

УДК 547.793.4

Рейвейс В.А., студ; Кривов'яз А.О., к.х.н., доц.; Фаринюк Ю.І., к.х.н., доц.;
Лендел В.Г., д.х.н., проф.

СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ ПОХІДНИХ 2-МЕРКАПТО-5-(4-БРОМОФЕНІЛ)-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛУ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», 88000, м. Ужгород, вул. Підгірна, 46,
e-mail: 1977andr13@mail.ru

Великі синтетичні можливості та практичне значення похідних галогенбензенових кислот загальновідомі [5-8]. В останні роки інтерес до вивчення шляхів хімічних перетворень галогенбензенових кислот викликаний, головним чином їх застосуванням в якості діючої основи медичних препаратів (протирвотні засоби) та пластифікаторів. Особливе місце в ряду похідних галогенбензенових кислот займають 1,3,4-оксадіазольні похідні, які увійшли в практику терапії ряду патологічних захворювань.

Ненасичені похідні 2-меркапто-1,3,4-оксадіазолів становлять практичний інтерес в якості модельних сполук для вивчення реакцій електрофільного приєднання з участю алільних, пропаргільних або металільних фрагментів, що проходять з внутрішньомолекулярною циклізацією і приводять до нових гетероциклічних систем [1].

У зв'язку з цим, дослідження в галузі пошуку ефективних методів отримання гетероциклічних речовин для вивчення зв'язку «структура-властивість» є актуальним завданням і становить практичний інтерес.

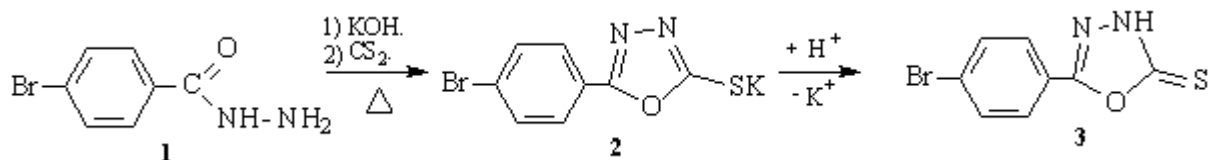
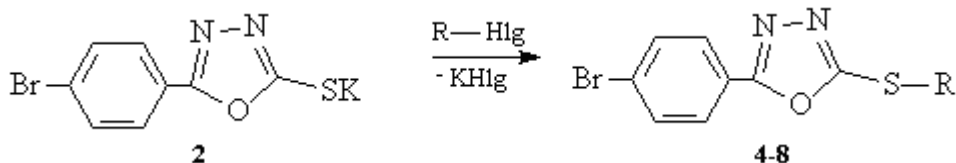


Схема 1.

Діючи на вихідний гідрозид **1** чотириразним надлишком сірководню в лужному середовищі виділено заміщений оксадіазол **2**, який без додаткової очистки був використаний в подальших перетвореннях (Схема 1). При подальшому додаванні в реакційне середовище надлишку кислоти оцтової розведеної, із виходом 90 % виділено тіон **3**, який очистили додатковим переосадженням із льодяної кислоти оцтової. В ЯМР ¹H спектрі сполук **2** та **3**,

спостерігаються всі характерні сигнали протонів для запропонованих структур [2, 3].

Висока реакційна здатність атома сульфуру у **2** положенні оксадіазольного кільця, дозволяє з високими виходами (55-73 %) проводити алкілювання аліфатичними галогенопохідними. Представлене на схемі 2 перетворення ефективно реалізовано в середовищі етилового спирту при еквімолярних співвідношеннях вихідних сполук.



Hlg = Cl, Br.

R = $-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_3$ (**4**), $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ (**5**), $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (**6**), $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (**7**),
 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$ (**8**).

Схема 2.

Найбільший інтерес серед синтезованих продуктів **4-8** представляють аліл-, металіл- та цинамільні похідні **5**, **7**, **8**, оскільки містять ненасичені фрагменти, які здатні брати участь у реакції електрофільного приєднання під дією галогенів [4]. Так, при дії бром у на сполуку **7** в безводному

хлороформі єдиним продуктом виявився гетероцикл **9** (Схема 3).

Всі отримані під час дослідження продукти **4-9**, були індивідуально виділені та ідентифіковані за допомогою елементного аналізу на Нітроген та ЯМР ^1H спектр.

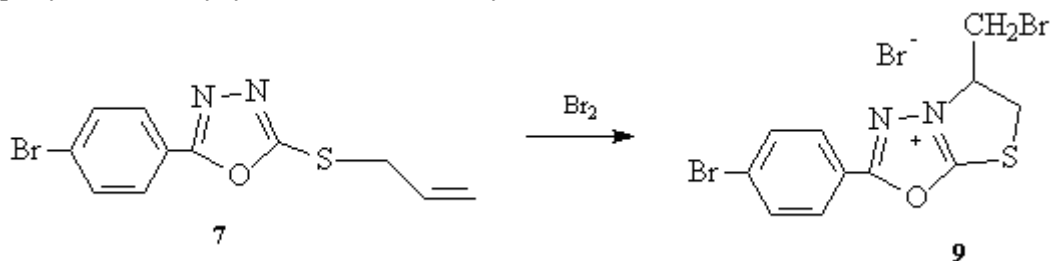


Схема 3.

В результаті проведеного дослідження можна зробити такі висновки.

1) Використовуючи відому методику синтезу [9] похідних 1,3,4-оксадіазолів синтезовано нові алкіловані продукти, де замісником виступає 4-бромобензенівий фрагмент.

2) Проведено реакцію 2-пропенілтіо-5-(4-бромобеніл)-1,3,4-оксадіазолу **7** з бромом та виділено продукт циклічної будови, що є стійким на повітрі.

3) Можливість виділення продукту **9** розширює можливості електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації під дією бром у також на пропаргільний, металільний та цинамільний фрагменти досліджуваної модельної сполуки [10].

Експериментальна частина

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

Гідрозид 4-бромобензенової кислоти **1** отриманий 2 годинним нагріванням еквімолярних кількостей гідрозин гідрату та етилового естеру 4-бромобензенової кислоти.

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

До 0.05 моль вихідного гідрозиду 4-бромобензенової кислоти **1** та 0.20 моль сірковуглецю приливають 0.06 моль гідроксиду калію в 20 мл етанолу. Утворену суспензію нагрівають 8 год до утворення помаранчевого розчину і далі залишають для кристалізації на 10 год. Утворені жовті кристали продукту **2** відфільтровують і сушать на повітрі.

Вихід 71 %.

$T_{\text{топл.}} > 230^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., 7.83 д (2H, 2CH); 7.94 д (2H, 2CH).

Розраховано, %: N 9.49. $\text{C}_8\text{H}_4\text{KBrN}_2\text{OS}$.

Знайдено, % N 9.42.

2-Тіон-5-(4-бромобеніл)-1,3,4-оксадіазолу (3).

До фільтрату, що залишився з вищеописаного синтезу, при постійному перемішуванні приливають 20 мл 10 % розчину оцтової кислоти. Білий осад, що утворився в результаті таких дій, відфільтровують, промивають льодяною оцтовою кислотою, спиртом та водою і сушать на повітрі.

Вихід 90 %.

$T_{\text{топл.}} = 230^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч., 7.86 д (2H, 2CH); 7.92 д (2H, 2CH), 12.6 м (1H, NH).

Розраховано, %: N 10.94. $\text{C}_8\text{H}_5\text{BrN}_2\text{OS}$.

Знайдено, % N 10.68.

Алкілювання калієвої солі 2-меркапто-5-(4-бромофеніл)-1,3,4-оксадіазолу (4-8).

Розчиняють 0,5 моль сполуки **1** у 10 мл етанолу. До утвореного розчину додають 0,7 моль відповідного галоген похідного. Реакційну суміш нагрівають протягом 40 хв, і утворений білий осад продукту **4-8** відфільтровують, промивають етанолом та сушать на повітрі.

Вихід продукту **4** 55 %. $T_{\text{топл.}} = 156^{\circ}\text{C}$.

Вихід продукту **5** 73 %. $T_{\text{топл.}} = 134^{\circ}\text{C}$.

Вихід продукту **6** 68 %. $T_{\text{топл.}} = 115^{\circ}\text{C}$.

Вихід продукту **7** 70 %. $T_{\text{топл.}} = 173^{\circ}\text{C}$.

Вихід продукту **8** 62 %. $T_{\text{топл.}} = 150^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H продукту **4**, δ , м.ч., 0.93 т (3H, CH_3); 1.43 м (2H, CH_2); 1.76 м (2H, CH_2); 3.32 т (2H, CH_2); 7.45 д (2H, 2CH); 8.03 д (2H, 2CH).

Розраховано, %: N 8.95. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{OS}$.

Знайдено, % N 8.78.

Спектр ЯМР ^1H продукту **5**, δ , м.ч., 1.86 т (3H, CH_3); 4.01 д (2H, CH_2); 4.94 д (1H, CH_2); 5.08 д (1H, CH_2); 7.47 д (2H, 2CH); 8.05 д (2H, 2CH).

Розраховано, %: N 8.97. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{OS}$.

Знайдено, % N 8.85.

Спектр ЯМР ^1H продукту **6**, δ , м.ч., 1.47 м (6H, 2 CH_3); 3.94 м (1H, CH); 7.82 д (2H, 2CH); 7.94 д (2H, 2CH).

Розраховано, %: N 9.33. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{OS}$.

Знайдено, % N 9.28.

Спектр ЯМР ^1H продукту **7**, δ , м.ч., 3.98 д (2H, CH_2); 5.19 д (1H, CH_2); 5.37 д (1H, CH_2); 6.03 м (1H, CH); 7.81 д (2H, 2CH); 7.94 д (2H, 2CH).

Розраховано, %: N 9.40. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrN}_2\text{OS}$.

Знайдено, % N 9.36.

Спектр ЯМР ^1H продукту **8**, δ , м.ч., 4.20 д (2H, CH_2); 6.50 м (1H, $\text{CH}=\text{}$); 6.75 д (1H, $\text{CH}=\text{}$); 7.33 д (2H, 2CH); 7.87 д (2H, 2CH).

Розраховано, %: N 7.51. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{OS}$.

Знайдено, % N 7.49.

Реакція 2-пропенілтіо-5-(4-бромофеніл)-1,3,4-оксадіазолу (7) з бромом.

0.05 моль вихідної сполуки **7** розчиняють в 5 мл безводного хлороформу і на протязі 30 хв прикапують розчин 0.05 моль бром у 5 мл хлороформу. Реакційну суміш інтенсивно перемішують протягом 20 годин і утворений циклічний продукт **9** відфільтровують, промивають безводним хлороформом та сушать у ексикаторі протягом 1 доби.

Вихід 74 %.

$T_{\text{топл.}} = 210^{\circ}\text{C}$.

Список використаних джерел

1. Macaev F., Ribkovskaia Z., Bet L., Sucman N., Pogrebnoi S. Synthesis of New 5-Aryl-1,3,4-Oxadiazol-Thioureas and Oxadiazol-Thioxopyrimidinones Derivatives of Monoterpenes and Evaluation of their Catalytic Efficiency for Strecker-type and Epoxide Ring Opening Reactions *The All Results Journals: Cliem*. 2012, 3, 12-18.
2. Slivka M., Krivovjaz A., Slivka M., Lendel V. Stereoselective Synthesis of (*E*)-Halogenmethylidene-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidinium and Analogous [1,3]oxazolo[3,2-*a*]thieno[3,2-*e*]pyrimidinium Halogenides from 3-*N*-Substituted 2-Propargylthio(oxy)-thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones *Heterocyclic Communications*. 2013, 19(3), 189.
3. Macaev F., Ribkovskaia Z., Pogrebnoi S., Boldescu V., Rush G., Shvets N., Dimoglo A., Geronikaki A., Reynolds R. The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives *Bioorg. Med. Chem*. 2011, 19, 6792-6807.
4. Ingale N.S. a. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory and analgesic activity of 3-[(5-substituted-1,3,4-oxadiazol-2-yl-thio)acetyl]-2H-chromen-2-ones *Med. Chem. Res*. 2010, 19, 20-31.
5. Wagle S., Adhikari A. V., Kumari N. S. Synthesis of Some New 2-(3-Methyl-7-substituted-2-oxo-quinoxaliny)-5-(aryl)-1,3,4-oxadiazoles as Potential Nonsteroidal Antiinflammatory and Analgesic Agents *Indian J. Chem*. 2008, 47B, 439-448.
6. Кривов'яз А.О., Фаринюк Ю.І., Лендел В.Г. Синтез похідних 2-тіо-5-(4-піридил)-1,3,4-оксадіазолу *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Хімія*. 2010, 23, 52-56.
7. Macaev F.Z. a. Synthesis of Novel 5-Aryl-2-thio-1,3,4-Oxadiazoles audits Structure-Anti-mycobac-

terial Activity study *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, 13, 4842-4850.

8. Krivovyaz A., Koval G., Lendel V. Selenium-containing heterocycles on a 1,3,4-oxadiazole base. *2-nd International conference on Organic Chemistry «Advanced in Heterocyclic Chemistry»*. Tbilisi. Georgia. 2011, P. 138.

9. Mukai T., Hirano K., Satoh T. Nickel-Catalyzed C-H Alkenylation and Alkylation of 1,3,4-Oxadiazoles

with Alkynes and Styrenes. *J. Org. Chem.* 2009, 74(16). 6410-6413.

10. Kawano Tsuyoshi, Yoshizumi Tomoki, Hirano Koji, Satoh Tetsuya, Miura Masahiro Copper-Mediated Direct Arylation of 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles with Aryl Iodides. *Org. Lett.* 2009, 11(14), 3072-3075.

Стаття надійшла до редакції: 09.06.2014.

SYNTHESIS AND PROPERTIES OF DERIVATIVES OF 2-MERCAPTO-5-(4-BROMOPHENYL)-1,3,4-OXADIAZOLE

Rayveis V.A., Kryvov'yaz A.A., Farinyuk Yu. I., Lendel V.G.

The reaction between the hydrazide 4-brombenzene acid and a fourfold excess of carbon disulfide in alkaline medium synthesized source model compound 1,3,4-oxadiazole, which are individually selected and conducted clearing. Carried out the alkylation at a mercapto group in the 2-position of the heterocyclic ring. For example, 2-properta - 5-(4-Bromphenol)-1,3,4-oxadizole implemented internally molecular cyclic involving unsaturated fragment under the action of bromine. During the study, all final products were individually isolated and identified by elemental analysis of Nitrogen and the ¹H NMR spectrum.

The possibility of allocating promoteu heterocyclic product 9 extends electroflo unotron cyclization by the action of bromine also properly, metalline and cinali fragments of the investigated model compounds.