

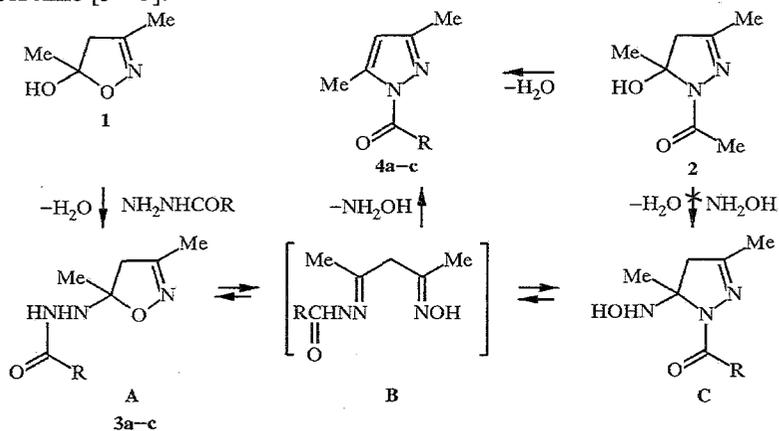
А. Ю. Ершов, А. В. Добродумов

**КОЛЬЧАТО-КОЛЬЧАТАЯ ТАУТОМЕРИЯ В РЯДУ  
1,3-АЛКАНОИЛГИДРАЗОНОКСИМОВ АЦЕТИЛАЦЕТОНА**

Методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C обнаружено и исследовано существование в растворах 1,3-алканойлгидразоноксимов ацетилацетона таутомерных изоксазолиновой и пиразолиновой форм. Под действием кислотных катализаторов указанные соединения элиминируют гидросиламин, образуя 1-ацил-3,5-диметилпиразолы.

**Ключевые слова:** 5-гидразино-Δ<sup>2</sup>-изоксазолины, 5- гидросиамино-Δ<sup>2</sup>-пиразолины, кольчато-кольчатая таутомерия.

Соединения, содержащие в своем составе циклические полуацетальные или полуаминальные фрагменты, характеризуются повышенной склонностью к кольчато-цепным таутомерным превращениям в растворах [1, 2]. Данное свойство наблюдается и в ряду монооксимов (моноацилгидразонов) β-дикарбонильных соединений, для которых, как правило, предпочтителен переход в циклическую 5-гидрокси-Δ<sup>2</sup>-изоксазолиновую **1** и 5-гидрокси-Δ<sup>2</sup>-пиразолиновую **2** форму соответственно [3—5].



Одновременное присутствие оксимной и гидразонной функций в составе 1,3-диоксо соединения может приводить к конкуренции между двумя кольчато-цепными равновесиями и, как следствие, к реализации более сложного варианта равновесия с участием двух циклических форм — кольчато-кольчатой таутомерии типа 5-гидразино-Δ<sup>2</sup>-изоксазолин—5-гидросиамино-Δ<sup>2</sup>-пиразолин. Указанное явление наблюдалось ранее только на примере 1,3-алкилгидразоноксимов α,α-диметилацетилацетона [6], тогда как 1,3-ацилгидразоноксимы других β-дикарбонильных соединений имели преимущественно изоксазолиновое [7] или пиразолиновое [8] строение и не проявляли склонности к таутомерным превращениям в растворах.

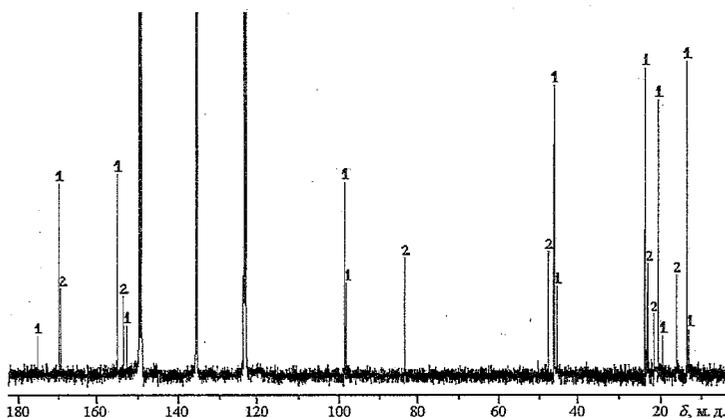
С целью продолжения исследования в ряду бисфункциональных производных β-дикарбонильных соединений [6—13] мы изучили методы синтеза и строение серии 1,3-алканойлгидразоноксимов ацетилацетона.

Оказалось, что соединения **3a—c** могут быть получены с высокими выходами при взаимодействии 5-гидрокси-3,5-диметил-Δ<sup>2</sup>-изоксазолина **1** с гидразидами уксусной, пропионовой и изомасляной кислот в метаноле при комнатной температуре (см. экспериментальную часть и табл. 1). Альтернативный метод получения

соединения **3a** — действие гидроксилamina на 5-гидрокси-1-ацетил-3,5-диметил- $\Delta^2$ -пиразолин **2** оказался безуспешным. В этом случае с высоким выходом был выделен диоксим ацетилацетона, отождествленный нами по физико-химическим и спектральным характеристикам сопоставлением с литературным аналогом [11].

Соединения **3a, c** существуют в кристаллическом состоянии в циклической изоксазолиновой форме А, что подтверждается присутствием в их спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ , снятых в твердой фазе (табл. 1), сигнала  $sp^3$ -гибридного атома  $\text{C}_{(5)}$  при 98 м. д. (N, C, O-окружение).

Сразу после растворения в  $\text{CDCl}_3$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3a** наблюдается удвоение отдельных сигналов изоксазолиновой формы А, которое может быть обусловлено эффектом заторможенного амидного вращения в гидразинном фрагменте относительно связи C—N (табл. 2). Это подтверждается коалесценцией сигналов при съемке спектров ЯМР  $^1\text{H}$  при 100 °C в ДМФА- $d_7$ . Через сутки после растворения в спектрах соединения **3a** в  $\text{CDCl}_3$  наряду с двумя несимметричными дублетами, образующими типичную АВ-систему при 2.74 и 2.89 м. д., появляется дополнительная АВ-система при 2.57 и 3.15 м. д., обусловленная присутствием в растворе еще одной циклической формы. Существование в растворе второй циклической формы подтверждается также спектрами ЯМР  $^{13}\text{C}$  (см. рис. и табл. 1).



Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **3a** в пиридине- $d_5$ : 1 — сигналы формы А; 2 — сигналы формы С

Появление указанных сигналов нельзя связать с такими структурными возможностями изоксазолиновой формы А, как заторможенное амидное вращение, поскольку высокотемпературная съемка спектра ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **3a** в ДМФА- $d_7$  не приводит к коалесценции удвоенных сигналов, а химический сдвиг сигнала атома  $\text{C}_{(5)}$  второй циклической формы в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  значительно сдвинут в сильные поля (~15 м. д.), что не согласуется со строением 5-ацилгидразино- $\Delta^2$ -изоксазолинов [7].

Наблюдаемое явление можно связать лишь с имеющимся в растворе кольчато-кольчатым таутомерным равновесием между изоксазолиновой формой А и пиразолиновой формой С. В полном соответствии с предполагаемой структурой находятся и сигналы в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  исследованной нами [13] серии 5-амино-1-ацетил-3,5-диметил- $\Delta^2$ -пиразолинов — ближайших структурных аналогов формы С соединения **3a**.

Таутомерное равновесие, которое устанавливается в течение нескольких суток, зависит от стерических факторов и природы растворителя (табл. 2). Так, с увеличением объема N-ацильного заместителя уменьшается доля пиразолиновой формы С — ее содержание в пиридине- $d_5$  30, 15 и 10% для соединений **3a—c**

Физико-химические характеристики и спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений 3a—c

Соединение	Т. пл., °С	Растворитель	Форма	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.							Выход, %
				3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	R	C <sub>(3)</sub>	C <sub>(4)</sub>	C <sub>(5)</sub>	C=O	
3a	101—103	Твердая фаза CDCl <sub>3</sub>	A	12.7	24.2	21.8 CH <sub>3</sub>	159.1	46.6	99.8	174.9	55
			A*	13.2	22.9	20.9 CH <sub>3</sub>	156.2	45.6	98.3	169.8	
		Пиридин-d <sub>5</sub>	C	13.3	23.0	19.6 CH <sub>3</sub>	155.5	45.1	97.9	175.2	
			C	15.6	23.1	22.1 CH <sub>3</sub>	154.7	47.2	83.4	169.7	
			A*	13.1	23.4	21.0 CH <sub>3</sub>	155.6	46.1	98.9	169.7	
			C	12.8	22.8	19.6 CH <sub>3</sub>	152.9	45.4	98.5	175.6	
			C	15.8	23.0	22.6 CH <sub>3</sub>	154.2	47.6	83.6	169.6	
			A*	13.8	24.3	10.2 CH <sub>3</sub> ; 28.6 CH <sub>2</sub>	155.6	45.9	98.9	173.8	
3b	Масло	Пиридин-d <sub>5</sub>	C	12.8	23.9	10.6 CH <sub>3</sub> ; 28.1 CH <sub>2</sub>	156.7	45.4	98.4	178.9	40
			C	16.7	23.4	9.1 CH <sub>3</sub> ; 29.1 CH <sub>2</sub>	154.2	47.4	83.5	173.1	
3c	108—110	Твердая фаза	A	13.2	22.5	18.3; 21.4 2CH <sub>3</sub> ; 32.3 CH	159.8	45.4	98.7	175.1	60
			A*	12.8	23.3	19.4; 19.6 2CH <sub>3</sub> ; 33.2 CH	155.3	45.9	98.8	176.8	
		Пиридин-d <sub>5</sub>	C	12.9	23.1	18.7; 19.0 2CH <sub>3</sub> ; 30.3 CH	155.5	45.5	98.5	178.6	
			B	15.7	22.4	18.8; 19.1 2CH <sub>3</sub> ; 32.0 CH	153.9	47.0	83.5	175.9	

\* Удвоение сигналов изоксазолиновой формы А за счет эффекта заторможенного амидного вращения.

Данные элементного анализа и спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений 3a—c

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Растворитель	Таутомерный состав, %	Спектр ЯМР $^1\text{H}$ , $\delta$ , м. д., КССВ (Гц)				
		C	H	N			3-CH <sub>3</sub> , с	5-CH <sub>3</sub> , с	R	4-H, АВ-система	NH или OH, уш. с
3a	C <sub>7</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>49.08</u>	<u>7.70</u>	<u>24.51</u>	CDCl <sub>3</sub>	A* (65)	1.87	1.50	1.87 с, CH <sub>3</sub>	2.74; 2.89 (18)	4.52; 7.71
		49.11	7.65	24.54		(20)	1.96	1.48	2.02 с, CH <sub>3</sub>	2.75 с	4.71; 7.22
		Пиридин-d <sub>5</sub>	C (15)	1.66	1.56	2.20 с, CH <sub>3</sub>	2.57; 3.15 (18)	6.63; 9.27			
			A* (60)	1.81	1.66	2.04 с, CH <sub>3</sub>	2.80; 3.23 (19)	5.38; 10.36			
			(10)	1.86	1.58	2.26 с, CH <sub>3</sub>	2.91 с	7.13; 10.75			
			C (30)	1.84	1.73	2.41 с, CH <sub>3</sub>	2.68; 3.41 (19)	6.67; 9.52			
3b	C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>51.94</u>	<u>8.09</u>	<u>22.76</u>	CDCl <sub>3</sub>	A* (75)	1.88	1.50	0.96 т, CH <sub>3</sub> ; 2.02 м, CH <sub>2</sub>	2.67; 2.89 (18)	4.66; 7.91
		51.88	8.16	22.69		(15)	1.90	1.48	1.05 т, CH <sub>3</sub> ; 2.25 м, CH <sub>2</sub>	2.69 с	4.80; 7.24
		Пиридин-d <sub>5</sub>	C (10)	1.69	1.54	1.03 т, CH <sub>3</sub> ; 2.12 м, CH <sub>2</sub>	2.46; 3.06 (18)	5.61; 8.95			
			A* (75)	1.81	1.63	1.13 т, CH <sub>3</sub> ; 2.29 м, CH <sub>2</sub>	2.80; 3.20 (19)	5.45; 10.08			
			(10)	1.76	1.57	1.21 т, CH <sub>3</sub> ; 2.29 м, CH <sub>2</sub>	2.75 с	7.12; 10.49			
			C (15)	1.86	1.71	1.20 т, CH <sub>3</sub> ; 2.39 м, CH <sub>2</sub>	2.66; 3.37 (19)	6.45; 9.05			
3c	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>54.21</u>	<u>8.56</u>	<u>21.14</u>	CDCl <sub>3</sub>	A* (95)	1.86	1.51	1.06 д, 2CH <sub>3</sub> ; 2.31 м, CH	2.72; 2.89 (18)	4.49; 7.44
		54.25	8.60	21.09		(5)	1.88	1.50	* <sup>2</sup>	2.72 с	4.62; 6.93
		Пиридин-d <sub>5</sub>	A* (85)	1.83	1.64	1.17 д, 2CH <sub>3</sub> ; 2.61 м, CH	2.80; 3.23 (19)	5.31; 10.12			
			(5)	1.78	1.61	* <sup>2</sup>	2.93 с	7.17; 10.44			
			C (10)	1.89	1.72	1.24 д, 2CH <sub>3</sub> ; 3.63 м, CH	2.70; 3.40 (19)	6.62; 9.04			

\* Удвоение сигналов изоксазолиновой формы А за счет эффекта заторможенного амидного вращения.

\*<sup>2</sup> Закрыты сигналами основной формы.

соответственно. Переход от полярных основных растворителей (пиридин-d<sub>5</sub>, ДМСО-d<sub>6</sub>, ДМФА-d<sub>7</sub>) к малополярному CDCl<sub>3</sub> также ведет к стабилизации изоксазолинового таутомера.

Оказалось, что непродолжительное кипячение соединений **3a—c** в метаноле в присутствии каталитических количеств минеральных кислот приводит к количественному образованию 1-ацилпиразолов **4a—c**, отождествленных нами по физико-химическим и спектральным характеристикам сопоставлением с литературными аналогами, а в случае соединения **4a** и возможностью альтернативного синтеза — дегидратацией 5-гидрокси-Δ<sup>2</sup>-пиразолина **2** (см. экспериментальную часть).

Таким образом, 1,3-алканоилгидразоноксиды ацетилацетона склонны к кольчато-кольчатым таутомерным превращениям в растворах с участием изоксазолиновой и пиразолиновой форм, а в кислой среде элиминируют гидроксилмин, переходя в 1-ацил-3,5-диметилпиразолы. Полученные данные расширяют представления об обратимых рециклизациях в ряду производных изоксазола, единичные примеры которых исследовались нами ранее [6, 14, 15].

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H снимали на спектрометре Bruker AC 200 при частоте 200 МГц. Спектры ЯМР <sup>13</sup>C в растворах регистрировали на спектрометре Bruker AM-500 при частоте 125 МГц, а в твердой фазе — на спектрометре Bruker SXP-100 при частоте 25 МГц по стандартной методике с использованием передачи поляризации и вращением под "магическим углом" с частотой 3 кГц. Количественный состав таутомерных форм определяли интегрированием соответствующих сигналов в спектрах. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках марки Silufol UV-254. Хроматографическое разделение проводили на стеклянной колонке (25 × 2.5 см), заполненной силикагелем Chemapol L 100/160. Элюент: бензол—ацетон, 2:1. Соединения **1** и **2** получены по известным методикам [3, 5].

**5-(2-Ацилгидразино)-3,5-диметил-Δ<sup>2</sup>-изоксазолины (3a—c).** Смесь 3.5 г (0.03 моль) соединения **1**, 0.025 моль алканоилгидразина и нескольких капель уксусной кислоты в 25 мл метанола выдерживают при 25 °С в течение 3 сут. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток промывают эфиром и перекристаллизовывают из смеси гексан—этилацетат, 2:1, или очищают на колонке.

**1-Ацил-3,5-диметилпиразолы (4a—c).** Раствор 5 ммоль соединения **3a—c** (или **2**) кипятят 3 ч в 30 мл метанола с несколькими каплями H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя в вакууме остаток экстрагируют смесью эфир—гексан, 1:1, сушат CaCl<sub>2</sub>, упаривают растворитель и выделяют соединения **4a—c** (выход 85—90%), которые затем сопоставляют по физико-химическим и спектральным характеристикам с литературными аналогами [16].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Р. Э. Вальтер, *Кольчато-цепная изомерия в органической химии*, Рига, Зинатне, 1978, 238.
2. R. E. Valters, W. Flitsch, *Ring-Chain Tautomerism*, Plenum Press, N.Y., 1985, 278.
3. R. Escale, F. Petrus, J. Verducci, *Bull. Soc. chim. Fr.*, N 3-4, 725 (1974).
4. Н. А. Парпиев, В. Г. Юсупов, С. И. Якимович, Х. Т. Шарипов, *Ацилгидразоны и их комплексы с переходными металлами*, ФАН, Ташкент, 1988, 262.
5. В. Г. Юсупов, С. И. Якимович, С. Д. Насирдинов, Н. А. Парпиев, *ЖОрХ*, **16**, 415 (1980)
6. К. Н. Зеленин, А. Ю. Ершов, М. Ю. Малов, С. И. Якимович, *ДАН*, **289**, 1132 (1986).
7. К. Н. Зеленин, А. Ю. Ершов, И. П. Бежан, В. А. Хрусталеv, С. И. Якимович, *ХГС*, № 6, 855 (1985).
8. К. Н. Зеленин, М. Ю. Малов, А. Ю. Ершов, П. Б. Терентьев, А. Г. Калаңдариншвили, С. И. Якимович, В. И. Каданцев, Н. Н. Колотыркина, *ХГС*, № 7, 927 (1989).
9. А. Ю. Ершов, *ЖОрХ*, **31**, 1057 (1995).
10. А. Ю. Ершов, В. А. Гиндин, А. В. Грибанов, *ЖОрХ*, **33**, 438 (1997).
11. А. Ю. Ершов, С. И. Якимович, К. Н. Зеленин, И. В. Зерова, *ЖОрХ*, **24**, 2287 (1988).
12. А. Ю. Ершов, А. В. Грибанов, В. А. Гиндин, *ЖОрХ*, **33**, 1569 (1997).
13. А. Ю. Ершов, Н. В. Кошмина, *ЖОрХ*, **34**, 953 (1998).
14. К. Н. Зеленин, В. В. Алексеев, И. П. Бежан, А. Ю. Ершов, В. А. Хрусталеv, С. И. Якимович, *ХГС*, № 7, 1001 (1985).
15. А. Ю. Ершов, А. В. Грибанов, В. А. Гиндин, А. И. Кольцов, *ЖОрХ*, **31**, 1054 (1995).
16. J. Elguero, R. Jacquier, H. C. N. Tien Duc, *Bull. Soc. chim. Fr.*, N 12, 3727 (1966).

Институт высокомолекулярных соединений РАН,  
Санкт-Петербург 199004, Россия  
e-mail: ershov@hq.macro.ru

Поступило в редакцию 26.08.99