УДК 547.464.2, 547.481

НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ОКСИМОВ 2-ОКСОАЛКАНАМИДОВ

© 2019 г. С. Н. Мантров*, Ю. М. Лапина, Е. А. Шухтина

ФГБОУ ВО «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», 125047, Россия, г. Москва, Миусская пл. 9
**e-mail: mantrovsn@yandex.ru*

Поступила в редакцию 15 февраля 2018 г.
После доработки 16 марта 2019 г.
Принята к публикации 27 апреля 2018 г.

Реакция амидов α-галогенкислот с гидроксиламин гидрохлоридом в присуствии оснований приводит к продуктам нуклеофильного замещения галогена и их последующему окислению с образованием оксимов 2-оксоалканамидов. Это однореакторное превращение происходит в различных апротонных растворителях и этаноле при 80°C и трехкратном мольном избытке NH_2OH. Наибольшая селективность по продукту окисления наблюдается при использовании ДМСО. *N*-замещенные амиды 2-(гидроксиимино)карбоновых кислот различного строения получены с выходами 22–92%.

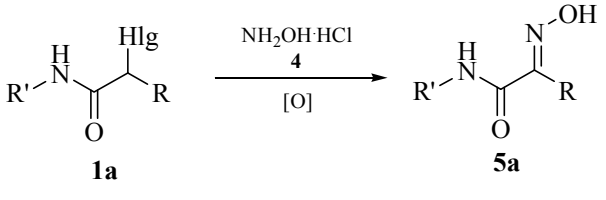
Ключевые слова: амиды α-галогенкислот, гидроксиламин, оксимы 2-оксоалканамидов, окислительное замещение.

DOI: 10.1134/S0514749219040219

Оксимы амидов α-кетокислот проявляют биологическую активность [1], а также выступают в роли полупродуктов органического синтеза. Их получают методом Зандмейера [2], оксимированием амидов глиоксалевой кислоты [3] или амидированием ее 2-гидроксииминоэфиров [4]. Новый метод получения оксимамидов α-кетокислот **5–7** состоит в окислительном замещении галогена амидов α-галогенкислот **1–3** на гидроксииминную группу (схема 1).

При взаимодействии гидроксиламина с 2-хлорацетанилидом **1a** обнаруживаются не только продукты нуклеофильного замещения **8** и **9** [8], но и 2-(гидроксиимино)амид **5a**, что вызвано окислением промежуточного соединения **8** (схема 2). Полнота этого процесса определяется условиями проведения, которые были оптимизированы на примере гидроксииминоамида **5a**. Реакцию проводили в ДМСО, используя в качестве основания, высвобождающего гидроксиламин из соли, NaOH. Анализ состава реакционной массы в ходе оптимизации осуществляли с помощью ВЭЖХ с УФ-детектированием методом внешнего стандарта. Для этого были синтезированы и охарактеризованы стандарты – соединения **5a**, **8** и **9**.

Схема 1.

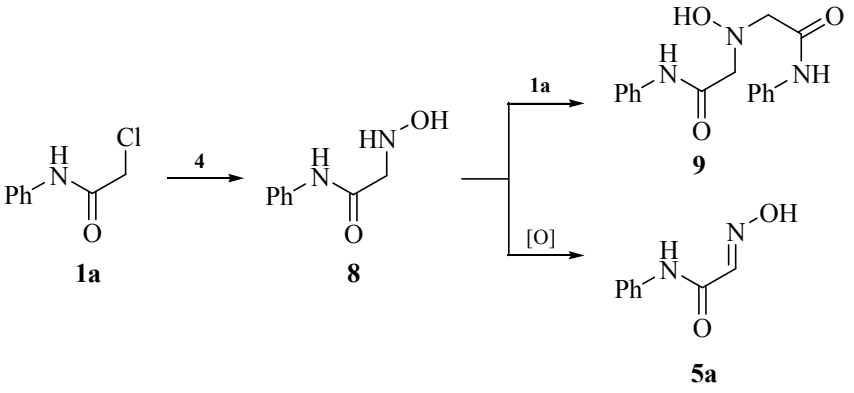


1a **5a**

1a–t **5a–t**
2a, **b**, **e–f**, **i**, **k**, **l**, **v** **6a**, **b**, **e–f**, **i**, **k**, **l**, **v**
3b, **d**, **i** **7b**, **d**, **i**

R = H (**1**, **5**), Me (**2**, **6**), Bu (**3**, **5**, **7**); **a**: R' = Ph (**a**), 4-$MeOC_6H_4$ (**b**), 4-MeC_6H_4 (**c**), 4-BrC_6H_4 (**d**), 4-$NO_2C_6H_4$ (**e**), 2,4-$(MeO)_2C_6H_3$ (**f**), 2-IC_6H_4 (**g**), 2-$CF_3C_6H_4$ (**h**), 2,6-$Me_2C_6H_3$ (**i**), 2,5-$Br_2C_6H_3$ (**j**), 3,5-$Br_2C_6H_3$ (**k**), 4-$EtOOCC_6H_4$ (**l**), 2-$MeOC_6H_4CH_2$ (**m**), –C_6H_4– (**n**), тиазол-2-ил (**o**), бензотиазол-2-ил (**p**), $PhCH_2CH_2$ (**q**), Cy (**r**), Bu (**s**)-, *t*-Bu (**t**), Bn (**v**).

Схема 2.



В ходе оптимизации варьировали три параметра: соотношение реагентов, температуру и время реакции (табл. 1). При эквимольном соотношении реагентов основным продуктом реакции выступает диалкилированный гидроксиламин **9**, что связано с высокой нуклеофильностью моноалкилированного гидроксиламина **8**, который является конкурентом в реакции алкилирования с незамещенным гидроксиламином. Если мольное соотношение **4**:**1a** увеличивать, то количество продукта диалкилирования **12** уменьшается. При этом целевой продукт **5a** образуется только при избытке гидроксиламина и повышении температуры реакции. Наиболее благоприятными условиями синтеза целевых структур является использование трехкратного избытка гидроксилаимина гидрохлорида по отношению к хлорацетанилиду и проведение реакции при температуре 80°C.

Кроме NaOH, в качестве основания были рассмотрены диизопропилэтиламин (i-Pr)$_2$EtN и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Оказалось, что сила и характер основания не влияет на скорость и направление процесса (табл. 2).

Замена NaOH на (i-Pr)$_2$EtN позволила исследовать взаимодействие в других растворителях (табл. 3). Хотя целевая реакция идет в различных средах, наилучшие результаты наблюдаются в ДМСО, который выступает в двух ролях: и растворителя, и окислителя на стадии превращения гидроксиламина в оксим. Альтернативным окислителем не является кислород воздуха, поскольку результаты, полученные в атмосфере аргона и без нее для растворителя – диоксана идентичны. Таким образом, в качестве окислителя, альтернативного ДМСО, выступает избыточный гидроксиламин, который восстанавливатся до аммиака и воды.

Метод получения оксимоамидов α-кетокислот был опробован на широком спектре амидов α-галогенкислот. Все реакции проводили в условиях,

Таблица 1. Влияния условий на состав продуктов реакции 2-хлорацетанилида **1a** с $NH_2OH{\cdot}HCl$ **4**.

Мольное соотношение реагентов: **1a**:**4**:NaOH	Время, ч	25°C		50°C		80°C	
		x[а]	n_1:n_2:n_3[б]	x	n_1:n_2:n_3	x	n_1:n_2:n_3
1:1:1	1	0.04	2:93:5	0.14	4:90:6	0.18	34:59:7
	3	0.07	2:91:7	0.3	2:84:14	0.35	29:55:16
	6	0.1	2:88:10	0.47	2:59:39	0.59	21:40:39
	24	0.17	2:68:30	0.74	1:24:75	0.97	5:20:75
1:2:2	1	0.10	6:78:16	0.62	9:37:54	0.76	14:33:53
	3	0.46	6:66:28	0.83	9:33:58	0.91	20:19:61
	6	0.65	7:52:41	0.91	10:30:60	0.94	25:14:61
	24	0.93	12:40:48	1.00	13:19:68	1.00	45:11:34
1:3:3	1	0.15	2:97:1	0.68	6:94:0	0.8	24:76:0
	3	0.5	3:85:12	0.86	9:75:6	0.95	39:61:0
	6	0.67	4:75:21	0.94	17:67:16	0.97	68:30:2
	24	1	5:61:34	1	42:42:16	**1**	**93:2:5**

[а] x – степень превращения **1a**.
[б] $n1$:$n2$:$n3$ – мольное соотношение соединений **5a**, **8** и **9**.

Таблица 2. Влияния основания на состав продуктов реакции 2-хлорацетанилида **1a** с $NH_2OH{\cdot}HCl$ **4**[а].

Основание	Время, ч	x[а]	n_1:n_2:n_3[б]
NaOH	1	0.8	24:76:0
	3	0.95	39:61:0
	6	0.97	68:30:2
	24	1	93:2:5
(i-Pr)$_2$EtN	1	0.73	37:63:0
	3	0.79	79:21:0
	6	0.81	95:3:2
	24	0.96	95:0:5
DBU	1	0.92	24:76:0
	3	0.95	62:38:0
	6	0.98	83:17:0
	24	1	99:0:1

[а] ДМСО, 80°C, мольное соотношение **1a** : $NH_2OH{\cdot}HCl$ = 1:3.
[б] x – степень превращения **1a**.
[в] $n1$:$n2$:$n3$ – мольное соотношение соединений **5a**, **8** и **9**.

дающих лучшие результаты на примере оксима **4a**: в ДМСО при 80°C с трекратными мольными избытками соли **4** и NaOH. Были получены целевые оксимы **5–7** с выходами 22–92%. В большинстве случаев продукт реакции выпадал при разбавлении ДМСО водой. Он не содержал заметных примесей и не требовал дополнительной очистки. Согласно спектрам ЯМР ^{1}H образуется один изомерный оксим. Сравнение спектров ЯМР ^{1}H 2-(гидроксиимино)-*N*-(4-метоксифенил)ацетамидов, полученных предложенным методом и методом Зандмейера [9], дает основание полагать, что пространственные конфигурации соединений идентичны и соответствуют *E*-изомеру.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ВЭЖХ проводили на системе Hitachi LaChrom Elite (УФ-детектор L-2400; насос L-2130; колонка NUCLEODUR C18 HTec, 5 мкм). ВЭЖХ-МС проводили на приборе Finnigan Surveyor MSQ (химическая ионизация в растворе (15 эВ), колонка YMC Hydrospher C18, 3 мкм. Спектры ЯМР ^{1}H записаны на приборе Bruker AC300 (300 МГц), сдвиги измерены относительно ТМС; растворители – дейтерированные ДМСО и хлороформ. Элементный анализ осуществляли на CHN-анализаторе Perkin Elmer-2400.

Исходные α-галогенамиды **1–3** были получены из соответствующих хлорангидридов и аминов по описанным в литературе методикам [5–7].

Исследование динамики изменения соотношения продуктов реакции 2-хлорацетанилида 1a с гидроксиламин гидрохлоридом 4 в присутствии основания. Смесь 100 мг (0.59 ммоль) α-хлорацетанилида **1a**, 41.4–124.2 мг (0.59–1.77 ммоль) соли **4** и 0.59–1.77 ммоль основания и 2 мл раство-

Таблица 3. Влияния растворителей на селективность реакции 2-хлорацетанилида **1a** с $NH_2OH{\cdot}HCl$ **4**[а].

Растворитель	Конверсия **1a**	Селективность по оксиму **5a**
ДМСО	0.96	0.95
Ацетонитрил	0.97	0.25
Этанол	1.00	0.36
Диоксан	1.00	0.44
Диоксан[б]	1.00	0.46
Толуол	1.00	0.56
Диглим	0.96	0.24
ДМФА	1.00	0.26

[а] 80°C, мольное соотношение **1a** : $NH_2OH{\cdot}HCl$ = 1:3.
[б] Реакцию проводили в атмосфере аргона.

рителя перемешивали при 25, 50 или 80°C в атмосфере воздуха или аргона. С интервалом 1, 3, 6 и 24 ч отбирали пробы для анализа. Состав рекционной массы анализировали методом ВЭЖХ с УФ-детектированием по полученным ранее калибровочным графикам.

Общая методика синтеза амидов 2-гидроксииминоуксусной, -пропионовой и -гексановой кислот (5–7). Смесь 1.6 ммоль *N*-замещённого амида α-хлоруксусной, α-хлорпропионовой или или α-бромгексановой кислот **1–3**, 310 мг (4.8 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 192 мг (4.8 ммоль) NaOH в 2.5 мл ДМСО перемешивали 24 ч при 80°C. Затем реакционную массу выливали в 13 мл воды, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. В некоторых случаях применяли экстракцию из водной фазы и хроматографическую очистку на силикагеле компании Акрос (0.060–0.200 нм, 60 Å).

2-(Гидроксиимино)-*N*-фенилацетамид (5a). Выход 78%, т.пл. 181–183°C (185°C [10]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.07 т (1H, $CH_{аром}$, *J* 7.6), 7.30 т (2H, $CH_{аром}$, *J* 7.6), 7.63 с (1H, CH=N), 7.66 д (2H, $CH_{аром}$, *J* 7.6), 9.99 уш.с (1H, NH). 12.02 с (1H, OH). Найдено $[M+1]^+$ 167, $[M-1]^+$ 165. Вычислено *M* 166.18.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(4-метоксифенил)ацетамид (5b). Выход 59%, т.пл. 182–185°C (181–182°C [9]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.35 с (3H, OCH_3), 6.90 д ($2H_{аром}$, *J* 9.9), 7.59 д ($2H_{аром}$, *J* 8.8), 7.63 с (1H, CH=N), 10.04 уш.с (1H, NH), 12.08 уш.с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(4-метилфенил)ацетамид (5c). Выход 54%, т.пл. 148–150°C (149–151°C [11]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.25 с (3H, CH_3), 7.11 д ($2H_{аром}$, *J* 8.4), 7.53 д ($2H_{аром}$, *J* 8.4), 7.61 с (1H, CH=N), 9.91 уш.с (1H, NH), 11.98 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(4-бромфенил)ацетамид (5d). Выход 67%, т.пл. 169–171°C (172°C [12]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.53 д ($2H_{аром}$, *J* 8.8), 7.67–7.71 м ($2H_{аром}$, CH=N), 10.35 уш.с (1H, NH), 12.25 уш.с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(4-нитрофенил)ацетамид (5e). Выход 79%, т.пл. 211–213°C (204–206°C [13]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.70 с (1H, CH=NOH), 7.96 д ($2H_{аром}$, *J* 9.5), 8.24 д ($2H_{аром}$, *J* 9.5), 10.76 уш.с (1H, NH), 12.38 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2,4-диметоксифенил)ацетамид (5f). Выход 57%, т.пл. 175–177°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.74 с (3H, CH_3O), 3.83 с (3H, CH_3O), 6.50 д.д ($1H_{аром}$, *J* 8.8, *J* 2.4), 6.64 д ($1H_{аром}$, *J* 2.4), 7.59 с (1H, CH=N), 7.92 д ($1H_{аром}$, *J* 8.8), 8.95 с (1H, NH), 12.15 с (1H, OH). Найдено, %: C 53.68; H 5.52; N 12.35. $C_{10}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: C 53.57; H 5.39; N 12.49.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2-иодфенил)ацетамид (5g). Выход 67%, т.пл. 163–165°C (167–168°C [14]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 6.96 т ($1H_{аром}$, *J* 7.6), 7.39 т ($1H_{аром}$, *J* 7.6), 7.60 с (1H, CH=N), 7.78 д ($1H_{аром}$, *J* 8.0), 7.87 д ($1H_{аром}$, *J* 8.0), 9.28 с (1H, NH), 12.35 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-[(2-трифторметил)-фенил]ацетамид (5h). Выход 91%, т.пл. 82–84°C (79–80°C [15]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.43 т ($1H_{аром}$, *J* 7.6), 7.63 с (1H, CH=N), 7.67–7.74 м ($2H_{аром}$), 7.73 д ($1H_{аром}$, *J* 7.6), 7.79 д ($1H_{аром}$, *J* 8.0), 9.41 с (1H, NH), 12.30 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2,6-диметилфенил)-ацетамид (5i). Выход 42%, т.пл. 186–188°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.25 с (3H, CH_3), 2.13 с (6H, CH_3), 7.04–7.10 м ($3H_{аром}$), 7.61 с (1H, CH=N), 8.38 уш.с (1H, NH), 11.98 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 62.60; H 6.22; N 14.50. $C_{10}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C 62.49; H 6.29; N 14.57.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2,5-дибромофенил)-ацетамид (5j). Выход 78%, т.пл. 148–150°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.33 д.д ($1H_{аром}$, *J* 8.8, *J* 2.4), 7.64 д ($1H_{аром}$, *J* 8.8), 7.66 с ($1H_{аром}$), 8.16 с (1H, CH=N), 9.46 с (1H, NH), 12.52 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(3,5-дибромофенил)-ацетамид (5k). Выход 79%, т.пл. 196–198°C (197–200°C [18]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.49 т ($1H_{аром}$, *J* 1.6), 7.59 с (1H, CH=N), 7.95 д ($2H_{аром}$, *J* 1.6), 10.33 уш.с (1H, NH).

Этиловый эфир 4-{[2-(гидроксиимино)ацетил]амино}бензойной кислоты (5l). Выход 81%, т.пл. 189–191°C (185°C [12]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.30 т (3H, CH_3, *J* 7.2), 2.25 с (3H, CH_3), 4.28 к (2H, CH_2, *J* 7.2), 7.69 с (1H, CH=N), 7.82 д ($2H_{аром}$, *J* 8.8), 7.90 д ($2H_{аром}$, *J* 8.8), 10.44 уш.с (1H, NH), 12.17 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2-метоксибензил)ацетамид (5m). Выход 41%, т.пл. 133–135°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.80 с (3H,

CH_3O), 4.32 д (2H, CH_2, *J* 6.0), 6.89 т (1$H_{аром}$, *J* 7.6), 6.96 д (1$H_{аром}$, *J* 8.4), 7.14 д (1$H_{аром}$, *J* 7.6), 7.22 т (1$H_{аром}$, *J* 8.4), 7.50 с (1H, CH=N), 8.25 уш.с (1H, NH), 11.83 с (1H, OH). Найдено, %: C 57.48; H 5.62; N 13.35. $C_{10}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: C 57.69; H 5.81; N 13.45.

***N,N'*-1,4-фениленбис[2-(гидроксиимино)ацетиламид] (5n).** Выход 43%. т.пл. >300°C (>285°C [19]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.61 с (4$H_{аром}$), 7.62 с (2H, CH), 9.99 уш.с (2H, NH), 12.00 уш.с (2H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(тиазол-2-ил)ацетамид (5o). Выход 63%, т.пл. 223–225°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.32 с (1H, $CH_{гетероцикл}$), 7.56 с (1$H_{гетероцикл}$), 7.85 с (1H, CH=N), 10.42 уш.с (1H, NH), 12.51 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 35.31; H 2.81; N 24.35. $C_5H_5N_3O_2S$. Вычислено, %: C 35.08; H 2.94; N 24.55.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(бензотиазол-2-ил)-ацетамид (5p). Выход 22%, т.пл. 220–223°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 7.34 т (1$H_{аром}$, *J* 7.7), 7.47 т (1$H_{аром}$, *J* 8.8), 7.78 д (1$H_{аром}$, *J* 8.8), 7.87 с (1H, CH=N), 8.02 д (1$H_{аром}$, *J* 8.8), 10.54 уш.с (1H, NH), 12.70 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 48.71; H 3.08; N 18.75. $C_9H_7N_3O_2S$. Вычислено, %: C 48.86; H 3.19; N 18.99.

2-Гидроксиимино-*N*-(2-фенэтил)ацетамид (5q). После добавления воды продукт экстрагировали 3 раза 20 мл этилацетата. Экстракты объединяли, промывали водой и сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 10:1). Выход 55%, т.пл. 123–125°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.73 т (2H, CH_2, *J* 7.2), 3.20–3.34 м (2H, CH_2), 7.16–7.29 м (5$H_{аром}$), 7.50 с (1H, CH=N), 8.25 уш.с (1H, NH), 11.83 с (1H, OH). Найдено, %: C 62.32; H 6.18; N 14.45. $C_{10}H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C 62.49; H 6.29; N 14.57.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(циклогексил)ацетамид (5r). Выход 47%, т.пл. 155–157°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.21–1.28 м (5H_{Cy}), 1.53–1.74 м (5H_{Cy}), 3.55–3.65 м (1H, CH-N), 7.43 с (1H, CH=N), 7.76 уш.с (1H, NH), 11.7 с (1H, OH). Найдено, %: C 56.32; H 8.28; N 16.35. $C_8H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 56.45; H 8.29; N 16.46.

***N*-Бутил-2-(гидроксиимино)ацетамид (5s).** После добавления воды продукт экстрагировали 3 раза 20 мл этилацетата. Экстракты объединяли, промывали водой и сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под вакуумом. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 10:1). Выход 67%. Желтоватое масло. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.93 т (3H, CH_3, *J* 7.5), 1.34–1.39 м (2H, CH_2), 1.50–1.55 м (2H, CH_2), 3.31 к (2H, CH_2, *J* 13.3, *J* 7.1), 6.57 с (1H, CH=N), 7.49 уш.с (1H, NH), 11.68 с (1H, OH). Найдено, %: C 50.13; H 8.38; N 19.38. $C_6H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C 49.99; H 8.39; N 19.43.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(*трет*-бутил)ацетамид (5t). Выход 92%, т.пл. 122–124°C. Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.39 с (9H, 3 CH_3), 7.48 с (1H, CH=N), 7.79 уш.с (1H, NH), 11.80 с (1H, OH). Найдено, %: C 49.88; H 8.27; N 19.33. $C_6H_{12}N_2O_2$. Вычислено, %: C 49.99; H 8.39; N 19.43.

2-(Гидроксиимино)-*N*-фенилпропанамид (6a). Выход 43%, т.пл. 142–144°C (143°C [17]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.97 с (3H, CH_3), 7.06 т (1$H_{аром}$, *J* 8.2), 7.32 т (2$H_{аром}$, *J* 9.2), 7.72 д (2$H_{аром}$, *J* 8.2), 9.79 уш.с (1H, NH), 11.86 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(4-метоксифенил)пропанамид (6b). Выход 43%, т.пл. 187–190°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.95 с (3H, $–CH_3$), 3.33 с (3H, OCH_3), 6.89 д (2$H_{аром}$, *J* 9.9), 7.62 д (2$H_{аром}$, *J* 9.9), 9.68 уш.с (1H, NH), 11.79 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 57.60; H 5.70; N 13.38. $C_{10}H_{12}N_2O_3$. Вычислено, %: C 57.69; H 5.81; N 13.45.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(4-нитрофенил)пропанамид (6e). Выход 85%, т.пл. 172–174°C (171–173°C [16]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.97 с (3H, CH_3), 7.98 д (2$H_{аром}$, *J* 9.6), 8.19 д (2$H_{аром}$, *J* 9.2), 10.32 уш.с (1H, NH), 11.98 с (1H, OH).

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2,4-диметоксифенил)-пропанамид (6f). Выход 49%, т.пл. 175–178°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.96 с (3H, CH_3), 3.75 с (3H, CH_3O), 3.85 с (3H, CH_3O), 4.90 к (1H, CH, *J* 7.0), 6.5 д.д (1$H_{аром}$, *J* 9.5, *J* 2.2), 6.67 д (1$H_{аром}$, *J* 9.5), 8.09 д (1$H_{аром}$, *J* 9.5), 9.02 с (1H, NH), 12.11 с (1H, OH). Найдено, %: C 55.32; H 5.98; N 11.65. $C_{11}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: C 55.46; H 5.92; N 11.76.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2-иодфенил)пропанамид (6g). Выход 46%, т.пл. 144–146°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.99 с (3H, CH_3) 6.94 т (1$H_{аром}$, *J* 8.8), 7.41 т (1$H_{аром}$, *J* 8.8), 7.88 д (1$H_{аром}$, *J* 8.1), 8.01 д (1$H_{аром}$, *J* 9.5), 9.25 с (1H, NH),

12.28 с (1H, OH). Найдено, %: C 35.32; H 3.02; N 9.22. $C_9H_9IN_2O_2$. Вычислено, %: C 35.55; H 2.98; N 9.21.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2,6-диметилфенил)-пропанамид (6i). Выход 45%, т.пл. 178–181°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.96 с (3H, CH_3), 2.14 с (6H, CH_3), 7.09 с (3$H_{аром}$), 9.27 уш.с (1H, NH), 11.83 уш.с (1H, OH). Найдено, %: C 64.19; H 6.68; N 13.39. $C_{11}H_{14}N_2O_2$. Вычислено, %: C 64.06; H 6.84; N 13.58.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(3,5-дибромфенил)пропанамид (6k). Выход 50%, т.пл. 172–174°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.96 с (3H, CH_3), 7.51 с (1$H_{аром}$), 8.05 с (2$H_{аром}$), 10.16 уш.с (1H, NH), 12.02 с (1H, OH). Найдено, %: C 32.08; H 2.27; N 8.29. $C_9H_8Br_2N_2O_2$. Вычислено, %: C 32.17; H 2.40; N 8.34.

Этиловый эфир 4-(2-гидроксииминопропаноил)аминобензойной кислоты (6l). Выход 65%, т.пл. 203–206°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.32 т (3H, CH_3, *J* 7.7), 1.98 с (3H, CH_3), 4.28 к (2H, CH_2, *J* 7.7), 7.90 к (4$H_{аром}$, *J* 8.8), 10.16 уш.с (1H, NH), 12.02 с (1H, OH). Найдено, %: C 57.39; H 5.53; N 11.09. $C_{12}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: C 57.59; H 5.64; N 11.19.

***N*-Бензил-2-(гидроксиимино)пропанамид (6v).** Водный раствор упаривали, обрабатывали диэтиловым эфиром (3×10 мл), экстракт сушили сульфатом натрия и упаривали под вакуумом. Продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 10:1). Выход 57%. Желтоватое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.9 с (3H, CH_3), 4.35 д (2H, CH_2, *J* 6.6) 7.22–7.30 м (5$H_{аром}$), 9.33 д (1H, NH, *J* 7.7), 11.68 с (1H, OH). Найдено, %: C 60.52; H 5.48; N 15.58. $C_9H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: C 60.67; H 5.66; N 15.72.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(4-метоксифенил)гексанамид (7b). Выход 57%, т.пл. 112–115°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.89 т (3H, CH_3, *J* 6.6), 1.28–1.47 м (6H, $CH_2CH_2CH_2$), 3.36 с (3H, OCH_3), 6.9 д (2$H_{аром}$, *J* 8.8), 7.63 д (2$H_{аром}$, *J* 8.1), 9.72 уш.с (1H, NH), 11.72 с (1H, OH). Найдено, %: C 62.49 H 7.36; N 11.15. $C_{13}H_{18}N_2O_3$. Вычислено, %: C 62.38; H 7.25; N 11.19.

***N*-(4-бромфенил)-2-(гидроксиимино)гексанамид (7d).** После добавления воды продукт экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Экстракты объединяли, промывали водой и сушили сульфатом натрия. Растворитель отгоняли под вакуумом. Вещество очищали колоночной хроматографией (элюент – хлороформ–метанол, 20:1). Выход 54%, т.пл. 107–110°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.87 т (3H, CH_3, *J* 7.3), 1.26–1.33 м (4H, CH_2CH_2), 1.41–1.49 м (2H, CH_2), 7.48 д (2$H_{аром}$, *J* 8.8), 7.71 д (2$H_{аром}$, *J* 8.8), 10.0 уш.с (1H, NH), 11.84 с (1H, OH). Найдено, %: C 48.29; H 5.09; N 9.28. $C_{12}H_{15}BrN_2O_2$. Вычислено, %: C 48.18; H 5.05; N 9.36.

2-(Гидроксиимино)-*N*-(2,6-диметилфенил)-гексанамид (7i). Выход 54%, т.пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.89 т (3H, CH_3, *J* 7.3), 1.28–1.51 м (6H, $CH_2CH_2CH_2$), 2.13 с (6H, CH_3), 6.95–7.08 м (3$H_{аром}$), 9.3 уш.с (1H, NH), 11.71 с (1H, OH). Найдено, %: C 67.57; H 8.18; N 11.25. $C_{14}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: C 67.72; H 8.12; N 11.28.

Гидроксиамино(имино)-*N*-фенилацетамиды (8 и 9). В 2 мл ацетонитрила растворяли 339 мг (2 ммоль) хлорацетанилида **1a**, добавляли 278 мг (4 ммоль) соли **4** и 516 мг (4 ммоль) $(i\text{-Pr})_2EtNH_2$ и перемешивали в течение 12 ч. Осадок отфильтровывали. Из фильтрата под вакуумом отгоняли растворитель, остаток подвергали колоночной хроматографии (элюент – хлороформ–метанол, 20:1).

2-(гидроксиамино)-*N*-фенилацетамид (8). Выход 69 мг (21%), т.пл. 124–126°C (126–127°C [17]). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.45 с (2H, CH_2), 7.01–7.08 м (1$H_{аром}$), 7.26–7.31 м (2$H_{аром}$), 7.57–7.65 м (2$H_{аром}$), 9.56 уш.с (1H, NH).

2,2'-(Гидроксиимино)бис(*N*-фенилацетамид) (9). Выход 194 мг (65%), т.пл. 191–193°C. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д. (*J*, Гц): 3.58 с (4H, 2 CH_2), 7.02–7.10 м (2$H_{аром}$), 7.28–7.36 м (4$H_{аром}$), 7.65 –7.71 м (4$H_{аром}$), 8.68 с (1H, NOH), 9.67 уш.с (2H, 2 NH). Найдено, %: C 64.31; H 5.66; N 13.92 $[M+1]^+$ 300, $[M-1]^+$ 298. $C_{16}H_{17}N_3O_3$. Вычислено, %: C 64.20; H 5.72; N 14.04. *M* 299.33.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shahbaz K. *Pharm. Bio. Eval*. **2017**, *4*, 234. doi 10.26510/2394-0859.pbe.2017.36
2. Popp P.D. *Adv. Heterocycl. Chem*. **1975**, 18, 1. doi 10.1016/S0065-2725(08)60127-0

3. Tulecki K, Skwarski S. *Acta Pol. Pharm.* **1977**, 359.
4. Sit R.K., RadicZ., Gerardi V., Zhang L., Garcia E., Katalinic M., Amitai G., Kovarik Z., Fokin V.V., Sharpless K.B., Taylor P. *J. Biol. Chem.* **2011**, 286, 19422. doi 10.1074/jbc.M111.230656
5. Ma L., Xie C., Ma Y., Liu J., Xiang M., Ye X., Zheng H., Chen Z., Xu Q., Chen T., Chen J., Yang J., Qiu N., Wang G., Liang X., Peng A., Yang Sh., Wei Yu., Chen L. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2060. doi 10.1021/jm1011534
6. Baek J., Kang S.Y., Im Ch., Park Y.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2780. doi 10.1002/ejoc.201301936
7. Murphy M., Lynch D., Schaeffer M., Kissane M., Chopra J., O'Brien E., Ford A., Ferguson G., Maguire A.R. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1228. doi 10.1039/B618540A
8. Bell S.C., McCaully R.J., Childress S.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 647. doi 10.1002/jhet.5570040435
9. Nakhai A., Stensland B., Svensson P.H., Bergman J. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6588. doi 10.1002/jhet.5570040435
10. Золотой А.Б., Просяник А.В., Дьяченко О.А., Зорин Я.З., Атовмян Л.О. *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1984**, 1320. [Zolotoi A.B., Prosyanik A.V., D'yachenko O.A., Zorin Ya.Z., Atovmyan L.O. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1984**, *33*, 1213].
11. Krapcho A.P. *Org. Prep. Proced. Int.* ***2004**, 36,* 74. doi 10.1080/00304940409355374
12. Verma R.S. *Curr. Sci.* ***1978**, 47,* 114.
13. Rupe K. *Helv. Chim. Acta*. **1926**, 9, 578. doi 10.1002/hlca.19260090172
14. Newman L. *J. Org. Chem*. **1971**, 36, 1398. doi 10.1021/jo00809a018
15. Maginnity P.M. *J. Am. Chem. Soc*. **1951**, 73, 3579. doi 10.1021/ja01152a009
16. John V. *J. Am. Chem. Soc*. **1937**, 59, 1403. doi 10.1021/ja01286a507
17. Mano M., Seo T., Imai K. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 2720. doi 10.1248/cpb.28.2720
18. Baker B.R., Schaub R.E., Joseph J.P., McEvoy F.J., Williams J.H. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 149. doi 10.1021/jo01135a015
19. Borsche W., Weußmann H., Fritzsche A. *Ber.* **1924**, *57*, 1149. doi 10.1002/cber.19240570717

A New Method of Obtaining Oximes 2-Oxoalkane Amides

S. N. Mantrov*, Y. M. Lapina, and E. A. Shuhtina

D. Mendeleyev University of Chemical Technology, 125047, Russia, Moscow, Miusskaya pl. 9
**e-mail: mantrovsn@yandex.ru*

Received February 15, 2018
Revised March 16, 2019
Accepted April 27, 2019

The reaction of amides of α-halo acids with hydroxylamine hydrochloride in the presence of bases leads to the products of nucleophilic substitution of halogen and their subsequent oxidation with the formation of oximes of 2-oxoalkanamides. This transformation occurs “one-pot” in various solvents at a temperature of 80°C and a threefold molar excess of hydroxylamine. The highest selectivity for the oxidation product is observed when using dimethyl sulfoxide as the solvent. The proposed method obtained various N-substituted amides of 2-hydroximino carboxylic acids with yields of 22–92%.

Keywords: amides of α-halo acids, hydroxylamine, oximes of 2-oxoalkanamides, oxidative substitution