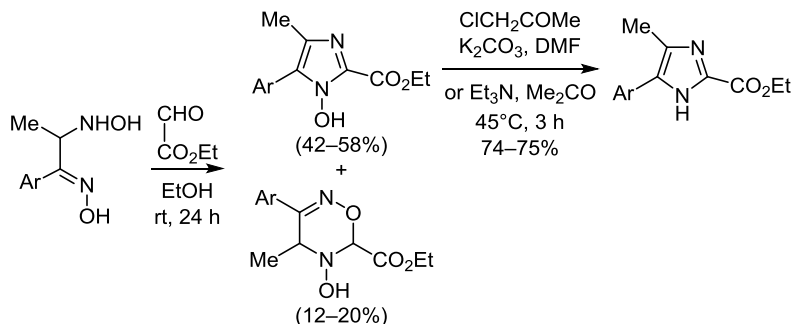


Взаимодействие оксимов 1-арил(гетарил)-2-(гидроксиамино)пропан-1-онов с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты

Елена Б. Николаенкова¹, Алексей Я. Тихонов^{1*}, Станислав Ю. Грищенко¹

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия
e-mail: alyatikh@nioch.nsc.ru

Поступило 12.10.2018
Принято после доработки 31.01.2019



Алкил(гетеро)ароматические α -гидроксиаминооксимы с *анти*-конфигурацией оксимной группы взаимодействуют с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты с образованием этиловых эфиров 5-арил(гетарил)-1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот. В случае 4-фторфенил-, 4-хлорфенил- и 4-метоксифенилзамещенных α -гидроксиаминооксимов образуются и этиловые эфиры 5-гидрокси-3-арил-5,6-дигидро-4*H*-1,2,5-оксадиазин-6-карбоновых кислот. Положения заместителей в имидазольном цикле установлены на основании сравнительного анализа спектроскопических данных этих продуктов и синтезированного изомерного соединения – этилового эфира 1-гидрокси-5-метил-4-фенил-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты. Реакцией этиловых эфиров 5-арил(гетарил)-1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот с хлорацетоном получены этиловые эфиры 5-арил(гетарил)-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот.

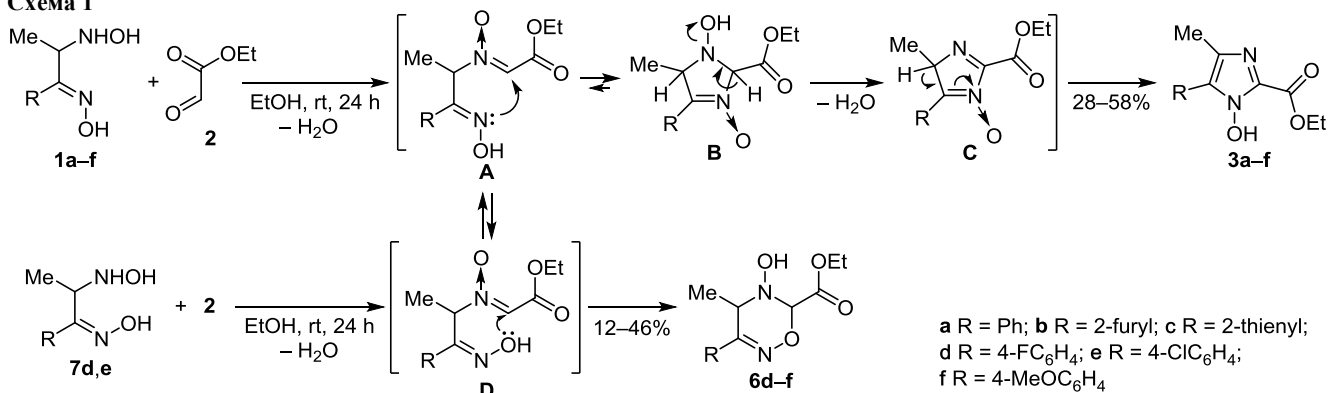
Ключевые слова: гидроксиаминооксимы, этиловый эфир глиоксиловой кислоты, эфиры 1-гидрокси-3-арил-5,6-дигидро-4*H*-1,2,5-оксадиазин-6-карбоновых кислот, эфиры 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот.

1-Гидрокси-1*H*-имидазолы (или таутомерные им *N*-оксиды имидазола) являются важной группой соединений среди производных имидазола и представляют интерес как промежуточные соединения в синтезе гетероциклов и как потенциальные биологически активные вещества.¹ Однако данные о соединениях этого ряда с функциональными группами в положении 2 имидазольного цикла ограничены.¹ Известны 1-гидрокси-1*H*-имидазолы с формильной^{2,3} или ароильной группами^{3,4} в положении 2 гетероцикла, но нет данных о 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислотах. В то же время 1*H*-имидазол-2-карбоновые кислоты и их эфиры^{5,6} представляют интерес в синтезе биологически активных амидов.⁶ Производные 1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты используются в синтезе полиамидов.⁷

В настоящей работе с целью получения этиловых эфиров 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот изучено взаимодействие алкилароматических и алкилгетероароматических α -гидроксиаминооксимов **1a-f**, содержащих оксимную группу в *анти*-конфигурации, с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты (**2**). Конденсация соединений **1a-f** с эфиром глиоксиловой кислоты (**2**) привела к образованию с выходами от 42 до 58% этиловых эфиров 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **3a-f** с заместителем R в положении 5 имидазольного цикла (схема 1).

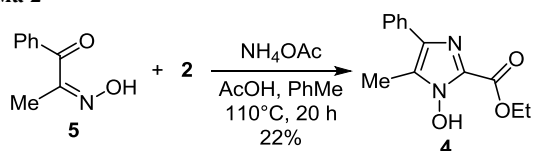
Положение заместителя R в имидазольном цикле эфиров **3a-f** подтверждается спектром изомерного соединения **4**, полученного реакцией монооксима **5** с соединением **2** в присутствии ацетата аммония (схема 2). Этот результат указывает на то, что реакция конден-

Схема 1



сации, приводящая к нитрону **A**, и последующее отщепление воды от промежуточного 3-имидазолин-3-оксида **B** проходит с участием 1-гидроксигруппы и атома водорода в положении 2 имидазолинового цикла с последующей изомеризацией 4*H*-имидазола **C** в имидазол **3**. Такая последовательность, обусловленная повышенной СН-кислотностью в положении 2 гетероцикла, предполагает, что реакция дегидратации протекает хемоселективно, как и при взаимодействии α -гидроксиаминооксидов с арил(гетарил)глиоксалями.^{4b} В случае участия в реакции дегидратации атома водорода в положении 5 имидазольного цикла можно было ожидать образования изомерных имидазолов.⁸

Схема 2

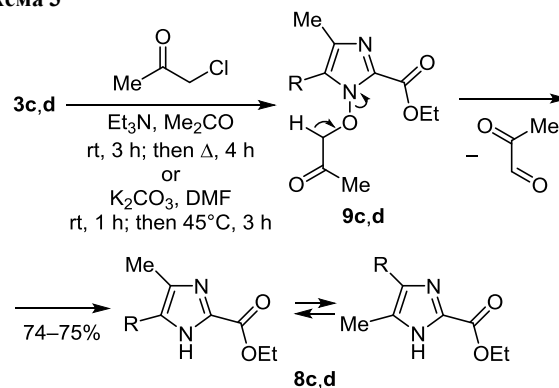


В реакции гидроксиаминооксидов **1d–f**, содержащих в бензольном цикле в положении 4 атом фтора (соединение **1d**), хлора (соединение **1e**) или метоксигруппу (соединение **1f**), с соединением **2**, наряду с эфирами имидазолкарбоновых кислот **3d–f**, образуются эфиры 5,6-дигидро-4*H*-1,2,5-оксадиазин-6-карбоновых кислот **6d–f** с выходами 20, 12 и 15% соответственно (схема 1). Можно предположить, что в условиях реакции происходит изменение конфигурации оксимной группы в нитроне **A** с образованием нитрона **D**, в котором происходит внутримолекулярное присоединение оксимного атома кислорода по нитронной группе, приводящее к оксадиазинам **6d–f**. Кроме этого, при выдерживании оксадиазинов **6d,e** в условиях реакции конденсации или в спиртовом растворе AcOH или TFA не наблюдается образования эфиров имидазолкарбоновых кислот **3d,e**. Образование смеси производных имидазола **3d,e** и оксадиазина **6d,e** с преобладанием последних происходит и при проведении реакции *син*-изомеров гидроксиаминооксидов **7d,e** с соединением **2**. Видимо, в этом случае также происходит изменение конфигурации оксимной группы в нитроне **D** с образованием нитрона **A**. Соединение **6e** было выделено в виде смеси диастереомеров (по данным спектро-

скопии ЯМР ¹H в соотношении ~3:2), при кристаллизации которой из водного спирта был получен основной диастереомер.

Эфиры 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **3** можно рассматривать как исходные соединения для синтеза эфиров 1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот **8**. Наряду с восстановителями (PCl₃, (Ph)₃P, триалкилфосфитами, TiCl₃ и др.) для превращения 1-гидроксиимидазолов в имидазолы используются галогензамещенные соединения с электроноакцепторными группами: BrCH₂CO₂Me⁹ и хлорацетон.¹⁰ Взаимодействие соединения **3d** с хлорацетоном в ДМФА в присутствии K₂CO₃ при нагревании привело к имидазолу **8d** без выделения промежуточного продукта алкилирования **9d** (схема 3). При проведении в этих же условиях реакции с соединением **3c** был выделен продукт алкилирования **9c**. Осуществление реакции соединения **3c** с хлорацетоном в Me₂CO в присутствии Et₃N с последующим кипячением без выделения промежуточного продукта алкилирования **9c** позволило получить имидазол **8c** с выходом 74%. Нельзя исключить существования соединений **8c,d** в виде смеси таутомеров.^{10b} Строение всех синтезированных соединений установлено на основании данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F и элементного анализа.

Схема 3



Таким образом, показано, что алкил(гетарил)гидроксиаминооксиды с *анти*-конфигурацией оксимной группы в реакциях конденсации с этиловым эфиром глиоксильной кислоты хемоселективно образуют этиловые эфиры 5-арил(гетарил)-1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбо-

новых кислот, которые представляют интерес для получения производных как 1-гидрокси-1*H*-имидазола, так и 1*H*-имидазола. Наряду с эфирами 1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот отмечено образование, эфиров 5,6-дигидро-4*H*-1,2,5-оксадиазин-6-карбоновых кислот.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборе Bruker Vektor 22 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы в растворах CDCl_3 или $\text{DMCO}-d_6$ на спектрометре Bruker AV-300 (300, 76 и 282 МГц соответственно), а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – также на спектрометре Bruker AV-400 (400 и 101 МГц соответственно) или Bruker DRX-500 (500 и 126 МГц соответственно). Химические сдвиги приведены относительно остаточных сигналов растворителя (CDCl_3 : 7.24 м. д. для ядер ^1H и 76.9 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMCO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.5 м. д. для ядер ^{13}C). Химические сдвиги для ядер ^{19}F приведены относительно внешнего стандарта – C_6F_6 (δ 0.0 м. д.). Температуры плавления определены на приборе Mettler Toledo FP-900. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе Euro EA3000. Cl определен меркуриметрическим методом, F – спектрофотометрически в виде лантан-ализаринового комплекса. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент CHCl_3 и CHCl_3 – MeOH , 10:1

В работе использован коммерчески доступный 50% раствор этилового эфира глиоксиловой кислоты в толуоле производства Alfa Aesar. Исходные гидроксиаминоксимины **1a–d**, **1e**, **7d** и **7e** получены по известным методикам.

(E)-2-Гидроксиамино-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он оксим (1f) получен по методике, ¹² т. пл. 148–149 °С (EtOH), белые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1612, 1516, 1456, 1445, 1294, 1252, 1176, 1028, 960, 831. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, д, $J = 6.7$, CH_3); 3.76 (3H, с, OCH_3); 3.78 (1H, к, $J = 6.7$, CH); 5.37 (1H, уш. с, NH или OH); 6.91–6.94 (2H, м, H Ar); 7.32 (1H, с, NH или OH); 7.33–7.35 (2H, м, H Ar); 10.58 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 16.3 (CH_3); 55.1 (OCH_3); 60.9 (CH); 113.1; 125.1; 129.9; 156.8; 158.8. Найдено, %: C 57.07; H 6.72; N 13.23. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 57.13; H 6.71; N 13.33.

Взаимодействие алкиларил(гетарил)гидроксиаминоксиминов 1a–f с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты (общая методика). При нагревании в 10 мл EtOH растворяют 1.0 ммоль *анти*-изомера соответствующего гидроксиаминоксимины **1a, d–f** или его ацетата **1b, c**. К теплomu раствору добавляют 0.2 мл (1.0 ммоль) 50% раствора этилового эфира глиоксиловой кислоты (**2**) в PhMe. Смесь перемешивают и оставляют на сутки при комнатной температуре. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на колонке с SiO_2 , элюент CHCl_3 , потом CHCl_3 – EtOH , 50:1. В случае гидроксиаминоксиминов **1b, c** остаток растворяют в 20 мл CHCl_3 , промывают раствором NaHCO_3 , сушат MgSO_4 . После

отгонки растворителя остаток хроматографируют, как описано выше. После колонки продукт растирают с гексаном или с AcOEt (в случае соединения **3c**). В случае гидроксиаминоксиминов **1d–f** образуется смесь производных 1-гидрокси-1*H*-имидазола **3d–f** и оксадиазина **6d–f**, которые разделяют хроматографически, как описано выше, и получают в виде белых кристаллов.

Этил-1-гидрокси-4-метил-5-фенил-1*H*-имидазол-2-карбоксилат (3a). Выход 135 мг (55%), т. пл. 75–76 °С (гексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718 (CO_2Et), 1622, 1470, 1296, 1263, 1221, 1093, 1016, 760, 698. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 2.34 (3H, с, CH_3); 4.47 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 7.35–7.39 (1H, м, H Ph); 7.43–7.46 (2H, м, H Ph); 7.53–7.55 (2H, м, H Ph); 11.99 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 14.1 (CH_3); 14.2 (CH_3); 62.3 (CH_2); 125.3; 126.8; 127.7; 128.4; 128.5; 128.8; 133.5; 161.6 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 63.44; H 5.70; N 11.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.40; H 5.73; N 11.38.

Этил-1-гидрокси-4-метил-5-(фуран-2-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксилат (3b). Выход 100 мг (42%), т. пл. 160–161 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1726 (CO_2Et), 1470, 1300, 1228, 1097, 1049, 1014, 750. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.53 (3H, с, CH_3); 4.50 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 6.56 (1H, д, д, $J = 3.6$, $J = 1.6$, H фуран); 6.93 (1H, д, д, $J = 3.6$, $J = 0.8$, H фуран); 7.56 (1H, д, д, $J = 1.6$, $J = 0.8$, H фуран); 11.74 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 14.0 (CH_3); 14.7 (CH_3); 62.3 (CH_2); 109.3; 111.3; 120.3; 125.4; 133.0; 142.4; 142.5; 161.2 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 56.17; H 5.10; N 11.88. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.93; H 5.12; N 11.86.

Этил-1-гидрокси-4-метил-5-(тиофен-2-ил)-1*H*-имидазол-2-карбоксилат (3c). Выход 145 мг (58%), т. пл. 146–147 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1726 (CO_2Et); 1601, 1543, 1476, 1449, 1298, 1263, 1202, 1092, 1020, 849, 702. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 7.1$, CH_2CH_3); 2.33 (3H, с, 4- CH_3); 4.30 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 7.20 (1H, д, д, $J = 5.1$, $J = 3.7$, H тиофен); 7.45 (1H, д, д, $J = 3.7$, $J = 1.0$, H тиофен); 7.68 (1H, уш. д, $J = 5.1$, H тиофен); 12.35 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (76 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 14.2 (CH_3); 15.2 (CH_3); 60.5 (CH_2); 124.7; 126.7; 127.0; 127.3; 128.3; 130.3; 131.7; 157.0 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: C 52.33; H 4.69; N 11.15; S 12.79. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 52.37; H 4.79; N 11.10; S 12.71.

Этил-1-гидрокси-4-метил-5-(4-фторфенил)-1*H*-имидазол-2-карбоксилат (3d). Выход 145 мг (55%), т. пл. 66–67 °С (гексан). R_f 0.45 (CHCl_3 – MeOH , 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1720 (CO_2Et), 1603, 1470, 1296, 1221, 1159, 1086, 1013, 839, 816, 760. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.43 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.30 (3H, с, CH_3); 4.47 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2); 7.11–7.14 (2H, м, H Ar); 7.48–7.51 (2H, м, H Ar); 11.89 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 13.9 (CH_3); 14.0 (CH_3); 62.3 (CH_2); 115.5 (д, $J_{\text{CF}} = 21.8$); 122.8 (д, $J_{\text{CF}} = 3.2$); 125.7; 127.1; 130.7 (д, $J_{\text{CF}} = 8.4$); 132.9; 161.0 ($\text{C}=\text{O}$); 162.5 (д, $J_{\text{CF}} = 250.2$, CF). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3), δ , м. д.: 49.82 (м). Найдено, %: C 58.80; H 5.05;

F 7.12; N 10.86. C₁₃H₁₃FN₂O₃. Вычислено, %: C 59.09; H 4.96; F 7.19; N 10.60.

Этил-5-гидрокси-4-метил-3-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-4H-1,2,5-оксадиазин-6-карбоксилат (6d). Выход 56 мг (20%), т. пл. 118–119 °С (EtOH–H₂O, 1:1). R_f 0.63 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1755 (CO₂Et), 1603, 1512, 1448, 1406, 1383, 1225, 1161, 1103, 1069, 1032, 993, 912, 839. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.35 (3H, д, J = 7.3, 4-CH₃); 1.35 (3H, т, J = 7.2, CH₂CH₃); 4.18 (1H, д, κ, J = 7.3, J = 1.2, 4-CH); 4.34 (2H, κ, J = 7.2, CH₂); 5.07 (1H, д, J = 1.2, 6-CH); 6.31 (1H, уш. с, OH); 7.05–7.09 (2H, м, H Ar); 7.53–7.57 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 13.9 (CH₃); 19.2 (CH₃); 55.3 (CH); 62.5 (CH₂); 82.3 (CH); 115.8 (д, J_{CF} = 21.9); 127.9 (д, J_{CF} = 8.5); 129.6 (д, J_{CF} = 3.3); 157.4; 163.8 (д, J_{CF} = 250.8); 165.3 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м. д.: 51.33 (м). Найдено, %: C 55.30; H 5.39; N 9.96; F 6.65. C₁₃H₁₅FN₂O₄. Вычислено, %: C 55.32; H 5.36; N 9.92; F 6.73.

Гидрат этил-1-гидрокси-4-метил-5-(4-хлорфенил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (3e). Выход 154 мг (52%), т. пл. 100–101 °С (с разл., EtOAc). R_f 0.46 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1705 (CO₂Et), 1551, 1477, 1431, 1389, 1277, 1244, 1113, 1090, 1011, 820, 791. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.39 (3H, т, J = 7.2, CH₂CH₃); 2.29 (3H, с, CH₃); 4.43 (2H, κ, J = 7.2, CH₂); 7.40–7.42 (2H, м, H Ar); 7.46–7.48 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 14.0 (CH₃); 14.2 (CH₃); 62.4 (CH₂); 125.2; 125.7; 126.7; 128.7; 129.3; 133.4; 134.5; 161.3 (C=O). Найдено, %: C 52.67; H 4.94; N 9.54; Cl 11.70. C₁₃H₁₃ClN₂O₃·H₂O. Вычислено, %: C 52.27; H 5.06; N 9.38; Cl 11.87.

Этил-5-гидрокси-4-метил-3-(4-хлорфенил)-5,6-дигидро-4H-1,2,5-оксадиазин-6-карбоксилат (6e). Выход 36 мг (12%, смесь диастереомеров). Мажорный диастереомер, т. пл. 143–144.5 °С (EtOH–H₂O, 1:1). R_f 0.63 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1738 (CO₂Et), 1597, 1495, 1466, 1398, 1381, 1228, 1167, 1093, 1028, 993, 914, 835. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.35 (3H, д, J = 7.4, 4-CH₃); 1.36 (3H, т, J = 7.2, CH₂CH₃); 4.17 (1H, д, κ, J = 7.4, J = 1.3, 4-CH); 4.35 (2H, κ, J = 7.2, CH₂); 5.07 (1H, д, J = 1.3, 6-CH); 6.10 (1H, уш. с, OH); 7.35–7.37 (2H, м, H Ar); 7.49–7.51 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 13.9 (CH₃); 19.1 (CH₃); 55.0 (CH); 62.5 (CH₂); 82.2 (CH); 127.2; 128.9; 131.8; 136.1; 157.3; 165.2 (C=O). Найдено, %: C 52.37; H 4.86; N 9.43; Cl 11.88. C₁₃H₁₅ClN₂O₄. Вычислено, %: C 52.27; H 5.06; N 9.38; Cl 11.87.

Этил-1-гидрокси-4-метил-5-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (3f). Выход 130 мг (47%), т. пл. 154–155 °С (EtOAc). R_f 0.51 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1718 (CO₂Et), 1612, 1466, 1292, 1250, 1221, 1178, 1088, 1022, 833. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.43 (3H, т, J = 7.2, CH₂CH₃); 2.32 (3H, с, CH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.47 (2H, κ, J = 7.2, CH₂); 6.98–7.01 (2H, м, H Ar); 7.48–7.50 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 14.2 (CH₃); 14.3 (CH₃); 55.3 (OCH₃); 62.3 (CH₂); 114.0; 119.2; 125.1; 127.8; 130.2; 133.1; 159.7; 161.6 (C=O).

Найдено, %: C 60.41; H 5.81; N 10.27. C₁₄H₁₆N₂O₄. Вычислено, %: C 60.86; H 5.84; N 10.14.

Этил-5-гидрокси-4-метил-3-(4-метоксифенил)-5,6-дигидро-4H-1,2,5-оксадиазин-6-карбоксилат (6f). Выход 44 мг (15%), т. пл. 120–122 °С (EtOAc–гексан). R_f 0.76 (CHCl₃–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730 (CO₂Et), 1608, 1516, 1468, 1300, 1248, 1229, 1184, 1161, 1028, 906, 835. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.38 (3H, т, J = 7.2, CH₂CH₃); 1.39 (3H, д, J = 7.2, 4-CH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.23 (1H, д, κ, J = 7.2, J = 1.4, 4-CH); 4.37 (2H, κ, J = 7.2, CH₂); 5.09 (1H, д, J = 1.4, 6-CH); 6.18 (1H, уш. с, OH); 6.90–6.95 (2H, м, H Ar); 7.51–7.56 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (76 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 14.1 (CH₃); 19.6 (CH₃); 55.3 (OCH₃ и CH); 62.5 (OCH₂); 82.4 (CH); 114.1; 125.9; 127.5; 157.9; 161.1; 165.6 (C=O). Найдено, %: C 57.26; H 5.97; N 9.24. C₁₄H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: C 57.13; H 6.16; N 9.52.

Реакции соединений 7d,e с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты проводились аналогично реакциям с участием соединений 1d,e. Выход соединения 3d – 30% и соединения 6d – 46%, соединения 3e – 28% и соединения 6e – 42%.

Этил-1-гидрокси-5-метил-4-фенил-1H-имидазол-2-карбоксилат (4). Смесь 0.326 г (2.0 ммоль) кетоксима 5, 0.4 мл (2.0 ммоль) 50% раствора этилового эфира глиоксиловой кислоты в PhMe и 0.385 г (5.0 ммоль) NH₄OAc в 7 мл ледяной AcOH перемешивают до полного растворения, затем нагревают при 110 °С в течение 20 ч. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток растворяют в 40 мл CHCl₃, нейтрализуют раствором NaHCO₃, сушат MgSO₄. После отгонки растворителя остаток хроматографируют на колонке с SiO₂, элюент CHCl₃, затем CHCl₃–EtOH, 100:1 и потом 50:1. Выход 110 мг (22%), белые кристаллы, т. пл. 140–141 °С (EtOAc). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1728 (CO₂Et), 1584, 1564, 1499, 1458, 1387, 1302, 1252, 1190, 1148, 1042, 1032, 854, 773, 702. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.45 (3H, т, J = 7.2, CH₂CH₃); 2.49 (3H, с, CH₃); 4.52 (2H, κ, J = 7.2, CH₂); 7.30–7.34 (1H, м, H Ph); 7.40–7.44 (2H, м, H Ph); 7.67–7.69 (2H, м, H Ph); 11.89 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 8.8 (CH₃); 14.2 (CH₃); 62.4 (CH₂); 124.6; 125.7; 127.0; 127.3; 128.4; 133.5; 135.4; 161.9 (C=O). Найдено, %: C 63.03; H 5.72; N 11.47. C₁₃H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: C 63.40; H 5.73; N 11.38.

Этил-4(5)-метил-5(4)-(тиофен-2-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (8c). К суспензии 0.252 г (1.0 ммоль) 1-гидроксиимидазола 3c в 7 мл сухого Me₂CO при перемешивании добавляют 0.347 мл (2.3 ммоль) Et₃N. К полученному раствору при перемешивании добавляют 0.105 мл (1.3 ммоль) хлорацетона и перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч (до исчезновения исходного имидазола 3c, контроль ТСХ). Затем реакцию смесь кипятят в течение 4 ч. Осадок после охлаждения реакционной смеси отфильтровывают, промывают Me₂CO. Раствор упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 20 мл AcOEt, промывают H₂O и сушат CaCl₂. После отгонки растворителя при пониженном давлении остаток расти-

рают с Et₂O, осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 175 мг (74%), белые кристаллы, т. пл. 203–204 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1722 (C=O), 1579, 1483, 1456, 1431, 1304, 1256, 1198, 1173, 1032. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.42 (3H, с, 4(5)-CH₃); 4.32 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 7.06–7.11 (1H, м, H тиофен); 7.22 (1H, д, *J* = 2.9, H тиофен); 7.43 (1H, д, *J* = 4.9, H тиофен); 13.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (76 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 10.8 (CH₃); 14.3 (CH₃); 60.7 (CH₂); 122.4; 124.1; 127.1; 127.7; 134.0; 134.7; 137.9; 158.3 (C=O). Найдено, %: С 55.80; Н 5.14; N 11.80; S 13.72. С₁₁H₁₂N₂O₂S. Вычислено, %: С 55.91; Н 5.12; N 11.86; S 13.57.

Гидрат этил-4(5)-метил-5(4)-(4-фторфенил)-1H-имидазол-2-карбоксилата (8d). К раствору 0.264 г (1.0 ммоль) 1-гидроксиимидазола **3d** в 7 мл сухого ДМФА при перемешивании добавляют 0.15 г (1.1 ммоль) прокаленного K₂CO₃ и 0.1 мл (1.2 ммоль) хлорацетона. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч (до исчезновения исходного имидазола, контроль методом ТСХ), затем нагревают при 45 °С в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в 25 мл H₂O, экстрагируют AcOEt (3 × 10 мл), промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 10 мл), сушат MgSO₄. После отгонки растворителя остаток хроматографируют на колонке с SiO₂, элюент гексан–EtOAc, 2:1, потом 1:1. Выход 200 мг (75%), белые кристаллы, т. пл. 100–102 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3258 (NH), 1680 (CO₂Et), 1524, 1481, 1466, 1312, 1259, 1221, 1196, 1171, 1161, 1024, 860, 816, 793. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.45 (3H, с, 4(5)-CH₃); 4.39 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 7.04–7.10 (2H, м, H Ar); 7.55–7.60 (2H, м, H Ar); 10.28 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 11.8 (CH₃); 14.0 (CH₃); 61.7 (CH₂); 115.3 (д, *J*_{CF} = 21.1); 128.7 (д, *J*_{CF} = 8.2); 135.3; 159.4 (C=O); 161.9 (д, *J*_{CF} = 245.7). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, CDCl₃ + CF₃COOH), δ , м. д. (*J*, Гц): 10.9 (CH₃); 13.6 (CH₃); 62.5 (CH₂); 115.8 (д, *J*_{CF} = 21.9); 125.4 (д, *J*_{CF} = 3.2); 129.5 (д, *J*_{CF} = 8.3); 129.6; 133.7; 133.9; 156.0 (C=O); 162.6 (д, *J*_{CF} = 249.5). Спектр ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ , м. д.: 47.29 (уш. с). Найдено, %: С 58.66; Н 5.47; N 10.46; F 7.10. С₁₃H₁₃FN₂O₂·H₂O. Вычислено, %: С 58.64; Н 5.68; N 10.52; F 7.14.

Этил-4-метил-1-(2-оксопропокси)-5-(тиофен-2-ил)-1H-имидазол-2-карбоксилат (9c). Реакцию между соединением **3c** и хлорацетоном проводят в условиях получения соединения **8d**. После хроматографирования на колонке с SiO₂, элюент CHCl₃, получают соединение **9c**. Выход 267 мг (86%), белые кристаллы, т. пл. 107–111 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1728 (C=O), 1709 (C=O), 1462, 1389, 1259, 1230, 1196, 1088, 1049. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.1, CH₂CH₃); 2.15 (3H, с, CH₃); 2.33 (3H, с, 4-CH₃); 4.30 (2H, к, *J* = 7.1, CH₂); 4.94 (2H, с, CH₂); 7.24 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 3.7, H тиофен); 7.49 (1H, д, *J* = 3.7, H тиофен); 7.77 (1H, д, *J* = 5.0, H тиофен). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 14.3 (CH₃); 15.4 (CH₃); 27.0 (CH₃); 61.3 (CH₂); 82.3 (CH₂); 123.3; 127.1;

127.7; 128.1; 128.2; 129.8; 132.5; 156.7 (C=O); 201.1 (C=O). Найдено, %: С 54.52; Н 5.16; N 9.22; S 10.50. С₁₄H₁₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 54.53; Н 5.23; N 9.08; S 10.40.

Авторы выражают благодарность Химическому сервисному центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических исследований.

Авторы выражают благодарность в. н. с. В. М. Маматюку (НИОХ СО РАН) за помощь в регистрации и обсуждении спектров ЯМР ¹³C имидазолов и к. х. н. С. А. Амитиной за участие в проведении синтетических экспериментов.

Список литературы

- Nikitina, P. A.; Perevalov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 123. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, *53*, 123.]
- (a) Stensbøl, T. B.; Uhlmann, P.; Morel, S.; Eriksen, B. L.; Felding, J.; Kromann, H.; Hermit, M. B.; Greenwood, J. R.; Bräuner-Osborne, H.; Madsen, U.; Junager, F.; Krogsgaard-Larsen, P.; Begtrup, M.; Vedsø, P. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 19. (b) Eriksen, B. L.; Vedsø, P.; Morel, S.; Begtrup M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 12.
- Havez, S.; Begtrup, M.; Vedsø, P.; Andersen, K.; Ruhland, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7418.
- (a) Amitina, S. A.; Tikhonov, A. Ya.; Grigor'ev, I. A.; Gatilov, Yu. V.; Selivanov, V. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 691. [*Химия гетероцикл. соединений*, **2009**, 868.] (b) Nikolaenkova, E. B.; Tikhonov, A. Ya.; Amitina, S. A.; Gatilov, Yu. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 699. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 761.]
- (a) Wang, X.; Zhao, C.; Gao, L.; Zhou, Y.; Xu, L. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 2619. (b) Song, Z.; DeMarco, A.; Zhao, M.; Corley, E. G.; Thompson, A. S.; McNamara, J.; Li, Y.; Rieger, D.; Sohar, P.; Mathre, D. J.; Tschaen, D. M.; Reamer, R. A.; Huntington, M. F.; Ho, G.-J.; Tsay, F.-R.; Emerson, K.; Shuman, R.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1859. (c) Galeazzi, E.; Guzmán, A.; Nava, J. L.; Liu, Y.; Maddox, M. L.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1090.
- Jarrad, A. M.; Debnath, A.; Miyamoto, Y.; Hansford, K. A.; Pelington, R.; Butler, M. S.; Bains, T.; Karoli, T.; Blaskovich, M. A. T.; Eckmann, L.; Cooper, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *120*, 353.
- (a) Shiga, N.; Takayanagi, S.; Muramoto, R.; Murakami, T.; Qin, R.; Suzuki, Y.; Shinohara, K.; Kaneda, A.; Nemoto, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2197. (b) Guo, C.; Kawamoto, Y.; Asamitsu, S.; Sawatani, Y.; Hashiya, K.; Bando, T.; Sugiyama, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 855.
- Selivanov, V. A.; Tikhonov, A. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 1232. [*Изв АН, Сер. хим.* **2013**, 1232.]
- van Hirschheydt, T.; Voss, E. US Patent 20050085473; *Chem. Abstr.* **2005**, *142*, 411373.
- (a) Samsonov, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 66. [*Журн. орган. химии* **2017**, *53*, 71.] (b) Nikolaenkova, E. B.; Os'kina, I. A.; Tikhonov, A. Ya. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 1887. [*Журн. орган. химии* **2017**, *53*, 1851.]
- Amitina, S. A.; Grigor'ev, I. A.; Tikhonov, A. Ya. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2006**, *55*, 1046. [*Изв АН, Сер. хим.* **2006**, 1008.]
- Володарский, Л. Б.; Коптюг, В. А.; Лысак, А. Н. *Журн. общ. химии* **1966**, *2*, 114; *Chem. Abstr.* **1966**, *64*, 75637.