

УДК 542.943-92; 547-326

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНИЛГЛИОКСАЛЯ<sup>а</sup>© 2022 г. Ю. В. Мясоедова<sup>1</sup>, Г. Н. Сахабутдинова<sup>2</sup>, Э. Р. Беляева<sup>1</sup>,  
Г. З. Раскильдина<sup>2,\*</sup>, Г. Ю. Ишмуратов<sup>1</sup>, С. С. Злотский<sup>2</sup>

Представлено академиком РАН А.А. Берлиным 08.04.2022 г.

Поступило 09.04.2022 г.

После доработки 29.04.2022 г.

Принято к публикации 13.05.2022 г.

Предложен новый метод одnoreакторного озонолитического синтеза ацилгидразонов из ацеталей фенилакролеина, заключающийся в озонолитическом расщеплении субстрата в метаноле и обработке промежуточно образующихся пероксидов избытком гидразидов каприновой, никотиновой, изоникотиновой, бензойной и *para*-гидроксibenзойных кислот.

**Ключевые слова:** ацеталь фенилакролеина, озонлиз—восстановление, гидразиды карбоновых кислот, ацилгидразоны

**DOI:** 10.31857/S2686953522100090

Щелочной алкоголиз фенил-*гем*-дихлорциклопропана является простым и удобным методом получения ацеталей фенилакролеина [1–4]. Эти непредельные соединения представляют значительный интерес как полупродукты в синтезе полифункциональных реагентов с высокой биологической активностью [5].

В настоящей работе мы сообщаем о результатах низкотемпературного озонлиза линейных ацеталей фенилакролеина **1**, **2**. Озонирование осуществляли двумя способами: в среде хлористого метилена при  $-50^{\circ}\text{C}$  с обработкой промежуточных пероксидов [6, 7] диметилсульфидом ( $\text{Me}_2\text{S}$ ), либо в этаноле при температуре  $-50^{\circ}\text{C}$  с последующим связыванием образующихся перекисных продуктов алкил- и арилгидразидами.

Установлено, что в апротонном растворителе ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) разложение промежуточных продуктов диметилсульфидом приводит к образованию соответствующих ацеталей фенилглиоксаля **3**, **4** с выходом 80–82% (схема 1). Замена этильного заместителя на бутильный практически не влияет на ход реакции.

<sup>а</sup> Работа представлена в тематический выпуск “Медицинская химия”.

<sup>1</sup> Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, 450054 Уфа, Россия

<sup>2</sup> Уфимский государственный нефтяной технический университет, 450064 Уфа, Россия

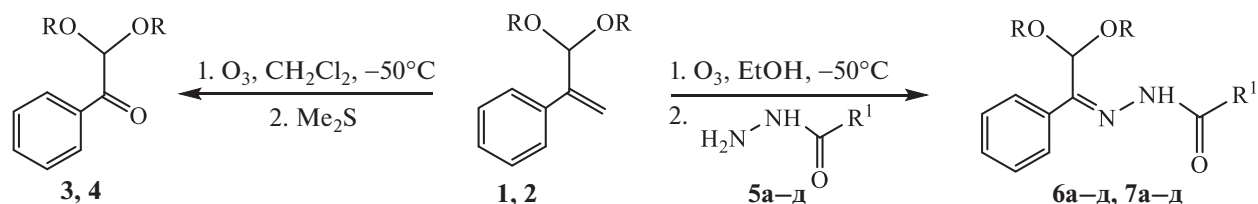
\*E-mail: graskildina444@mail.ru

Озонирование реагентов **1**, **2** в среде этанола и разрушение промежуточных озонидов гидразидами **5a–d** приводят к образованию гидразонов **6a–d** и **7a–d**.

Строение исходных гидразидов **5a–d** существенно влияет на результаты реакции. При использовании алкил- и фенилгидразидов **5a, б** целевые гидразоны **6a–d** и **7a–d** образуются с высокими выходами (89–93%). Аналогичный результат получен в случае гидразида изоникотиновой кислоты **5d**, тогда как при использовании производных никотиновой кислоты **5г** и *para*-оксибензойной кислоты **5в** выход соответствующих гидразонов **6в, г** и **7в, г** не превышает 70%.

С целью прогнозирования свойств синтезируемых молекул применяют различные математические модели, количественно описывающие взаимосвязь структуры органических соединений с наличием биологической активности, а также с токсичностью. Нами использован метод анализа QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), одним из преимуществ которого является определение наряду с биологической активностью разных типов токсичности, в том числе острой ( $\text{LD}_{50}$ ). Для проведения виртуального скрининга соединений мы применяли онлайн версию экспертной системы “ОСНЕМ”, поскольку методы машинного обучения, реализованные в ней, использовались для построения моделей с хорошей прогностической способностью [8–11].

Рассчитана вероятность респираторной сенсibilизации (Consensus Respiratory Sensitizers) и острой токсичности при пероральном введении



R = Et(**1**, **3**, **6a-d**), Bu (**2**, **4**, **7a-d**);

R<sup>1</sup> = C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>(**5a**, **6a**, **7a**); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(**5b**, **6b**, **7b**); *p*-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**5в**, **6в**, **7в**); 3-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N (**5г**, **6г**, **7г**);  
4-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N (**5д**, **6д**, **7д**)

Схема 1

мышам (LD<sub>50</sub> mouse oral ASN) как для ацеталей фенилакролеина **1**, **2** и фенилглиоксаля **3**, **4**, так и для гидразонов **6a-d**, **7a-d** (табл. 1).

Расчеты показали, что ацетали фенилакролеина **1** и **2** могут обладать высокой (94–98%) гематоксичностью и респираторной сенсibilизацией. У ацеталей фенилглиоксаля **3**, **4** и их гидразонов **6a-d** и **7a-d** эти показатели находятся в интервале (65–92%). Бутилацеталь фенилглиоксаля **4** обладает наименьшей вероятной токсичностью LD<sub>50</sub> = 4390 мг кг<sup>-1</sup>. В плане противовирусной активности лучшие расчетные результаты (1.2–1.3 мг кг<sup>-1</sup>) получены для гидразонов никотиновых кислот **7г,д**.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AM-300 с рабочей частотой 300.13 и 75.47 МГц соответственно, внутренний стандарт – Me<sub>4</sub>Si. ИК-спектры записаны на приборе IR Prestige-21 Shimadzu в тонком слое. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Finnigan MAT 95 XP при ионизирующем напряжении 70 эВ (температура ионизирующей камеры 250°C, температура прямого ввода 50–270°C, скорость нагрева 10 град мин<sup>-1</sup>). Исследования методом ГЖХ проводили на приборе “Chrom-5” (длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм),

Таблица 1. Результаты расчетов методом QSAR активности и токсичности соединений **1–4**, **6a-d**, **7a-d**

Соединение	Вероятная гематоксичность, %	Вероятная респираторная сенсibilизация, %	Вероятная острая токсичность при пероральном введении мышам LD <sub>50</sub> , мг кг <sup>-1</sup>	Вероятная противовирусная активность в отношении цитомегаловируса IC <sub>50</sub> , мкМ
<b>1</b>	95	98	1390	31.12
<b>2</b>	94	97	2880	19.68
<b>3</b>	90	71	2340	44.57
<b>4</b>	92	73	4390	26.18
<b>6a</b>	77	72	2100	8.9
<b>6b</b>	87	72	1030	8.8
<b>6в</b>	75	72	880	8.9
<b>6г</b>	70	72	1330	6.9
<b>6д</b>	82	72	1080	8.1
<b>7a</b>	78	70	2020	8.1
<b>7б</b>	77	70	1180	4.7
<b>7в</b>	65	70	1260	4.8
<b>7г</b>	70	70	1130	4.9
<b>7д</b>	82	70	1530	5.4

рабочая температура 50–300°C), газ-носитель – гелий. Контроль за результатом ТСХ – на SiO<sub>2</sub> марки Sorbfil (Россия), элюент: гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), проявитель – серно-кислый раствор анисового альдегида. Для колоночной хроматографии применяли SiO<sub>2</sub> (70–230 меш) марки “Lancaster” (Великобритания). Производительность озонатора – 40 ммоль O<sub>3</sub>/ч. При проведении QSAR-анализа использовали онлайн версию экспертной системы “OCHEM” (<https://ochem.eu>) и модели Nematotoxicity-389812 (точность тренировочной выборки: 79 ± 1.0%; точность тестовой выборки: 83 ± 1.0%), Consensus Respiratory Sensitizers (точность тренировочной выборки: 82 ± 2.0%; точность тестовой выборки: 90 ± 2.0%), Consensus mouse oral ASNN (точность тренировочной выборки: 72 ± 2.0%; точность тестовой выборки: 74 ± 3.0%), M4\_Consensus Cyto-MegaloVirus\_IC50 – 419493 (точность тренировочной выборки: 75 ± 2.0%; точность тестовой выборки: 74 ± 6.0%).

**Общая методика получения соединений 3 и 4.** Через раствор 0.25 г субстрата **1** или **2** (1.21 ммоль или 0.95 ммоль соответственно) в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при –50°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 1.30 ммоль (в случае **1**) или 1 ммоль (в случае **2**) O<sub>3</sub>. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли 0.75 г (12.10 ммоль) или 0.5 г (9.5 ммоль) диметилсульфида при 0°C, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (контроль – йодкрахмальная проба), растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl<sub>3</sub>, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Получено 0.20 г (выход 82%) 2,2-диэтоксиацетофенона **3** либо 0.20 г (выход 81%) 2,2-дибутоксид-1-фенилэтанола **4**.

**2,2-Диэтоксиацетофенон 3.** R<sub>f</sub> 0.56, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 1687 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м. д.): 0.91–1.10 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.67–3.75 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.63 (с, 1H, CH(–O, –O)), 7.36–7.58 (м, 3H, 3C<sub>аром</sub>H), 8.15–8.23 (м, 2H, 2C<sub>аром</sub>H). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м. д.): 14.35 (2CH<sub>2</sub>), 62.95 (2CH<sub>2</sub>–O), 101.91 (CH), 127.97 (2CH<sub>аром</sub>), 129.74 (2CH<sub>аром</sub>), 133.71 (CH<sub>аром</sub>), 134.46 (C<sub>аром</sub>), 194.31 (C=O). ESI-MS, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): [M + H]<sup>+</sup> 209 (100). Найдено, %: C, 69.17; H, 7.65. Вычислено для C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 69.21; H, 7.74.

**2,2-Дибутоксифенилэтанол 4.** R<sub>f</sub> 0.52, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 1689 (C=O). <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м. д.): 0.82–0.91 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.31–1.39 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.55–1.62 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.52–3.59 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.20 (с, 1H, CH(–O, –O)), 7.41–7.46 (м, 3H, 3C<sub>аром</sub>H), 8.13–8.19 (м, 2H, 2C<sub>аром</sub>H). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м. д.): 13.74 (2CH<sub>2</sub>), 19.19 (2CH<sub>2</sub>), 31.67 (2CH<sub>2</sub>), 67.72 (2CH<sub>2</sub>–O), 102.94

(CH), 128.26 (2CH<sub>аром</sub>), 129.75 (2CH<sub>аром</sub>), 133.39 (CH<sub>аром</sub>), 133.71 (C<sub>аром</sub>), 191.14 (C=O). ESI-MS, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): [M + H]<sup>+</sup> 265 (100). Найдено, %: C, 72.43; H, 9.26. Вычислено для C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>, %: C 72.69; H, 9.15.

**Однореакторный синтез ацилгидразонов 6–7.** Через раствор 0.25 г субстрата **1** или субстрата **2** (1.21 ммоль или 0.95 ммоль соответственно) в 20 мл EtOH<sub>абс.</sub> при –50°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 1 ммоль O<sub>3</sub>. Реакционную смесь продували аргоном. Добавляли 1.81 ммоль соответствующего гидразида **6** или **7** при 0°C, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (24 ч, контроль – йодкрахмальная проба). Растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl<sub>3</sub>, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Перекристаллизацией из МТБЭ очищали от исходного гидразида; фильтрат, содержащий целевой гидразон, упаривали.

**N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)деканогидразид 6a.** 0.39 г (выход 89%), R<sub>f</sub> 0.29, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 1632 (C=N), 3223 (C(=O)NH). <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м. д.): 0.93–0.99 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.21–1.24 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.47–1.59 (м, 14H, 7CH<sub>2</sub>), 1.87–1.93 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.46–3.57 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.39 с (1H, CH(–O, –O)), 7.34–7.47 (м, 3H, 3C<sub>аром</sub>H), 7.83–7.94 (м, 2H, 2C<sub>аром</sub>H), 9.95 с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м. д.): 14.07 (2CH<sub>3</sub>), 14.27 (CH<sub>3</sub>), 22.65 (CH<sub>2</sub>), 25.92 (CH<sub>2</sub>), 26.00 (CH<sub>2</sub>), 29.19 (CH<sub>2</sub>), 29.32 (CH<sub>2</sub>), 29.65 (CH<sub>2</sub>), 31.69 (CH<sub>2</sub>), 31.89 (CH<sub>2</sub>), 62.38 (2CH<sub>2</sub>), 100.67 (CH), 125.69 (2C<sub>аром</sub>H), 126.88 (2C<sub>аром</sub>H), 128.49 (C<sub>аром</sub>H), 133.78 (C<sub>аром</sub>), 154.67 (CH=N), 172.29 (C=O). ESI-MS, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): [M + H]<sup>+</sup> 391 (100). Найдено, %: C, 70.65; N, 7.01; H, 9.93. Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 70.73; N, 7.17; H, 9.81.

**N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)бензогидразид 6b.** 0.32 г (выход 93%), R<sub>f</sub> 0.33, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 1634 (C=N), 3197 (NH). <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м. д.): 1.04–1.07 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.31–3.62 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.48 (с, 1H, CH), 7.35–7.72 (м, 5H, 5CH<sub>аром,аром</sub>), 8.03–8.15 (м, 5H, 5CH<sub>аром,аром</sub>), 9.41 (уш. с, 1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м. д.): 14.92 (2CH<sub>3</sub>), 68.13 (2CH<sub>2</sub>), 97.89 (CH), 124.81 (2C<sub>аром</sub>H), 126.77 (2C<sub>аром</sub>H), 127.49 (2C<sub>аром</sub>H), 127.52 (2C<sub>аром</sub>H), 132.83 (C<sub>аром</sub>H), 133.09 (C<sub>аром</sub>), 133.86 (C<sub>аром</sub>), 147.98 (CH=N), 166.65 (C=O). ESI-MS, m/z (I<sub>отн.</sub>, %): [M + H]<sup>+</sup> 327 (100). Найдено, %: C, 69.97; N, 8.53; H, 6.55. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 69.92; N, 8.58; H, 6.79.

**N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)4-гидроксибензогидразид 6v.** 0.27 г (выход 65%), R<sub>f</sub> 0.31, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 1674 (C=N),

3233 (NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 0.93–0.97 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.52–3.66 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.29 (с, 1H, CH), 7.21–7.32 (м, 2H, 2CH<sup>аром</sup>–OH), 7.42–7.59 (м, 3H, 3CH<sup>аром</sup>), 8.12–8.25 (м, 4H, 4CH<sup>аром</sup>), 10.33 (уш. с, 2H, NH, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 14.55 (2CH<sub>3</sub>), 65.79 (2CH<sub>2</sub>), 100.02 (CH), 117.41 (2C<sup>аром</sup>–OH), 122.33 (C<sup>аром</sup>–OH), 123.02 (2C<sup>аром</sup>H), 127.22 (2C<sup>аром</sup>H), 128.63 (C<sup>аром</sup>H), 131.23 (2C<sup>аром</sup>–OH), 133.56 (C<sup>аром</sup>), 147.47 (CH=N), 161.35 (C–OH), 165.96 (C=O). ESI-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): [M + H]<sup>+</sup> 343 (100). Найдено, %: C, 66.47; N, 8.03; H, 6.29. Вычислено для C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: C, 66.65; N, 8.18; H, 6.48.

N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)3-пиридин-карбогидразид **6г**. 0.25 г (выход 64%),  $R_f$  0.31, гексан–MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1641 (C=N), 3215 (NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 1.22–1.26 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.32–3.45 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.41 (с, 1H, CH), 7.13–7.24 (м, 3H, 3CH<sup>аром</sup>), 8.01–8.14 (м, 2H, 2CH<sup>аром</sup>), 8.24–8.39 (м, 1H, C<sup>пиридин</sup>H), 8.81–8.95 (м, 1H, C<sup>пиридин</sup>H–CH–N), 9.15–9.22 (м, 1H, C<sup>пиридин</sup>H–N), 12.25 (с, 1H, C<sup>пиридин</sup>H–N), 12.55 (уш. с 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 14.68 (2CH<sub>3</sub>), 65.62 (2CH<sub>2</sub>), 100.32 (CH), 125.44 (2C<sup>аром</sup>H), 126.98 (C<sup>пиридин</sup>H), 128.28 (2C<sup>аром</sup>H), 129.71 (C<sup>аром</sup>H), 132.72 (C<sup>пиридин</sup>), 133.39 (C<sup>аром</sup>), 135.68 (C<sup>пиридин</sup>H), 147.72 (C<sup>пиридин</sup>H–N), 150.69 (CH=N), 152.69 (C<sup>пиридин</sup>H–N), 161.59 (C=O). ESI-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): [M + H]<sup>+</sup> 328 (100). Найдено, %: C, 66.78; N, 12.73; H, 6.78. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 66.04; N, 12.84; H, 6.56.

N-(2,2-Диэтокси-1-фенилэтилиден)4-пиридин-карбогидразид **6д**. 0.35 г (выход 87%).  $R_f$  0.32, гексан–MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1578 (C=N), 3198 (NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 0.98–1.01 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 3.64–3.76 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.42 (с, 1H, CH), 7.36–7.44 (м, 3H, 3CH<sup>аром</sup>), 7.91–7.97 (м, 2H, 2CH<sup>аром</sup>), 8.03–8.09 (м, 2H, 2C<sup>пиридин</sup>H–CH–N), 8.85–8.90 (м, 2H, 2C<sup>пиридин</sup>H–N), 12.00 (уш. с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 14.35 (2CH<sub>3</sub>), 69.01 (2CH<sub>2</sub>), 102.72 (CH), 123.75 (2C<sup>пиридин</sup>H–C), 125.38 (2C<sup>аром</sup>H), 127.31 (2C<sup>аром</sup>H), 129.05 (C<sup>аром</sup>H), 132.81 (C<sup>аром</sup>), 141.03 (C<sup>пиридин</sup>), 149.45 (CH=N), 152.88 (2C<sup>пиридин</sup>H–N), 162.88 (C=O). ESI-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): [M + H]<sup>+</sup> 328 (100). Найдено, %: C, 66.15; N, 12.74; H, 6.56. Вычислено для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 66.04; N, 12.84; H, 6.47.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)деканогидразид **7а**. 0.37 г (выход 91%),  $R_f$  0.31, гексан–MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1657 (C=N), 3198 (C=O)NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 0.81–0.86 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 0.93–0.99 (м, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38–1.43 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.47–1.59 (м, 14H, 7CH<sub>2</sub>), 1.63–1.71 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.87–1.93 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.46–3.63 (м, 4H,

2CH<sub>2</sub>), 5.51 (с, 1H, CH(–O, –O)), 7.64–7.76 (м, 3H, 3C<sup>аром</sup>H), 7.99–8.05 (м, 2H, 2C<sup>аром</sup>H), 10.77 (с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 13.75 (2CH<sub>3</sub>), 14.10 (CH<sub>3</sub>), 19.29 (2CH<sub>2</sub>), 22.66 (CH<sub>2</sub>), 24.68 (CH<sub>2</sub>), 24.79 (CH<sub>2</sub>), 31.66 (CH<sub>2</sub>), 31.87 (2CH<sub>2</sub>), 32.72 (CH<sub>2</sub>), 67.18 (2CH<sub>2</sub>), 100.73 (CH), 126.37 (2C<sup>аром</sup>H), 128.31 (2C<sup>аром</sup>H), 129.02 (C<sup>аром</sup>H), 131.81 (C<sup>аром</sup>), 146.28 (CH=N), 175.44 (C=O). ESI-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): [M + H]<sup>+</sup> 433 (100). Найдено: C, 72.36; N, 6.33; H, 10.41. Вычислено для C<sub>26</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 72.18; N, 6.48; H, 10.25.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)бензогидразид **7б**. 0.32 г (выход 89%),  $R_f$  0.326, гексан–MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1647 (C=N), 3222 (NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 0.83–0.89 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.31–1.39 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.50–1.62 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.51–3.62 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.65 (с, 1H, CH), 7.46–7.63 (м, 6H, 6CH<sup>аром,аром</sup>), 8.01–8.09 (м, 4H, 4CH<sup>аром,аром</sup>), 12.10 (уш. с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 13.75 (2CH<sub>3</sub>), 19.30 (2CH<sub>2</sub>), 31.70 (2CH<sub>2</sub>), 67.30 (2CH<sub>2</sub>), 101.55 (CH), 126.41 (2C<sup>аром</sup>H), 127.00 (2C<sup>аром</sup>H), 128.43 (2C<sup>аром</sup>H), 128.77 (2C<sup>аром</sup>H), 133.04 (C<sup>аром</sup>H), 133.47 (C<sup>аром</sup>), 135.38 (C<sup>аром</sup>), 147.31 (CH=N), 163.35 (C=O). ESI-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): [M + H]<sup>+</sup> 383 (100). Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 72.22; N, 7.32; H, 7.91. Найдено, %: C, 72.01; N, 7.23; H, 7.55.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)4-гидроксибензогидразид **7в**. 0.27 г (выход 71%),  $R_f$  0.32, гексан–MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1598 (C=N), 3212 (NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 0.87–0.91 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.33–1.42 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.52–1.64 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.52–3.66 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.25 (с, 1H, CH), 7.35–7.42 (м, 2H, 2CH<sup>аром</sup>–OH), 7.56–7.67 (м, 3H, 3CH<sup>аром</sup>), 8.01–8.13 (м, 4H, 4CH<sup>аром</sup>), 12.10 (уш. с, 2H, NH, OH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 13.69 (2CH<sub>3</sub>), 19.22 (2CH<sub>2</sub>), 31.69 (2CH<sub>2</sub>), 67.46 (2CH<sub>2</sub>), 101.50 (CH), 115.53 (2C<sup>аром</sup>–OH), 121.28 (C<sup>аром</sup>–OH), 122.92 (2C<sup>аром</sup>H), 126.73 (2C<sup>аром</sup>H), 128.52 (C<sup>аром</sup>H), 131.59 (2C<sup>аром</sup>–OH), 133.59 (C<sup>аром</sup>), 147.53 (CH=N), 161.32 (C–OH), 166.96 (C=O). ESI-MS,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): [M + H]<sup>+</sup> 399 (100). Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, %: C, 69.32; N, 7.03; H, 7.59. Найдено, %: C, 69.35; N, 7.14; H, 7.47.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)3-пиридин-карбогидразид **7г**. 0.21 г (выход 57%),  $R_f$  0.32, гексан–MTБЭ (5 : 1). ИК (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1654 (C=N), 3203 (NH).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 0.85–0.87 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.43–1.47 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.53–1.59 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.51–3.55 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.63 (с, 1H, CH), 7.31–7.44 (м, 3H, 3CH<sup>аром</sup>), 8.15–8.23 (м, 2H, 2CH<sup>аром</sup>), 8.36–8.41 (м, 1H, C<sup>пиридин</sup>H), 8.71–8.85 (м, 1H, C<sup>пиридин</sup>H–CH–N), 9.01–9.07 (м, 1H, C<sup>пиридин</sup>H–N), 11.40 (с, 1H, C<sup>пиридин</sup>H–N), 12.10 (уш. с, 1H, NH).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\delta$ , м. д.): 13.68 (2CH<sub>3</sub>),

18.91 (2CH<sub>2</sub>), 29.68 (2CH<sub>2</sub>), 67.56 (2CH<sub>2</sub>), 101.57 (CH), 126.44 (2C<sup>аром</sup>H), 127.00 (C<sup>пиридин</sup>H), 128.28 (2C<sup>аром</sup>H), 129.72 (C<sup>аром</sup>H), 132.71 (C<sup>пиридин</sup>), 133.39 (C<sup>аром</sup>), 135.68 (C<sup>пиридин</sup>H), 147.72 (C<sup>пиридин</sup>H–N), 150.69 (CH=N), 152.69 (C<sup>пиридин</sup>H–N), 161.59 (C=O). ESI-MS, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): [M + H]<sup>+</sup> 384 (100). Найдено, %: C, 68.95; N, 10.53; H, 7.47. Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 68.90; N, 10.96; H, 7.62.

N-(2,2-Дибутокси-1-фенилэтилиден)4-пиридин-карбогидразид **7д**. 0.31 г (выход 85%), *R*<sub>f</sub> 0.33, гексан–МТБЭ (5 : 1). ИК (KBr, ν, см<sup>-1</sup>): 1658 (C=N), 3198 (NH). <sup>1</sup>H ЯМР (δ, м. д.): 0.88–0.91 (м, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.38–1.42 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.54–1.61 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 3.64–3.76 (м, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 5.42 (с, 1H, CH), 7.36–7.44 (м, 3H, 3CH<sup>аром</sup>), 7.91–7.97 (м, 2H, 2CH<sup>аром</sup>), 8.03–8.09 (м, 2H, 2C<sup>пиридин</sup>H–CH–N), 8.85–8.90 (м, 2H, 2C<sup>пиридин</sup>H–N), 12.00 уш. с (1H, NH). <sup>13</sup>C ЯМР (δ, м. д.): 13.73 (2CH<sub>3</sub>), 19.05 (2CH<sub>2</sub>), 31.94 (2CH<sub>2</sub>), 69.01 (2CH<sub>2</sub>), 100.45 (CH), 122.75 (2C<sup>пиридин</sup>H–C), 125.38 (2C<sup>аром</sup>H), 127.31 (2C<sup>аром</sup>H), 129.05 (C<sup>аром</sup>H), 132.81 (C<sup>аром</sup>), 141.03 (C<sup>пиридин</sup>), 150.45 (150.95) (CH=N), 152.88 (2C<sup>пиридин</sup>H–N), 162.88 (163.89) (C=O). ESI-MS, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): [M + H]<sup>+</sup> 384 (100). Найдено: C, 68.75; N, 10.61; H, 7.56. Вычислено для C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, %: C, 68.90; N, 10.96; H, 7.62.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать низкотемпературный озонлиз ацеталей фенилакролеина как удобный метод синтеза соответствующих ацеталей фенилглиоксаля **3**, **4** и их гидразонов **6а–д**, **7а–д**. Расчет биологической активности изученных соединений методом QSAR указывает на потенциально высокую противовирусную активность некоторых гидразонов, что в сочетании с их низкой острой токсичностью обосновывает вероятную перспективность их применения.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ СТАНДАРТОВ РАБОТЫ С ЖИВОТНЫМИ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с использованием животных в качестве объектов.

### БЛАГОДАРНОСТЬ

При выполнении работы использовалось оборудование Центра коллективного пользования “Химия”

Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования “Агидель” Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке конкурса Лидерских проектов УГНТУ на 2022 год № 15-2-22 и программы РАН “Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов на основе селективных превращений липидов, терпеноидов и стероидов” (№ 1021062311392-9-1.4.1).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сахабутдинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Злотский С.С. // Журнал общей химии. 2020. Т. 90. № 9. С. 1456–1459. <https://doi.org/10.1134/S1070363220090248>
2. Crossland I. // Org. Synth., Coll. 1990. V. 7. P. 12. <https://doi.org/10.15227/orgsyn.060.0006>
3. Раскильдина Г.З., Сахабутдинова Г.Н., Мусин А.И., Злотский С.С. // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 4. С. 510–516. <https://doi.org/10.31857/S0044460X2104003X>
4. Kagabu S., Mizoguchi S. // Synthesis. 1996. P. 372–376. <https://doi.org/10.1055/S-1996-4220>
5. Kapetanovic I.M., Torchin C.D., Strong J.M., Yonekawa W.D., Lu C., Li A.P., Dieckhaus C.M., Santos W.L., Macdonald T.L., Sofia R.D., Kupferberg HJ. // Chem. Biol. Interact. 2002. № 142. P. 119–134. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(02\)00058-3](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(02)00058-3)
6. Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Раскильдина Г.З., Злотский С.С., Ишмуратов Г.Ю. // Журнал общей химии. 2021. Т. 91. № 4. С. 643–648. <https://doi.org/10.31857/S0044460X21040211>
7. Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Раскильдина Г.З., Султанова Р.М., Ишмуратов Г.Ю., Злотский С.С. // Журнал органической химии. 2018. Т. 54. № 3. С. 373–377. <https://doi.org/10.1134/S1070428018030028>
8. Hua Y., Shi Y., Cui X., Li X. // Mol. Divers. 2021. V. 25. № 3. P. 1585–1596. <https://doi.org/10.1007/s11030-021-10255-x>
9. Cui X., Yang R., Li S., Liu J., Wu Q., Li X. // Mol. Divers. 2021. V. 25. № 2. P. 847–859. <https://doi.org/10.1007/s11030-020-10069-3>
10. Tinkov O.V., Grigorev V.Yu., Polishchuk P.G., Yarkov A.V., Raevsky O.A. // Biomeditsinskaya Khimiya. 2019. V. 65. № 20. P. 123–132. (In Russ.) <https://doi.org/10.18097/PBMC20196502123>
11. Kovalishyn V., Zyabrev V., Kachaeva M., Ziabrev K., Keith K., Harden E., Hartline C., James S.H., Brovarets V. // J. Comput. Aided Mol. Des. 2021. V. 35. № 12. P. 1177–1187. <https://doi.org/10.1007/s10822-021-00428-z>

## NEW METHOD FOR THE SYNTHESIS OF PHENYLGLYOXAL DERIVATIVES

**Yu. V. Myasoedova<sup>a</sup>, G. N. Sakhabutdinova<sup>b</sup>, E. R. Belyaeva<sup>a</sup>, G. Z. Raskil'dina<sup>b,#</sup>,  
G. Yu. Ishmuratov<sup>a</sup>, and S. S. Zlotzky<sup>b</sup>**

<sup>a</sup> *Ufa Institute of Chemistry - Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences,  
450054 Ufa , Russian Federation*

<sup>b</sup> *Ufa State Petroleum Technological University, 450064 Ufa, Russian Federation*

<sup>#</sup> *E-mail: graskildina444@mail.ru*

Presented by Academician of the RAS A.A. Berlin 08.04.2022

A one-pot ozonolytic synthesis of acylhydrazones from phenylacrolein acetals is proposed, which consists in ozonolytic cleavage of the substrate in methanol and treatment of the intermediately formed peroxides with an excess of hydrazides of capric, nicotinic, isonicotinic, benzoic, and *para*-hydroxybenzoic acids.

*Keywords:* phenylacrolein acetal, ozonolysis reduction, carboxylic acid hydrazides, acylhydrazones