

СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ЭФИРОВ 5-(1,2,3-СЕЛЕНАДИАЗОЛ-4-ИЛ)ФУРАН-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2019 г. Р. Маадади, Л. М. Певзнер*, М. Л. Петров

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),
Московский пр. 26, Санкт-Петербург, 190013 Россия

*e-mail: pevzner_lm@list.ru

Поступило в Редакцию 14 марта 2019 г.

После доработки 14 марта 2019 г.

Принято к печати 21 марта 2019 г.

Исходя из 2-замещенных эфиров 5-ацетилфуранкарбоновой кислоты, получена серия соответствующих семикарбазонов. При окислении их двуокисью селена в уксусной кислоте образуются эфиры 5-(1,2,3-селенадiazол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты, имеющие функциональную группу в положении 2 фуранового кольца.

Ключевые слова: фуранкарбоновые кислоты, селенадiazолы, семикарбазоны, двуокись селена, окисление

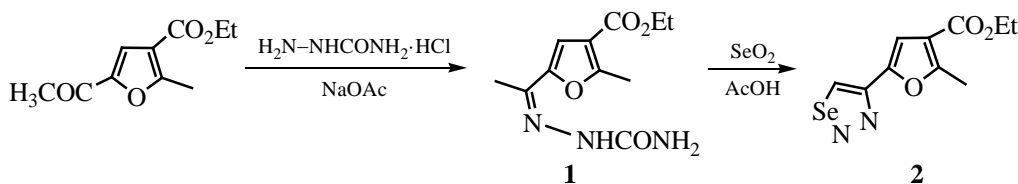
DOI: 10.1134/S0044460X1910007X

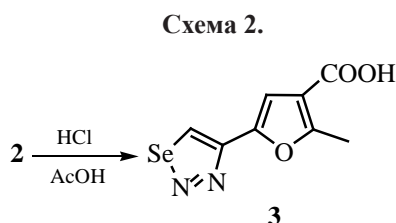
Продолжая изучение методов синтеза и химических свойств гибридных гетероциклических систем, мы обратились к синтезу производных 2-(1,2,3-селенадiazол-4-ил)фурана, содержащих в положении 4 фуранового кольца сложноэфирную группу. Как нами было установлено ранее [1], введение подобного акцепторного заместителя в фурановое кольцо 2-(1,2,3-тиадiazол-4-ил)фуранов стабилизирует такого рода гетероциклические системы и позволяет проводить дальнейшую функционализацию фуранового кольца. Селенадiazолы более лабильны, чем тиадiazолы, поэтому в данном случае поиск подходящей стабилизирующей группы представлялся нам тем более оправданным. Целью настоящей работы явился синтез эфиров 2-метил-5-(1,2,3-селенадiazол-4-ил)фу-

ран-3-карбоновой кислоты и изучение возможности их дальнейшей функционализации по метильной группе. При этом большой теоретический и практический интерес представляло сравнение методов синтеза и химических свойств данных соединений с аналогичной серией тиадiazолилфуранов [1], позволяющее выяснить влияние замены серы на селен в сходных по строению структурах.

Для синтеза целевых соединений использовали этиловый эфир 2-метил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты. Его семикарбазон **1** получали действием гидрохлорида семикарбазидида и ацетата натрия в спирте в мольном соотношении фуран:семикарбазид:ацетат натрия 1:1.2:2 при кипячении в течение 10 ч (схема 1). Выход семикарбазона **1** составил 74%.

Схема 1.





Окисление семикарбазона **1** двуокисью селена проводили в уксусной кислоте в течение 3 ч при 70°C аналогично методике, описанной в работе [2]. Селенадиазол **2** был выделен с выходом 78% (схема 2). В спектре ЯМР ^1H полученного соединения исчезают сигналы протонов гидразонного фрагмента, и появляется сигнал при 9.30 м. д., имеющий сателлиты с константой расщепления $^2J_{\text{HSe}} = 39.2$ Гц. Он был отнесен к протону H^5 селенадиазольного цикла. В спектре ЯМР ^{13}C появляются два сигнала при 135.34 (C^5 -селенадиазол) и 154.08 м. д. (C^4 -селенадиазол). Состав селенадиазола **2** был подтвержден с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI). Эфир **2** оказался достаточно стабильным при температурах до 100°C.

Поскольку селенадиазолы обычно нестабильны при нагревании в основных средах, мы попытались провести кислотный гидролиз эфира **2** с целью получения свободной кислоты **3**. Нагревание в смеси уксусной и соляной кислот при 75°C в течение 9 ч сопровождалось заметным образованием коллоидного селена, однако целевой продукт **3** был выделен в чистом виде с выходом 42% (схема 2). Он разлагается на свету, но в темноте при комнатной температуре его можно хранить в течение нескольких дней без заметного накопления спектрально различимых примесей. В условиях масс-спектрометрического определения кислота **3** полностью разлагается. В спектрах ЯМР сигнал протона селенадиазольного цикла наблюдается при 9.91 м. д. и имеет сателлиты с константой $^2J_{\text{HSe}} = 37.6$ Гц. Сигналы ядер углерода селенадиазольного цикла проявляются при 139.81 (C^5) и 153.53 м. д. (C^4).

Попытка бромирования эфира **2** по метильной группе действием *N*-бромсукцинимидом привела к осмолению. Очевидно, для получения производных 5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты, замещенных по метильной группе в положении 2, функциональную группу следует

вводить на стадиях, предшествующих формированию селенадиазольного цикла. Наиболее подходящим для этого субстратом нам представлялся этиловый эфир 2-бромметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **4** [3]. Данный бромид вводили в реакции с разнообразными *O*-, *S*-, *N*- и *P*-нуклеофилами. В качестве *O*-нуклеофилов были использованы ацетат натрия и 2-метоксифенолят калия, генерируемый непосредственно в ходе реакции из 2-метоксиметилфенола и карбоната калия.

Поскольку на стадии получения семикарбазонов в качестве основания используется ацетат натрия, замещение брома на ацетоксигруппу проводили непосредственно в ходе синтеза семикарбазона этилового эфира 2-ацетоксиметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты, не выделяя промежуточных продуктов. Реакцию проводили в спирте при кипячении в присутствии 4-кратного избытка ацетата натрия в течение 10 ч (схема 3). Семикарбазон **5** был выделен с выходом 60%.

Замещение брома на феноксильную группу проводили в ацетонитриле при 60°C при перемешивании в присутствии избытка карбоната калия в течение 4 ч (схема 3). Мольное соотношение бромид **4**–фенол составляло 1:1.1. Феноксильное производное **6** было выделено с выходом 71%.

В качестве *S*-нуклеофила нами был выбран бутантиол. В присутствии карбоната калия в ацетонитриле он замещает бром в соединении **4** уже при комнатной температуре. Бутилтиометильное производное **7** было получено с выходом 95% (схема 3).

В качестве *N*-нуклеофила нами был использован морфолин. Замещение брома проводили в бензоле при 80°C в течение 6 ч (схема 3). Мольное соотношение бромид **4**–морфолин составляло 1: 2.3. Третичный амин **8** был выделен с выходом 62%.

Фосфорилирование бромид **4** проводили триэтилфосфитом по методике [3] (схема 3). Выход и спектральные характеристики фосфоната **9** были идентичны описанным.

Семикарбазоны 2-замещенных производных эфиров 5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **10–13** получали по общей методике в спирте при кипячении в течение 9–10 ч. Мольное соотношение кетон–гидрохлорид семикарбазида–ацетат натрия составляло 1:1.2:2.0. Соединения **10–13** были

Схема 3.

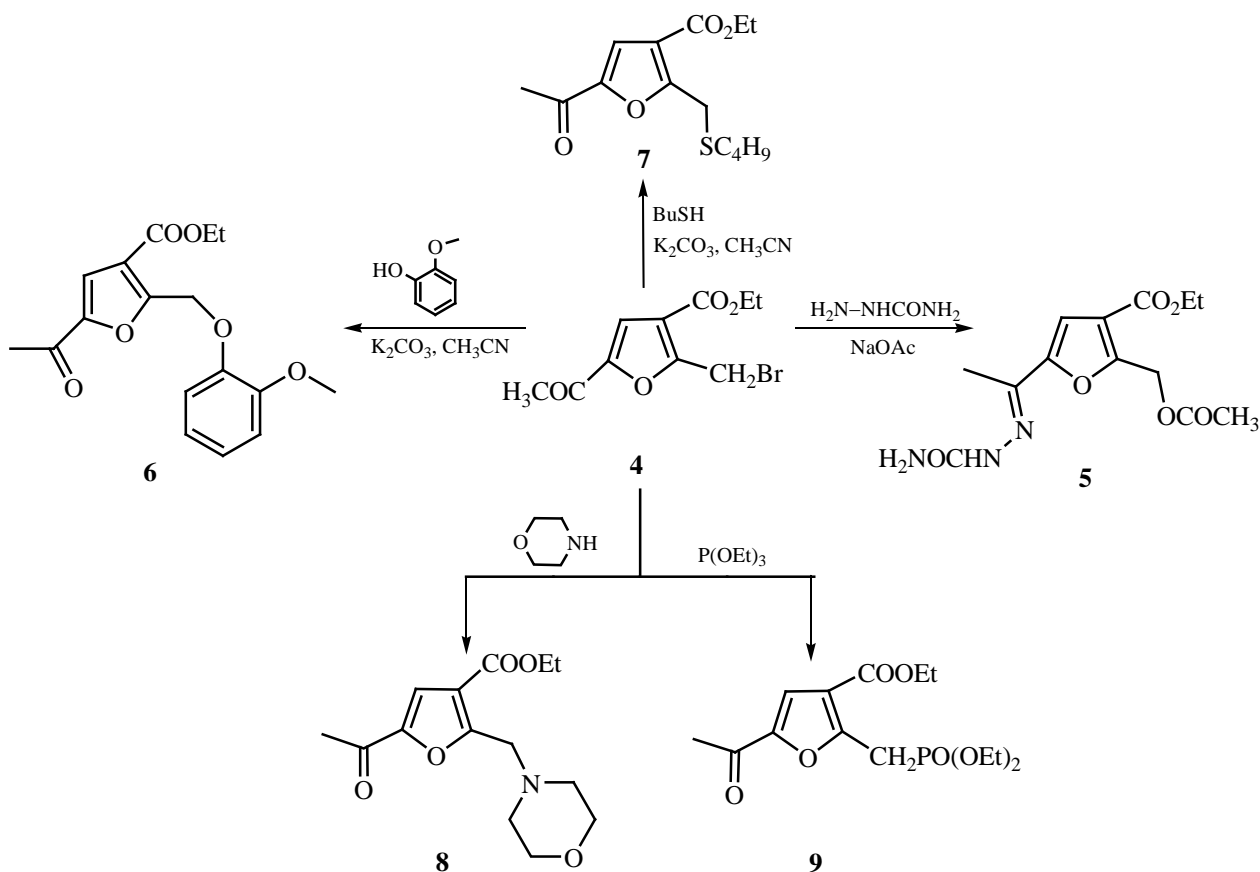
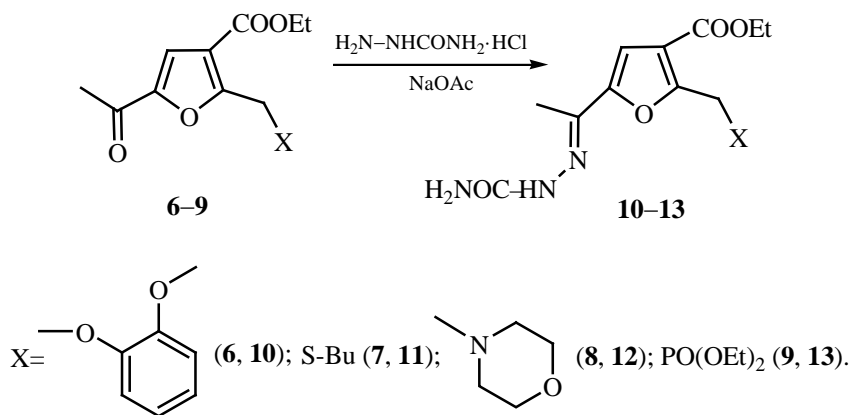


Схема 4.



выделены с выходом 71–84% (схема 4); определенной зависимости выхода от природы заместителя в боковой цепи отмечено не было.

Окисление функционально-замещенных семикарбазонов 5, 9–13 проводили аналогично работе [2] двуокисью селена в уксусной кислоте при мольном соотношении семикарбазон:двуокись

селена = 1:1.1. Окисление ацетоксиметильного производного 5 проводили в течение 5 ч при 70°C. Оказалось, что реакция протекает в двух направлениях (схема 5). Наибольшее количество семикарбазона окисляется до кетона 14. Образование последнего вероятнее всего связано с кислотным расщеплением гидразона 5 в присутствии срав-

Схема 5.

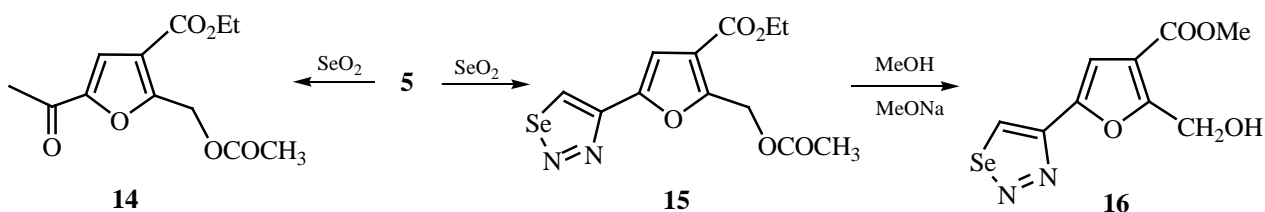
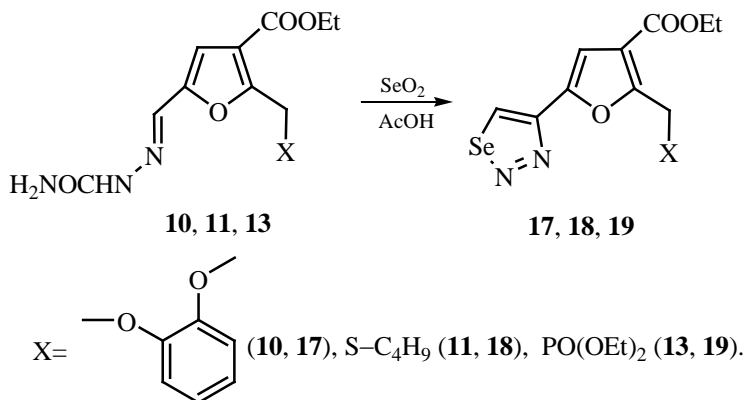


Схема 6.



нительно сильной селеновой кислоты, образовавшейся из двуокиси селена путем гидратации ее реакционной водой. Выделившийся семикарбазид при окислении образует воду, что благоприятствует предполагаемому пути реакции. Вторым продуктом окисления является селенадiazол **15**. Разделить эти продукты удалось путем кристаллизации из гексана. Выход кетона **14** составил 62%, селенадiazола **15** – 15%. Образование селенадiazольного кольца подтверждалось появлением в спектрах ЯМР сигнала протона селенадiazольного кольца H⁵ при 9.44 м. д., имеющего сателлиты с константой расщепления $^2J_{\text{HSe}} = 38.8$ Гц, а также сигналов углерода селенадiazольного кольца при 137.00 (C⁵) и 157.19 м. д. (C⁴). Состав полученных соединений был подтвержден с помощью масс-спектрометрии высокого разрешения (ESI).

Метанолизом соединения **15** при комнатной температуре в присутствии следовых количеств метилата натрия удалось получить спирт **16** с выходом 74% (схема 5). Он разлагается на свету и в тени при нагревании (149–150°C), не плавясь, а также полностью распадается в условиях масс-спектрометрических определений. Наличие селенадiazольного кольца в этом соединении дока-

зывается присутствием сигнала протона H⁵ селенадiazольного цикла при 9.99 м. д., имеющего сателлиты с константой расщепления $^2J_{\text{HSe}} = 34.8$ Гц, а также наличием сигналов углерода селенадiazольного кольца при 140.90 (C⁵) и 161.15 м. д. (C⁴). Сигнал метиленовых протонов гидроксиметильной группы проявляется в виде дублета при 4.80 м. д. ($J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц), сигнал гидроксильного протона выглядит как сильно уширенный триплет при 5.62 м. д., а сигнал ядра углерода располагается при 54.81 м. д.

Окисление морфолинового производного **12** как при 70°C, так и при комнатной температуре не приводит к образованию селенадiazола. В обоих случаях из реакционной массы было выделено около 40% исходного вещества, а продукты окисления представляли собой сложную смесь, в спектре ЯМР ¹H которой сигналы протонов фуранового кольца не наблюдались. Таким образом, в данном случае дальнейшее окисление первичных продуктов идет легче, чем соединения **12**, что и приводит к возврату исходного вещества.

Окисление семикарбазонов **10**, **11** и **13** протекает более селективно. Соединения **10** и **11**, содержащие легко окисляемые фенольный и сульфидный

фрагменты, окисляли при 55–60 и 42–45°C соответственно (схема 6). В ходе реакции наблюдалось заметное выделение коллоидного селена, селенадиазола **17** и **18** были выделены с выходами 41 и 49% соответственно. Образования исходных кетон **6**, **7** ни в одном случае не зафиксировано.

Реакцию окисления фосфоната **13** проводили при 60°C в течение 7 ч. Фосфорилированный селенадиазол **19** был выделен с выходом 70% (схема 6). В его спектре ЯМР ^{13}C присутствовали дублетные сигналы фуранового цикла при 109.80 (C^4 , $^4J_{\text{PC}} = 3.1$ Гц), 117.35 (C^3 , $^3J_{\text{PC}} = 8.3$ Гц), 146.83 (C^5 , $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц) и 152.90 м. д. (C^2 , $^2J_{\text{PC}} = 13.9$ Гц), что позволило отнести сигналы углерода фуранового и селенадиазольного колец для всей серии синтезированных фурилселенадиазолов.

Анализ выходов полученных селенадиазолов позволил заключить, что присутствие легко окисляемой группы в боковой цепи семикарбазона снижает выход селенадиазола практически вдвое. Присутствие третичной аминогруппы полностью подавляет образование селенадиазольного кольца, а в случае ацетоксигруппы большая часть семикарбазона превращается в кетон. Гидроксилсодержащие группы, такие как кислотная и спиртовая, очень заметно понижают стабильность селенадиазольного фрагмента и способствуют выделению при хранении коллоидного селена.

Таким образом, функционально замещенные фурилселенадиазолы в отличие от аналогичных тиadiaзолов могут быть получены только при предварительном введении всех необходимых заместителей в соединения-предшественники. При этом природа заместителей в значительной степени ограничивает возможность формирования 1,2,3-селенадиазольного цикла при окислении функционально замещенных семикарбазонов ацетилфурана.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , и ^{31}P снимали на приборе Bruker AVANCE-III HD [400.13 (^1H), 161.97 (^{31}P), 100.16 МГц (^{13}C)]. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS-ESI) регистрировали на приборе Micromass 70-VSE. Температуры плавления измеряли на приборе Voëtius.

Этиловый эфир 2-метил-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты (2). К раствору 7.46 г семикарбазона этилового эфира 2-метил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **1** в 60 мл уксусной кислоты прибавляли небольшими порциями 3.6 г двуокиси селена. Реакционную массу перемешивали 3 ч при 70°C, затем выливали в 200 мл воды. Полученную смесь перемешивали 1 ч, отфильтровывали осадок и промывали его на фильтре 50 мл хлороформа. Водную фазу экстрагировали хлороформом (2×20 мл). Хлороформный раствор промывали 30 мл раствора NaCl, сушили сульфатом натрия, затем фильтровали через слой силикагеля и упаривали досуха. Выход 6.54 г (78%), красные кристаллы, т. пл. 94°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.68 с (CH_3 -фуран), 4.23 к (2H, OCH_2 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.29 с (1H, H^4 -фуран), 9.30 с (1H, H^5 -селенадиазол, сателлит $^2J_{\text{HSe}} = 39.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.90 (CH_3 -фуран), 14.33 (CH_3 -эфир), 60.43 (OCH_2 -эфир), 109.80 (C^4 -фуран), 115.55 (C^3 -фуран), 135.34 (C^5 -селенадиазол), 145.45 (C^5 -фуран), 154.08 (C^4 -селенадиазол), 159.62 (C^2 -фуран), 163.91 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 286.9939 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{Se}$: 286.9934).

2-Метил-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновая кислота (3). Раствор 4.45 г этилового эфира 2-метил-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты **2** в смеси 22 мл уксусной и 10 мл соляной кислоты перемешивали 9 ч при 75°C. После этого отгоняли на роторном испарителе летучие вещества, остаток растворяли в 10%-ом растворе карбоната натрия. Полученный раствор фильтровали через бумажный фильтр марки «синяя лента» и подкисляли 20%-ной соляной кислотой до pH = 2–3. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход 1.68 г (42%), темно-коричневые кристаллы, т. разл. 100°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 2.65 с (CH_3 -фуран), 7.21 с (1H, H^4 -фуран), 9.91с (1H, H^5 -селенадиазол, сателлит $^2J_{\text{HSe}} = 37.6$ Гц), 12.83 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ_{C} , м. д.: 14.02 (CH_3 -фуран), 109.70 (C^4 -фуран), 116.09 (C^3 -фуран), 139.81 (C^5 -селенадиазол), 145.73 (C^5 -фуран), 153.53 (C^4 -селенадиазол), 159.33 (C^2 -фуран), 164.80 ($\text{C}=\text{O}$).

Семикарбазон этилового эфира 2-(ацетоксиметил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты

(5). К раствору 4.64 г этилового эфира 2-бромметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **4** в 40 мл этанола прибавляли 2.27 г гидрохлорида семикарбазида и 4.82 г ацетата натрия. Реакционную массу кипятили при перемешивании 10 ч, затем выливали в 130 мл воды. Полученную смесь экстрагировали хлороформом (3×50 мл), промывали 40 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Хлороформ отгоняли, остаток затирали с этилацетатом. Выход 3.26 г (60%), желтые кристаллы, т. пл. 168–172°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.27 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 2.06 с (3H, CH_3 -ацетат), 2.12 с (3H, CH_3 -семикарбазон), 4.25 к (2H, OCH_2 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 5.32 с (2H, OCH_2 -фуран), 6.53 уш. с (2H, NH_2), 7.20 с (1H, H^4 -фуран), 9.66 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 13.16 (CH_3 -семикарбазон), 14.49 (CH_3 -эфир), 20.91 (CH_3 -ацетат), 57.02 (OCH_2 -фуран), 61.03 (OCH_2 -эфир), 109.15 (C^4 -фуран), 118.71 (C^3 -фуран), 135.90 ($\text{C}=\text{N}$), 152.93 (C^5 -фуран), 154.03 (C^2 -фуран), 157.22 ($\text{O}=\text{CNH}$), 162.47 ($\text{C}=\text{O}$ -фуран), 170.27 ($\text{C}=\text{O}$ -ацетат). Масс-спектр, m/z : 334.1003 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_6$: 334.1010).

Этиловый эфир 2-(2-метоксифенилметил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (6). К раствору 3.71 г этилового эфира 2-бромметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **4** и 1.9 г 2-метоксифенола в 40 мл ацетонитрила прибавляли 3 г карбоната калия. Полученную смесь перемешивали 4 ч при 60°C до прекращения выделения углекислого газа. Отфильтровывали осадок неорганических солей, фильтрат упаривали. Остаток растворяли в минимальном количестве этилацетата и добавляли 40 мл гексана. При испарении этого раствора получали 3.08 г (71%) этилового эфира 2-(2-метоксифенилметил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты в виде желтоватых игольчатых кристаллов с т. пл. 43°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.31 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 2.46 с (3H, CH_3 -ацетил), 3.84 с (3H, CH_3O), 4.30 к (2H, CH_2O -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 5.44 с (2H, фуран- CH_2O), 6.84–6.91 м (2H, $\text{H}^{3,6}$ -фенил), 6.96–7.02 м (2H, $\text{H}^{4,5}$ -фенил), 7.42 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.15 (CH_3 -эфир), 26.14 (CH_3 -ацетил), 55.89 (CH_3O), 61.13 (CH_2O -эфир), 62.64 (фуран- CH_2O), 112.26 (C^6 -фенил), 115.74 (C^3 -фенил), 116.99 (C^4 -фуран), 118.83 (C^3 -фуран), 120.82 (C^5 -фенил), 122.84 (C^4 -фенил), 147.53 (C^5 -

фуран), 150.19 (C^1 -фенил), 151.74 (C^2 -фенил), 158.40 (C^2 -фуран), 162.10 ($\text{C}=\text{O}$ -эфир), 186.69 ($\text{C}=\text{O}$ -кетон). Масс-спектр, m/z : 341.1013 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_6$: 341.0996).

Этиловый эфир 2-(бутилтиометил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (7). К раствору 2.82 г этилового эфира 2-бромметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **4** и 1.2 мл бутантиола в 20 мл ацетонитрила прибавляли 2.00 г карбоната калия. Полученную смесь перемешивали до прекращения выделения CO_2 . Осадок отфильтровывали и промывали 10 мл ацетонитрила. После удаления ацетонитрила остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 2.75 г (95%), желтоватое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.89 т (3H, CH_3 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.36 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.41 секстет (2H, CH_2^3 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.56 квинтет (2H, CH_2^2 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.47 с (3H, CH_3 -ацетил), 2.59 т (2H, SCH_2 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 4.08 с (2H, SCH_2 -фуран), 4.32 к (2H, OCH_2 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.41 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.61 (CH_3 -Bu), 14.24 (CH_3 -эфир), 21.90 (CH_2^3 -Bu), 27.18 (SCH_2 -Bu), 31.34 (CH_2^2 -Bu), 32.20 (SCH_2 -фуран), 60.96 (OCH_2 -эфир), 116.17 (C^4 -фуран), 117.94 (C^3 -фуран), 150.63 (C^5 -фуран), 162.42 и 162.74 (C^2 -фуран, $\text{C}=\text{O}$).

Этиловый эфир 2-(N-морфолинометил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (8). Раствор 1.69 г этилового эфира 2-бромметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **4** и 1.2 мл морфолина в 20 мл бензола кипятили при перемешивании 6 ч. Реакционную смесь экстрагировали 10%-ной соляной кислотой (3×10 мл), экстракт промывали 10 мл этилацетата, подщелачивали карбонатом натрия до pH = 9–10, насыщали хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Экстракт сушили сульфатом натрия, отгоняли хлороформ, остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 1.08 г (62%), светло-желтое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.48 с (3H, CH_3 -ацетил), 2.58 т (4H, CH_2N -морфолин, $J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц), 3.69 т (4H, CH_2O -морфолин, $J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц), 3.99 с (2H, фуран- CH_2N), 4.32 к (2H, CH_2O -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.42 с (1H, H^4 -фуран). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3),

δ_C , м. д.: 14.24 (CH₃-эфир), 26.05 (CH₃-ацетил), 53.19 (CH₂N-морфолин), 60.95 (CH₂O-эфир), 66.89 (CH₂O-морфолин), 67.97 (фуран-CH₂N), 117.77 (C⁴-фуран), 118.52 (C³-фуран), 151.06 (C⁵-фуран), 160.90 (C²-фуран), 162.47 (C=O-эфир), 186.23 (C=O-кетон).

Семикарбазоны 2-замещенных производных этилового эфира 5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (общая методика). К раствору 10 ммоль соответствующего эфира в 30 мл этанола прибавляли 12 ммоль гидрохлорида семикарбазида и 20 ммоль ацетата натрия. Реакционную массу перемешивали при кипячении 9–10 ч, затем охлаждали и выливали в 70 мл воды. Выделившиеся кристаллы отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. При необходимости полученное вещество перекристаллизовывали.

Семикарбазон этилового эфира 2-метил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (1). Выход 74%, желтые кристаллы, т. пл. 204°C (EtOH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.29 т (3H, CH₃-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.09 с (3H, CH₃-гидразон), 2.57 с (3H, CH₃-фуран), 4.24 к (2H, CH₂O-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.43 уш. с (2H, NH₂), 7.08 с (1H, H⁴-фуран), 9.95 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C , м. д.: 13.09 (CH₃-гидразон), 14.18 (CH₃-фуран), 14.66 (CH₃-эфир), 60.45 (CH₂O-эфир), 109.44 (C⁴-фуран), 115.18 (C³-фуран), 136.22 (C=N), 150.79 (C⁵-фуран), 157.39 (C²-фуран), 159.35 (O=CNH), 163.36 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 254.1145 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₁H₁₅N₃O₄: 254.1140).

Семикарбазон этилового эфира 2-(2-метоксифенилметил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (10). Выход 84%, желтые кристаллы, т. пл. 83°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.24 т (3H, CH₃-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.17 с (3H, CH₃-семикарбазон), 3.74 с (3H, CH₃O), 4.24 к (2H, CH₂O-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 5.33 с (2H, фуран-CH₂O), 6.47 уш. с (2H, NH₂), 6.88 д. д (1H, H⁵-фенил, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц), 6.96 уш. д (1H, H⁴-фенил, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 6.99 д. д (1H, H³-фенил, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, $^4J_{\text{HH}} = 1.6$ Гц), 7.07 уш. д (1H, H⁶-фенил, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.24 с (1H, H⁴-фуран), 9.55 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C , м. д.: 13.04 (CH₃-семикарбазон), 14.49 (CH₃-эфир), 55.91 (CH₃O), 61.00 (CH₂O-фенил), 61.86 (CH₂O-эфир), 109.11 (C⁴-фуран), 112.87 (C⁶-фенил), 115.21 (C³-фенил), 118.72 (C³-фуран), 121.05 (C⁵-

фенил), 122.59 (C⁴-фенил), 135.85 (C=N), 147.72 (C⁵-фуран), 149.92 (C¹-фенил), 152.83 (C²-фенил), 155.52 (C²-фуран), 157.26 (O=CNH), 162.65 (C=O). Масс-спектр, *m/z*: 398.1339 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₈H₂₁N₃O₆: 398.1323).

Семикарбазон этилового эфира 2-(бутилтиометил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (11). Выход 75%, желтые кристаллы, т. пл. 136°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH₃-Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.37 т (3H, CH₃-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.40 секстет (2H, CH₂³-Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.58 квинтет (2H, CH₂²-Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.13 (3H, CH₃-семикарбазон), 2.58 т (2H, SCH₂-Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 4.08 с (2H, SCH₂-фуран), 4.32 к (2H, OCH₂-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 5.45 уш. с и 6.29 уш. с (2H, NH₂), 6.89 с (1H, H⁴-фуран), 9.11 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 12.60 (CH₃-семикарбазон), 13.64 (CH₃-Bu), 14.31 (CH₃-эфир), 21.98 (CH₂³-Bu), 27.08 (SCH₂-Bu), 31.44 (CH₂²-Bu), 31.96 (SCH₂-фуран), 60.67 (OCH₂-эфир), 110.00 (C⁴-фуран), 115.90 (C³-фуран), 137.20 (C=N), 150.58 (C⁵-фуран), 157.93 (O=CNH), 159.51 (C²-фуран), 163.06 (C=O).

Семикарбазон этилового эфира 2-(*N*-морфолинометил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (12). Выделен после отгонки спирта, растворения в 30 мл воды и подщелачивания до pH = 10. Выход 71%, серо-желтые кристаллы, т. пл. 85°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 1.24 т (3H, CH₃-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.11 с (3H, CH₃-семикарбазон), 2.49 т (4H, NCH₂-морфолин, $J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц), 3.55 т (4H, OCH₂-морфолин, $J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц), 3.87 с (2H, NCH₂-фуран), 4.25 к (2H, CH₂O-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 6.44 уш. с (2H, NH₂), 7.15 с (1H, H⁴-фуран), 9.47 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_C , м. д.: 13.13 (CH₃-семикарбазон), 14.63 (CH₃-эфир), 53.18 (NCH₂-морфолин), 60.73 (CH₂O-эфир), 66.61 (OCH₂-морфолин, фуран-CH₂N), 109.10 (C⁴-фуран), 118.20 (C³-фуран), 136.20 (C=N), 152.03 (C⁵-фуран), 157.25 (O=CNH), 157.43 (C²-фуран), 163.08 (C=O).

Семикарбазон этилового эфира 2-(диэтоксифосфорилметил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (13). Выделен путем экстракции реакционной массы хлороформом, промывки экстракта раствором NaCl, сушки сульфатом натрия и упаривания. Выход 83%, светло-коричневые кристаллы, т. пл. 86°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ ,

м. д.: 1.31 т (6H, CH₃-фосфонат, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.38 т (3H, CH₃-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 2.19 с (3H, CH₃-семикарбазон), 3.77 д (2H, CH₂P, $J_{\text{PH}} = 22.4$ Гц), 4.13 д. к (4H, CH₂O-фосфонат, $J_{\text{HH}} = 7.2$, $J_{\text{PH}} = 13.2$ Гц), 4.33 к (2H, CH₂O-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 5.18 уш. с и 6.31 уш. с (2H, NH₂), 6.92 с (1H, H⁴-фуран), 8.70 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 12.38 (CH₃-семикарбазон), 14.13 (CH₃-эфир), 16.34 д (CH₃-фосфонат, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц), 26.70 д (CH₂P, $^1J_{\text{PC}} = 138.5$ Гц), 60.71 (CH₂O-эфир), 62.51 д (CH₂O-фосфонат, $^3J_{\text{PC}} = 6.3$ Гц), 110.03 д (C⁴-фуран, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц), 117.08 д (C³-фуран, $^3J_{\text{PC}} = 8.2$ Гц), 136.93 (C=N), 150.90 д (C⁵-фуран, $^4J_{\text{PC}} = 3.0$ Гц), 153.15 д (C²-фуран, $^2J_{\text{PC}} = 11.0$ Гц), 157.46 уш. с (O=CNH), 162.93 д (C=O, $^4J_{\text{PC}} = 2.4$ Гц). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃): δ_{P} 20.91 м. д. Масс-спектр, m/z : 412.1249 [$M + \text{Na}$]⁺ (вычислено для C₁₅H₂₄N₃O₇P: 412.1249).

Реакция семикарбазона 5 с двуокисью селена в уксусной кислоте. К раствору 3.26 г семикарбазона этилового эфира 2-ацетоксиметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты в 25 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 1.28 г двуокиси селена. Полученную смесь перемешивали 5 ч при 70°C, затем выливали в 100 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×25 мл). Экстракт промывали раствором бикарбоната калия до прекращения выделения углекислого газа, затем 20 мл воды и сушили сульфатом натрия. Раствор фильтровали через слой силикагеля и отгоняли хлороформ. Остаток кипятили с гексаном до полного растворения и оставляли на ночь. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе до постоянной массы. Получили 1.56 г (62%) **этилового эфира 2-ацетоксиметил-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты (14)** с т. пл. 130°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.40 т (3H, CH₃-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.13 с (3H, CH₃-ацетил), 2.50 с (3H, CH₃-кетон), 4.35 к (2H, CH₂O-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 5.44 с (2H, OCH₂-фуран), 7.45 с (1H, H⁴-фуран). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 14.24 (CH₃-эфир), 20.61 (CH₃-ацетил), 25.99 (CH₃-кетон), 56.96 (OCH₂-фуран), 61.28 (OCH₂-эфир), 117.46 (C⁴-фуран), 118.94 (C³-фуран), 151.63 (C⁵-фуран), 153.54 (C²-фуран), 161.85 (C=O-эфир), 186.37 (C=O-кетон).

Фильтрат упаривали досуха, остаток затирали с небольшим количеством гексана, образовавшиеся кристаллы сушили на воздухе до постоянной массы. Получили 0.53 г (15%) **этилового эфира**

2-(ацетоксиметил)-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)-фуран-3-карбоновой кислоты (15) с т. пл. 89°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д.: 1.39 т (3H, CH₃-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.13 с (3H, CH₃-ацетил), 4.37 к (2H, CH₂O-эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 5.49 с (2H, OCH₂-фуран), 7.39 с (1H, H⁴-фуран), 9.44 с (1H, H⁵-селенадиазол, сателлит $^2J_{\text{HSe}} = 38.8$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_{C} , м. д.: 14.24 (CH₃-эфир), 20.77 (CH₃-ацетил), 56.80 (OCH₂-фуран), 61.04 (OCH₂-эфир), 109.87 (C⁴-фуран), 119.36 (C³-фуран), 137.00 (C⁵-селенадиазол), 147.58 (C⁵-фуран), 154.24 (C²-фуран), 157.18 (C⁴-селенадиазол), 162.44 (C=O-эфир).

Метилловый эфир 2-(гидроксиметил)-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты (16). К раствору 0.63 г этилового эфира 2-(ацетоксиметил)-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты **15** в смеси 7 мл хлороформа и 15 мл метанола прибавляли 2 капли 1 М раствора метилата натрия в метаноле. Полученную смесь оставляли на сутки при комнатной температуре в темноте. На следующий день быстро пропускали раствор через слой силикагеля и упаривали досуха. Остаток затирали с гексаном, получившийся красный порошок отфильтровывали и сушили на воздухе в темноте до постоянной массы. Выход 0.37 г (74%), т. разл. 149–150°C. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м. д.: 3.83 с (3H, CH₃O-эфир), 4.80 д (2H, OCH₂-фуран, $J_{\text{HH}} = 4.4$ Гц), 5.62 уш. т (1H, OH), 7.30 с (1H, H⁴-фуран), 9.99 (1H, H⁵-селенадиазол, сателлит $^2J_{\text{HSe}} = 34.8$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ_{C} , м. д.: 52.26 (CH₃O-эфир), 54.81 (OCH₂-фуран), 109.08 (C⁴-фуран), 115.72 (C³-фуран), 140.90 (C⁵-селенадиазол), 146.85 (C⁵-фуран), 153.21 (C²-фуран), 161.15 (C⁴-селенадиазол), 163.25 (C=O-эфир).

Этиловый эфир 2-(2-метоксифенилметил)-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты (17). К раствору 2.46 г семикарбазона этилового эфира 2-(2-метоксифенилметил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **10** в 13 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 0.8 г двуокиси селена. Полученную смесь перемешивали 6 ч при 55–59°C, затем выливали в 60 мл воды. Смесь экстрагировали хлороформом (3×25 мл), промывали 20 мл воды, 20 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия, затем фильтровали через слой силикагеля и упаривали. Выход 1.13 г (41%),

светло-коричневые кристаллы, т. пл. 94°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.37 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 3.88 с (3H, CH_3O), 4.36 к (2H, OCH_2 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 5.54 с (2H, OCH_2 -фуран), 6.91 д. д (1H, H^5 -фенил, $J_{\text{HH}} = 7.6, 8.0$ Гц), 6.92 д (1H, H^3 -фенил, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.00 т (1H, H^4 -фенил, $J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц), 7.40 с (1H, H^4 -фуран), 7.60 д (1H, H^6 -фенил, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц), 9.43 с (1H, H^5 -селенадиазол, сателлит $^2J_{\text{HSe}} = 38.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.24 (CH_3 -эфир), 55.90 (CH_3O), 60.95 (OCH_2 -эфир), 62.39 (OCH_2 -фуран), 109.74 (C^4 -фуран), 112.07 (C^6 -фенил), 115.40 (C^3 -фенил), 118.94 (C^3 -фуран), 120.87 (C^5 -фенил), 122.55 (C^4 -фенил), 136.88 (C^5 -селенадиазол), 147.58 и 147.61 (C^5 -фуран, C^1 -фенил), 150.05 (C^2 -фенил), 153.74 (C^2 -фуран), 155.61 (C^5 -селенадиазол), 162.76 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z : 431.0120 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5\text{Se}$: 431.0117).

Этиловый эфир 2-(бутилтиометил)-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты (18). К раствору 0.90 г семикарбазона этилового эфира 2-(бутилтиометил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты **11** в 10 мл уксусной кислоты прибавляли при перемешивании 0.32 г двуокиси селена. Полученную смесь перемешивали 5 ч при 42–45°C, затем отгоняли уксусную кислоту. К остатку приливали в 30 мл воды. Полученную смесь экстрагировали хлороформом (3×20 мл), промывали 20 мл воды, 20 мл насыщенного раствора бикарбоната калия и 20 мл раствора NaCl . Раствор сушили в темноте сульфатом натрия, затем фильтровали через слой силикагеля и упаривали. Остаток выдерживали в вакууме (1 мм рт. ст.) 1 ч при комнатной температуре. Выход 0.52 г (49%), светло-коричневое сиропообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 0.90 т (3H, CH_3 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.41 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.48 секстет (2H, CH_2^3 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.61 квинтет (2H, CH_2^2 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 2.62 т (2H, SCH_2 -Bu, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 4.19 с (2H, SCH_2 -фуран), 4.37 к (2H, OCH_2 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.37 с (1H, H^4 -фуран), 9.39 с (1H, H^5 -селенадиазол, сателлит $^2J_{\text{HSe}} = 39.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 13.66 (CH_3 -Bu), 14.31 (CH_3 -эфир), 21.99 (CH_2^3 -Bu), 27.13 (SCH_2 -Bu), 31.49 (CH_2^2 -Bu), 31.95 (SCH_2 -фуран), 60.74 (OCH_2 -эфир), 109.83 (C^4 -фуран), 116.43 (C^3 -фуран), 136.05

(C^5 -селенадиазол), 146.42 (C^5 -фуран), 153.86 (C^5 -селенадиазол), 159.10 (C^2 -фуран), 163.13 ($\text{C}=\text{O}$).

Этиловый эфир 2-(диэтоксифосфорилметил)-5-(1,2,3-селенадиазол-4-ил)фуран-3-карбоновой кислоты (19). К раствору 1.27 г семикарбазона этилового эфира 2-(диэтоксифосфорилметил)-5-ацетилфуран-3-карбоновой кислоты в 25 мл уксусной кислоты прибавляли 0.4 г двуокиси селена. Реакционную массу перемешивали 7 ч при 60°C, затем выливали в 70 мл воды. Полученную смесь насыщали хлористым натрием и экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Экстракт промывали 40 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, 20 мл раствора NaCl и сушили сульфатом натрия. Отгоняли растворитель, остаток затирали с гексаном. Выход 0.99 г (70%), серое порошкообразное вещество, т. пл. 82°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 1.30 т (6H, CH_3 -фосфонат, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 1.39 т (3H, CH_3 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 3.83 д (2H, CH_2P , $J_{\text{PH}} = 22.0$ Гц), 4.15 д. к (4H, OCH_2 -фосфонат, $J_{\text{HH}} = 7.2$, $J_{\text{PH}} = 14.4$ Гц), 4.35 к (2H, OCH_2 -эфир, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.36 с (1H, H^4 -фуран), 9.40 с (1H, H^5 -селенадиазол, сателлит $^2J_{\text{HSe}} = 39.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 14.30 (CH_3 -эфир), 16.37 д (CH_3 -фосфонат, $^3J_{\text{PC}} = 6.2$ Гц), 26.65 д (CH_2P , $^1J_{\text{PC}} = 139.0$ Гц), 60.74 (OCH_2 -эфир), 62.55 д (OCH_2 -фосфонат, $^2J_{\text{PC}} = 6.5$ Гц), 109.80 д (C^4 -фуран, $^4J_{\text{PC}} = 3.1$ Гц), 117.35 д (C^3 -фуран, $^3J_{\text{PC}} = 8.3$ Гц), 136.11 (C^5 -селенадиазол), 146.83 д (C^5 -фуран, $^4J_{\text{PC}} = 2.9$ Гц), 152.90 д (C^2 -фуран, $^2J_{\text{PC}} = 13.9$ Гц), 159.65 (C^5 -селенадиазол), 163.00 д ($\text{C}=\text{O}$, $^4J_{\text{PC}} = 2.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3): δ_{P} 20.94 м. д. Масс-спектр, m/z : 445.0034 [$M + \text{Na}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{PSe}$: 445.0038).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания Министерства образования и науки России (проект № 4.5554.2017/8.9) с использованием оборудования Инжинирингового центра Санкт-Петербургского государственного технологического института.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маадади Р., Певзнер Л.М., Петров М.Л. // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 11. С. 1819; *Maadadi R., Pevzner L.M., Petrov M.L. // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 11. P. 2462. doi 10.1134/S1070363216110104*
2. Петров М.Л., Ляпунова А.Г., Андросов Д.А. // ЖОрХ. 2012. Т. 48. Вып. 1. С 151; *Petrov M.L., Lyapunova A.G., Androsov D.A. // Russ. J. Org. Chem. 2012. Vol. 48. N 1. P. 147. doi 10.1134/S1070428012010265*
3. Певзнер Л.М., Игнатъев В.М., Ионин Б.И. // ЖОХ. 1996 Т. 66. Вып. 5. С. 743.

Synthesis of 2-Substituted 5-(1,2,3-Selenadiazol-4-yl)furan-3-carboxylic Acids Esters

R. Maadadi, L. M. Pevzner*, and M. L. Petrov

St. Petersburg State Institute of Technology (Technical University), Moskovskii pr. 26, St. Petersburg, 190013 Russia
**e-mail: pevzner_lm@list.ru*

Received March 14, 2019; revised March 14, 2019; accepted March 21, 2019

A series of the corresponding semicarbazones was obtained Starting from 2-substituted 5-acetylfurancarboxylic acid esters. When oxidized with selenium dioxide in acetic acid, 5-(1,2,3-selenadiazol-4-yl)furan-3-carboxylic acid esters are formed bearing a functional group in position 2 of the furan ring.

Keywords: furancarboxylic acids, selenadiazoles, semicarbazones, selenium dioxide, oxidation