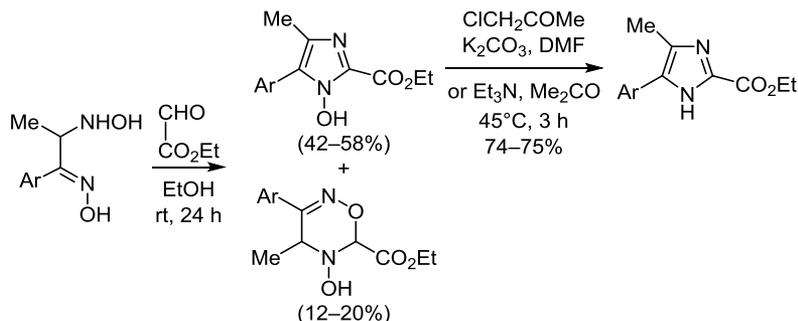


## Взаимодействие оксимов 1-арил(гетарил)-2-(гидроксиамино)пропан-1-онов с этиловым эфиром глиоксиловой кислоты

Елена Б. Николаенкова<sup>1</sup>, Алексей Я. Тихонов<sup>1\*</sup>, Станислав Ю. Грищенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский 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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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.

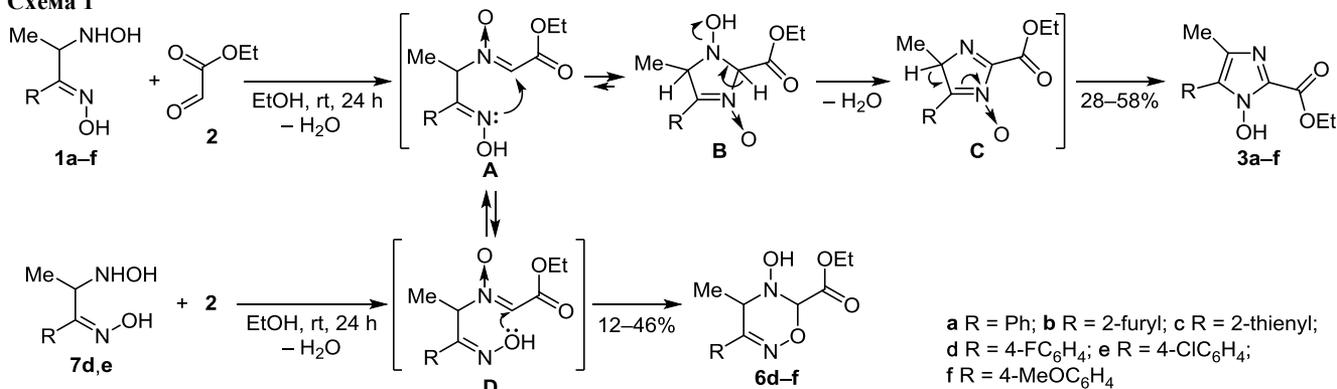
**Ключевые слова:** гидроксиаминооксимы, этиловый эфир глиоксиловой кислоты, эфиры 1-гидрокси-3-арил-5,6-дигидро-4*H*-1,2,5-оксадиазин-6-карбоновых кислот, эфиры 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот.

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.<sup>1</sup> Однако данные о соединениях этого ряда с функциональными группами в положении 2 имидазольного цикла ограничены.<sup>1</sup> Известны 1-гидрокси-1*H*-имидазолы с формильной<sup>2,3</sup> или ароильной группами<sup>3,4</sup> 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<sup>5,6</sup> представляют интерес в синтезе биологически активных амидов.<sup>6</sup> Производные 1-метил-1*H*-имидазол-2-карбоновой кислоты используются в синтезе полиамидов.<sup>7</sup>

В настоящей работе с целью получения этиловых эфиров 1-гидрокси-1*H*-имидазол-2-карбоновых кислот изучено взаимодействие алкилароматических и алкилгетероароматических  $\alpha$ -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).

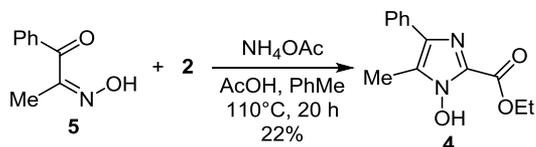
Положение заместителя R в имидазольном цикле эфиров **3a-f** подтверждается спектром изомерного соединения **4**, полученного реакцией монооксима **5** с соединением **2** в присутствии ацетата аммония (схема 2). Этот результат указывает на то, что реакция конден-

## 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  $\alpha$ -гидроксиаминооксидов с арил(гетарил)глиоксалями.<sup>4b</sup> В случае участия в реакции дегидратации атома водорода в положении 5 имидазольного цикла можно было ожидать образования изомерных имидазолов.<sup>8</sup>

## Схема 2

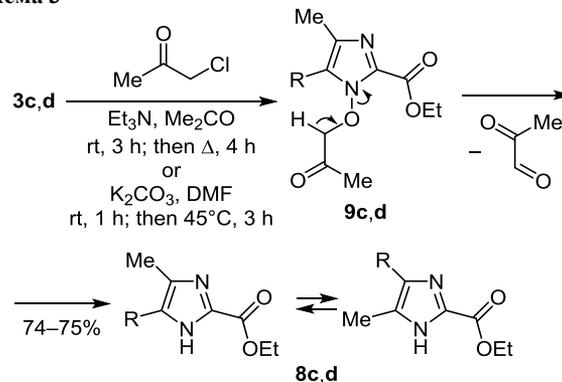


В реакции гидроксиаминооксидов **1d–f**, содержащих в бензольном цикле в положении 4 атом фтора (соединение **1d**), хлора (соединение **1e**) или метоксигруппу (соединение **1f**), с соединением **2**, наряду с эфирами имидазолкарбоновых кислот **3d–f**, образуются эфиры 5,6-дигидро-4*H*-1,2,5-оксадиазин-6-карбоновых 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 <sup>1</sup>H 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 (PCl<sub>3</sub>, (Ph)<sub>3</sub>P, триалкилфосфитами, TiCl<sub>3</sub> и др.) для превращения 1-гидроксиимидазолов в имидазолы используются галогензамещенные соединения с электроноакцепторными группами: BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me<sup>9</sup> и хлорацетон.<sup>10</sup> Взаимодействие соединения **3d** с хлорацетоном в ДМФА в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 Me<sub>2</sub>CO в присутствии Et<sub>3</sub>N 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.<sup>10b</sup> Строение всех синтезированных соединений установлено на основании данных ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>19</sup>F 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  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы в растворах  $\text{CDCl}_3$  или  $\text{DMCO}-d_6$  на спектрометре Bruker AV-300 (300, 76 и 282 МГц соответственно), а спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  – 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 ( $\text{CDCl}_3$ : 7.24 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 76.9 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ;  $\text{DMCO}-d_6$ : 2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 39.5 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Химические сдвиги для ядер  $^{19}\text{F}$  приведены относительно внешнего стандарта –  $\text{C}_6\text{F}_6$  ( $\delta$  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  $\text{CHCl}_3$  и  $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$ , 10:1

В работе использован коммерчески доступный 50% раствор этилового эфира глиоксиловой кислоты в толуоле производства Alfa Aesar. Исходные гидроксиаминоксимины **1a–d**,<sup>4b</sup> **1e**,<sup>11</sup> **7d**<sup>4b</sup> и **7e**<sup>11</sup> получены по известным методикам.

**(E)-2-Гидроксиамино-1-(4-метоксифенил)пропан-1-он оксим (1f)** получен по методике,<sup>12</sup> т. пл. 148–149 °C (EtOH), белые кристаллы. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1612, 1516, 1456, 1445, 1294, 1252, 1176, 1028, 960, 831. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.03 (3H, д,  $J = 6.7$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.76 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 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  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 16.3 ( $\text{CH}_3$ ); 55.1 ( $\text{OCH}_3$ ); 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  $\text{SiO}_2$ , элюент  $\text{CHCl}_3$ , потом  $\text{CHCl}_3$ – $\text{EtOH}$ , 50:1. В случае гидроксиаминоксиминов **1b, c** остаток растворяют в 20 мл  $\text{CHCl}_3$ , промывают раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушат  $\text{MgSO}_4$ . После

отгонки растворителя остаток хроматографируют, как описано выше. После колонки продукт растирают с гексаном или с  $\text{AcOEt}$  (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 °C (гексан). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1718 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1622, 1470, 1296, 1263, 1221, 1093, 1016, 760, 698. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.41 (3H, т,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.34 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.47 (2H, к,  $J = 7.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 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  $^{13}\text{C}$  (101 МГц),  $\delta$ , м. д.: 14.1 ( $\text{CH}_3$ ); 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); 62.3 ( $\text{CH}_2$ ); 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 °C (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1726 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1470, 1300, 1228, 1097, 1049, 1014, 750. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.46 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.53 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.50 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.56 (1H, д,  $J = 3.6$ ,  $J = 1.6$ , H фуран); 6.93 (1H, д,  $J = 3.6$ ,  $J = 0.8$ , H фуран); 7.56 (1H, д,  $J = 1.6$ ,  $J = 0.8$ , H фуран); 11.74 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.0 ( $\text{CH}_3$ ); 14.7 ( $\text{CH}_3$ ); 62.3 ( $\text{CH}_2$ ); 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 °C (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1726 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ); 1601, 1543, 1476, 1449, 1298, 1263, 1202, 1092, 1020, 849, 702. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.30 (3H, т,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.33 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.30 (2H, к,  $J = 7.1$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.20 (1H, д,  $J = 5.1$ ,  $J = 3.7$ , H тиофен); 7.45 (1H, д,  $J = 3.7$ ,  $J = 1.0$ , H тиофен); 7.68 (1H, уш. с,  $J = 5.1$ , H тиофен); 12.35 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (76 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 14.2 ( $\text{CH}_3$ ); 15.2 ( $\text{CH}_3$ ); 60.5 ( $\text{CH}_2$ ); 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 °C (гексан).  $R_f$  0.45 ( $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$ , 10:1). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1720 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 1603, 1470, 1296, 1221, 1159, 1086, 1013, 839, 816, 760. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.43 (3H, т,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); 2.30 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 4.47 (2H, к,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.11–7.14 (2H, м, H Ar); 7.48–7.51 (2H, м, H Ar); 11.89 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (126 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 13.9 ( $\text{CH}_3$ ); 14.0 ( $\text{CH}_3$ ); 62.3 ( $\text{CH}_2$ ); 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  $^{19}\text{F}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 49.82 (м). Найдено, %: C 58.80; H 5.05;

F 7.12; N 10.86. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. 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–H<sub>2</sub>O, 1:1). R<sub>f</sub> 0.63 (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1755 (CO<sub>2</sub>Et), 1603, 1512, 1448, 1406, 1383, 1225, 1161, 1103, 1069, 1032, 993, 912, 839. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.35 (3H, д, J = 7.3, 4-CH<sub>3</sub>); 1.35 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.18 (1H, д, κ, J = 7.3, J = 1.2, 4-CH); 4.34 (2H, κ, J = 7.2, CH<sub>2</sub>); 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 <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 13.9 (CH<sub>3</sub>); 19.2 (CH<sub>3</sub>); 55.3 (CH); 62.5 (CH<sub>2</sub>); 82.3 (CH); 115.8 (д, J<sub>CF</sub> = 21.9); 127.9 (д, J<sub>CF</sub> = 8.5); 129.6 (д, J<sub>CF</sub> = 3.3); 157.4; 163.8 (д, J<sub>CF</sub> = 250.8); 165.3 (C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 51.33 (м). Найдено, %: C 55.30; H 5.39; N 9.96; F 6.65. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. 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<sub>f</sub> 0.46 (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1705 (CO<sub>2</sub>Et), 1551, 1477, 1431, 1389, 1277, 1244, 1113, 1090, 1011, 820, 791. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.39 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.29 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.43 (2H, κ, J = 7.2, CH<sub>2</sub>); 7.40–7.42 (2H, м, H Ar); 7.46–7.48 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.0 (CH<sub>3</sub>); 14.2 (CH<sub>3</sub>); 62.4 (CH<sub>2</sub>); 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. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O. 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–H<sub>2</sub>O, 1:1). R<sub>f</sub> 0.63 (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1738 (CO<sub>2</sub>Et), 1597, 1495, 1466, 1398, 1381, 1228, 1167, 1093, 1028, 993, 914, 835. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.35 (3H, д, J = 7.4, 4-CH<sub>3</sub>); 1.36 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4.17 (1H, д, κ, J = 7.4, J = 1.3, 4-CH); 4.35 (2H, κ, J = 7.2, CH<sub>2</sub>); 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 <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 13.9 (CH<sub>3</sub>); 19.1 (CH<sub>3</sub>); 55.0 (CH); 62.5 (CH<sub>2</sub>); 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. C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. 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<sub>f</sub> 0.51 (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1718 (CO<sub>2</sub>Et), 1612, 1466, 1292, 1250, 1221, 1178, 1088, 1022, 833. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.43 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.32 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.47 (2H, κ, J = 7.2, CH<sub>2</sub>); 6.98–7.01 (2H, м, H Ar); 7.48–7.50 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.2 (CH<sub>3</sub>); 14.3 (CH<sub>3</sub>); 55.3 (OCH<sub>3</sub>); 62.3 (CH<sub>2</sub>); 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. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. 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<sub>f</sub> 0.76 (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1730 (CO<sub>2</sub>Et), 1608, 1516, 1468, 1300, 1248, 1229, 1184, 1161, 1028, 906, 835. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.38 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 1.39 (3H, д, J = 7.2, 4-CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 4.23 (1H, д, κ, J = 7.2, J = 1.4, 4-CH); 4.37 (2H, κ, J = 7.2, CH<sub>2</sub>); 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 <sup>13</sup>C (76 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 14.1 (CH<sub>3</sub>); 19.6 (CH<sub>3</sub>); 55.3 (OCH<sub>3</sub> и CH); 62.5 (OCH<sub>2</sub>); 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. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. 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) NH<sub>4</sub>OAc 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 CHCl<sub>3</sub>, нейтрализуют раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушат MgSO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя остаток хроматографируют на колонке с SiO<sub>2</sub>, элюент CHCl<sub>3</sub>, затем CHCl<sub>3</sub>–EtOH, 100:1 и потом 50:1. Выход 110 мг (22%), белые кристаллы, т. пл. 140–141 °С (EtOAc). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1728 (CO<sub>2</sub>Et), 1584, 1564, 1499, 1458, 1387, 1302, 1252, 1190, 1148, 1042, 1032, 854, 773, 702. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (J, Гц): 1.45 (3H, т, J = 7.2, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.49 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.52 (2H, κ, J = 7.2, CH<sub>2</sub>); 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 <sup>13</sup>C (101 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 8.8 (CH<sub>3</sub>); 14.2 (CH<sub>3</sub>); 62.4 (CH<sub>2</sub>); 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. C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. 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 Me<sub>2</sub>CO при перемешивании добавляют 0.347 мл (2.3 ммоль) Et<sub>3</sub>N. 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 Me<sub>2</sub>CO. Раствор упаривают при пониженном давлении, остаток растворяют в 20 мл AcOEt, промывают H<sub>2</sub>O и сушат CaCl<sub>2</sub>. После отгонки растворителя при пониженном давлении остаток расти-

рают с Et<sub>2</sub>O, осадок отфильтровывают и промывают эфиром. Выход 175 мг (74%), белые кристаллы, т. пл. 203–204 °С (EtOAc–гексан). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1722 (C=O), 1579, 1483, 1456, 1431, 1304, 1256, 1198, 1173, 1032. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.42 (3H, с, 4(5)-CH<sub>3</sub>); 4.32 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.06–7.11 (1H, м, Н тиофен); 7.22 (1H, д, *J* = 2.9, Н тиофен); 7.43 (1H, д, *J* = 4.9, Н тиофен); 13.30 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (76 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 10.8 (CH<sub>3</sub>); 14.3 (CH<sub>3</sub>); 60.7 (CH<sub>2</sub>); 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. С<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S. 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 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 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 H<sub>2</sub>O, экстрагируют AcOEt (3 × 10 мл), промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 10 мл), сушат MgSO<sub>4</sub>. После отгонки растворителя остаток хроматографируют на колонке с SiO<sub>2</sub>, элюент гексан–EtOAc, 2:1, потом 1:1. Выход 200 мг (75%), белые кристаллы, т. пл. 100–102 °С (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3258 (NH), 1680 (CO<sub>2</sub>Et), 1524, 1481, 1466, 1312, 1259, 1221, 1196, 1171, 1161, 1024, 860, 816, 793. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.35 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.45 (3H, с, 4(5)-CH<sub>3</sub>); 4.39 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 7.04–7.10 (2H, м, Н Ar); 7.55–7.60 (2H, м, Н Ar); 10.28 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 11.8 (CH<sub>3</sub>); 14.0 (CH<sub>3</sub>); 61.7 (CH<sub>2</sub>); 115.3 (д, *J*<sub>CF</sub> = 21.1); 128.7 (д, *J*<sub>CF</sub> = 8.2); 135.3; 159.4 (C=O); 161.9 (д, *J*<sub>CF</sub> = 245.7). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, CDCl<sub>3</sub> + CF<sub>3</sub>COOH),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 10.9 (CH<sub>3</sub>); 13.6 (CH<sub>3</sub>); 62.5 (CH<sub>2</sub>); 115.8 (д, *J*<sub>CF</sub> = 21.9); 125.4 (д, *J*<sub>CF</sub> = 3.2); 129.5 (д, *J*<sub>CF</sub> = 8.3); 129.6; 133.7; 133.9; 156.0 (C=O); 162.6 (д, *J*<sub>CF</sub> = 249.5). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м. д.: 47.29 (уш. с). Найдено, %: С 58.66; Н 5.47; N 10.46; F 7.10. С<sub>13</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·H<sub>2</sub>O. 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 SiO<sub>2</sub>, элюент CHCl<sub>3</sub>, получают соединение **9c**. Выход 267 мг (86%), белые кристаллы, т. пл. 107–111 °С (EtOAc). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1728 (C=O), 1709 (C=O), 1462, 1389, 1259, 1230, 1196, 1088, 1049. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (3H, т, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.15 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.33 (3H, с, 4-CH<sub>3</sub>); 4.30 (2H, к, *J* = 7.1, CH<sub>2</sub>); 4.94 (2H, с, CH<sub>2</sub>); 7.24 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 3.7, Н тиофен); 7.49 (1H, д, *J* = 3.7, Н тиофен); 7.77 (1H, д, *J* = 5.0, Н тиофен). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (126 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>),  $\delta$ , м. д.: 14.3 (CH<sub>3</sub>); 15.4 (CH<sub>3</sub>); 27.0 (CH<sub>3</sub>); 61.3 (CH<sub>2</sub>); 82.3 (CH<sub>2</sub>); 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. С<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. 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 <sup>13</sup>C 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, B. 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, B. 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.