

Т. В. Левенец (к.х.н., доц.)¹, В. О. Козьминых (д.х.н., проф.)²

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 3-АРИЛГИДРАЗОНО-2,4-ДИОКСОАЛКАНОАТОВ С ГИДРОХЛОРИДОМ ГИДРОКСИЛАМИНА

¹ Оренбургский государственный университет, кафедра химии
460018, Оренбург, пр. Победы, д. 13; e-mail: ltv.2009@yandex.ru

² Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет, кафедра химии
614990, Пермь, ул. Сибирская, 24, корпус 4; e-mail: kvoncstu@yahoo.com

T. V. Levenets¹, V. O. Kozminykh²

INTERACTION OF 3-ARYLHYDRAZONO-2,4-DIOXOALKANOATES WITH HYDROXYLAMINE HYDROCHLORIDE

¹ Orenburg State University

13, Prospekt Pobedy Str., 460018, Orenburg, Russia; e-mail: ltv.2009@yandex.ru

² Perm State Humanistic Pedagogical University

24, Bld. 4, Sibirskaya Str., 614990, Perm, Russia; e-mail: kvoncstu@yahoo.com

Наличие 1,3-дикарбонильного фрагмента в структуре эфиров 3-арилгидразоно-2,4-диоксобутановых кислот позволяет вовлекать их во взаимодействие с различными 1,2-X,N-динуклеофильными реагентами. Показано, что при нагревании 3-арилгидразоно-2,4-диоксоалканоатов с гидрохлоридом гидроксиламина образуются 5-замещенные этиловые эфиры 4-арилдизаизоизоксазол-3-карбоновых кислот с выходами 22–45 %. На основании данных спектральных методов анализа (ИК, ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии) установлено строение синтезированных соединений. Установлено, что в растворе некоторые соединения существуют в различных формах.

Ключевые слова: 3-арилгидразондиоксоалканоаты; гидроксиламина гидрохлорид; 2,4-5-замещенные этиловые эфиры 4-арилдизаизоизоксазол-3-карбоновых кислот; ИК и ЯМР ¹H спектроскопия; масс-спектрометрия.

Известно ^{1,2}, что при взаимодействии соединений, содержащих 1,3-дикарбонильный фрагмент, и их синтетических эквивалентов, с гидроксиламином, образуются замещенные изоксазолы, отличающиеся большим химическим разнообразием структур и свойств, что позволяет использовать эти соединения в прикладных исследованиях ^{3,4}.

Структура 3-арилгидразоно-2,4-диоксобутаноатов является благоприятной для взаимодей-

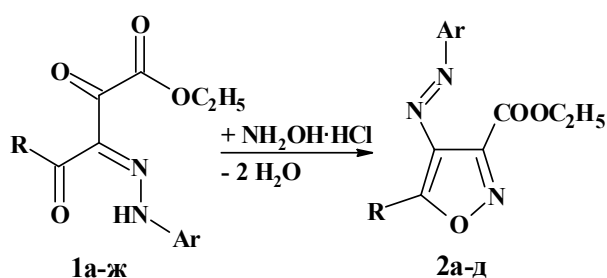
The presence of a 1,3-dicarbonyl fragment in the structure of 3-arylhydrazono-2,4-dioxobutanoates allows them to be involved in interaction with 1,2-XN-dinucleophilic reagents. When 3-arylhydrazono-2,4-dioxoalkanoates are heated with hydroxylamine, 5-substituted ethyl esters of 4-aryldiazoisoxazole-3-carboxylic acids are formed with a yield of 22–45 %. Based on the data of spectral analysis methods (IR, NMR ¹H spectroscopy, mass spectrometry), the structure of the synthesized compounds was established. It is shown that some compounds exist in several forms in solution.

Key words: 3-arylhydrazono-2,4-dioxoalkanoates; hydroxylamine hydrochloride; IR and NMR ¹H spectroscopy; mass spectrometry; 5-substituted ethyl esters of 4-aryldiazoisoxazole-3-carboxylic acids.

ствия с 1,2-X,N-динуклеофильными реагентами. Так, в результате реакции этиловых эфиров 3-арилгидразоно-2,4-диоксобутановых кислот с гидразингидратом ранее были получены этиловые эфиры 4-арилазо-3-пиразолкарбоновых кислот ⁵.

Нами установлено, что при нагревании 3-арилгидразоно-2,4-диоксоалканоатов (**1a-ж**) с гидрохлоридом гидроксиламина в этаноле в течение 30–60 мин (контроль ТСХ) образуются 5-замещенные этиловые эфиры 4-арилдизаизоизоксазол-3-карбоновых кислот **2a-д** (схема 1).

Дата поступления 05.05.23



R = CH₃ (**1a**, **1ж**, **2a**), C₂H₅ (**16**, **26**), C₄H₃O (2-фурил) (**1в**, **1е**, **2в**), C₆H₅ (**1г**, **1д**, **2г**, **2д**); Ar = 4-NO₂C₆H₄ (**1a-г**, **2a-г**), 4-CH₃C₆H₄ (**1д-ж**, **2д**).

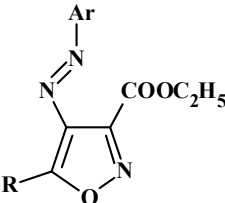
Схема 1

Синтезированные соединения **2a-д** являются мелкокристаллическими веществами красного цвета с высокими температурами плавления (табл. 1), хорошо растворимыми в обычных органических растворителях, нерастворимыми в воде.

Низкий выход продуктов **2a-г** и отсутствие литературных данных о синтезе производных изоксазола при взаимодействии ацилированных 3-арилгидразонов с гидрохлоридом гидроксилamina свидетельствуют, вероятно, о трудностях выделения и очистки представителей данного класса. Так, удалось выделить с выходом 22% только одно соединение **2д** с электронодонорной метильной группой в ароматическом кольце в положении 5 изоксазольного цикла. При попытке введения в это положение алкильного или гетерильного фрагмента наблюдалось значительное осмоление реакционной массы и отсутствие в ней целевого продукта.

Таблица 1

Физико-химические свойства полученных соединений 2a-д

№	Заместители		Т _{пл.} , °C	Выход, %	Брутто-формула (молек. масса)
	R	Ar			
					
2a	CH ₃	4-NO ₂ C ₆ H ₄	157–159	40	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₅ (304.08)
2б	C ₂ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	160–162	42	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₅ (318.28)
2в	C ₄ H ₃ O (2-фурил)	4-NO ₂ C ₆ H ₄	176–178	45	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₆ (356.29)
2г	C ₆ H ₅	4-NO ₂ C ₆ H ₄	165–166	35	C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₅ (366.32)
2д	C ₆ H ₅	4-CH ₃ C ₆ H ₄	159–161	22	C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₃ (335.35)

Строение соединений **2a-д** установлено на основании данных ИК и ЯМР ¹H спектроскопии и масс-спектрометрии. По данным ИК спектров, в кристаллическом состоянии эфиры изоксазол-3-карбоновых кислот **2a-д** имеют интенсивную полосу поглощения в области 1119–1029 см⁻¹, связанную с колебаниями полярной связи C–O–C. Эфирная полоса более интенсивна по сравнению с полосой карбонильной группы, находящейся в интервале 1741–1728 см⁻¹ для соединений **2a-г**, имеющих в ароматическом кольце NO₂-группу, и 1699 см⁻¹ для соединения **2д** с CH₃-группой в ароматическом кольце. Группировка C=N сопряжена со связью C=C изоксазольного кольца, в связи с чем в спектрах отсутствуют колебания, присущие каждой группе в отдельности. В этой же области (1610–1510 см⁻¹) проявляются колебания связей C=C ароматического кольца и антисимметричные колебания NO₂-группы. Сильная полоса симметричных колебаний NO₂-группы стабильно появляется при 1348 см⁻¹ для соединений **2a-г**.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2a-д** присутствуют сигналы протонов ароматических колец в области 6.28–8.40 м.д., а также сигналы протонов этокси-группы – в ожидаемых областях (триплетный сигнал CH₃-группы в области 1.17–1.49 м.д., квадруплетный сигнал CH₂-группы в области 4.17–4.55 м.д.). В слабopольной области сигналы протонов группы NH не обнаружены. В спектрах синтезированных соединений, кроме **2г**, обнаружено дублирование сигналов всех протонсодержащих групп, обусловленное существованием соединений **2a-в**, д в нескольких формах (A, B, C, D), вероятно, вызванное положением заместителей относительно связи N=N и вращением этокси-фрагмента (схема 2).

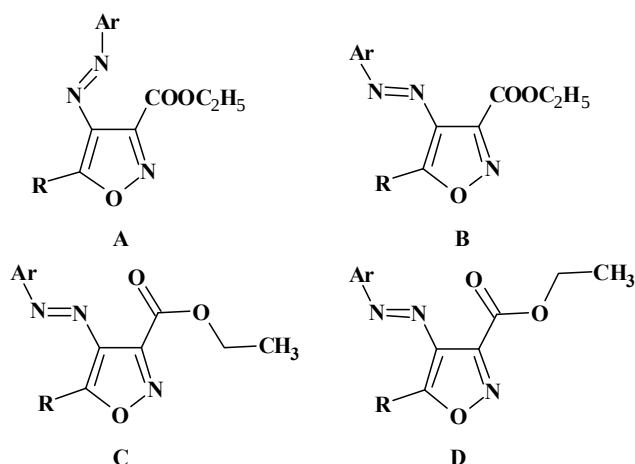


Схема 2

В масс-спектрах соединений **2a**, **26**, **2в**, **2д**, записанных для их растворов в метаноле в режиме электрораспыления, наблюдаются сигналы про-

тонированных $[M + H]^+$ и катионированных молекул $[M + Na]^+$.

Таким образом, в результате взаимодействия гидразонэфиров **1а-ж** с гидрохлоридом гидросиламина получены с выходами 22–45 % ранее не известные этиловые эфиры 5-замещенных 4-арилдиазоизоксазол-3-карбоновых кислот **2а-д**. Строение синтезированных соединений установлено методами масс-спектрометрии, ИК и ЯМР 1H спектроскопии. Обнаружено, что в растворе соединения **2а-в**, **2д** существуют в нескольких формах.

Экспериментальная часть

ИК спектры полученных соединений записаны на ИК-Фурье спектрометре Vertex 70 (Bruker, Германия); приставка НРВО, алмазный кристалл. Спектры ЯМР 1H соединений **2а**, **2б**, **2г**, **2д** в $CDCl_3$, соединения **2в** в $DMCO-d_6$ получены на ЯМР Фурье-спектрометре Bruker AVANCE II (400 МГц), внутренний стандарт – ТМС (тетраметилсилан). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям. Масс-спектры синтезированных соединений записаны на квадрупольно-времетраплетном масс-спектрометре сверхвысокого разрешения Orbitrap Elite, MicroTof Bruker Daltonics в режиме электрораспылительной ионизации (ESI). Протекание реакций контролируют, а индивидуальность полученных веществ подтверждают методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе бензол–диэтиловый эфир–гексан, 1:2:3. Хроматограммы проявляли парами иода. Исходные реактивы перед использованием очищали перегонкой.

Этиловые эфиры 5-замещенных 4-арилдиазоизоксазол-3-карбоновых кислот 2а-д. К раствору 5 ммоль 3-арилгидразон-2,4-диоксоалканата **1а-ж** в 20 мл этанола добавляли 5 ммоль (0.35 г) гидрохлорида гидросиламина, раствор кипятили 30 мин, после чего выдерживали при комнатной температуре в течение суток до выпадения осадка. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола.

Этиловый эфир 4-(4-нитрофенил)диазо-5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (2а). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.27 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.39$ Гц, С-форма), 1.42 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.39$ Гц, В-форма), 1.49 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.39$ Гц, А-форма), 2.20 с (3Н, CH_3 , В-форма), 2.58 с (3Н, CH_3 , А-форма), 2.68 с (3Н, CH_3 , С-форма), 4.34 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.53$ Гц, С-форма), 4.49 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.53$ Гц, В-форма), 4.55 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.53$ Гц, А-форма), 6.28 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.46$ Гц, С-форма), 7.19 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$,

$J_{HH}=9.46$ Гц, В-форма), 7.49 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.46$ Гц, С-форма), 8.04 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.46$ Гц, А-форма), 8.20 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.46$ Гц, В-форма), 8.39 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.46$ Гц, А-форма). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3109, 2987 ν_{CH} , 1728 $\nu_{C=O}$, 1593, 1523 $\nu_{CC} + \nu_{N=N} + \nu_{asNO_2}$, 1348, 1313 ν_{sNO_2} , 1207, 1107 ν_{C-O-C} 850, 750, 696 $\delta_{пл}$ СН. Масс-спектр (ESI-LCMS): m/z 305.0883 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{13}N_4O_5$: 305.0880); 327.0707 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{12}N_4O_4Na$: 327.0700).

Этиловый эфир 4-(4-нитрофенил)диазо-5-этилизоксазол-3-карбоновой кислоты (2б). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.28 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.53$ Гц, В-форма), 1.32 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.53$ Гц, А-форма), 1.42 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.36$ Гц, В-форма), 1.48 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.36$ Гц, А-форма), 3.01 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.66$ Гц, А-форма), 3.26 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.66$ Гц, В-форма), 4.49 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.40$ Гц, В-форма), 4.55 кв (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.40$ Гц, А-форма), 7.09 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.36$ Гц, В-форма), 8.04 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.36$ Гц, А-форма), 8.36 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.36$ Гц, В-форма), 8.40 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.36$ Гц, А-форма). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3076, 2976 ν_{CH} , 1732 $\nu_{C=O}$, 1593, 1525 $\nu_{CC} + \nu_{N=N} + \nu_{asNO_2}$, 1348 ν_{sNO_2} , 1298, 1201, 1029 ν_{C-O-C} 852 $\delta_{пл}$ СН. Масс-спектр (ESI-LCMS): m/z 319.1039 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{15}N_4O_5$: 319.1037); 341.0854 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{14}N_4O_5Na$: 341.0856).

Этиловый эфир 4-(4-нитрофенил)диазо-5-(2-фурил)изоксазол-3-карбоновой кислоты (2в). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.05 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.35$ Гц, D-форма), 1.17 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.35$ Гц, В-форма), 1.24 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.35$ Гц, С-форма), 1.33 т (3Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.35$ Гц, А-форма), 4.17 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.44$ Гц, D-форма), 4.26 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.44$ Гц, В-форма), 4.43 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.44$ Гц, С-форма), 4.48 кв (2Н, CH_3CH_2O , $J_{HH}=7.44$ Гц, А-форма), 6.75-6.79 м (1Н, C_4H_3O , С-форма), 6.80-6.83 м (1Н, C_4H_3O , В-форма), 6.85-6.89 м (1Н, C_4H_3O , D-форма), 6.96 м (1Н, C_4H_3O , А-форма), 7.32-8.41 м (4Н, 4- $NO_2C_6H_4$, В, С, D-формы + 2Н, C_4H_3O А, В, С, D-формы), 8.08 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.10$ Гц, А-форма), 8.43 д (2Н, 4- $NO_2C_6H_4$, $J_{HH}=9.10$ Гц, А-форма). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2993 ν_{CH} , 1741 $\nu_{C=O}$, 1610, 1589, 1521, 1494 $\nu_{CC} + \nu_{N=N} + \nu_{asNO_2}$, 1348 ν_{sNO_2} , 1105 ν_{C-O-C} 852, 769 $\delta_{пл}$ СН. Масс-спектр (ESI-LCMS): m/z 357.0833 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{13}N_4O_6$: 357.0830); 379.0647 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{13}N_4O_6Na$: 379.0649).

Этиловый эфир 4-(4-нитрофенил)диазо-5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты (2г). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.24 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}}=7.14$ Гц), 3.73 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}}=7.39$ Гц), 7.66-7.74 м + 8.47-8.55 м (3H, C_6H_5), 7.80 д (2H, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}}=9.10$ Гц), 7.96 д (1H, C_6H_5 , $J_{\text{HH}}=8.74$ Гц), 8.31 д (1H, C_6H_5 , $J_{\text{HH}}=8.74$ Гц), 8.37 д (2H, 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}}=9.10$ Гц). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3089, 2924 ν_{CH} , 1741 $\nu_{\text{C=O}}$, 1597, 1516 ν_{CC} + $\nu_{\text{N=N}}$ + ν_{asNO_2} , 1348 ν_{sNO_2} , 1109 $\nu_{\text{C-O-C}}$ 854, 732 δ_{nl} CH. Найдено, %: C 58.98; H 3.86; N 15.32 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: C 59.01; H 3.82; N 15.30.

Этиловый эфир 4-(4-метилфенил)диазо-5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты (2д). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.24 т (3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}}=7.21$ Гц, В-форма), 1.38 т (3H,

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}}=7.21$ Гц, А-форма), 2.34 с (3H, CH_3 в 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, В-форма); 2.44 с (3H, CH_3 в 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, А-форма), 4.42 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}}=7.30$ Гц, В-форма), 4.47 кв (2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J_{\text{HH}}=7.30$ Гц, А-форма), 7.19 д (2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}}=7.34$ Гц, В-форма), 7.30 д (2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}}=8.96$ Гц, А-форма), 7.43-7.50 м (2H, C_6H_5 , В-форма), 7.52-7.60 м (2H, C_6H_5 , А-форма + 2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, В-форма), 7.73 д (2H, 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $J_{\text{HH}}=8.96$ Гц, А-форма), 8.22-8.28 м (6H, C_6H_5 , А, В-формы). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3034 ν_{CH} , 1699 $\nu_{\text{C=O}}$, 1614, 1585, 1510, 1435 ν_{CC} + $\nu_{\text{N=N}}$, 1199 $\nu_{\text{C-O-C}}$ 866, 775, 765 δ_{nl} CH. Масс-спектр (ESI-LCMS): m/z 336.1348 $[\text{M} + \text{H}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$: 336.1343); 358.1159 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{Na}$: 358.1162).

Литература

1. Галенко А.В., Хлебников А.Ф., Новиков М.С., Пакальнис В.В., Ростовский Н.В. Последние достижения химии изоксазола // Успехи химии. – 2015. – Т.84, №4. – С. 335-377.
2. Бондаренко О.Б., Зык Н.В. Основные направления и последние тенденции в синтезе и применении изоксазолов // ХГС. – 2020. – Т.56, №6. – С.694-707.
3. Демина О.В., Лаптев А.В., Лукин А.Ю., Беликов Н.Е., Звездин К.В., Фомин М.А., Ходонов А.А., Варфоломеев С.Д., Швеиц В.И. Синтез новых 3,5-замещенных изоксазолов с потенциальной антиагрегационной активностью // Вестник МИТХТ им. М.В. Ломоносова. – 2010. – Т.5, №6. – С.47-51.
4. Egorova A., Kazakova E., Jahn B., Ekins S., Makarov V., Schmidtke M. Novel pleconaril derivatives: Influence of substituents in the isoxazole and phenyl rings on the antiviral activity against enteroviruses // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – V.188, art.112007.
5. Левенец Т. В., Козьминных В. О. Взаимодействие 3-арилгидразоно-2,4-диоксобутаноатов с гидразин-гидратом // ЖОХ. – 2018. – Т.88, №6. – С.909-913.

References

1. Galenko A.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S., Pakalnis V.V., Rostovskii N.V. [Recent advances in isoxazole chemistry]. *Russian Chemical Reviews*, 2015, vol.84, no.4, pp.335-377.
2. Bondarenko O.B., Zyk N.V. [The main directions and recent trends in the synthesis and use of isoxazoles]. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2020, vol.56, no.6, pp.694-707.
3. Demina O.V., Laptev A.V., Lukin A.U., Belikov N.E., Zvezdin K.V., Fomin M.A., Khodonov A.A., Varfolomeev S.D., Shvets V.I. *Sintez novykh 3,5-zameshhenykh izoksazolov s potentsial'noy antiagregatsionnoy aktivnost'yu* [Synthesis of new 3,5-substituted isoxazole derivatives possessing potential anti-aggregative activity]. *Vestnik MITKHT im. M. V. Lomonosova* [Bulletin of MITHT named after M.V. Lomonosov], 2010, vol.5, no.6, pp.47-51.
4. Egorova A., Kazakova E., Jahn B., Ekins S., Makarov V., Schmidtke M. [Novel pleconaril derivatives: Influence of substituents in the isoxazole and phenyl rings on the antiviral activity against enteroviruses]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2020, vol.188, art.112007.
5. Levenets T.V., Koz'minykh V.O. [Reactions of 3-arylhydrazono-2,4-dioxobutanoates with hydrazine hydrate]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2018, vol.88, no.6, pp.1090-1094.