

УДК 547.793.4

СИНТЕЗ ПОХІДНИХ 2-ТІО-5-(4-ПРИДИЛ)-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛУ

Кривов'яз А.О., Фаринюк Ю.І., Лендєл В.Г.

Державний вищий навчальний заклад «Ужгородський національний університет»,
88000, м. Ужгород, вул. О. Фединця 53/1, 1977andr13@mail.ru

Відомо, що лікарські препарати на основі похідних ізонікотинової кислоти (ізоніазид, метазад, фтивазид) володіють високою тротитуберкульозною активністю, тому проводяться широкі дослідження по створенню на їх основі нових гетероциклічних систем, що могли б значно розширити їх область застосування.

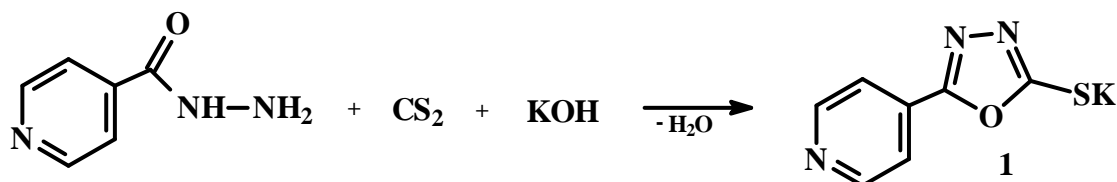
Високий інтерес хіміків до органічних сполук типу **1** підтримується вже досить тривалий час [1-5]. Це засвідчує, що тема синтетичного дизайну таких сполук до кінця не вичерпана і є актуальною на даний час.

Слід також відмітити, що одержані в попередніх роботах нові похідні 1,3,4-

оксадіазолів **1** володіють антимікробною активністю [6-8].

Наведена вище інформація підтверджує правильність вибраного напрямку наших досліджень.

В даній роботі, в якості вихідного субстрату нами був використаний гідразид ізонікотинової кислоти (ізоніазид). Шляхом дії на спиртовий розчин гідразиду ізонікотинової кислоти надлишком сірководню в лужному середовищі нами була одержана система 1,3,4-оксадіазолу **1**, де замісником є ізонікотиновий фрагмент (схема 1).



Така калієва сіль була виділена з високим виходом і без перекристалізації використана в подальших перетвореннях.

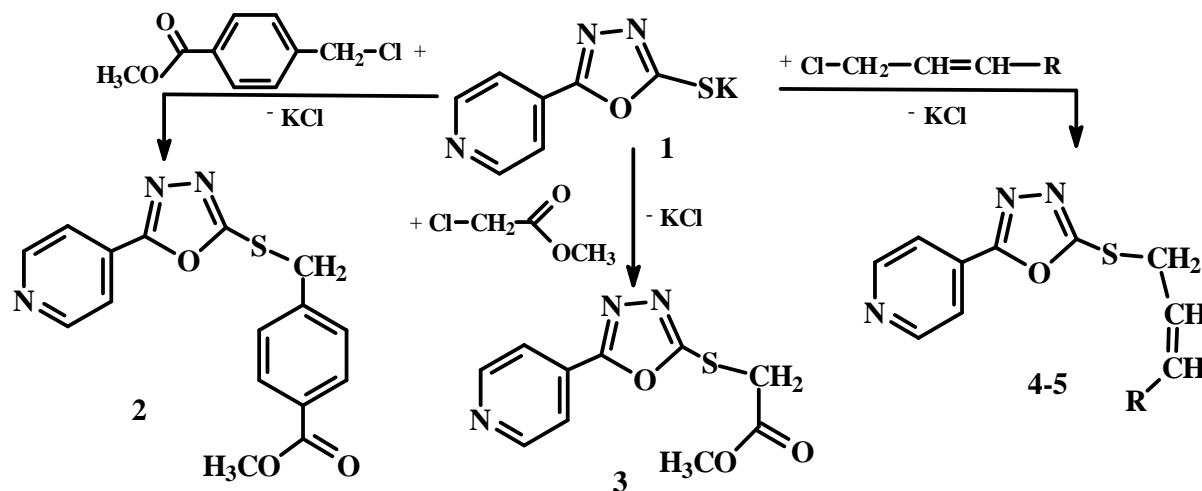
Дією метилового естеру 4-хлорометилбензенової кислоти на субстрат **1** одержано, з високим виходом, продукт **2**. В аналогічних умовах реакції, дією відповідного галогеналкілу, виділено системи **3** та **4-5** (схема 2).

Слід наголосити, що наявність активної естерної групи в продуктах **2-3** робить їх цікавими для подальшого синтетичного дизайну.

Одержані сполуки **4-5**, можуть бути використані для вивчення реакцій електрофільного приєднання (дія **Br₂**, **I₂**, **SeBr₄**, **SeCl₄**, **PhSeBr₃**) до подвійного зв'язку, що є основним напрямком наукової роботи нашої кафедри.

Так, в роботах [9-10] ми вже вивчили електрофільну гетероциклізацію під дією фенілселенітригалогенідів на алільні та пропаргільні фрагменти в похідних тієно[2,3-*d*]піримідинах та 1,3,4-оксадіазолах.

Схема 2

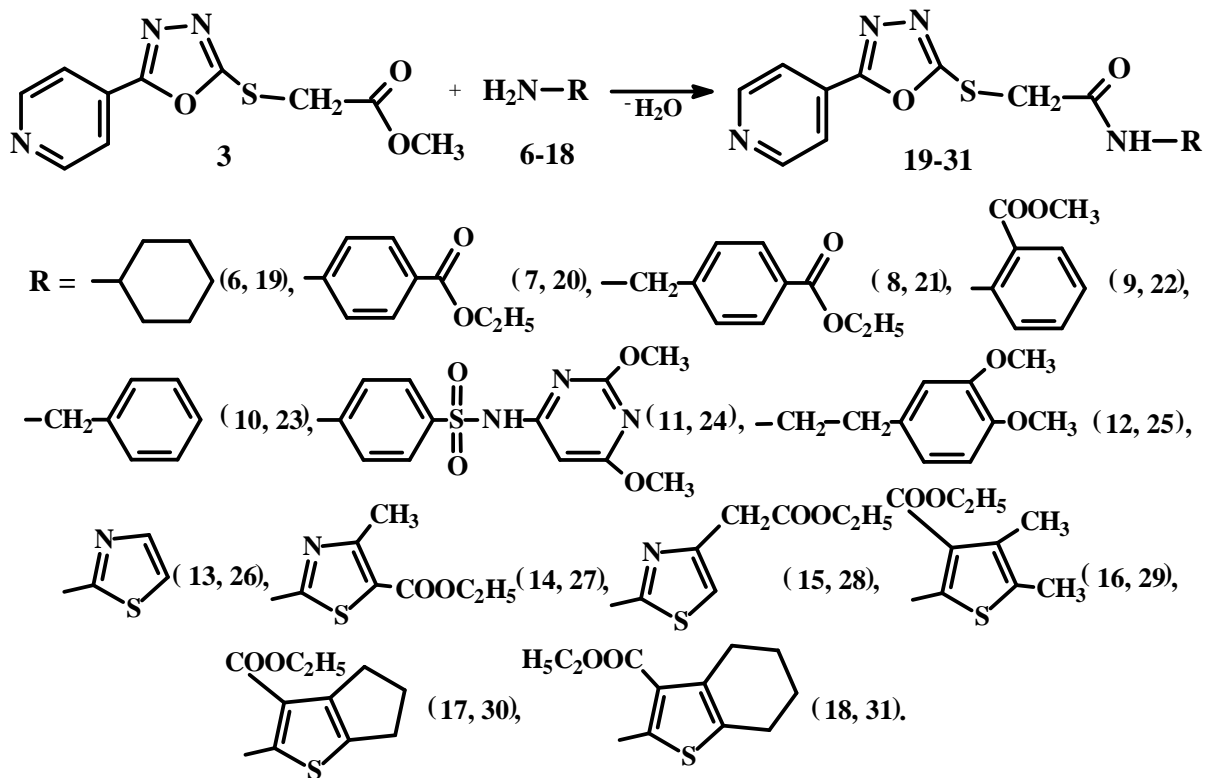


В якості базової структури для функціоналізації вибрана сполука 3. Реакцією з первинними амінами одержано продукти 19-31 (схема 3). Такі сполуки цікаві тим, що вони усі містять амідний фрагмент, наявність якого у органічній молекулі робить її потенційно активною до більшості груп мікроорганізмів.

Усі продукти 2-5 та 19-31 були індивідуально виділені та ідентифіковані даними елементного аналізу (на N) та ЯМР 1H спектрами.

В ЯМР 1H спектрах сполук 19-31 сигнал амідного протону проявляється у вигляді розмитого мультиплету в межах 8.30-12.61 м.ч.

Схема 3



В результаті проведеної роботи одержано 17 нових гетероциклічних похідних 2-тіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазолів, що містять амідний зв'язок та фрагменти лікарських препаратів (анестезин, сульфадиметоксин), встановлено їх будову. Розроблено оптимальні умови препаративного одержання сполук **19-31**.

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H отримані на приладі "Varian VXR-300" (300 МГц) в ДМСО- d_6 з внутрішнім стандартом ТМС.

Вихідні аміни для одержання сполук **7, 11** були виділені екстракцією хлороформом з лікарських препаратів.

Калієва сіль 2-меркапто-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазолу (1).

До 0.05 моль вихідного гідразиду ізонікотинової кислоти додають (0.06 моль) сірковуглецю та приливають (0.06 моль) спиртового розчину гідроксиду калію. Утворену суспензію нагрівають водяною банею протягом 6 год. Жовті кристали продукту **1** відфільтровують і сушать на повітрі, а до фільтрату додають 20 мл льодяної оцтової кислоти. Білий осад основи відфільтровують, промивають водою та сушать на повітрі. Готовий продукт **1** використовують без додаткової очистки.

Вихід 91 %. $T_{\text{топл.}} > 250^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.) 7.70 д (2H, 2CH); 8.68 д (2H, 2CH). Розраховано, %:N 21.75. $\text{C}_7\text{H}_4\text{KN}_3\text{OS}$ Знайдено, % N 21.68.

Загальна методика одержання продуктів (2-5).

Нагрівають (0.30 моль) сполуки **1** в 20 мл етанолу, і до утвореного розчину додають (0.035 моль) відповідного галогеналкілу. Реакційну суміш кип'ячать протягом 30 хвилин. Ватоподібну масу, що утворилась при охолодженні розчину, відфільтровують і сушать при 60°C протягом 4 годин.

2-(2-Метилтіо-(4-Метилловий естер бензенової кислоти)-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (2).

Вихід 75 %. $T_{\text{топл.}} = 171^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

3.84 с (3H, CH_3); 4.70 д (2H, CH_2); 7.67 д (2H, 2CH); 7.88 м (2H, 2CH); 7.93 м (2H, 2CH); 8.82 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 12.84. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ Знайдено, % N 12.80.

2-(Метилловий естер етанової кислоти)-тіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (3).

Вихід 77 %. $T_{\text{топл.}} = 143^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

2.73 с (3H, CH_3); 4.36 д (2H, CH_2); 7.89 д (2H, 2CH); 8.84 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 16.72. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ Знайдено, % N 16.68.

2-Пропенілтіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (4).

Вихід 65 %. $T_{\text{топл.}} = 60-62^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

4.03 д (2H, CH_2 , 6.9); 5.21, 5.41 2д (2H, CH_2 , 10.2, 17.1); 6.02 м (1H, C^2H); 7.91 м (2H, 2CH); 8.84 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 19.09. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_2\text{OS}$ Знайдено, % N 19.01.

2-(Е)-Цинамоїлтіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (5).

Вихід 69 %. $T_{\text{топл.}} = 110-112^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

4.21 д (2H, CH_2); 6.51 м (1H, CH); 6.76 д (1H, CH); 7.25 м (1H, CH); 7.33 м (2H, 2CH); 7.43 д (2H, 2CH); 7.92 м (2H, 2CH); 8.82 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 14.23. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}$ Знайдено, % N 14.19.

Загальна методика одержання продуктів (19-31).

Нагрівають (0.50 моль) сполуки **3** в 30 мл етанолу, і до утвореного розчину додають (0.60 моль) аміну у 10 мл етилового спирту. Реакційну суміш нагрівають ($60+80^\circ\text{C}$) протягом 60 хвилин. Після охолодження утворений осад продуктів **6-18** відфільтровують, промивають водою, етиловим спиртом. Сушать на повітрі. Утворені кінцеві продукти можуть бути використані в подальших перетвореннях без додаткової очистки.

2-(Циклогексилацетамідо)-тіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (19).

Вихід 78 %. $T_{\text{топл.}} = 170-172^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)

1.18 м (5H, $\text{CH}+2\text{CH}_2$); 1.70 м (5H, $\text{CH}+2\text{CH}_2$); 4.13 д (2H, CH_2); 7.91 м (2H, 2CH); 8.30 д (1H, NH); 8.83 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 17.60. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Знайдено, % N 17.51.

2-(4'-Етиловий естер бензойної кислоти)-ацетамідо)-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (20).

Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}} = 182-183^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.31 т (3H, OC_2H_5); 4.28 м (2H, OC_2H_5); 4.42 д (2H, CH_2); 7.72 м (2H, 2CH); 7.89 м (2H, 2CH); 7.93 м (2H, 2CH); 8.81 м (2H, 2CH); 10.79 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 14.57. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Знайдено, % N 14.48.

2-(4'-Етиловий естер бензойної кислоти)-ацетамідометил)-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (21).

Вихід 88 %. $T_{\text{топл.}} = 176-178^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.32 т (3H, OC_2H_5); 4.24 м (2H, OC_2H_5); 4.31 м (2H, CH_2); 4.42 д (2H, CH_2); 7.39 м (2H, 2CH); 7.83 м (2H, 2CH); 7.86 м (2H, 2CH); 8.81 м (2H, 2CH); 8.98 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 14.06. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Знайдено, % N 14.00.

2-(2'-Метилловий естер бензойної кислоти)-ацетамідо)-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (22).

Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}} = 113-114^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
3.79 с (3H, CH_3); 4.42 д (2H, CH_2); 7.24 м (1H, CH); 7.63 м (1H, CH); 7.91 м (2H, 2CH); 8.22 м (2H, 2CH); 8.81 м (2H, 2CH); 11.06 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 15.13. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Знайдено, % N 15.08.

2-(Бензилацетамідо)-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (23).

Вихід 73 %. $T_{\text{топл.}} = 131-133^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
4.22 д (2H, CH_2); 4.34 д (2H, CH_2); 7.26 м (5H, 5CH); 7.89 м (2H, CH); 8.81 м (2H, 2CH); 8.86 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 17.17. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Знайдено, % N 17.01.

N1-[4-(2,6-Диметокси-4-піримідинсульфамідо)-фенілацетамідо]-2-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (24).

Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}} = 158-159^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
3.75 д (6H, 2OCH_3); 4.42 д (2H, CH_2); 5.94 с (1H, CH); 7.78 м (2H, 2CH); 7.91 м (4H, 4CH); 8.80 м (2H, 2CH); 10.89 м (1H, SO_2NH); 12.23 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 18.52. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}_2$

Знайдено, % N 18.49.

N1-(3,4-Диметоксифенетилацетамідо)-2-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (25).

Вихід 81 %. $T_{\text{топл.}} = 158-159^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
2.66 т (3H, CH_3); 3.34 д (2H, CH_2); 3.71 д (6H, 2OCH_3); 4.13 д (2H, CH_2); 6.71 м (1H, CH); 6.82 м (2H, 2CH); 7.89 м (2H, 2CH); 8.39 м (1H, NH); 8.82 м (2H, 2CH).

Розраховано, %:N 13.99. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Знайдено, % N 13.92.

N1-(1,3-тіазолацетамідо)-2-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (26).

Вихід 79 %. $T_{\text{топл.}} = 141-144^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
4.46 д (2H, CH_2); 7.25 д (1H, CH); 7.51 д (1H, 1CH); 7.87 м (2H, 2CH); 8.81 м (2H, 2CH); 12.52 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 21.93. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$

Знайдено, % N 21.87.

N1-(4-метил-5-етилкарбоксі-1,3-тіазолацетамідо)-2-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (27).

Вихід 80 %. $T_{\text{топл.}} = 163-165^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.27 т (3H, CH_3); 2.56 д (2H, CH_2); 4.23 м (2H, CH_2); 4.47 д (2H, CH_2); 7.88 м (2H, 2CH); 8.81 м (2H, 2CH); 12.18 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 17.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$

Знайдено, % N 17.19.

N1-(4-Етиловий естер оцтової кислоти)-1,3-тіазолацетамідо)-2-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (28).

Вихід 61 %. $T_{\text{топл.}} = 177-179^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.19 т (3H, CH_3); 3.71 д (2H, CH_2); 4.08 м (2H, CH_2); 4.42 д (2H, CH_2); 7.03 м (1H, 1CH); 7.87 м (2H, 2CH); 8.80 м (2H, 2CH); 12.61 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 17.27. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2$

Знайдено, % N 17.21.

N1-(3-Етилкарбоксі-4,5-диметилтіофен-ацетамідо)-2-гіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (29).

Вихід 54 %. $T_{\text{топл.}} = 155-158^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.28 т (3H, CH_3); 2.17 д (6H, 2CH_3); 4.25 м (2H, CH_2); 4.36 д (2H, CH_2); 4.92 д (2H, CH_2); 7.46 м (2H, 2CH); 7.80 м, 7.99 м (2H, 2CH); 11.46 м (1H, NH).

Розраховано, %:N 13.39. $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$

Знайдено, % N 13.34.

***N*1-(3-Етилкарбоксо-5,6-дигідро-4*H*-циклопента[*b*]тіофенацетамідо)-2-тіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (30).**Вихід 66 %. $T_{\text{топл.}} = 188-189^{\circ}\text{C}$.Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.27 т (3H, CH_3); 2.30 м (2H, CH_2); 2.81 м (4H, 2CH_2); 4.24 м (2H, CH_2); 4.55 д (2H, CH_2); 8.14 м (2H, 2CH); 8.93 м (2H, 2CH); 11.36 м (1H, NH).Розраховано, %:N 13.01. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$
Знайдено, % N 12.96.***N*1-(3-Етилкарбоксо-4,5,6,7-тетрагідробензо[*b*]тіофенацетамідо)-2-тіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазол (31).**Вихід 87 %. $T_{\text{топл.}} = 192-194^{\circ}\text{C}$.Спектр ЯМР ^1H в ДМСО- D_6 (δ , м.ч.)
1.27 т (3H, CH_3); 1.70 м (4H, 2CH_2); 2.64 м (4H, 2CH_2); 4.25 м (2H, CH_2); 4.51 д (2H, CH_2); 7.88 м (2H, 2CH); 8.81 м (2H, 2CH); 11.53 м (1H, NH).Розраховано, %:N 12.60. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2$
Знайдено, % N 12.56.**Література**

1. Sasaki Tadashi, Ito Eikoh, Shimizu Ikuo // *Journal of Organic Chemistry*. – 1982. – Vol. 47. – № 14. – P. 2757–2760.
2. Rutavichyus A., Valiulene S., Kuodis Z. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2000. – Vol. 36. – № 7. – P. 851–856.
3. Joshi S., Karnik A. // *Indian Journal of Chemistry. Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 45. – № 4. – P. 1057–1059.
4. Crane Sheldon N., Black W. Cameron, Palmer James T., Davis Dana E. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 49. – № 3. – P. 1066 – 1079.
5. Chandra Trilok, Garg Neha, Lata Suman, Saxena K., Kumar Ashok // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 45. – № 5. – P. 1772–1776.
6. Ruravicius A., Kuodis Z. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2002. – Vol. 38. – № 7. – P. 852–858.
7. Naerum Lars, Noerskov-Lauritsen Leif, Olesen Preben H. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2002. – Vol. 12. – P. 1525–1528.
8. Bayrak Hacer, Demirbas Ahmet, Demirbas Neslihan, Karaoglu Senguel Alpay // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 44. – № 11. – P. 4362–4366.
9. Кривов'яз А.О. Реакції фенілселеній-тригалогенідів з 2-(2-пропенілтіо)-, 2-(2-пропінілтіо)тієнопіримідин-4-(6)-онами та 1,3,4-оксадіазолами. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата наук. 02.00.03. – Київ. – 2005. – С.10.
10. Кривов'яз А.О., Кривов'яз О.О., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Реакції похідних тіо-1,6-піримідинонів з електрофільними реагентами // *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія: Хімія*. – В.19–20. – 2008. – С. 11–15.

SYNTHESIS DERIVATIVES OF 2-THIO-5-(4-PYRIDYL) -1,3,4-OXADIAZOLE**Kryvoviyaz A.A., Farinyuk Yu. I., Lendel V.G.**

As a result of the work received new heterocyclic derivatives of 2-thio-5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazoles containing amide link, and slices of drugs (Anestezy, Sulfadimethoxine), established their structure. The optimal conditions preparatyvion obtain compounds. Synthesized compounds are perspective in a plan of biological evolution.