМР ¹H и δ = 77.2 м. д. в спектрах ЯМР ¹³C); (CD₃)₂CO (δ = 2.05 м. д. – ЯМР ¹H и δ = 30.2 м. д. – ЯМР ¹³C); (CD₃)₂SO (δ = 2.50 м. д. – ЯМР ¹H и δ = 40.1 м. д. – ЯМР ¹³C); CD₃OD (δ = 3.30 м. д. – ЯМР ¹H и δ = 49.0 м. д. – ЯМР ¹³C). Масс-спектры получены на хромато-масс-спектрометре Hewlett-Packard HP 5890/5972 в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка – HP-5MS 30 м × 0,25 мм, фаза (5 % PhMe Silicone) 0,25 мкм, температура испарителя – 250°C.

3,4,4-Трихлорбут-3-еннитрил 1. Смесь 10 г (53,07 ммоль) амида **3** и 7,6 г (53,54 ммоль) P₂O₅ нагревали в вакууме (1 мм рт. ст.) до 110 °С, постепенно повышая температуру до 150 °С в течение 3 ч, отгоняя образующийся продукт реакции. Получали 8,32 г нитрила **1** (выход 92 %). ИК-спектр, см⁻¹: 2977, 2926 (С–Н), 2258 (С≡N), 1608, 1408 (С=С), 970, 762 (С–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.69 с (2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 25.74 (1C, CH₂), 113.62 (1C, С≡N), 120.86, 123.11 (2C_{четв.}). Найдено, %: С 28.22; Н 1.09; Cl 62.35; N 8.21. [M]⁺ 169. С₄Н₂Cl₃N. Вычислено, %: С 28.19; Н 1.18; Cl 62.41; N 8.22. M 170.42.

(Z)-3-Азидо-4,4-дихлорбут-2-еннитрил 4. К суспензии 1,15 г (17,69 ммоль) азидата натрия и 0,95 г (17,76 ммоль) хлорида аммония в 20 мл метанола прибавляли 5 капель воды, перемешивали 10 мин и затем добавляли 2 г (11,74 ммоль) нитрила **1**. Перемешивали при 50 °С 1 ч, затем остывшую смесь выливали в 120 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме над P₂O₅. Получали 1,57 г азидопроизводного **4**. Выход 76 %, т. пл. 49–50 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3078, 3069, 3014, 2926, 2854 (С–Н), 2221(С≡N), 2142, 2109 (N₃), 1606 (С=С), 738 (С–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.12 с (1H, С=Н), 6.23 с (1H, CHCl₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 67.20, 85.13 (2C, =CH и CHCl₂), 113.33 (1C, С≡N), 152.56 (1C_{четв.}). Найдено, %: С 27.01; Н 1.18; Cl 39.88; N 31.75. С₄Н₂Cl₂N₄. Вычислено, %: С 27.14; Н 1.14; Cl 40.06; N 31.66.

(E)-4,4-Дихлор-3-[(2-гидроксиэтил)амино]бут-2-еннитрил 5. К раствору 1 г (5,87 ммоль) нитрила в 20 мл диэтилового эфира прибавляли 0,72 г (11,79 ммоль) моноэтаноламина. Интен-

сивно перемешивали эмульсию 3 ч, декантировали эфирный слой, охлаждадали до 0 °С и выдерживали 2 ч. Осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и сушили в вакууме. Выход 0,84 г (73 %), т. пл. 100–102 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3416, 3260 (NH, OH), 3080, 3047, 3014, 2954, 2933, 2858 (C–H), 2208, 2199 (C≡N), 1602, 1533, 1457, 1446, 1408 (C=C, NH), 1211, 1062 (C–O), 737 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.23 к (2H, CH₂NH, ³J 5.5 Гц), 3.78 т (2H, CH₂OH, ³J 5.5 Гц), 4.14 уш. с (1H, NH), 4.22 с (1H, C=H), 6.37 уш. с (1H, OH), 6.93 с (1H, CHCl₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 46.75 (1C, CH₂NH), 59.85 (1C, CH₂OH), 61.67, 67.89 (2C, =CH, CHCl₂), 119.05 (1C, C≡N), 159.06 (1C_{четв}). Найдено, %: C 36.88; H 4.28; Cl 36.24; N 14.35. C₆H₈Cl₂N₂O. Вычислено, %: C 36.95; H 4.13; Cl 36.35; N 14.36.

Ацилирование (E)-4,4-Дихлор-3-[(2-гидроксиэтил)амино]бут-2-еннитрила 5. Общая методика. К суспензии 5 ммоль производного нитрила **5** в 30 мл сухого эфира добавляли 5,5 ммоль триэтиламина, а затем 5 ммоль соответствующего 1,2-азолил-3-карбонилхлорида. Перемешивали при кипении 2 ч, из остывшей смеси отфильтровывали осадок, промывали водой (3×10 мл) и сушили в вакууме над P₂O₅.

(E)-2-[(3,3-Дихлор-1-цианопроп-1-ен-2-ил)амино]этил-5-(*n*-толил) изоксазол-3-карбоксилат 6. Выход 0.54 г (92 % теорет.), т. пл. 174–176 °С (с разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 3369 (NH), 3130 (C=Низокс.), 3075, 3046, 3004, 2954, 2922, 2855 (C–H), 2195 (C≡N), 1734 (C=O), 1615, 1529, 1462, 1449, 1431 (C=C, C=N, NH), 1247, 1157 (C–O), 745 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (в скобках приведены значения для минорного Z-изомера): 2.36 с (3H, Me), 3.46 (3.88) к (2H, CH₂NH, ³J 5.3 Гц), 4.45 (4.51) с (1H, =CH_{алиф}), 4.48 (4.56) т (2H, CH₂O, ³J 5.3 Гц), 6.95 (6.79) с (1H, CHCl₂), 7.35 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц), 7.36 с (1H, =CH_{изокс}), 7.59 т (1H, NH, ³J 5.3 Гц), 7.82 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (в скобках приведены значения для минорного Z-изомера): 21.59 (Me), 42.06 (42.44) (CH₂N), 60.80 (59.90) (CHCl₂), 63.03 (64.04) (CH₂O), 67.46 (70.72) (=CH), 100.75 (CH_{изокс}), 119.19 (119.72) (C≡N), 126.31 (2CH_{аром}), 130.46 (2CH_{аром}), 123.94, 141.67, 157.23 (157.41), 158.60, 159.83 (5C_{четв}), 171.82 (C=O). Найдено, %: C 53.53; H 4.01; Cl 18.75, N 11.04. C₁₇H₁₅Cl₂N₃O₃. Вычислено, %: C 53.70; H 3.98; Cl 18.65; N 11.05.

(E)-2-[(3,3-Дихлор-1-цианопроп-1-ен-2-ил)амино]этил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 7. Выход 96 %, т. пл. 117–119 °С (с разл.). ИК спектр, см⁻¹: 3389 (NH), 3076, 3051, 3007, 2923, 2854 (C–H), 2204 (C≡N), 1729 (C=O), 1618, 1534, 1487, 1449, 1426, 1357 (C=C, C=N, NH), 1241, 1019 (C–O), 972, 927, 878, 833 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (в скобках приведены значения для минорного Z-изомера): 3.43 (3.85) к (2H, CH₂N, ³J= 5.2 Гц), 4.40 (4.49) с (1H, CHCl₂), 4.46 (4.54) т (2H, CH₂O, ³J= 5.2 Гц), 6.93 (6.80) с (1H, =CH). 7.57 т (1H, NH, ³J 5.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (в скобках приведены значения для минорного Z-изомера): 42.18 (42.53) (CH₂N), 60.80 (59.86) (CHCl₂), 63.13 (64.11) (CH₂O), 67.45 (70.67) (=CH), 119.24 (119.78) (C≡N), 125.22, 150.92, 153.96, 159.02 (157.41) (4C_{четв}), 158.61 (C=O). Найдено, %: C 31.89; H 1.92; Cl 37.77, N 11.16, S 8.52. C₁₀H₇Cl₄N₃O₂S. Вычислено, %: C 32.02; H 1.88; Cl 37.81; N 11.20, S 8.55.

Общая методика синтеза изоксазолил(изотиазолил) гидрохлоридов. Через раствор 3 ммоль ацилированного аминспирта **6,7** в безводной смеси эфир–метиленхлорид (1:1) пропускали ток сухого HCl в течение 1 ч, после чего перемешивали еще 1 ч, отфильтровывали осадок, промывали сухим эфиром и сушили в вакууме над P₂O₅.

2-Аминоэтил-5-(*n*-толил)изоксазол-3-карбоксилат гидрохлорид 8. Выход 63 %, т. пл. 175–176 °С (с разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 3114 (C–H), 2500–3100 (NH₃⁺), 1734 (C=O), 1614, 1594, 1504, 1467, 1452 (C=C, C=N), 1238, 1012 (C–O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.41 с (3H, Me), 3.41 т (2H, CH₂N, ³J 5.3 Гц), 4.63 т (2H, CH₂O, ³J 5.3 Гц), 4.89 уш. с (4H, NH₃Cl), 7.24 с (1H, CH_{изокс}), 7.35 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц), 7.77 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.51 (Me), 39.74 (CH₂N), 63.24 (CH₂O), 100.76 (CH_{изокс}), 126.94 (2CH_{аром}), 131.01 (2CH_{аром}), 125.03, 143.00, 157.78, 160.58 (4C_{четв}), 173.71 (C=O). Найдено, %: C 55.34; H 5.30; Cl 12.72, N 9.79. [M–HCl]⁺ 246. C₁₃H₁₅ClN₂O₃. Вычислено, %: C 55.23; H 5.35; Cl 12.54; N 9.91. M 282.72.

2-Аминоэтил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат гидрохлорид 9. Выход 61 %, т. пл. 151–152 °С (с разл.). ИК-спектр, см⁻¹: 2500–3100 (NH₃⁺), 1739 (C=O), 1603, 1498, 1477, 1445, 1354 (C=C, C=N), 1210, 1000 (C–O), 965, 945 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.40 т (2H, CH₂N, ³J

5.1 Гц), 4.62 т (2H, CH₂O, ³J 5.1 Гц), 4.88 уш. с (4H, NH₃Cl). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 39.73 (CH₂N), 63.31 (CH₂O), 126.89, 152.27, 154.83 (4C_{четв}), 159.68 (C=O). Найдено, %: С 26.12; Н 2.51; Cl 38.54, N 9.97, S 11.50. [M-HCl]⁺ 240. C₆H₇Cl₃N₂O₂S. Вычислено, %: С 25.96; Н 2.54; Cl 38.32; N 10.09, S 11.55. M 277.56.

1,2-Азолиламидоэфир 10,11 (общая методика получения). К раствору 2 ммоль изоксазолил(изотиазолил)карбонилхлорида в 20 мл сухого метиленхлорида прибавляли 2,4 ммоль триэтиламина, перемешивали 10 мин, а затем добавляли порциями гидрохлорид аминокспирта **5,6**. Перемешивали 2 ч при 40 °С, обрабатывали водой, органический слой отделяли и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли в вакууме, полученные карбоксамидокарбоксилаты **10,11** не требовали дополнительной очистки.

2-(4,5-Дихлоризотиазол-3-карбоксамидо)этил-5-(*n*-толил)-изоксазол-3-карбоксилат 10. Выход 77 %, т. пл. 134–136 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3408 (NH), 3138, 3059, 3038, 2923, 2854 (C–H), 1737 (C=O_{сл. эфир}), 1676 (C=O_{амид}), 1613, 1593, 1535, 1526, 1509, 1481, 1444, 1354 (C=C, C=N, NH), 1238, 1006 (C–O), 947, 819 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.39 с (3H, Me), 3.86 к (2H, CH₂N, ³J 5.5 Гц), 4.58 т (2H, CH₂O, ³J 5.2 Гц), 6.87 с (1H, CH_{изокс}), 7.26 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц), 7.40 т (1H, NH, ³J 5.5 Гц), 7.65 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.64 (Me), 38.52 (CH₂N), 64.77 (CH₂O), 99.56 (CH_{изокс}), 125.96 (2CH_{аром}), 129.94 (2CH_{аром}), 123.83, 124.99, 141.50, 150.72, 156.36, 156.49, 159.40 (7C_{четв}), 160.10, 172.23 (2C=O). Найдено, %: С 47.99; Н 3.03; Cl 16.88, N 9.72; S 7.65. C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₄S. Вычислено, %: С 47.90; Н 3.07; Cl 16.63; N 9.86; S 7.52.

2-[5-(*n*-Толлил)изоксазол-3-карбоксамидо]этил-4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат 11. Выход 77 %, т. пл. 141–143 °С. ИК-спектр, см⁻¹: 3308 (NH), 3129, 3062, 3032, 2923, 2854 (C–H), 1736 (C=O_{сл. эфир}), 1682 (C=O_{амид}), 1614, 1595, 1556, 1510, 1445, 1356 (C=C, C=N, NH), 1216, 983 (C–O), 946, 819 (C–Cl). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.38 с (3H, Me), 3.92 к (2H, CH₂N, ³J 5.5 Гц), 4.60 т (2H, CH₂O, ³J 5.2 Гц), 6.93 с (1H, CH_{изокс}), 7.24 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц), 7.54 т (1H, NH, ³J 5.5 Гц), 7.64 д (2H_{аром}, ³J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 21.61 (Me), 38.45 (CH₂N), 64.80 (CH₂O), 98.71 (CH_{изокс}), 125.93 (2CH_{аром}), 129.88 (2CH_{аром}), 123.99, 125.74, 141.30, 150.89, 153.88, 158.82, 158.92 (7C_{четв}), 159.51, 171.99 (2C=O). Найдено, %: С 48.05; Н 2.98; Cl 16.69, N 9.80; S 7.55. C₁₇H₁₃Cl₂N₃O₄S. Вычислено, %: С 47.90; Н 3.07; Cl 16.63; N 9.86; S 7.52.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х12СО-012) и Сибирского Отделения РАН (грант СО РАН № 21).

Литература

1. Кабердин Р. В., Поткин В. И. // Успехи химии. 1994. Т. 63, № 8. С. 673–693.
2. Roedig A., Ritschel W. // Lieb. Ann. 1983. N 1. S. 18–23.
3. Зильберман Е. Н. Реакции нитрилов. М.: Химия, 1972.
4. Jursic B. S., Leblanc B. W. // J. Heterocycl. Chem. 1998. Vol. 35, N 2. P. 405–408.
5. Malik M. A., Wani M. Y., Al-Thabaiti S. A., Shiekh R. A. // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2013. Vol. 78, N 1–4. P. 15–37.
6. Roedig A., Ritschel W. // Lieb. Ann. 1983. N 1. S. 13–17.
7. Theron F., Vessiere R. // Bull. Soc. Chim. Fr. 1968. N 7. P. 2994–3000.
8. Roedig A., Ritschel W. // Chem. Ber. 1983. Bd. 116, N 4. S. 1595–1602.
9. Петкевич С. К., Дикусар Е. А., Поткин В. И., Кабердин Р. В., Мойсейчук К. Л., Ювченко А. П., Курман П. В. // ЖОХ. 2004. Т. 74, вып. 4. С. 642–650.
10. Stewart J. J. P. // J. Comp. Chem. 1989. Vol. 10, N 2. P. 209–220.
11. Stewart J. J. P. // J. Comp. Chem. 1989. Vol. 10, N 2. P. 221–264.
12. Eddington N., Cox D. S., Roberts R. R., Butcher R. J., Edafigho I. O., Stables J. P., Cook N., Goodwin A. M., Smith C. A., Scott K. R. // Eur. J. Med. Chem. 2002. Vol. 37, N 8. P. 635–648.
13. Dallanoce C., Frigerio F., De Amici M., Dorsch S., Klotz K. N., De Micheli C. // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15, N 7. P. 2533–2543.
14. Samaritoni J. G., Babcock J. M., Schlenz M. L. // Agr. and Food Chem. 1999. Vol. 47, N 8. P. 3381–3388.
15. Beebe J. S., Jani J. P., Knauth E., Goodwin P., Higdon C., Rossi A. M., Emerson E., Finkelstein M., Floyd E., Harriman S., Atherton J., Hillerman S., Soderstrom C., Kou K., Gant T., Noe M. C., Foster B., Rastinejad F., Marx M. A., Schaeffer T., Whalen P. M., Roberts W. G. // Cancer Res. 2003. Vol. 63, N 21. P. 7301–7309.
16. Potkin V., Zubenko Yu., Bykhovetz A., Zolotar R., Goncharuk V. // Natur. Prod. Comm. 2009. Vol. 4, N 9. P. 1205–1208.

*S. K. PETKEVICH, A. V. KLETSKOV, E. A. DIKUSAR, T. D. ZVEREVA, N. A. ZHUKOVSKAYA,
I. B. ROZENTSVEIG, G. G. LEVKOVSKAYA, V. I. POTKIN*

3,4,4-TRICHLOROBUT-3-ENENITRILE IN SYNTHESIS OF POLYFUNCTIONAL COMPOUNDS

Summary

The method for synthesis of 3,4,4-trichlorobut-3-enitrile has been improved. The substitution products of internal chlorine atom by azido group, monoethanolamine fragment and also its esters with 5-(*p*-tolyl)isoxazole- and 4,5-dichloroisothiazole-3-carboxylic acids have been prepared. It has been found that HCl cleaves C–N bond in esters producing hydrochlorides of isothiazole-3- and isoxazole-3-carboxylic acid aminoesters, which. Under acylation by isoxazolyl- and isothiazolyl carbonyl chlorides formed mixed amido esters with different azole moieties.