

А. А. Зияев*, И. Ф. Тожиев, Х. М. Шахидоятов

**5-АРИЛ-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛИН-2(3*H*)-ТИОНЫ
В РЕАКЦИЯХ С АЛКИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ
ГАЛОГЕНУКСУСНЫХ КИСЛОТ**

Изучено взаимодействие 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тионов с алкиловыми эфирами галогенуксусных кислот, показано, что реакция протекает с образованием *S*-замещённых продуктов. Прослежено влияние природы заместителей в молекулах как тионов, так и эфиров галогенуксусных кислот на направление и выход продуктов реакции.

Ключевые слова: 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тионы, алкилирующий агент, галогенуксусные кислоты, *S*- и *N*-замещённые продукты, алкилирование, ориентация.

Ранее изучено алкилирование 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тионов алкилирующими агентами различного типа (алкил-, аллил- и бензилгалогениды, α -хлорметилалкиловые эфиры и др.) [1–4]. Для установления факторов, влияющих на направление реакции и выход продуктов, в настоящей работе мы исследовали взаимодействие 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тионов с алкиловыми эфирами галогенуксусных кислот.

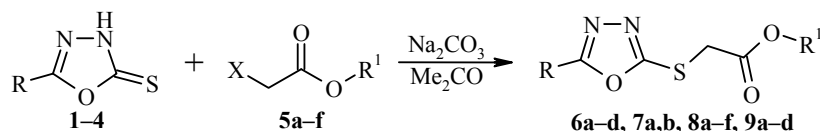
Литературные данные, касающиеся реакций алкиловых эфиров α -галогеналкановых кислот с оксадиазолинтионами весьма противоречивы. Описано взаимодействие 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тионов с хлоруксусной кислотой в присутствии NaOH (K_2CO_3) в ДМФА или спирте [5, 6], с её метиловым и этиловым эфирами в присутствии KOH в различных растворителях [7]; при этом установлено, что образуются исключительно *S*-производные. В то же время авторы работ [8, 9], изучившие реакции 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазолин-2-тиона с этиловым эфиром хлоруксусной кислоты, охарактеризовали полученные продукты как *N*-алкилпроизводные.

Протекание реакции по *N*-центру принимается без убедительных доказательств (чаще по данным ИК спектров или просто констатируется получение соединений данного строения).

Мы тщательно исследовали взаимодействие 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тионов **1–4** (арил = фенил, 2,4-дихлорфенил, 4-метилфенил и α -пиридил) с алкиловыми эфирами галогенуксусных кислот **5a–f**. Наиболее подробно изучена реакция с алкиловыми ($C_1–C_4$) эфирами хлоруксусной кислоты (схема).

Реакцию проводили при кипячении эквимольных количеств тиона, эфира галогенуксусной кислоты и поташа в ацетоне, ход реакции контролировали методом ТСХ. Полученные результаты приведены в табл. 1 и 2.

Анализ продуктов (ЯМР 1H , УФ спектры) показал, что во всех реакциях образуется *S*-производные (полосы поглощения 270–286 нм в УФ спектре, отсутствие сигнала протонов $N-CH_2$ и наличие $S-CH_2$ в ЯМР 1H спектре).



1, 6a–d R = Ph; 2, 7a,b R = 4-MeC₆H₄; 3, 8a–f R = 2-пиридил; 4, 9a–d R = 2,4-Cl₂C₆H₃;
 5a, 6a, 7a, 8a, 9a R¹ = Me; 5b, 6b, 7b, 8b, 9b R¹ = Et; 5c, 8c R¹ = Pr; 5d, 8d R¹ = Bu;
 5e, 6c, 8e, 9c R¹ = *i*-Pr; 5f, 6d, 8f, 9d R¹ = PhCH₂; 5a–e X = Cl, f X = Br

Как видно по табл. 1, реакции идут хорошо, и основное количество тиона расходуется в течение 7–10 ч, выходы продуктов высокие. Сравнение результатов реакций различных тионов с одними и теми же эфирами показало, что заместители в ароматическом цикле тиона заметного влияния на выход продуктов не оказывают.

Проведено несколько реакций бензильного эфира бромуксусной кислоты **5f** с тионами **1**, **3** и **4** в аналогичных условиях, где также получены *S*-производные с сопоставимыми выходами.

Таким образом, взаимодействие 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тионов с алкиловыми эфирами галогенуксусных кислот протекает исключительно с образованием *S*-производных и природа галогена в данных реакциях существенного влияния на выход продуктов не оказывает.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 6–9

Соединение	Брутто-формула	Найдено N, % Вычислено N, %	Т. пл., °C	Выход, %
6a	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₃ S	<u>10.41</u> 11.19	83–84	97
6b	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>10.38</u> 10.60	82–83	91
6c	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>10.34</u> 10.06	76–77	92
6d	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>8.82</u> 8.58	93–94	88
7a	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	<u>10.39</u> 10.60	77–79	96
7b	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	<u>10.26</u> 10.06	68–70	92
8a	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S	<u>17.03</u> 16.72	78–80	88
8b	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	<u>16.21</u> 15.84	37–39	81
8c	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	<u>14.78</u> 15.04	38–40	79
8d	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃ S	<u>13.98</u> 14.32	Масло	80
8e	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	<u>15.28</u> 15.04	66–68	82
8f	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S	<u>13.17</u> 12.84	82–84	90
9a	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	<u>8.98</u> 8.78	85–86	94
9b	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	<u>8.12</u> 8.41	66–67	84
9c	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	<u>7.76</u> 8.07	96–98	86
9d	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₃ S	<u>7.34</u> 7.09	106–107	92

Спектральные характеристики синтезированных соединений 6–9

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц)	УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$)
6a	7.94 (2H, д. т, $J = 7.9, J = 1.4$, H-2',6'); 7.40–7.50 (3H, м, H-3',4',5'); 4.06 (2H, с, SCH ₂); 3.75 (3H, с, OCH ₃)	273 (4.00)
6b	7.94 (2H, д. т, $J = 7.9, J = 1.4$, H-2',6'); 7.40–7.50 (3H, м, H-3',4',5'); 4.05 (2H, с, SCH ₂); 4.20 (2H, к, $J = 7.0$, CH ₂ CH ₃); 1.24 (3H, т, $J = 7.0$, CH ₂ CH ₃)	278 (3.86)
6c	7.94 (2H, д. т, $J = 7.9, J = 1.4$, H-2',6'); 7.40–7.50 (3H, м, H-3',4',5'); 5.03 (1H, септет, $J = 6.3$, CH(CH ₃) ₂); 4.02 (2H, с, SCH ₂); 1.21 (6H, д, $J = 6.3$, CH(CH ₃) ₂)	276 (3.42)
6d	7.91 (2H, д. т, $J = 8.1, J = 1.6$, H-2',6'); 7.40–7.48 (3H, м, H-3',4',5'); 7.23–7.29 (5H, м, H Ph); 5.16 (2H, с, CH ₂ Ph); 4.09 (2H, с, SCH ₂)	280 (3.88)
7a	7.30 (2H, д. т, $J = 8.0, J = 2.0$, H-2',6'); 7.10 (2H, д. т, $J = 8.0, J = 2.0$, H-3',5'); 4.10 (2H, с, SCH ₂); 3.74 (3H, с, COOCH ₃); 2.31 (3H, с, C ₆ H ₄ CH ₃)	274 (3.94)
7b	7.30 (2H, д. т, $J = 8.1, J = 2.1$, H-2',6'); 7.12 (2H, д. т, $J = 8.1, J = 2.1$, H-3',5'); 4.16 (2H, к, $J = 7.1$, CH ₂ CH ₃); 4.08 (2H, с, SCH ₂); 2.31 (3H, с, C ₆ H ₄ CH ₃); 1.21 (3H, т, $J = 7.1$, CH ₂ CH ₃)	280 (3.86)
8a	8.62 (1H, д. д. д, $J = 4.8, J = 1.8, J = 1.0$, H-6'); 8.13 (1H, д. т, $J = 7.9, J = 1.0$, H-3'); 7.78 (1H, т. д, $J = 7.9, J = 1.8$, H-4'); 7.33 (1H, д. д. д, $J = 7.9, J = 4.8, J = 1.0$, H-5'); 4.07 (2H, с, SCH ₂); 3.741 (3H, с, COOCH ₃)	286 (3.70)
8b	8.70 (1H, д. д. д, $J = 4.8, J = 1.9, J = 1.1$, H-6'); 8.13 (1H, д. т, $J = 7.7, J = 1.1$, H-3'); 7.82 (1H, т. д, $J = 7.7, J = 1.9$, H-4'); 7.40 (1H, д. д. д, $J = 7.7, J = 4.8, J = 1.1$, H-5'); 4.20 (2H, к, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₃); 4.09 (2H, с, SCH ₂); 1.24 (3H, т, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₃)	286 (3.84)
8c	8.62 (1H, д. д. д, $J = 4.8, J = 1.8, J = 1.0$, H-6'); 8.13 (1H, д. т, $J = 7.9, J = 1.0$, H-3'); 7.78 (1H, т. д, $J = 7.9, J = 1.8$, H-4'); 7.33 (1H, д. д. д, $J = 7.9, J = 4.8, J = 1.0$, H-5'); 4.08 (2H, т, $J = 6.6$, OCH ₂); 4.06 (2H, с, SCH ₂); 1.65 (2H, секстет, $J = 7.3$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.92 (3H, т, $J = 7.3$, CH ₂ CH ₃)	286 (3.74)
8d	8.70 (1H, д. д. д, $J = 4.8, J = 1.9, J = 1.1$, H-6'); 8.13 (1H, д. т, $J = 7.7, J = 1.1$, H-3'); 7.83 (1H, т. д, $J = 7.7, J = 1.9$, H-4'); 7.40 (1H, д. д. д, $J = 7.7, J = 4.8, J = 1.1$, H-5'); 4.14 (2H, т, $J = 6.6$, COOCH ₂); 4.10 (2H, с, SCH ₂); 1.58 (2H, кв, $J = 7.7$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.31 (2H, секстет, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.85 (3H, т, $J = 7.4$, CH ₂ CH ₃)	286 (3.77)
8e	8.69 (1H, д. д. д, $J = 4.8, J = 1.7, J = 1.0$, H-6'); 8.12 (1H, д. т, $J = 7.8, J = 1.0$, H-3'); 7.80 (1H, т. д, $J = 7.8, J = 1.7$, H-4'); 7.38 (1H, д. д. д, $J = 7.7, J = 4.8, J = 1.0$, H-5'); 5.02 (1H, септет, $J = 6.2$, CH(CH ₃) ₂); 4.05 (2H, с, SCH ₂); 1.20 (6H, д, $J = 6.2$, CH(CH ₃) ₂)	286 (4.21)
8f	8.70 (1H, д. д. д, $J = 4.8, J = 1.8, J = 1.1$, H-6'); 8.12 (1H, д. т, $J = 7.7, J = 1.1$, H-3'); 7.82 (1H, т. д, $J = 7.7, J = 1.8$, H-4'); 7.40 (1H, д. д. д, $J = 7.7, J = 4.8, J = 1.1$, H-5'); 7.22–7.32 (5H, м, CH ₂ C ₆ H ₅); 5.16 (2H, с, COOCH ₂); 4.13 (2H, с, SCH ₂)	286 (4.07)
9a	7.83 (1H, д, $J = 8.3$, H-6'); 7.50 (1H, д, $J = 2.0$, H-3'); 7.32 (1H, д. д, $J = 8.3, J = 2.0$, H-5'); 4.05 (2H, с, SCH ₂); 3.74 (3H, с, COOCH ₃)	280 (3.64)
9b	7.83 (1H, д, $J = 8.3$, H-6'); 7.50 (1H, д, $J = 2.0$, H-3'); 7.32 (1H, д. д, $J = 8.3, J = 2.0$, H-5'); 4.20 (2H, к, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₃); 4.05 (2H, с, SCH ₂); 1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH ₂ CH ₃)	280 (3.48)
9c	7.84 (1H, д, $J = 8.3$, H-6'); 7.50 (1H, д, $J = 2.0$, H-3'); 7.32 (1H, д. д, $J = 8.3, J = 2.0$, H-5'); 4.15–4.25 (1H, септет, $J = 6.3$, CH(CH ₃) ₂); 4.02 (2H, с, SCH ₂); 1.21 (6H, д, $J = 6.3$, CH(CH ₃) ₂)	276 (3.53)
9d	7.80 (1H, д, $J = 8.6$, H-6'); 7.50 (1H, д, $J = 2.0$, H-3'); 7.31 (1H, д. д, $J = 8.6, J = 2.0$, H-5'); 7.23–7.29 (5H, м, H Ph); 5.16 (2H, с, CH ₂ Ph); 4.09 (2H, с, SCH ₂)	274 (3.84)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

УФ спектры зарегистрированы на спектрометре EPS-3T Hitachi в этаноле. Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Tesla BS-567 (100 МГц) (соединения **7a,b**) и Unity +400 (400 МГц) (остальные соединения) при 20–25 °С в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе CHCl_3 –EtOH, 20:1, проявитель – пары иода.

Алкиловые эфиры (5-арил-1,3,4-оксадиазолилтио)уксусных кислот 6–9 (общая методика). Смесь 5 ммоль 5-арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3*H*)-тиона **1–4**, 5 ммоль алкилового эфира галогенуксусной кислоты **5a–f** и 5 ммоль поташа в 20 мл сухого ацетона кипятят в течение 7–10 ч. После удаления растворителя остаток в виде кристаллов промывают раствором NaOH для удаления непрореагировавшего тиона, затем холодной водой до нейтральной реакции. В случае маслообразных продуктов их экстрагируют CHCl_3 и промывают также раствором щёлочи и водой. Полученные кристаллические соединения перекристаллизовывают из EtOH (соединения **6a–d**, **7a,b**), водного EtOH (соединения **9a–d**) или циклогексана (соединения **8a–f**).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. А. Зияев, Г. Г. Галустьян, К. Сабилов, С. Насиров, Б. Ташходжаев, М. Р. Ягудаев, *Журн. орган. химии*, **28**, 1538 (1992).
2. А. А. Зияев, Г. Г. Галустьян, К. Сабилов, *Узб. хим. журн.*, **5**, 45 (1993).
3. А. А. Зияев, Г. Г. Галустьян, *ХГС*, 1268 (1997). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **33**, 1109 (1997).]
4. А. А. Зияев, Г. Г. Галустьян, *ХГС*, 1249 (1999). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **35**, 1104 (1999).]
5. A. Sengupta, M. Garg, *Vokin Bobai*, **9**, 397 (1981).
6. T. Ramalingam, A. A. Deshmukh, P. B. Sattur, U. K. Sheth, S. R. Naik, *J. Indian Chem. Soc.*, **58**, 269 (1981).
7. А. С. Авакян, С. О. Вартамян, Э. А. Маркарян, О. М. Мартиросян, О. М. Авакян, *Хим.-фарм. журн.*, **22**, 683 (1988).
8. B. N. Goswami, J. C. S. Katakya, J. N. Baruah, S. C. Nath, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 205 (1984).
9. B. N. Goswami, J. C. S. Katakya, J. N. Baruah, *Indian J. Chem.*, **23**, 796 (1984).

*Институт химии растительных веществ
им. академика С. Ю. Юнусова АН Узбекистана,
пр. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент 100170, Узбекистан
e-mail: ziyayev05@rambler.ru*

*Поступило 8.02.2011
После доработки 9.09.2011*