

## КОНДЕНСАЦИЯ АЦЕТОНА С ДИЭТИЛОКСАЛАТОМ И АРИЛДИАЗОНИЕВЫМИ СОЛЯМИ

*Т.В. Левенец, В.О. Козьминых, А.О. Толстикова*

Реакцией 1-этокси-1,4-диоксо-2-пентен-2-олята натрия с арилдиазониевыми солями получены этиловые эфиры 3-арилгидразоно-2,4-диоксопентановых кислот. Изучена однореакторная трехкомпонентная конденсация ацетона с диэтилоксалатом и солями арилдиазония, приводящая к образованию этиловых эфиров 3-арилгидразоно-2,4-диоксопентановых кислот. Обсуждаются особенности строения синтезированных соединений на основании данных УФ-, ИК-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и РСА. Исследована антимикробная активность полученных соединений.

*Ключевые слова:* трехкомпонентная конденсация, однореакторный метод, этиловые эфиры 3-арилгидразоно-2,4-диоксопентановых кислот, E- и Z-изомеры.

### Введение

Известно, что гидразоны α-оксосистем образуются при азосочетании β-дикарбонильных соединений с арилдиазониевыми солями [1]. Наличие активированной метиленовой группы у соединений, содержащих β-дикетонное звено – центра атаки электрофила – позволяет широко использовать эти соединения в тонком органическом и комбинаторном синтезе. В частности, 1,3-диоксосоединения и их производные легко вступают в азосочетание с хлоридом арилдиазония, приводящее к получению соответствующих 2-арилгидразонов (рис. 1) [2].

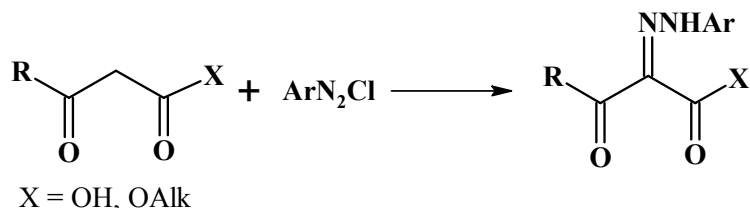


Рис. 1. Схема синтеза 2-арилгидразонов 1,3-диоксосоединений

В последнее время стали появляться работы по синтезу гидразонов на основе реакции азосочетания активированных карбоксильными акцепторами 1,3-диоксосоединений с хлоридом арилдиазония [3, 4]. В литературе описаны реакции ароилпирувиновых кислот и их производных с хлоридом арилдиазония, приводящие к образованию 3-арилгидразонов 4-арил-2,3,4-триоксобутановых кислот и их производных (рис. 2) [4], которые обладают более широким кругом синтетических возможностей, нежели их простые предшественники.

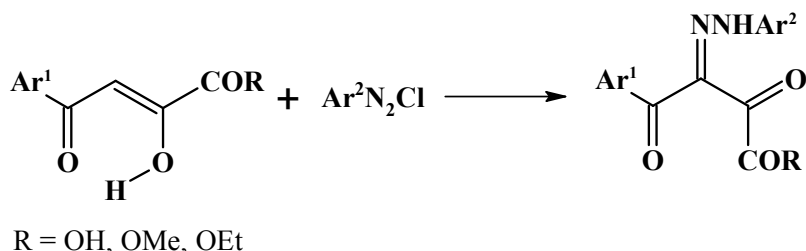
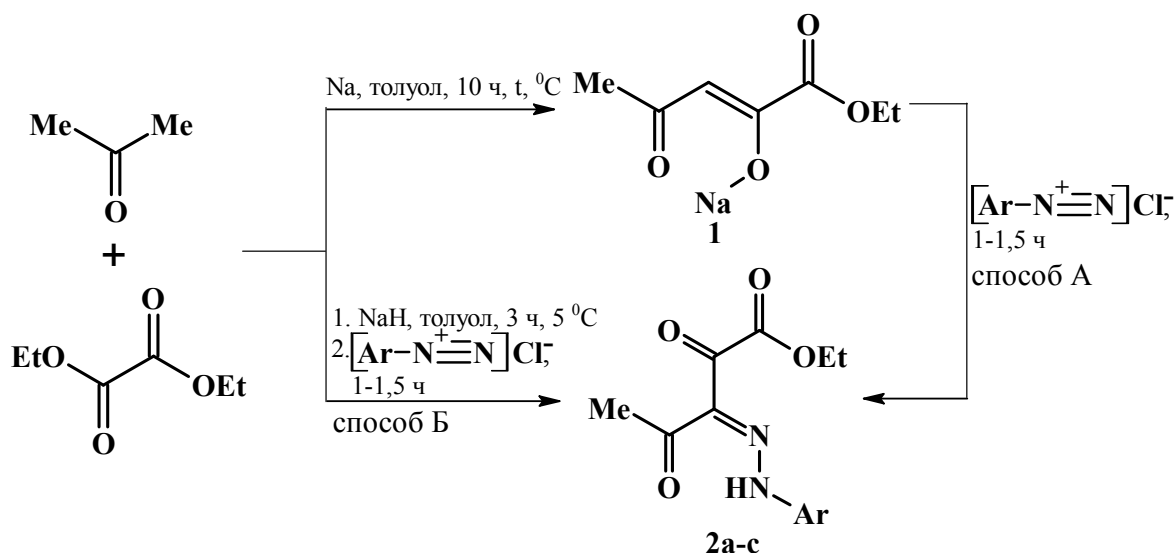


Рис. 2. Схема синтеза 3-арилгидразонов 4-арил-2,3,4-триоксобутановых кислот и их производных

В связи со значительным структурным разнообразием и широкими реакционными возможностями азопроизводных ацилпируватов (2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноатов) актуальным является исследование поведения разнообразных производных ацилпирувиновых кислот, в первую очередь алканоилпируватов, в реакциях азосочетания. Взаимодействие алканоилпируватов с диазореагентами до наших исследований не изучались.

Известно, что конденсация Клайзена метилкетонов с диэтилоксалатом и гидридом натрия (или натрием) приводит к образованию натриевых енолятов оксопроизводных 1,3-дикарбонильных соединений [6]. Нами изучено взаимодействие 1-этокси-1,4-диоксо-2-пентен-2-олята натрия (**1**) [6] с арилдiazониевыми солями, образующимися *in situ* из соответствующих ароматических аминов и нитрита натрия в кислой среде (способ А). В результате реакции с препаративными выходами выделены ожидаемые новые биологически активные этиловые эфиры 3-арилгидразоно-2,4-диоксопентановых кислот (**2a–c**) (рис. 3). С целью усовершенствования указанного способа получения соединений **2a–c**, сокращения числа стадий проведения реакции нами исследовано протекание трёхкомпонентной одnoreакторной постадийной конденсации с участием ацетона, диэтилоксалата и diaзореагентов (способ Б). Предложенный способ Б характеризуется простотой и удобством и в отличие от способа А и известных методов получения структурных аналогов [3] исключает стадию выделения 1-этокси-1,4-диоксо-2-пентен-2-олята натрия (**1**) и эфиров 2,4-диоксобутановых кислот с последующим вовлечением их в реакцию азосочетания с diaзореагентами. Выход соединений **2a–c**, полученных способом А, больше, что связано с чистотой используемого 1-этокси-1,4-диоксо-2-пентен-2-олята натрия (**1**) по сравнению со способом Б, где в реакции используется суспензия соединения **1** в толуоле.

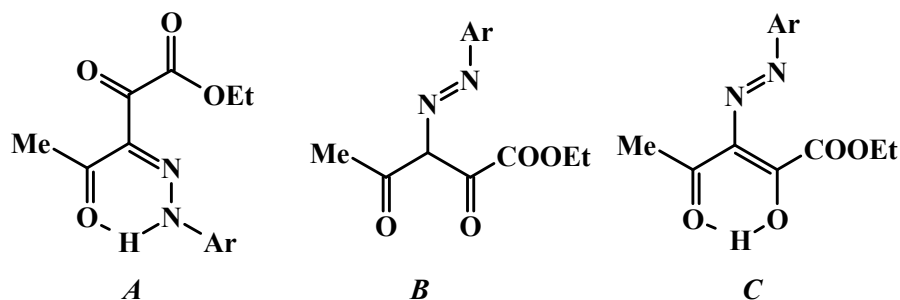


Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**2a**), 45\*, 39\*\*; *p*-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2b**), 52\*, 47\*\*; *p*-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**2c**), 59\*, 42\*\*  
выход (%): \*способ А, \*\*способ Б

Рис. 3. Схема синтеза этиловых эфиров 3-арилгидразоно-2,4-диоксоалкановых кислот

Синтезированные этиловые эфиры **2a–c** – кристаллические соединения желтого цвета, растворимые в хлороформе, диметилсульфоксиде, при нагревании растворимые в этаноле, этилацетате, не растворимые в воде.

Соединения **2a–c** могут существовать в арилгидразонной форме **A**, в которой возможно образование внутримолекулярной водородной связи (ВВС) между атомом водорода гидразонного фрагмента и атомом кислорода карбонильной группы, а также в азодикетонной форме **B** и азокетонной форме **C**, в которой также возможно образование ВВС [2]:





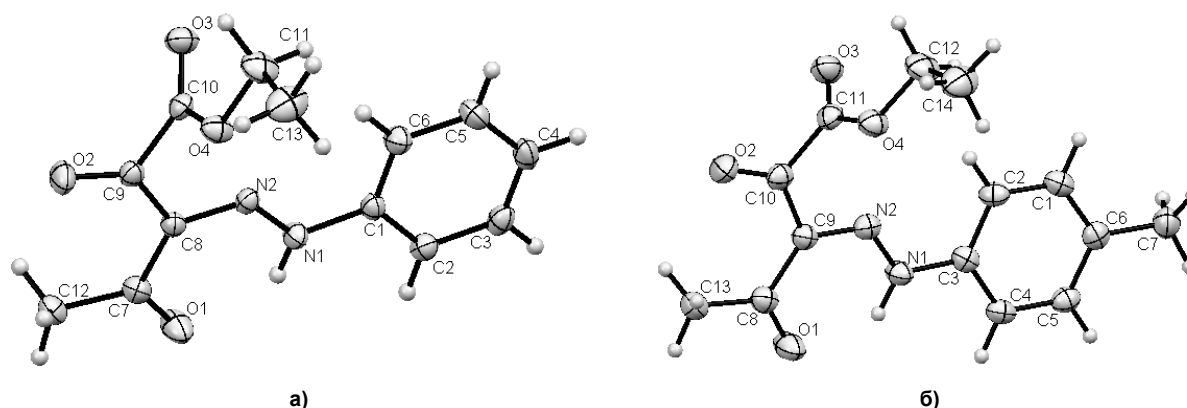


Рис. 4. Структуры молекул: а – этилового эфира 3-фенилгидразоно-2,4-диоксопентановой кислоты (2а); б – этилового эфира 3-(4-толил)гидразоно-2,4-диоксопентановой кислоты (2б)

Антимикробная активность полученных соединений была исследована методом последовательных разведений в отношении модельных грамположительных (*S. aureus*) и грамотрицательных (*E. coli*) микроорганизмов. Терапевтическую активность синтезированные соединения проявляют в отношении модельных тест-культур при разведении 1:8 – 1:16, что отвечает значениям рабочих концентраций действующего вещества – 125–62,5 мкг/мл.

Установлено, что раствор соединения **2с** в этаноле изменяет цвет в зависимости от pH среды. Так, в кислой среде раствор окрашен в желтый цвет, в основной – в красный. Интервал перехода для 1 %-ного спиртового раствора соединения **2с** составил 8,7–9,5 pH [8].

### Заключение

В результате реакции азосочетания 1-этокси-1,4-диоксо-2-пентен-2-олята натрия с диазо-реагентами, а также на основе одnoreакторной трехкомпонентной конденсации ацетона с диэтилоксалатом и солями арилдiazония получены новые этиловые эфиры 3-арилгидразоно-2,4-диоксоалкановых кислот. Строение синтезированных соединений установлено с помощью спектральных методов анализа. Совокупность спектральных данных, их сопоставление с литературными позволяет исключить для продуктов азосочетания возможные арилдiazониевые структуры (форма **B** и **C**), и сделать вывод о том, что синтезированные соединения **2а–с** имеют гидразонное строение. Соединение **2с** представлено пространственными *Z*- и *E*-изомерами.

Следует отметить, что полученные соединения проявляют антибактериальную активность в отношении модельных грамположительных (*S. aureus*) и грамотрицательных (*E. coli*) микроорганизмов. Соединение **2с** обладает свойствами кислотно-основного индикатора.

### Экспериментальная химическая часть

ИК-спектры полученных соединений записаны на спектрофотометре «Инфралюм ФТ-02» в пасте твёрдого вещества в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений получены на приборе «MERCURYplus-300» (300,05 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС. УФ-спектры полученных соединений записаны на спектрофлуориметре СМ 2203 в метаноле с  $10^{-5}$ – $10^{-6}$  моль/дм $^3$ . 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 проявляют парами йода. Исходные реактивы перед использованием очищают перегонкой.

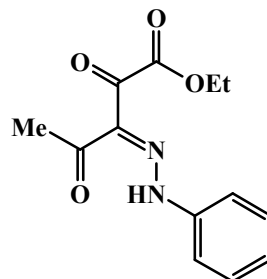
**Синтез этиловых эфиров 3-арилгидразоно-2,4-диоксопентановых кислот (2а-с). Общая методика. Способ А.** 1,8 г (10 ммоль) 1-этокси-1,4-диоксо-2-пентен-2-олята натрия (**1**) [6] растворяют в воде. К образующемуся раствору добавляют смесь 10 ммоль ароматического амина, 2 мл концентрированной соляной кислоты и 0,69 г (10 ммоль) нитрита натрия в 20 мл воды (контроль pH = 5–7,  $t = 0$ – $5$  °C). Спустя 1–1,5 часа интенсивного перемешивания осадок отфильтровывают, сушат на воздухе и перекристаллизовывают из этанола.

**Способ Б.** К смеси 0,73 мл (10 ммоль) ацетона, 1,36 мл (10 ммоль) диэтилоксалата и 80 мл абсолютного толуола добавляют при перемешивании 0,24 г (10 ммоль) гидроксида натрия, охлаждают до 5 °C. К образующейся суспензии добавляют смесь 10 ммоль ароматического амина,

## Органическая химия

2 мл концентрированной соляной кислоты и 0,69 г (10 ммоль) нитрита натрия в 20 мл воды (контроль pH = 5–7,  $t = 0-5$  °C). Через 1–1,5 часа интенсивного перемешивания верхний органический слой отделяют, растворитель испаряют, остаток перекристаллизовывают из этанола.

### Этиловый эфир 3-фенилгидразоно-2,4-диоксопентановой кислоты (2a)



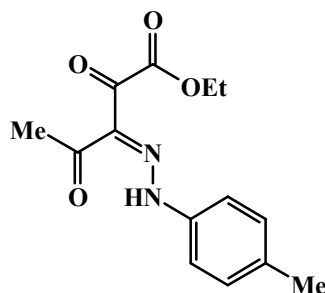
Выход: **способ А** – 1,17 г (45 %), **способ Б** – 1,02 г (39 %), т. пл. 105–107 °C.

ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  (ваз. масло): 1728  $\nu_{\text{C=O}}$ , 1676  $\nu_{\text{C=O}}$ , 1632  $\nu_{\text{C=O}}$ , 1590, 1538, 1520, 1508  $\nu_{\text{CH}} + \nu_{\text{C=N}}$ , 1160, 1113  $\delta_{\text{пл CH}}$ , 1109  $\nu_{\text{C-O-C}}$ , 836, 815, 788, 755  $\delta_{\text{непл CH}}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,39 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , J 7,2 Гц), 2,64 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,41 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , J 7,2 Гц), 7,22–7,29 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7,32–7,47 м (4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 15,00 уш. с. (1H, NH).

Кристаллографические параметры: хорошо ограниченные кристаллы  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  ромбической сингонии:  $a = 18,1323$  (17) Å,  $b = 7,7173$  (5) Å,  $c = 18,8516$  (14) Å,  $\alpha = 90,00$  град,  $\beta = 90,00$  (11) град,  $\gamma = 90,00$  град,  $V = 2637,95$  Å<sup>3</sup>,  $M = 262,28$ ,  $Z = 8$ , пространственная группа *Pbca*. Основные длины связей,  $d$ , Å: O(1)–C(7) 1,231(2), O(2)–C(9) 1,217(2), O(3)–C(10) 1,203(2), O(4)–C(10) 1,316 (2), O(4)–C(11) 1,461(2), N(1)–N(2) 1,296(2), N(1)–C(1) 1,413(2), N(1)–H–N(1) 0,87(2), N(2)–C(8) 1,325(2), C(1)–C(2) 1,386(2), C(1)–C(6) 1,388(2), C(2)–C(3) 1,389(2), C(3)–C(4) 1,378(2), C(4)–C(5) 1,388(2), C(5)–C(6) 1,383(2), C(7)–C(8) 1,469(2), C(7)–C(12) 1,488(2), C(8)–C(9) 1,462(2), C(9)–C(10) 1,530(2), C(11)–C(13) 1,486(2); основные валентные углы,  $\omega$ , град: C(10)O(4)C(11) 115,5(1), N(2)N(1)C(1) 119,5(1), N(2)N(1)H–N(1) 118(1), C(1)N(1)H–N(1) 122(1), N(1)N(2)C(8) 122,0(1), N(1)C(1)C(2) 118,2(1), N(1)C(1)C(6) 120,9(1), C(2)C(1)C(6) 120,9(1), C(1)C(2)C(3) 119,3(1), C(2)C(3)C(4) 120,4(1), C(3)C(4)C(5) 119,8(1), C(4)C(5)C(6) 120,6(1), C(1)C(6)C(5) 119,0(1), O(1)C(7)C(8) 118,7(1), O(1)C(7)C(12) 121,3(1), C(8)C(7)C(12) 120,0(1), N(2)C(8)C(7) 124,8(1), N(2)C(8)C(9) 110,7(1), C(7)C(8)C(9) 124,4(1), O(2)C(9)C(8) 126,8(1), O(2)C(9)C(10) 118,0(1), C(8)C(9)C(10) 115,2(1), O(3)C(10)O(4) 125,8(1), O(3)C(10)C(9) 122,8(1), O(4)C(10)C(9) 111,3(1). Полная таблица координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (№ 873481).

### Этиловый эфир 3-(4-метилфенил)гидразоно-2,4-диоксопентановой кислоты (2b)



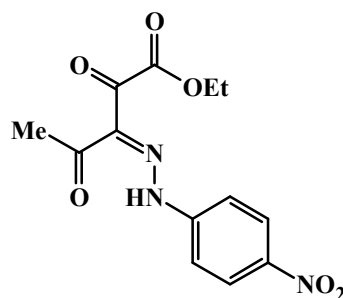
Выход: **способ А** – 1,43 г (52 %), **способ Б** – 1,29 г (47 %), т. пл. 110–112 °C.

ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$  (ваз. масло): 1734  $\nu_{\text{C=O}}$ , 1682  $\nu_{\text{C=O}}$ , 1628  $\nu_{\text{C=O}}$ , 1587, 1538, 1520, 1508  $\nu_{\text{CH}} + \nu_{\text{C=N}}$ , 1172, 1112  $\delta_{\text{пл CH}}$ , 1109  $\nu_{\text{C-O-C}}$ , 823, 798, 785  $\delta_{\text{непл CH}}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,39 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ , J 7,2 Гц), 2,36 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,64 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,40 к (2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ , J 7,2 Гц), 7,20 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , J 8,4 Гц), 7,25 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ , J 8,4 Гц), 15,08 уш. с. (1H, NH).

Кристаллографические параметры: хорошо ограненные кристаллы  $C_{14}H_{16}N_2O_4$  моноклинной сингонии:  $a = 10,4868$  (12) Å,  $b = 7,6448$  (10) Å,  $c = 17,588$  (2) Å,  $\alpha = 90,00$  град,  $\beta = 96,936$  (11) град,  $\gamma = 90,00$  град,  $V = 1399,7$  Å<sup>3</sup>,  $M = 276,28$ ,  $Z = 4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1,311$  г/см<sup>3</sup>, пространственная группа  $P 2_1/n$ . Основные длины связей,  $d$ , Å: O(1)–C(8) 1,235(2), O(2)–C(10) 1,219(2), O(3)–C(11) 1,199(2), O(4)–C(11) 1,330 (2), O(4)–C(12) 1,463(3), N(1)–N(2) 1,293(2), N(1)–C(3) 1,416(2), N(1)–H–N(1) 0,90(2), N(2)–C(9) 1,329(2), C(1)–C(2) 1,383(2), C(1)–C(6) 1,392(2), C(2)–C(3) 1,391(2), C(4)–C(5) 1,386(2), C(5)–C(6) 1,391(2), C(6)–C(7) 1,509(2), C(8)–C(9) 1,472(2), C(8)–C(13) 1,486(2), C(9)–C(10) 1,457(2), C(10)–C(11) 1,534(2), C(12)–C(14) 1,498(3); основные валентные углы,  $\omega$ , град: C(11)O(4)C(12) 115,8(1), N(2)N(1)C(3) 119,5(1), N(2)N(1)H–N(1) 118(1), C(3)N(1)H–N(1) 122(1), N(1)N(2)C(9) 121,7(1), C(2)C(1)C(6) 121,7(1), C(1)C(2)C(3) 118,9(1), N(1)C(3)C(2) 121,4(1), N(1)C(3)C(4) 118,0(1), C(2)C(3)C(4) 120,6(1), C(3)C(4)C(5) 119,4(1), C(4)C(5)C(6) 121,4(1), C(1)C(6)C(5) 117,9(1), C(1)C(6)C(7) 121,3(1), C(5)C(6)C(7) 120,8(1), O(1)C(8)C(9) 118,8(1), O(1)C(8)C(13) 121,1(1), C(9)C(8)C(13) 120,1(1), N(2)C(9)C(8) 124,7(1), N(2)C(9)C(10) 110,6(1), C(8)C(9)C(10) 124,7(1), O(2)C(10)C(9) 127,1(2), O(2)C(10)C(11) 118,0(1), C(9)C(10)C(11) 114,9(1), O(3)C(11)O(4) 126,1(2), O(3)C(11)C(10) 123,2(1), O(4)C(11)C(10) 110,6(1), O(4)C(12)C(14) 106,3(2). Полная таблица координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных (№ 872885).

### Этиловый эфир 3-(4-нитрофенил)гидразоно-2,4-диоксопентановой кислоты (2с)



Выход: **способ А** – 1,81 г (59 %), **способ Б** – 1,28 г (42 %), т. пл. 128–130 °С.

ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup> (ваз. масло): 1735  $\nu_{C=O}$ , 1681  $\nu_{C=O}$ , 1642  $\nu_{C=O}$ , 1596, 1538, 1520, 1509  $\nu_{CH} + \nu_{C=N}$ , 1338  $\nu_{NO_2}$ , 1164, 1099  $\delta_{\text{пл}} CH$ , 1100  $\nu_{C-O-C}$ , 848 (NO<sub>2</sub>), 822, 792, 733  $\delta_{\text{нелл}} CH$ .

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (CDCl<sub>3</sub>): 1,41 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, J 6,9 Гц, Z-изомер), 1,41 т (3H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, J 6,9 Гц, E-изомер), 2,52 с (3H, CH<sub>3</sub>, E-изомер 10 %), 2,68 с (3H, CH<sub>3</sub>, Z-изомер 90 %), 4,44 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, J 6,9 Гц, Z-изомер), 4,46 к (2H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>O, J 6,9 Гц, E-изомер), 7,45 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 9,0 Гц, Z-изомер), 7,57 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 9,0 Гц, E-изомер), 8,30 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 9,0 Гц, Z-изомер), 8,32 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, J 9,0 Гц, E-изомер), 14,05 уш. с. (1H, NH, E-изомер), 14,84 уш. с. (1H, NH, Z-изомер).

Работа выполнена в рамках проекта № 1.2.11 «Синтез и исследование свойств высокоспиновых фрустрированных молекулярных магнетиков» Федерального агентства по образованию РФ на 2011–2013 гг.

### Литература

1. Реутов, О.А. Органическая химия / О.А. Реутов, А.Л. Курц, К.П. Бутин. – 2-е изд. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – Ч. 3. – 544 с.
2. Китаев, Ю.П. Гидразоны / Ю.П. Китаев, Б.И. Бузыкин. – М.: Наука, 1974. – 415 с.
3. Пименова, Е.В. Взаимодействие ароилпировиноградных кислот и их производных с алифатическими и ароматическими диазосоединениями: автореф. дис. ... канд. хим. наук / Е.В. Пименова. – Пермь, 1994. – 17 с.
4. (Гет)ароилпировиноградные кислоты и их производные как перспективные «строительные блоки» для органического синтеза / С.Г. Первалов, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, О.Н. Чупахин // Успехи химии. – 2001. – № 70 (11). – С. 1039–1058.

5. Синтез и антимикробная активность замещенных 4-арил-3-фенилгидразоно-2,4-диоксоалкановых кислот / Е.В. Пименова, Р.А. Хаматгалеев, Е.В. Воронина, Ю.С. Андрейчиков // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33, вып. 8. – С. 22–23.

6. Металлопроизводные *p*- $\pi$ -электроноизбыточных поликарбонильных систем с сочленёнными  $\alpha$ - и  $\beta$ -диоксофрагментами. Сообщение 2. Синтез и строение натриевых енолятов оксопроизводных 1,3-дикарбонильных соединений / В.О. Козьминых, П.П. Муковоз, Е.А. Кириллова и др. // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2009. – № 1 (95). – С. 128–140.

7. Belskaya, N.P. Synthesis and properties of hydrazones bearing amide, thioamide and amidine functions / N. P. Belskaya, W. Dehaen, V.A. Bakulev // Special Issue Reviews and Accounts. – Arkivoc, 2010. – P. 275–332.

8. Синтез, строение и рН-индикаторные свойства этилового эфира 3-(4-нитрофенил)гидразоно-2,4-диоксопентановой кислоты / Т.В. Левенец, Е.В. Листопад, В.О. Козьминых // Актуальные проблемы биологии, химии, физики: материалы Междунар. заочной науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2011. – С. 126–129.

*Поступила в редакцию 24 апреля 2012 г.*

### THE CONDENSATION OF ACETON WITH DIETHYL OXALATE AND ARYL DIAZONIUM SALTS

Ethyl 3-arylhydrazono-2,4-dioxopentanoates are obtained by the reaction 1-ethoxy-1,4-dioxo-2-penten-2-olylat sodium with aryl diazonium salts. «One-pot» three-component condensation of acetone with diethyl oxalate and aryl diazonium salts leading to formation ethyl 3-arylhydrazono-2,4-dioxopentanoates is studied. Structure peculiarities of the synthesized compounds are discussed in terms of UV, IR, NMR spectroscopy, and X-Ray diffraction. Antimicrobial activity of the synthesized compounds is investigated.

*Keywords: three-component condensation, «one-pot» method, ethyl 3-arylhydrazono-2,4-dioxopentanoates, E- and Z-isomers.*

**Levenets Tatyana Vasilevna** – Postgraduate Student, Chemistry Subdepartment, Orenburg State University. 13, Pobedy Prospect, Orenburg, 460018.

**Левенец Татьяна Васильевна** – аспирант, кафедра химии, Оренбургский государственный университет. 460018, г. Оренбург, пр. Победы, 13.

E-mail: ltv.2009@yandex.ru

**Koz'minykh Vladislav Olegovich** – Dr. Sc. (Chemistry), Professor, Chemistry Subdepartment, Orenburg State University. 13, Pobedy Prospect, Orenburg, 460018.

**Козьминых Владислав Олегович** – доктор химических наук, профессор, кафедра химии, Оренбургский государственный университет. 460018, г. Оренбург, пр. Победы, 13.

E-mail: kvoncstu@yahoo.com

**Tolstikova Alexandra Olegovna** – Institute of Solid State Physics, Russian Academy of Sciences. 2 Academician Osipyan str., Chernogolovka, Moscow District, 142432.

**Толстикова Александра Олеговна** – сотрудник, Институт физики твёрдого тела РАН. 142432, г. Черноголовка, ул. Академика Осипьяна, д. 2, ИФТТ РАН.

E-mail: zaqwweeer@gmail.com