

Е. Ю. Нестерова*, А. С. Пугачова, М. В. Воевудский^а, О. В. Крищик^а,
В. И. Мусатов^б

СИНТЕЗ И ГИДРАЗИНОЛИЗ
β-(1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛ)ПИРИДИНОВ

Циклизация гидразида 2,6-диметил-5-этоксикарбонилпиридин-3-карбоновой кислоты путем ацилирования хлорангидридами ароматических и алифатических кислот с последующим кипячением в POCl₃ или при нагревании в ортомуравьином эфире приводит к соответствующим этиловым эфирам 2,6-диметил-5-(5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-карбоновой кислоты. Изучена реакция продуктов циклизации с гидразингидратом. Циклизация дигидразида 2,6-диметил-3,5-пиридин-дикарбоновой кислоты в аналогичных условиях протекает с образованием только 3,5-бис-(5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2,6-диметилпиридинов, содержащих R = 2-FC₆H₄, H.

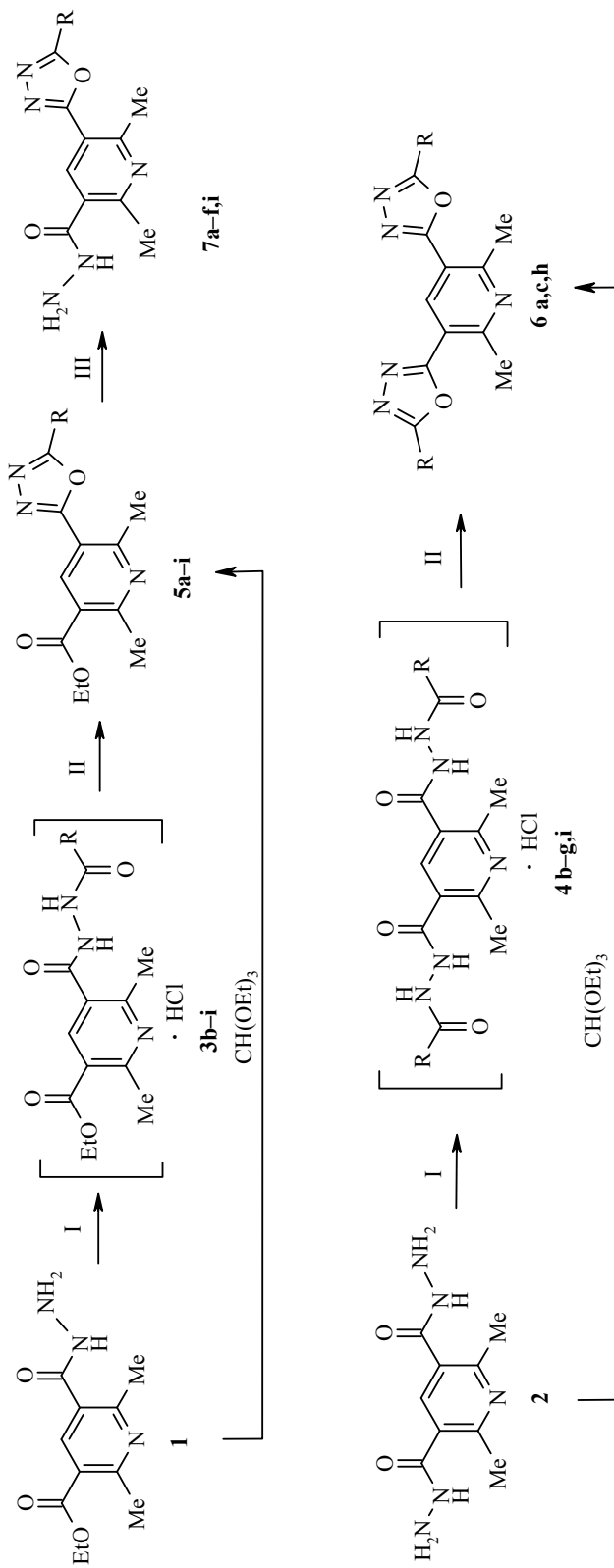
Ключевые слова: гидразид, гидразин, никотиновая кислота, 1,3,4-оксадиазол, хлорангидрид ароматической кислоты.

Производные 1,3,4-оксадиазолов нашли применение в качестве противомикробных [1, 2], противогрибковых [3, 4], антибактериальных [5] и седативных препаратов [6]. Получение 1,3,4-оксадиазолов, содержащих пиридиновый фрагмент, сопряжено с рядом трудностей, связанных с их химической нестойкостью и сложностью выделения из реакционной среды [7].

Ранее [8] нами была изучена реакционная способность гидразидов 3,5-пиридиндикарбоновой кислоты **1**, **2** в реакции ацилирования хлорангидридами ароматических кислот, которая протекает с образованием гидрохлоридов соответствующих моно- и бис-1,2-диацилгидразинов-2,6-диметилпиридина **3**, **4b–d, g**, выделенных в виде оснований.

С целью получения (1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинов **5**, **6** в этой работе мы исследовали реакцию гетероциклизации соединений **3**, **4** под действием различных дегидратирующих агентов (хлороксид фосфора, хлористый тионил, олеум, ПФК). Наиболее эффективным циклизующим агентом оказался хлороксид фосфора. Применение конц. H₂SO₄ или олеума не эффективно, поскольку при низких температурах реакция не протекает, а при нагревании наблюдается сильное осмоление реакционной смеси. Аналогичная картина отмечалась и при использовании ПФК, а также тионилхлорида.

Попытка получения (1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинов **5b–d, g, i** при кипячении оснований 1,2-диацилгидразинов **3b–d, g, i** в POCl₃ протекает с низким выходом, поскольку, из-за плохой растворимости данных соединений требуется длительное нагревание, что приводит к смолообразованию.



a R = H, **b** R = 4-*t*-BuC₆H₄, **c** R = 2-FC₆H₄, **d** R = 2-MeOC₆H₄, **e** R = 4-MeC₆H₄, **f** R = 2-ClC₆H₄, **g** R = 4-NO₂C₆H₄, **h** R = Me, **i** R = Ph;
 I. RC(O)Cl или Ac₂O (соединение **6h**), MeCN; II. 1) POCl₃; 2) основание, III. NH₂NH₂·H₂O, EtOH

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики соединений 5a–i, 6a,c,h, 7a–f,i

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
5a	C ₁₂ H ₁₃ N ₃ O ₃	<u>58.13</u>	<u>5.22</u>	<u>17.08</u>	94–95	88
		58.29	5.30	16.99		
5b	C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₃	<u>69.32</u>	<u>6.71</u>	<u>11.23</u>	148–149	68
		69.64	6.64	11.07		
5c	C ₁₈ H ₁₆ FN ₃ O ₃	<u>60.31</u>	<u>4.62</u>	<u>11.79</u>	116–117	77
		60.43	4.51	11.74		
5d	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>64.47</u>	<u>5.34</u>	<u>11.69</u>	133–135	64
		64.58	5.42	11.89		
5e	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₃	<u>67.73</u>	<u>5.52</u>	<u>12.38</u>	153–155	72
		67.64	5.68	12.45		
5f	C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	<u>60.32</u>	<u>4.56</u>	<u>11.57</u>	108–109	78
		60.43	4.51	11.74		
5g	C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₅	<u>57.74</u>	<u>4.11</u>	<u>14.57</u>	168–170	25
		58.70	4.35	15.22		
5h	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₃	<u>59.85</u>	<u>5.81</u>	<u>15.57</u>	96–97	58
		59.77	5.74	16.09		
5i	C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>65.72</u>	<u>5.08</u>	<u>12.78</u>	137–138	60
		66.87	5.26	13.00		
6a	C ₁₁ H ₉ N ₅ O ₂	<u>54.28</u>	<u>3.40</u>	<u>28.61</u>	168–169	90
		54.32	3.73	28.79		
6c	C ₂₁ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₂	<u>61.11</u>	<u>3.63</u>	<u>17.36</u>	165–166	45
		61.92	3.69	17.20		
6h	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂	<u>56.83</u>	<u>4.83</u>	<u>25.55</u>	169–171	67
		57.53	4.80	25.83		
7a	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₂	<u>51.42</u>	<u>4.68</u>	<u>29.75</u>	228–230	98
		51.50	4.75	30.03		
7b	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂	<u>65.56</u>	<u>6.42</u>	<u>19.08</u>	210–212	88
		65.74	6.34	19.16		
7c	C ₁₆ H ₁₄ FN ₅ O ₂	<u>55.93</u>	<u>4.12</u>	<u>20.34</u>	255–257	93
		55.90	4.10	20.37		
7d	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₃	<u>60.28</u>	<u>5.22</u>	<u>20.47</u>	242–243	96
		60.17	5.05	20.64		
7e	C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂	<u>63.24</u>	<u>5.36</u>	<u>21.59</u>	304–306	93
		63.15	5.30	21.66		
7f	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₅ O ₂	<u>55.78</u>	<u>4.18</u>	<u>20.45</u>	246–247	92
		55.90	4.10	20.37		
7i	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₂	<u>62.09</u>	<u>4.92</u>	<u>20.45</u>	250–251	89
		62.13	4.89	20.64		

Использование в этой реакции гидрохлоридов 1,2-диацилгидразинов **3b–d,g,i** улучшает их растворимость и позволяет получить соответствующие (1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридины с выходами 20–35%. Как оказалось, наиболее простым и эффективным методом циклизации является проведение всего процесса *in one pot*, начиная с ацилирования гидразидов **1** хлорангидридами кислот с последующим удалением растворителя в вакууме и кратковременным нагреванием в хлороксиде фосфора полученных без выделения гидрохлоридов 1,2-диацилгидразинов **3b–i**. Таким путём нам удалось увеличить выход соединений **5b–i** (табл. 1) до 60–88%, а также значительно уменьшить продолжительность реакции. Однако при использовании дигидразида **2** в данном процессе только применение хлорангидрида 2-фторбензойной кислоты позволяет выделить с удовлетворительным выходом соответствующий 3,5-бис-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-пиридин **6c**. Циклизация образующихся *in situ* гидрохлоридов бис-1,2-диацилгидразинов **4b,d–g,i** в соответствующие 1,3,4-оксадиазолы не происходит из-за низкой растворимости этих солей, длительное нагревание которых в POCl₃ приводит к осмолению реакционной массы.

Нейтрализация реакционной смеси гидрокарбонатом натрия в процессе выделения полученных соединений **5b–i** оказалась неприемлемой в случае (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридина **5h**, который в этих условиях гидролизует до исходного моногидразида **1**. Поэтому, для данного соединения нейтрализацию проводили при 5–7 °С с использованием 10% раствора аммиака.

Использование в качестве ацилирующего агента дигидразида уксусного ангидрида **2** с последующим непродолжительным кипячением в хлороксиде фосфора без выделения продукта ацилирования приводит к образованию соответствующего бис-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-пиридина **6h** с выходом ~70%. Это, вероятно, связано как с хорошей растворимостью продукта ацилирования в POCl₃, так и с электронодонорным характером алкильного радикала.

В работе [9] по исследованию механизма гетероциклизации 1,2-диацилгидразинов было показано, что необходимым условием образования 1,3,4-оксадиазолов является наличие различных по нуклеофильности карбонильных атомов кислорода в 1,2-диацилгидразинном фрагменте. Солевая форма пиридинового кольца в гидрохлоридах 1,2-диацилгидразинов **3, 4**, по-видимому, приводит к понижению основности кислорода β-карбонильного фрагмента, поэтому протеканию циклизации способствуют электронодонорные заместители в ацильном компоненте. В случае, если ацильная группа обладает электроноакцепторными свойствами, основность обоих атомов кислорода карбонильных групп понижена, что затрудняет стадию протонирования и дальнейшую циклизацию. Так, гетероциклизация гидрохлорида этилового эфира 5-[(4-нитробензоил)-гидразинокарбонил]пиридин-3-карбоновой кислоты (**3g**) протекает с низким выходом (~25%), а попытка использования трифторуксусного ангидрида, аналогично уксусному, при синтезе соответствующего бис-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридина **6** оказалась неудачной.

Известно [10], что 2,5-незамещённые 1,3,4-оксадиазолы могут быть получены из гидразидов карбоновых кислот нагреванием в избытке этилортоформиата. Проведение данной реакции с моно- и дигидразидами

пиридина **1**, **2** при длительном нагревании их в 20-кратном избытке этилортоформиата показало, что ожидаемые моно- и бис-1,3,4-оксадиазолы **5a**, **6a** образуются с хорошими выходами (78–85%).

Гидраинолиз полученных 1,3,4-оксадиазолов **5a–i** может протекать как по сложноэфирной группе, так и при рециклизации 1,3,4-оксадиазольного кольца в 1,2,4-триазольное. Это, в первую очередь, касается монозамещённых 1,3,4-оксадиазолов, которые также легко гидролизуются [10], в то время как рециклизацию 2,5-диарилзамещённых 1,3,4-оксадиазолов обычно провести не удастся [11, 12]. Мы показали, что гидраинолиз с раскрытием 1,3,4-оксадиазольного кольца протекает при кипячении (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридина **5h** в спиртовом растворе избытка гидразингидрата с образованием дигидразида **2**. При непродолжительном нагревании соединений **5a–f,i** в спиртовых растворах 85% гидразингидрата образуются с высоким выходом гидразиды **7a–f,i**, продолжительное нагревание которых в спиртовых (этанол, 2-пропанол, бутанол) и водных растворах гидразингидрата не приводит к продуктам раскрытия или рециклизации 1,3,4-оксадиазольного кольца, что, возможно, связано с их низкой растворимостью в реакционной смеси.

В ИК спектрах синтезированных (1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинов **5b–i** (табл. 2) присутствуют интенсивные полосы валентных колебаний связи C=N в области 1610–1620 см⁻¹, что соответствует данным работы [4]. Полоса валентных колебаний сложноэфирной группы (табл. 2) претерпевает высокочастотный сдвиг по сравнению с исходными диацилгидразинами

Т а б л и ц а 2

ИК спектр соединений **5a–i**, **7a–f,i**

Соединение	ν , см ⁻¹
5a	3140, 3000, 2935, 1720, 1590, 1560, 1535, 1450, 1320, 1280, 1100, 1090
5b	3080, 2980, 2890, 1720, 1620, 1550, 1505, 1460, 1420, 1380, 1290, 1250, 1240, 1210, 1160, 1110
5c	3000, 2945, 1740, 1610, 1550, 1505, 1480, 1450, 1405, 1380, 1290, 1240, 1175, 1110
5d	3000, 2960, 1740, 1610, 1550, 1485, 1440, 1300, 1290, 1240, 1190, 1100
5e	2990, 2940, 2870, 1735, 1620, 1595, 1570, 1510, 1465, 1380, 1290, 1270, 1240, 1225, 1195, 1180, 1110
5f	3000, 2950, 1740, 1610, 1555, 1465, 1405, 1380, 1295, 1275, 1240, 1170, 1110
5g	3000, 2950, 1735, 1610, 1553, 1475, 1380, 1295, 1275, 1240, 1175, 1110
5h	3000, 2960, 1730, 1610, 1540, 1495, 1460, 1375, 1290, 1240, 1190, 1100
5i	2990, 1740, 1610, 1572, 1510, 1465, 1380, 1290, 1270, 1245, 1190, 1110
7a	3320, 3250, 3030, 2870, 1670, 1595, 1450, 1385, 1315, 1195, 1150, 1070
7b	3310, 3190, 2980, 2890, 1650, 1550, 1510, 1460, 1380, 1330, 1280, 1260, 1120, 1090
7c	3290, 3180, 3080, 1650, 1550, 1500, 1480, 1330, 1375, 1275, 1240, 1180, 1170, 1120
7d	3310, 3220, 3100, 3000, 1640, 1620, 1550, 1510, 1470, 1330, 1290, 1270, 1180
7e	3285, 3180, 3075, 3010, 2940, 2870, 1645, 1560, 1510, 1465, 1370, 1335, 1275, 1250, 1225, 1190, 1175, 1115
7f	3285, 3180, 1650, 1615, 1560, 1485, 1465, 1440, 1330, 1295, 1270, 1250, 1170, 1110
7i	3288, 3170, 1640, 1625, 1567, 1485, 1465, 1440, 1330, 1295, 1270, 1250, 1170, 1110

Спектр ЯМР ^1H синтезированных соединений 5a–i, 6a, c, h, 7a–f, i

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д. (J , Гц)*							
	OCH_2CH_3 (3H, т)	CH_3 (3H, с)	NH_2 (2H, с)	OCH_2CH_3 (2H, к)	4-Н Ру (1H, с)	NH (1H, с)	R	
5a	1.43 ($^3J=6.1$)	2.90, 2.99		4.43 ($^3J=6.1$)	8.75		8.57 (1H, с, CH)	
5b	1.39 ($^3J=6.5$)	2.80, 2.93		4.40 ($^3J=6.5$)	8.68		1.35 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 7.62, 8.02 (4H, AA'BB'-система, $^3J=7.2$, C_6H_4)	
5c	1.45 ($^3J=7.8$)	2.84, 2.98		4.40 ($^3J=7.8$)	8.72		7.35–7.44 (2H, м, H-5,6); 7.67 (1H, м, H-4); 8.11–8.17 (1H, м, H-3)	
5d	1.43 ($^3J=6.2$)	2.83, 2.94		4.38 ($^3J=6.2$)	8.73		4.00 (3H, с, CH_3O); 7.09–7.20 (2H, м, H-3,4); 7.56 (1H, т. д., $^3J=8.1$, $^4J=2.2$, H-5), 7.99 (1H, д. д., $^3J=8.1$, $^4J=2.2$, H-6)	
5e	1.43 ($^3J=6.5$)	2.46, 2.95		4.40 ($^3J=6.5$)	8.67		2.81 (3H, с, CH_3); 7.36, 7.99 (4H, AA'BB'-система, $^3J=8.1$, C_6H_4)	
5f	1.42 ($^3J=7.6$)	2.81, 2.96		4.39 ($^3J=7.6$)	8.72		7.50–7.64 (3H, м, H-4,5,6); 8.13 (1H, д., $^3J=8.9$, H-3)	
5g	1.43 ($^3J=7.2$)	2.81, 2.95		4.40 ($^3J=7.2$)	8.75		8.39, 8.46 (4H, AA'BB'-система, $^3J=8.3$, C_6H_4)	
5h	1.43 ($^3J=6.0$)	2.73, 2.81		4.31 ($^3J=6.0$)	8.51		2.59 (3H, с, CH_3)	
5i	1.43 ($^3J=6.5$)	2.83, 2.97		4.41 ($^3J=6.5$)	8.71		7.54–7.63 (3H, м, C_6H_5); 8.10–8.16 (2H, м, C_6H_5)	
6a		2.91 (6H)			8.69		9.40 (2H, с, CH)	

6c	3.03 (6H)		8.92		7.37–7.44 (4H, м, H-5,6, H'-5,6); 7.62–7.67 (2H, м, H-4, H'-4); 8.19, 8.21 (2H, два д., ³ J = 9.0, H-3, H'-3)
6h	2.85 (6H)		8.62		2.60 (6H, с, 2CH ₃)
7a	2.51	–**	7.66	9.41	8.60 (1H, с, CH)
7b	2.50, 2.67	–**	7.93	10.35	1.34 (9H, с, C(CH ₃) ₃); 7.50, 7.88 (4H, AA'BB'-система, ³ J = 6.3, C ₆ H ₄)
7c	2.67 2.93	4.34	8.32	9.64	7.32–7.48 (2H, м, H-5,6), 7.62–7.71 (1H, м, H-4); 8.16–8.23 (1H, м, H-3)
7d	2.57, 2.76	4.51	8.21	9.64	3.94 (3H, с, OCH ₃); 7.15, 7.63 (2H, два т. д., ³ J = 8.8, ⁴ J = 2.0, H-4,5); 7.29, 7.95 (2H, два д. д., ³ J = 8.8, ⁴ J = 2.0, H-3,6)
7e	2.50, 2.95	–**	8.33	9.60	2.68 (3H, с, CH ₃); 7.37, 8.04 (4H, AA'BB'-система, ³ J = 7.8, C ₆ H ₄)
7f	2.58, 2.87	4.56	8.24	9.64	7.54–7.75 (3H, м, H-4,5,6); 8.14 (1H, д. д., ³ J = 8.0, ⁴ J = 2.4, H-3)
7i	2.56, 2.77	4.50	8.18	9.89	7.40–7.52 (5H, м, C ₆ H ₅)

* Спектры ЯМР ¹H снимали в ДМСО-d₆ (соединения **5a–g,i** и **7a–i**) и CDCl₃ (соединения **5h** и **6a,c,h**).

** Сигнал не проявляется.

(из области 1710–1720 для соединений **3c,d,g,i** [8] в область 1735–1740 cm^{-1} для соответствующих оксадиазолов **5c,d,g,i**), что может свидетельствовать о более сильном электроноакцепторном влиянии 1,3,4-оксадиазольного фрагмента. Исключение составляют соединения **3b** и **5b**, содержащие 4-*трет*-бутилфенильный заместитель.

В ИК спектрах продуктов гидразинолиза **7a–f,i** фрагмент NH-NH_2 представлен в виде двух полос разной интенсивности в области 3320–3100 cm^{-1} , что согласуется с данными [13] и свидетельствует о валентных колебаниях фрагмента в целом. Интенсивная полоса "амид I", связанная с $\nu_{\text{C=O}}$ гидразидной группы, проявляется в области 1640–1650 cm^{-1} . Присутствие незамещённого оксадиазольного фрагмента в структуре соединения **7a** приводит к высокочастотному сдвигу данной полосы до 1670 cm^{-1} (табл. 2).

Наиболее содержательную информацию об электронном влиянии заместителей на пиридиновое ядро можно получить, на наш взгляд, из анализа положения сигнала γ -протона пиридинового кольца в спектрах ЯМР ^1H . Сравнительный анализ спектров ЯМР ^1H показывает, что при переходе от 1,2-диацилгидразинов **3b–d,g,i** [8] к соответствующим (1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинам **5b–d,g,i** (табл. 3) сигнал пиридинового протона претерпевает слабopольный сдвиг из области 7.9–8.2 в область 8.7–8.8 м. д., а введение второго оксадиазольного кольца, в случае соединения **6c**, содержащего 2-фторфенильный заместитель, приводит к сдвигу сигнала γ -протона ещё на ~ 0.2 м. д. в слабое поле. В результате сравнительного анализа спектров (1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинов **5a–i** со спектрами продуктов их гидразинолиза **7a–f,i** отмечается сдвиг сигнала γ -протона на 0.3–1.1 м. д. в сильное поле, что обусловлено электронодонорным характером гидразидного фрагмента по сравнению со сложноэфирной группой. Причём максимальный сдвиг γ -протона наблюдается в случае (1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридинов **5a** и **7a**, содержащих 1,3,4-оксадиазольный фрагмент, незамещённый в положении 5.

Таким образом, гидразинолиз сложноэфирной группы в соединениях **5a–i** оказывается предпочтительнее, если в положении 5 1,3,4-оксадиазольного кольца находится ароильный фрагмент или отсутствует заместитель, тогда как присутствие метильной группы приводит к раскрытию 1,3,4-оксадиазольного кольца и протеканию реакции перегидразинолиза.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на приборе Specord IR-75 в таблетках KBr, спектры ЯМР ^1H – на спектрометре Varian 300VXR (300 МГц), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, в системе бензол–этилацетат–метанол, 10:7:1; проявление парами иода. Ацетонитрил очищали и сушили кипячением над P_2O_5 с последующей перегонкой над поташом.

Этиловые эфиры 2,6-диметил-5-(5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-карбоновых кислот 5b–i и **2,6-диметил-3,5-бис[5-(2-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]пиридин (6c)** (общая методика). К раствору 1 ммоль соответствующего гидразида **1** или **2** в 25 мл сухого ацетонитрила прибавляют по 1 ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты на каждую гидразидную группу и кипятят 1 ч. После удаления растворителя в вакууме остаток растворяют при нагревании в 30 мл свежеперегнанной POCl_3 до образования прозрачного

раствора. Затем хлороксид фосфора удаляют отгонкой в вакууме, твёрдый или маслообразный остаток растворяют в минимальном количестве метанола и нейтрализуют при охлаждении льдом насыщенным раствором гидрокарбоната натрия до слабо-щелочной реакции (рН 8–9). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают несколько раз водой, перекристаллизовывают из 2-пропанола или октана.

Этиловый эфир 2,6-диметил-5-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)никотиновой кислоты (5h) выделяют путём смешения маслообразного остатка после удаления POCl_3 с измельчённым льдом и нейтрализацией 10% раствором аммиака до слабощелочной реакции. Продукт реакции экстрагируют хлороформом, хлороформные вытяжки сушат MgSO_4 . После удаления растворителя остаток кристаллизуют из октана.

2,6-Диметил-3,5-бис(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин (6h). К раствору 0.22 г (1 ммоль) дигидразида **2** в 10 мл сухого ацетонитрила добавляют 0.2 г (2 ммоль) уксусного ангидрида и кипятят 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме, к остатку добавляют 15 мл POCl_3 и кипятят 30 мин. Затем хлороксид фосфора отгоняют в вакууме, смолообразный остаток растворяют в минимальном количестве этанола и полученный раствор выливают в насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Выпавший осадок перекристаллизовывают из смеси этанол–вода.

Этиловый эфир 2,6-диметил-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-карбонной кислоты (5a). Раствор 1.00 г (4 ммоль) гидразида **1** в 10 мл этилортоформиата кипятят 18 ч, охлаждают в ледяной бане, выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из минимального количества этанола.

2,6-Диметил-3,5-бис(1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин (6a). Раствор 1.00 г (5 ммоль) дигидразида **2** в 15 мл этилортоформиата кипятят 24 ч, охлаждают и выдерживают в холодильнике 1–2 сут, выпавшие бесцветные кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола.

Гидразиды 2,6-диметил-5-(5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридин-3-карбонной кислоты 7a–f,i (общая методика). К раствору 1 ммоль соответствующего 5-(5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)пиридина **5a–f,i** в минимальном количестве этанола прибавляют 10 ммоль 85% гидразингидрата. Раствор кипятят 2–3 ч. По окончании реакции (контроль ТСХ) горячую реакционную массу отфильтровывают и охлаждают. Полученные гидразиды пиридин-3-карбонной кислоты **7a–f,i** перекристаллизовывают из ДМФА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. B. Talawr, S. R. Dejai, Y. S. Sommanavar, S. C. Marihal Bennur, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 215 (1996).
2. V. R. Shah, M. Vadodaria, A. R. Parikh, *Indian J. Chem.*, **36**, 101 (1997).
3. B. S. Holla, K. N. Poojary, B. Kalluraya, P. V. Gowda, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 273 (1996).
4. B. N. Goswami, J. C. S. Katakya, J. N. Baruah, S. C. Nath, *J. Heterocycl. Chem.*, **21**, 205 (1984).
5. S. S. Shafi, T. R. Radhakrishnan, *Indian J. Heterocycl. Chem.*, **5**, 133 (1995).
6. F. A. Omar, N. M. Mahfouz, M. A. Rahman, *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 819 (1996).
7. А. П. Греков, *Органическая химия гидразина*, Киев, 1966.
8. Е. Ю. Нестерова, М. В. Воевудский, А. В. Самуха, Р. В. Зубатюк, О. В. Шишкин, *XTC*, 1834 (2005). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **41**, 1511 (2005)].
9. О. П. Швайка, *ДАН УССР*, **3**, 1028 (1968).

10. А. П. Греков, О. П. Швайка, Л. М. Егупова, *ЖОХ*, **29**, 2027 (1959).
11. О. П. Швайка, В. И. Фоменко, *ДАН*, **200**, 134 (1971).
12. О. П. Швайка, В. Н. Артемов, *Успехи химии*, **41**, 1789 (1972).
13. Е. В. Титов, А. П. Греков, В. И. Рыбаченко, В. В. Шевченко, *Теор. и эксперим. химия*, **4**, 742 (1968).

*Днепропетровский национальный
университет им. О. Гончара,
Днепропетровск 49010, Украина
e-mail: kafedra_vms@mail.ru
e-mail: anni83@bk.ru*

Поступило 27.01.2010

^a*Украинский государственный
химико-технологический университет,
Днепропетровск 49005, Украина
e-mail: voevudsky@ukr.net
e-mail: peterkp@mail.ru*

^b*Государственное научное учреждение
Научно-технический комплекс
"Институт монокристаллов" НАН Украины,
Харьков 61001, Украина
e-mail: musatov@isc.kharkov.com*
