

Л. И. Беленький, С. И. Луйксаар, М. М. Краюшкин

**СИНТЕЗ
МЕЗИТИЛЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ
ИЗ МЕЗИТОТРИХЛОРИДА И ГИДРАЗИДОВ
АРОМАТИЧЕСКИХ И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ***

Показано, что при взаимодействии 2,4,6-триметилбензотрихлорида с гидразидами карбоновых кислот ароматического (гетероароматического) ряда в смеси 2,6-лутидин — *трет*-бутанол подавляются как алкоголиз, так и восстановительная конденсация и с высокими выходами получают соответствующие 2-арил- или 2-гетарил-5-мезитил-1,3,4-оксадиазолы. Изучены ПМР, ИК и масс-спектры синтезированных соединений.

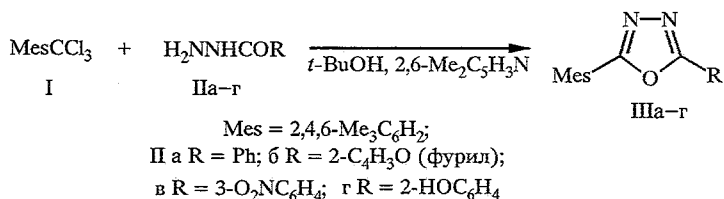
Ранее нами были предложены эффективные методики получения симметричных и несимметричных диарил-1,3,4-оксадиазолов взаимодействием трихлорметиларенов (ТХМА) с ацилгидразинами в смесях пиридина с этанолом или метанолом [1, 2]. Выходы указанных продуктов при этом достигали 80%. Однако даже в этих оптимальных для гетероциклизации условиях при реакциях 2,4,6-триметилбензотрихлорида (I) с гидразидами карбоновых кислот получить целевые 1,3,4-оксадиазолы не удалось — образовывались лишь продукты восстановительной конденсации — арилгидразоны 2,4,6-триметилбензальдегида и эфиры 2,4,6-триметилбензойной кислоты, причем выход последних в ряде случаев достигал 85%.

Такое специфическое поведение мезитотрихлорида, несомненно, обусловлено его строением. С одной стороны, как и другие *о,о'*-дизамещенные бензотрихлориды, он легко образует с пиридином дихлориды N-(α -хлорарилметил)-4-(пиридилио)пиридиния или хлориды N-(α -хлорарилметил)-4-хлорпиридиния, которые фактически являются первичными продуктами восстановительной конденсации в рассматриваемых условиях и образуют с производными гидразина соответствующие N-замещенные гидразоны ароматических альдегидов [3, 4]. С другой стороны, согласованный эффект трех метильных групп резко облегчает нуклеофильное замещение атомов хлора группы CCl₃, которое, по-видимому, происходит по механизму S_NI [5]. В итоге направление реакции должно определяться конкуренцией присутствующих в смеси нуклеофилов — пиридинового основания, гидразида и спирта. Последний, как показали полученные результаты, оказался в них наиболее сильным.

В настоящей работе найдены условия, позволяющие получить 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы из стерически затрудненных *о,о'*-дизамещенных ТХМА. Основная задача при этом состояла в необходимости заблокировать нежелательные процессы алкоголиза и восстановительной конденсации, которую нетрудно предотвратить, если отказаться от использования в качестве акцептора хлористого водорода пиридина, поскольку он, как было показано ранее [3, 4], участвует в самом акте восстановления. Мы использовали для фиксации HCl 2,6-лутидин, который из-за стерических препятствий не способен образовывать с мезитотрихлоридом пиридиниевую соль. Алкоголиз удалось подавить благодаря замене первичных спиртов *трет*-бутанолом. В итоге из трихлорида I и гидразидов

* Посвящается профессору X. ван дер Пласу в связи с его 70-летием.

IIa—г с выходами 50...80% были получены 5-арил(гетарил)-2-(2,4,6-триметилфенил)-1,3,4-оксадиазолы IIIa—г.



Синтез соединений типа III из мезитотрихлорида и гидразидов кислот в литературе не описан. Известна лишь одна публикация [6] о получении 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов, содержащих мезитильный остаток, циклизацией N-ароил-N'-мезитоилгидразинов — продуктов реакции 2,4,6-триметилбензоилхлорида с гидразидами соответствующих кислот. Несомненным преимуществом предлагаемого нами метода является его одностадийность, доступность исходных соединений и простота методики.

Строение полученных соединений III подтверждено результатами элементного анализа (табл. 1), данными ИК спектров и ПМР (табл. 2), а также масс-спектров (табл. 3). Отнесение ИК спектров согласуется с данными, суммированными ранее [7] для 1,3,4-оксадиазолов (в случае фурилзамещенного IIIб) и фуранов. Не вызывает затруднений и отнесение сигналов в спектрах ПМР, а сигналы соединения IIIб близки приведенным в литературе для фурилзамещенных 1,3,4-оксадиазолов [8, 9].

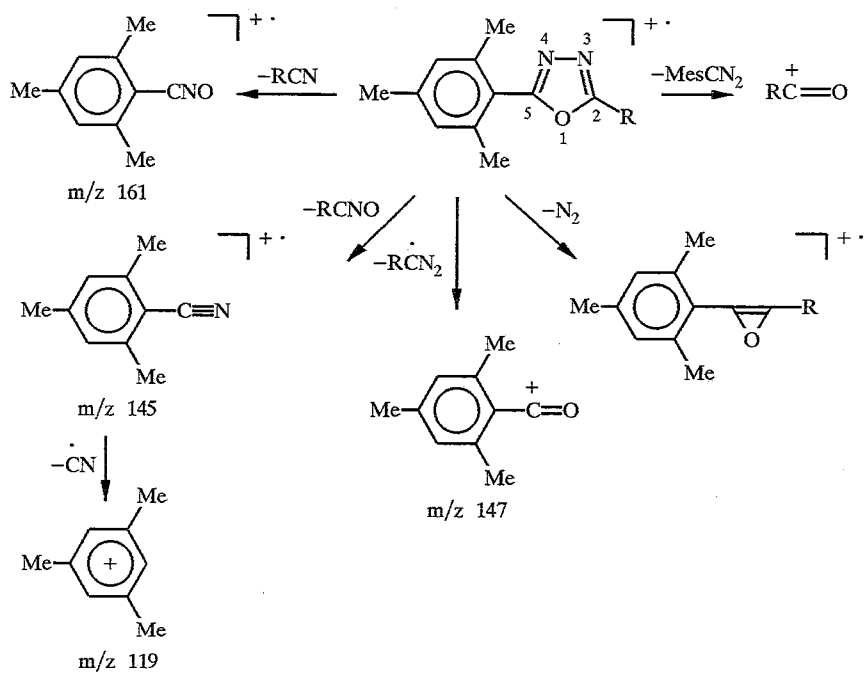
Т а б л и ц а 1

Характеристики 2-арил(гетарил)-5-мезитил-1,3,4-оксадиазолов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			T _{пл.} °C (растворитель)	Выход, %
		C	H	N		
III*					96...97* (MeOH)	73
IIIб	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>70.76</u> 70,85	<u>5.53</u> 5,55	<u>10.93</u> 11,01	112...114 (EtOH)	52
IIIв	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>65.89</u> 66,01	<u>4.86</u> 4,89	<u>13.49</u> 13,58	176...177 (диоксан)	80
IIIг	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂	<u>72.78</u> 72,83	<u>5.72</u> 5,75	<u>9.91</u> 10,00	105...106 (EtOH)	77

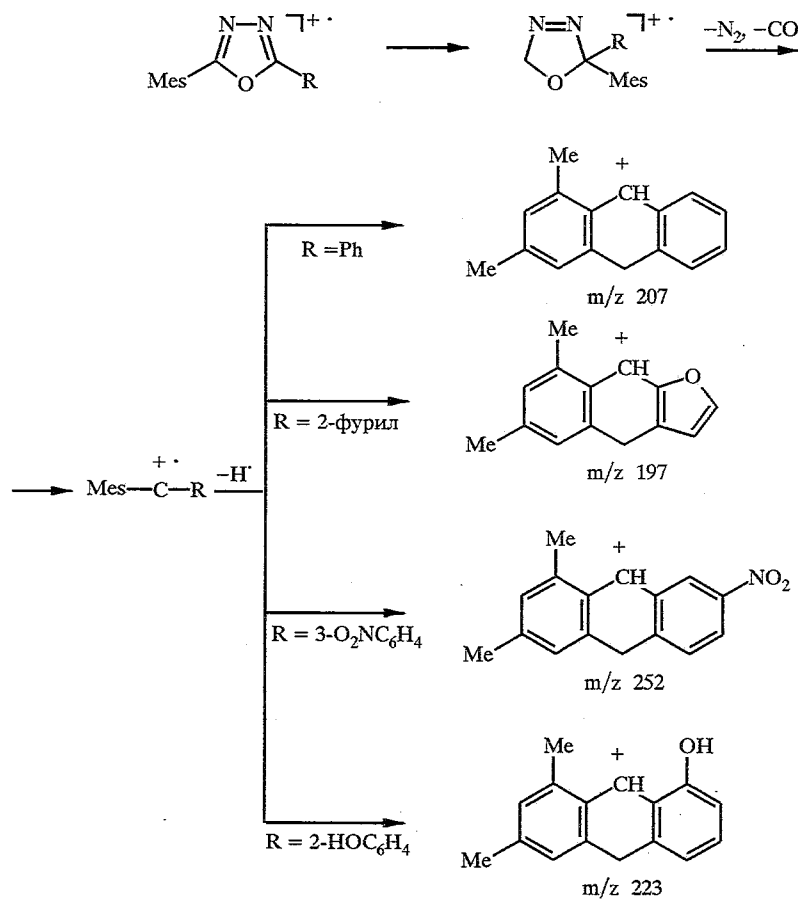
* Лит. T_{пл} 95...96 °C [6].

В нашей предшествующей работе [10] были детально интерпретированы масс-спектры ряда 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолов. Опираясь на эти данные, удалось провести отнесение масс-спектров мезитилзамещенных оксадиазолов IIIa—г, которые имеют и некоторые специфические особенности. В этих спектрах (табл. 3) присутствуют интенсивные пики (66...100 отн. %) молекулярных ионов M⁺. В последних распад оксадиазольных циклов (схема 1) осуществляется по нескольким параллельным направлениям (ср. [11]) путем разрыва связей C(5)—N(4) и O—C(2) с образованием радикала RCN₂ и катиона [MesCO]⁺, O—C(5) и C(2)—N(3) (образование [RCO]⁺ и MesCN₂), а также связей O—C(5) и N—N или O—C(2) и N—N (образование катион-радикалов MesCN, MesCNO, RCN и RCNO). Небольшую интенсивность имеет пик, соответствующий выбросу молекулы азота с образованием катион-радикала, который имеет, по-видимому, структуру соответствующего диарилоксирана. Высокую интенсивность, как правило, имеют ионы [MesCO]⁺, [RCO]⁺, [Mes]⁺ и [R]⁺. Наблюдаются также ионы



средней интенсивности с m/z 117 состава $[\text{Mes-2H}]^+$, или $[\text{C}_9\text{H}_9]^+$, которые, возможно, имеют структуру диметилдегидропропилия.

Схема 2



Данные ИК спектров и ПМР 2-арил(гетарил)-5-мезитил-1,3,4-оксадиазолов

Соединение	ИК спектр, ν , см^{-1}					Спектр ПМР, δ , м. д.		
	C—H _{аром}	CH ₃	C=N C=C	C—O—C	прочие колебания	мезитильный остаток		R
						CH ₃ , с	H _{аром} , с (2H)	
IIa	3062 3024	2954 2922	1610 1568 1553 1483	1078 1054 1030	787, 760, 735, 713, 700 (CH _{аром})	2,32 (6H) 2,33 (3H)	6,99	8,11 (2H, м, <i>o</i> -H) 7,52 (3H, м, <i>m</i> - и <i>p</i> -H)
IIб	3139 3120	2963 2925	1634 1615 1573 1521	1051 1019	782, 761, 740, 720 (CH _{аром})	2,30 (6H) 2,35 (3H)	6,99	6,61 (1H, д, д, 4'-H), $J = 3,4$ и $3,6$ Гц); 7,19 (1H, д, 3'-H, $J = 3,4$ Гц); 7,66 (1H, уш. с, 5'-H)
IIв	3084	2988 2927 2870	1615 1597 1580 1552	1057 1034	1533, 1358, 1349 (NO ₂) 750, 727, 715 (CH _{аром})	2,34 (6H) 2,38 (3H)	7,02	8,91 (1H, с, 2'-H); 8,49 (1H, д, 4'-H); 8,41 (1H, д, 6'-H); 7,75 (1H, т, 5'-H) $J \sim 8$ Гц
IIг	3050 3014	2964 2923 2860	1631 1617 1598 1592 1548	1055 1038	3165 (OH) 1265, 1260, 1244 (C—OH) 753, 725, 711 (CH _{аром})	2,34 (6H) 2,38 (3H)	7,02	10,27 (1H, ш. с, OH); 7,79 (1H, д, 6'-H); 7,46 (1H, т, 4'-H); 7,18 (1H, д, 3'-H); 7,02 (1H, уш. т, 5'-H) $J \sim 8$ Гц

Масс-спектры 2-арил(гетарил)-5-метил-1,3,4-оксадиазолов

Соединение	Ион, m/z (относительная интенсивность, %)										
	$\frac{[M+1]^+}{[M]^+}$	$\frac{\Phi_1}{\Phi_2}$	$\frac{\Phi_3}{\Phi_4}$	$\frac{\Phi_5}{\Phi_6}$	$\frac{\Phi_7}{\Phi_8}$	$\frac{\Phi_9}{\Phi_{10}}$	$\frac{\Phi_{11}}{\Phi_{12}}$	$\frac{\Phi_{13}}{\Phi_{14}}$	$\frac{\Phi_{15}}{\Phi_{16}}$	$\frac{\Phi_{17}}{\Phi_{18}}$	другие ионы
IIIa	<u>265(11)</u> 264(100)	<u>236(12)</u> —	<u>207(6)</u> 161(9)	<u>147(52)</u> 146(30)	<u>145(13)</u> 133(10)	<u>132(3)</u> 130(5)	<u>*</u> 119(10)	<u>118(5)</u> —	<u>105(27)</u> 103(13)	<u>91(15)</u> 77(29)	192(9) $[M-N_2-CO-CH_3]^+$
IIIб	<u>255(11)</u> 254(74)	<u>—</u> 225(3)	<u>197(9)</u> 161(9)	<u>147(100)</u> 146(82)	<u>145(7)</u> 133(20)	<u>132(6)</u> 130(16)	<u>109(3)</u> 119(24)	<u>118(11)</u> 117(30)	<u>95(35)</u> 93(5)	<u>91(16)</u> 67(4)	169(20), 148(21)
IIIв	<u>310(40)</u> 309(94)	<u>281(3)</u> 280(6)	<u>252(2)</u> 161(36)	<u>147(92)</u> 146(100)	<u>145(22)</u> 133(30)	<u>132(7)</u> 130(9)	<u>164(3)</u> 119(50)	<u>118(53)</u> 117(42)	<u>150(12)</u> 148(11)	<u>91(30)</u> —	279(7) $[M-N_2-2H]^+$, 254(9), 192(12), 160(17) $[M-RCN-H]^+$; 145(22) $[MesCO-2H]^+$, 104(19) [PhCNH]
IIIг	<u>281(20)</u> 280(66)	<u>—</u> 251(6)	<u>223(14)</u> 161(18)	<u>147(63)</u> 146(33)	<u>145(8)</u> 133(22)	<u>132(65)</u> 130(24)	<u>135(4)</u> 119(14)	<u>118(24)</u> 117(39)	<u>121(100)</u> *	<u>91(40)</u> 93(17)	209(29) $[M-N_2-CO-CH_3]^+$, 159(18), 122(19)

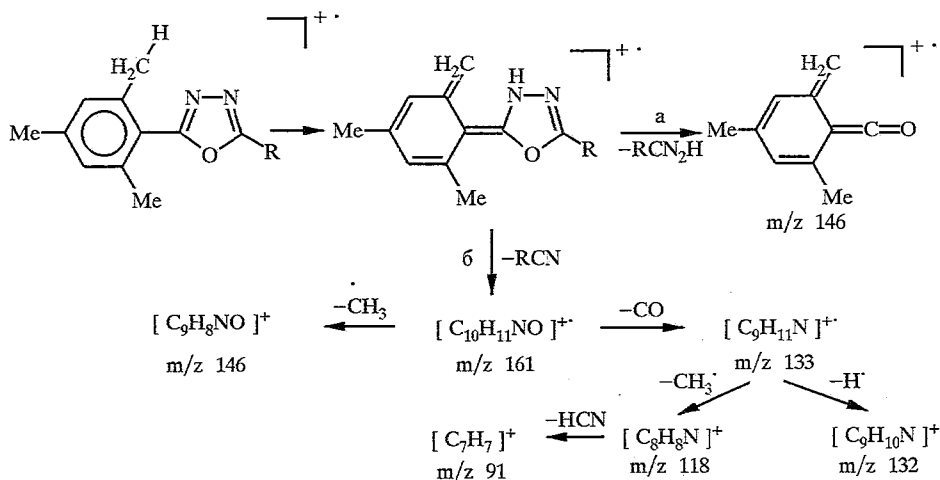
Примечание.

 $\Phi_1 = [M-N_2]^+$; $\Phi_2 = [M-N_2-H]^+$; $\Phi_3 = [M-N_2-CO-H]^+$; $\Phi_4 = [MesCNO]^+$; $\Phi_5 = [MesCO]^+$; $\Phi_6 = [M-RCN_2H]^+$; $\Phi_7 = [MesCN]^+$; $\Phi_8 = [M-RCN-CO]^+$; $\Phi_9 = [M-RCN-CO-H]^+$; $\Phi_{10} = [MesCN-CH_3]^+$; $\Phi_{11} = [RCNO]^+$; $\Phi_{12} = [MeS]^+$; $\Phi_{13} = [M-RCN-CO-CH_3]^+$; $\Phi_{14} = [Mes-2H]^+$; $\Phi_{15} = [RCO]^+$; $\Phi_{16} = [RCN]^+$; $\Phi_{17} = [C_7H_7]^+$; $\Phi_{18} = [R]^+$ Звездочкой отмечены пики, m/z которых совпадают с m/z ионов $\Phi_{12} = [MeS]^+$.

Определенную специфику имеет путь распада молекулярного иона мезитилзамещенных оксадиазолов с элиминированием молекул N₂ и CO. Фрагментации предшествует перегруппировка с миграцией одного из арильных заместителей. Отщепление N₂ и CO сопровождается отрывом атома Н, по-видимому, не из *o*-положения бензольного цикла, как это постулируется для обычных арильных заместителей [12], а от одной из *o*-метильных групп мезитильного остатка (схема 2).

Наличие мезитильного фрагмента в молекуле приводит к возникновению дополнительных каналов фрагментации, связанной с потерей радикалов CH₃ и молекул CO, HCN на разных стадиях распада молекулярного иона. В работе [13] было отмечено, что наличие в 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазоле одной или нескольких метильных групп в *o*-положении приводит к ряду особенностей его фрагментации. Предположительно, распаду молекулярного иона может предшествовать перенос водорода от *o*-метильной группы к атому азота гетероцикла с образованием 1,3,4-оксадиазолиновой структуры, которая далее распадается по двум направлениям (а и б), представленным на схеме 3. В согласии с данными работы [14] другим характерным для мезитилзамещенных оксадиазолов является фрагмент [2,4-Me₂C₆H₂CN]⁺ с *m/z* 130, образующийся в результате элиминирования метильного радикала от катион-радикала мезитонитрила с *m/z* 145.

Схема 3



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ПМР зарегистрированы на радиоспектрометре Bruker WM-250 (250 МГц) в CDCl₃. ИК спектры сняты на спектрометре Perkin-Elmer 577 в таблетках KBr. Масс-спектры получены на спектрометре Kratos MS-30 с прямым вводом образца в ионный источник, ионизирующее напряжение 70 эВ, ток эмиссии 0,1 мА, температура в ионизационной камере 250 °С. Температуры плавления измерены на микроскопном столике Voetius и не корректировались.

Использован коммерческий образец бензгидразида (IIa). Гидразида IIб [15] и IIв,г [16] получены кипячением метиловых или этиловых эфиров соответствующих кислот с гидразингидратом в спиртовом растворе. 2,4,6-Триметилбензотрихлорид I синтезирован электрофильным трихлорметилированием мезитилена по известной методике [17].

Взаимодействие мезитотрихлорида I с гидразидами кислот. К раствору 4,2 ммоль гидразида в 5 мл *t*-BuOH и 2 мл 2,6-лутидина добавляют по каплям 1 г (4,2 ммоль) трихлорида I. Полученную смесь кипятят 1 ч, затем растворитель отгоняют, остаток разбавляют 50 мл воды и экстрагируют хлороформом. Экстракт отделяют, сушат над CaCl₂, упаривают на ротонном испарителе. Остаток

растирают с 10 мл эфира при охлаждении. Полученные кристаллы отфильтровывают, промывают холодным этанолом и перекристаллизовывают из растворителя, указанного в табл. 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Поддубный И. С., Беленький Л. И., Краюшкин М. М. // ХГС. — 1994. — № 5. — С. 686.
2. Поддубный И. С., Беленький Л. И., Краюшкин М. М. // Изв. АН Сер. хим. — 1996. — № 5. — С. 1246.
3. Belen'kii L. I., Poddubnyi I. S., Krayushkin M. M. // Tetrah. Lett. — 1995. — Vol. 36. — P. 5075.
4. Беленький Л. И., Поддубный И. С., Краюшкин М. М. // ХГС. — 1995. — № 6. — С. 830.
5. Дворко И. Ф., Евтушенко Н. Ю., Жовтяк В. Н. // ЖОХ. — 1987. — Т. 57. — С. 1157.
6. Feigelman V. M., Walker J. K., Katritzky A. R., Dega-Szafran Z. // Chem. Scripta. — 1989. — Vol. 29. — P. 241.
7. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. Катрицкого А. Р. Пер. с англ. — М.-Л.: Мир, 1966. — С. 539.
8. Караханов Р. А., Келарев В. И., Кошелев В. Н., Морозова Г. В., Аммар Дуби // ХГС. — 1995. — № 2. — С. 238.
9. Saikashi H., Shimojo N., Uehara Y. // Chem. Pharm. Bull. — 1972. — Vol. 20. — P. 1663.
10. Беленький Л. И., Луйксаар С. И., Поддубный И. С., Краюшкин М. М. // Изв. АН. Сер. хим. — 1998. — № 11. — С. 2309.
11. Nakano T., Marquez V. E., DiParsia M. T., Suarez C. // Org. Mass Spectrom. — 1978. — Vol. 13. — P. 236.
12. Ушакова Р. Л., Микая А. И., Закин В. Г., Келарев В. И., Швехгеймер Г. А. // ХГС. — 1986. — № 4. — С. 539.
13. Selya A., Zerilli F., Cavalleri B., Gallo G. G. // Org. Mass Spectrom. — 1974. — Vol. 9. — P. 558.
14. Morrocchi S., Ricca A., Selya A., Zanarotti A. // Gazz. chim. ital. — Vol. 99. — P. 165.
15. Cook M. J., Forbes E. J. // Tetrahedron. — 1968. — Vol. 24. — P. 4501.
16. Meyer H., Mally J. // Monatsh. Chem. — 1912. — Bd 33. — S. 400.
17. Hart H., Fish R. W. // J. Amer. Chem. Soc. — 1961. — Vol. 83. — P. 4460.

Институт органической химии
им. Н. Д. Зелинского РАН,
Москва 117913, Россия
e-mail: lb@1september.ru

Поступило в редакцию 23.02.99