

УДК 547.327 + 547.313 + 542.943.5

ПРЕВРАЩЕНИЯ ПЕРОКСИДНЫХ ПРОДУКТОВ ОЗОНОЛИЗА НОН-1-ЕНА ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГИДРАЗИДОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2021 г. Ю. В. Мясоедова*, Э. Р. Нуриева, Л. Р. Гарифуллина,
Н. М. Ишмуратова, Г. Ю. Ишмуратов

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: legostaevayuv@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.10.2020 г.

После доработки 30.10.2020 г.

Принята к публикации 31.10.2020 г.

Изучено поведение гидразидов алифатической (циклогексановой) и ароматических (*o*-гидроксibenзойной и изоникотиновой) кислот по отношению к пероксидным продуктам озonoлиза терминального алкена – нон-1-ена – в протонном (MeOH) и апротонных (ТГФ, CH₂Cl₂) растворителях. Данные гидразиды могут выступать как восстановители либо дегидратирующие или расщепляющие агенты промежуточно образующихся перекисных соединений. Для получения ацилгидразонного производного изониазида реакцию следует проводить в MeOH, а при использовании гидразида циклогексановой кислоты преимущественное образование соответствующего ацилгидразона наблюдается в ТГФ. Гидразид *o*-гидроксibenзойной кислоты неэффективен и приводит с низкими выходами к смесям соответствующего ацилгидразона с октановой кислотой или ее метиловым эфиром.

Ключевые слова: озonoлиз, нон-1-ен, гидразиды кислот, ацилгидразоны

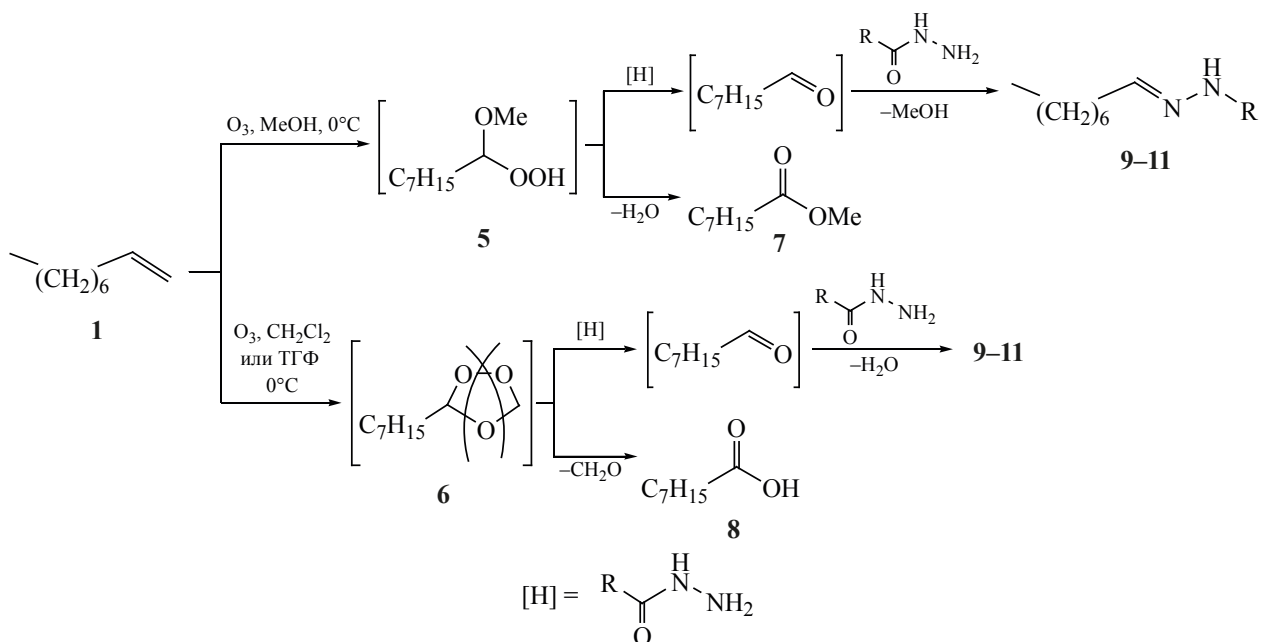
DOI: 10.31857/S0514749221010122

Озonoлитическое расщепление алкеновых субстратов – традиционный и эффективный способ введения в молекулу кислородсодержащих функциональных групп. Синтез альдегидов, кетонов, спиртов, карбоновых кислот и их эфиров часто осуществляется с использованием реакции озonoлиза и применением на стадии обработки первоначально образующихся пероксидов восстановителей (Me₂S, PPh₃, NaBH₄ и др.) или окислителей (SeO₂, H₂O₂, соединения хрома и др.) [1–3]. С целью расширения синтетических возможностей озonoлитического метода в последние годы в качестве восстановителей пероксидных продуктов озonoлиза изучаются *N*-содержащие реагенты, да-

ющие возможность одnoreакторного получения *N*-функционализированных соединений: гидразонов [3], оксимов [4], аминов [5].

Ранее [6] мы сообщали о применении гидразидов каприновой, бензойной и *n*-гидроксibenзойной кислот в качестве восстановителей пероксидных продуктов озonoлиза нонена-1 (**1**). Было показано, что под действием гидразида каприновой кислоты соответствующее ацилгидразонное производное образуется в апротонных растворителях с высокими выходами с примесными количествами *n*-октановой кислоты, а в метаноле преобладающим продуктом является метилоктаноат. Для гидразида *n*-гидроксibenзойной кислоты были

Схема 1



R = цикло- C_6H_{11} (9), *o*- $HO-C_6H_4$ (10), C_6H_4N (11).

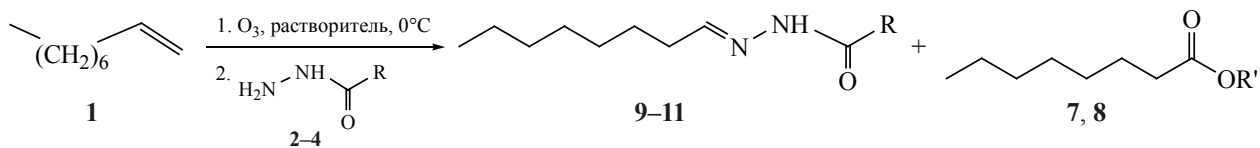
отмечены хемоселективные превращения промежуточных пероксидов до метилоктаноата в метаноле и *N*-октилиден-*n*-гидроксибензогидразида в ТГФ. Гидразид бензойной кислоты оказался неэффективными для получения гидразонных производных, приводя с низкими выходами к смесям с октановой кислотой или ее метиловым эфиром.

Целью данной работы является исследование гидразидов алифатической циклогексановой 2 и ароматических (*o*-гидроксибензойной 3 и изоникотиновой 4) кислот в качестве восстановителей пероксидных продуктов озонлиза терминальных алкенов и выявление условий для одnoreакторного синтеза ацилгидразонов, известных своими биологически активными [7, 8] и комплексообразующими [9] свойствами. Поскольку растворитель имеет важное значение в реакции озонлиза, влияя на строение промежуточных пероксидов и конеч-

ных неперекисных продуктов, ее проводили в протондонорном (MeOH) и апротонных (хлористый метилен и ТГФ) растворителях.

Обобщая известные факты о механизме протекания реакции озонлиза, а также ранее полученные результаты по превращениям пероксидов под действием гидразидов кислот [6, 10, 11], можно предложить следующую вероятную схему этого процесса в зависимости от использованного растворителя. Гидразиды могут выполнять роль как восстановителей первоначально образующихся пероксидов 5 или 6, так и дегидратирующих для α -метоксипероксида 5 либо расщепляющих с выделением молекулы формальдегида для озонида 6 агентов. Поэтому конечными продуктами реакции наряду с целевыми гидразонами могут быть метилоктаноат 7 в метаноле или октановая кислота 8 в апротонных растворителях (схема 1).

Схема 2



R = цикло- C_6H_{11} (2, 9), *o*- $HO-C_6H_4$ (3, 10), C_6H_4N (4, 11); R' = Me (7), H (8).

Продукты и выходы реакции

| Растворитель гидразид | MeOH | | ТГФ | | CH ₂ Cl ₂ | |
|--------------------------|---------|----------|---------|----------|---------------------------------|----------|
| | продукт | выход, % | продукт | выход, % | продукт | выход, % |
| 2 | 9 | 60 | 9 | 70 | 9 | 37 |
| | 7 | 77 | 8 | 23 | 8 | 47 |
| 3 | 10 | 24 | 10 | 37 | 10 | 36 |
| | 7 | 41 | 8 | 31 | 8 | 26 |
| 4 | 11 | 66 | 11 | 23 | 11 | 16 |
| | 7 | 17 | 8 | 40 | 8 | 63 |

В результате проведенных экспериментов были получены следующие данные по продуктам реакции и их выходам, приведенные на схеме 2 и в таблице.

При применении гидразида циклогексановой кислоты **2** формирование гидразона **9** в смеси с карбоксильными производными **7** или **8** происходит во всех растворителях, при этом преимущественное образование гидразона **9** отмечено в метаноле и ТГФ. Гидразид *o*-гидроксibenзойной **3** кислоты оказался неэффективным для получения гидразонного производного **10**, приводя к нему с низкими выходами в смеси с октановой кислотой **8** и ее метиловым эфиром **7**. В случае применения изониазида **7** для получения ацилгидразона **11** лучшие результаты получены при проведении реакции в MeOH.

В спектре ЯМР ¹³C соединений **9–11** присутствуют сигналы, характерные для групп CH=N (дублет в области 142–154 м.д.) и C=O (синглет в области 165–170 м.д.); в протонных спектрах – триплет протона группы CH=N в области 6.95–8.13 м.д., а также уширенный синглет протона NH группы в области 6–10 м.д. в зависимости от строения полученного соединения. В масс-спектрах положительных ионов всех полученных ацилгидразонов присутствует пик соответствующего [M + H]⁺ иона, интенсивность которого составляет 100%.

Общая методика проведения эксперимента. Через раствор 0.5 г (3.96 ммоль) нон-1-ена **1** в 20 мл абс. MeOH или ТГФ или CH₂Cl₂ при 0°C барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 4 ммоль O₃. Реакционную смесь про-

дували аргоном. Добавляли (0°C) 7.92 ммоль соответствующего гидразида, перемешивали при комнатной температуре до исчезновения пероксидов (72 ч, контроль – йод-крахмальная проба), растворитель отгоняли, остаток растворяли в CHCl₃, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали.

Обработка гидразидом циклогексановой кислоты (2). При проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (0.92 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.55 г (60%) ацилгидразона **9** и 0.20 г (22%) метилового эфира октановой кислоты **7**. При проведении реакции в CH₂Cl₂ после хроматографирования остатка (0.90 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.33 г (37%) ацилгидразона **9** и 0.42 г (47%) кислоты **8**. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (0.88 г) (SiO₂, ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.61 г (70%) ацилгидразона **9** и 0.20 г (23%) октановой кислоты **8**.

ИК спектры, спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **7** и **8** идентичны описанным в [6].

N-(Октилиден)циклогексанкарбогидразид (9). R_f 0.35 (гексан–метил-трет-бутиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 99–100°C. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3212 (NH), 1661 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.85 т (3H, C⁸H₃, J 7.0 Гц), 1.25–1.40 м (14H, C^{4–7}H₂, C⁴H₂, 2CH₂^{3',3''}), 1.42–1.55 м (2H, C³H₂), 1.73–1.80 м (4H, 2CH₂^{2',2''}), 2.22–2.25 м (2H, C²H₂), 2.32–2.35 м (1H, C¹H), 7.19 т (1H, C¹H=N, J 5.3 Гц), 10.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.89 к (C⁸H₃), 23.31, 27.29, 29.25, 29.88, 30.03, 34.91 все т (C^{2–7}H₂), 25.70 т (2CH₂^{3',3''}), 26.49 т (C⁴H₂), 27.09 т (2CH₂^{2',2''}), 40.67 д (C¹H), 149.65

д ($C^1H=N$), 165.20 с ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 253 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 71.43; N 10.22; H 11.20. $C_{15}H_{28}N_2O$. Вычислено, %: С 71.38; N 11.09; H 11.18.

Обработка гидразидом *o*-гидроксибензойной кислоты (3). При проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (0.70 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.35 г (24%) ацилгидразона **10** и 0.22 г (41%) метилового эфира октановой кислоты **7**. При проведении реакции в CH_2Cl_2 после хроматографирования остатка (0.78 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.48 г (36%) ацилгидразона **10** и 0.11 г (26%) октановой кислоты **8**. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (0.61 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.19 г (37%) ацилгидразона **10** и 0.19 г (31%) октановой кислоты **7**.

***N*-[(1*E*)-Октилиден]-*o*-оксибензогидразид (10).** R_f 0.13. (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 120–121°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3232 (NH), 1709 ($C=O$), 1645 ($C=N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.85 т (3H, C^8H_3 , J 6.9 Гц), 1.15–1.35 м (8H, $C^{4-7}H_2$), 1.55–1.64 м (2H, C^3H_2), 2.29–2.33 м (2H, C^2H_2), 6.75 уш.с (1H, NH), 6.95 д (1H_{аром}, 8.0 Гц), 7.35 уш.с (1H, OH), 7.47–7.54 м (2H_{аром}), 7.87 д (1H_{аром}, 7.6 Гц), 8.13 т (1H, $C^1H=N$, 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.96 к (CH_3), 22.00, 24.70, 28.85, 29.14, 31.57, 34.05 все т (CH_2), 113.75 с ($C_{аром}$), 118.09 д ($CH_{аром}$), 119.05 д ($CH_{аром}$), 129.44 д ($CH_{аром}$), 134.35 д ($CH_{аром}$), 154.88 д ($CH=N$), 160.69 ($C_{аром}-OH$), 166.01 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 263 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 68.47; N 10.33; H 8.27. $C_{15}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 68.67; N 10.68; H 8.45.

Обработка гидразидом изоникотиновой кислоты (4). При проведении реакции в метаноле после хроматографирования остатка (0.63 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.41 г (66%) ацилгидразона **11** и 0.11 г (17%) метилового эфира октановой кислоты **7**. При проведении реакции в CH_2Cl_2 после хроматографирования остатка (0.68 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.11 г (16%) ацилгидразона **11** и 0.43 г (63%) кислоты **8**. При проведении реакции в ТГФ после хроматографирования остатка (0.61 г) (SiO_2 , ПЭ–МТБЭ, 20:1→1:1) получили 0.14 г

(23%) ацилгидразона **11** и 0.24 г (40%) октановой кислоты **8**.

***N*-[(1*E*)-Октилиден]изоникотиногидразид (11).** R_f 0.20 (гексан–метил-*трет*-бутиловый эфир, 2:1). Белые кристаллы, т.пл. 115–116°C. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3232 (NH), 1646 ($C=N$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 0.89 т (3H, C^8H_3 , J 6.9 Гц), 1.20–1.35 м (8H, $C^{4-7}H_2$), 1.41–1.46 м (2H, C^3H_2), 2.29–2.39 м (2H, C^2H_2), 6.95 т (1H, $C^1H=N$, J 8.6 Гц), 7.49 д (2H_{аром}, J 9.0 Гц), 8.09 д (2H_{аром}, J 7.3 Гц), 8.5 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.99 к (CH_3), 22.58, 23.96, 28.78, 29.66, 31.76, 38.88 все т (CH_2), 129.45 д (2 $CH_{аром}$), 138.96 д ($CH_{аром}$), 142.00 д ($CH=N$), 151.49 д (2 $CH_{аром}$), 165.91 с ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 248 (100) [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 67.43; N 17.29; H 8.88. $C_{14}H_{21}N_3O$. Вычислено, %: С 67.98; N 16.99; H 8.56.

ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500.13 (1H), 125.47 (^{13}C) МГц] в $CDCl_3$, внутренний стандарт – ТМС. ГЖХ-анализ выполняли на приборе Chrom-5 [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C], газ-носитель – гелий. Масс-спектры снимали на хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (шприцевой ввод образца, элюент – ацетонитрил–вода в соотношении 95:5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250°C, нагревателя – 200°C, испарителя – 230°C. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД. Контроль методом ТСХ проводили на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO_2 (70–230) марки Lancaster (Великобритания). Производительность озонатора – 40 ммоль O_3 /ч.

ВЫВОДЫ

Исследовано поведение гидразидов ряда алифатических и ареновых карбоновых кислот по отношению к пероксидным продуктам озонили-

за 1-нонена в растворителях различной природы. Продемонстрировано преимущественное образование ацилгидразонного производного *n*-октанала в ТГФ с гидразидом циклогексановой кислоты. С гидразидом *o*-гидроксibenзойной кислоты ни в одном из растворителей реакции не проходят селективно: с низкими выходами образуются смеси *N*-октилиден-*o*-гидроксibenзогидразида с октановой кислотой или ее метиловым эфиром. Показано, что для получения производного изониазида реакцию следует проводить в MeOH.

БЛАГОДАРНОСТИ

В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ государственной регистрации АААА-А20-120012090023-8).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Van Ornum S.G., Champeau R.M., Pariza R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990–3001.
2. Ишмуратов Г.Ю., Легостаева Ю.В., Боцман Л.П., Толстикова Г.А. *ЖОрХ.* **2010**, *46*, 1591–1617. [Ishmuratov G.Yu., Legostaeva Yu.V., Botsman L.P., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, *46*, 1593–1621.] doi 10.1134/S1070428010110011
3. Мясоедова Ю.В., Назаров И.С., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 67–99. [Myasoedova Yu.V., Nazarov I.S., Ishmuratov G.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 47–73.] doi 10.1134/S107042801901007X
4. Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Назаров И.С., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1116–1120. [Legostaeva Yu.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1122–1126.] doi 10.1134/S107042801808002X
5. Kyasa S.K., Fisher T.J., Dussault P.H. *Synthesis.* **2011**, *21*, 3475–3480.
6. Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Нуриева Э.Р., Ишмуратов Г.Ю. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1746–1750. [Myasoedova Yu.V., Garifullina L.R., Nurieva E.R., Ishmuratov G.Yu. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1712–1715.] doi 10.1134/S1070428019110113
7. Khan M.S., Siddiqui S.P., Tarannum N. *Hygeia J. D. Med.* **2017**, *9*, 61–79. doi 10.15254/H.J.D.Med.9.2017.165
8. Popiolek L. *Med. Chem. Res.* **2017**, *26*, 287–301. doi 10.1007/s00044-016-1756-y
9. Коган В.А., Луков В.В., Щербаков И.Н. *Коорд. химия.* **2010**, *36*, 403–432. [Kogan V.A., Lukov V.V., Shcherbakov I.N. *Russ. J. Coord. Chem.* **2010**, *36*, 401–429.] doi 10.1134/S1070328410060011
10. Легостаева Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Назаров И.С., Кравченко А.А., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. *XPC.* **2017**, *5*, 758–761. [Legostaeva Yu.V., Garifullina L.R., Nazarov I.S., Kravchenko A.A., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Comp.* **2017**, *53*, 891–894.] doi 10.1007/s10600-017-2149-2
11. Мясоедова Ю.В., Гарифуллина Л.Р., Нуриева Э.Р., Ишмуратова Н.М., Ишмуратов Г.Ю. *XPC.* **2020**, *2*, 227–230. [Myasoedova Yu.V., Garifullina L.R., Nurieva E.R., Ishmuratova N.M., Ishmuratov G.Yu. *Chem. Nat. Comp.* **2020**, *56*, 259–263.] doi 10.1007/s10600-020-03002-5

Transformations of Peroxide Products from Ozonolysis of Non-1-ene by Carbonic Acid Hydrazides

Yu. V. Myasoedova*, E. R. Nurieva, L. R. Garifullina,
N. M. Ishmuratova, and G. Yu. Ishmuratov

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
**e-mail: legostaevayuv@yandex.ru*

Received October 23, 2020; revised October 30, 2020; accepted October 31, 2020

The behavior of hydrazides of aliphatic (cyclohexanoic) and aromatic (*o*-hydroxybenzoic and isonicotinic) acids with respect to the peroxide products of ozonolysis of the terminal alkene – non-1-ene – in protic (MeOH) and aprotic (THF, CH₂Cl₂) solvents has been studied. These hydrazides can act as reducing agents, or as dehydrating or cleaving agents for the intermediate peroxide compounds formed. To obtain the acylhydrazone derivative of isoniazid, the reaction should be carried out in MeOH, and when cyclohexanoic acid hydrazide is used, the predominant formation of the corresponding acylhydrazone is observed in THF. Hydrazide of *o*-hydroxybenzoic acid is ineffective and leads in low yields to mixtures of the corresponding acylhydrazone with octanoic acid or its methyl ester.

Keywords: ozonolysis, non-1-ene, acid hydrazides, acylhydrazones