

Д. Зицане, З. Тетере, И. Равиня, М. Петрова

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА
НА ОСНОВЕ МОНОГИДРАЗИДОВ
2-АРИЛ-4-МЕТИЛ-4-ЦИКЛОГЕКСЕН-1,1-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

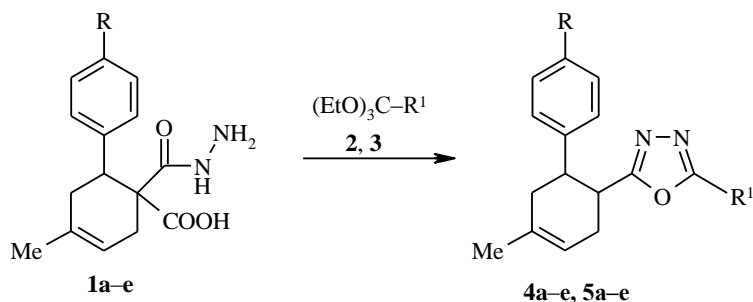
При взаимодействии моногидразидов 2-арил-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбонových кислот с триэтиловыми эфирами ортомуравьиной и ортоуксусной кислот синтезированы соответствующие производные 1,3,4-оксадиазола.

Ключевые слова: 2-(2-арил-4-метилциклогексен-4-ил)-[1,3,4]оксадиазолы, 1,3,4-оксадиазолы, моногидразиды 2-арил-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбонových кислот, триэтиловый эфир ортомуравьиной кислоты, триэтиловый эфир ортоуксусной кислоты.

Некоторые из производных 1,3,4-оксадиазолов обладают противовоспалительной, анальгетической, антивирусной и антибактериальной активностью [1–3]. Эти соединения также используют в производстве красителей [4], термостойких полимерных материалов [5] и сцинтилляционной технике [6].

Сведения о методах синтеза соединений, содержащих цикл 1,3,4-оксадиазола, и исходных веществ для их получения в литературе весьма ограничены [7], поэтому в данной работе мы более подробно изучили возможность синтеза производных 1,3,4-оксадиазола из синтезированных нами ранее [8] моногидразидов 2-арил-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбонových кислот **1a–e**.

Одним из методов получения 1,3,4-оксадиазолов является взаимодействие гидразидов карбоновых кислот с избытком триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты (**2**) [9, 10]. В работе [11] описано получение 2-арилзамещенных 1,3,4-оксадиазолов кипячением в течение 15–20 ч соответствующих гидразидов с эфиром **2**.



1, 4, 5 a R = H; **b** R = F; **c** R = Cl; **d** R = Br; **e** R = NO₂; **2, 4** R¹ = H; **3, 5** R¹ = Me

Характеристики соединений 4а–е и 5а–е

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	Hal		
4a	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O	75.04	6.90	11.73		93–95	66
		74.97	6.71	11.66			
4b	C ₁₅ H ₁₅ FN ₂ O	69.61	5.93	10.72		95–97	73
		69.75	5.85	10.85			
4c	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O	65.69	5.61	10.31	13.01	92–94	74
		65.57	5.50	10.20	12.90		
4d	C ₁₅ H ₁₅ BrN ₂ O	56.62	4.61	8.65	25.16	69–72	67
		56.44	4.74	8.78	25.03		
4e	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₃	63.38	4.27	14.68		97–99	64
		63.15	5.30	14.73			
5a	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O	75.48	7.20	10.97		61–62	70
		75.56	7.13	11.01			
5b	C ₁₆ H ₁₇ FN ₂ O	70.42	6.38	10.34		44–46	53
		70.57	6.29	10.29			
5c	C ₁₆ H ₁₇ ClN ₂ O	66.69	6.01	9.80	12.36	94–95	60
		66.55	5.93	9.70	12.28		
5d	C ₁₆ H ₁₇ BrN ₂ O	57.58	5.06	8.48	24.02	71–73	56
		57.67	5.14	8.41	23.98		
5e	C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₃	64.31	5.81	9.28		107–109	52
		64.20	5.72	9.36			

Мы показали, что моногидриды арилзамещенных циклогексендикарбоновых кислот **1a–e** с ортомуравьиным эфиром **2** реагируют гораздо быстрее. Соответствующие 1,3,4-оксадиазолы **4a–e** были выделены из реакционного раствора после 3 ч кипячения реагирующих компонентов.

Спектры ЯМР ¹H соединений 4а–е и 5а–е

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)
4a	1.73 (3H, c, CH ₃); 2.45 (4H, м, 2CH ₂); 3.51 (2H, м, 2CH); 5.48 (1H, м, =CH); 6.78–7.24 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.18 (1H, c, N=CH)
4b	1.74 (3H, c, CH ₃); 2.42 (4H, м, 2CH ₂); 3.45 (2H, м, 2CH); 5.43 (1H, м, =CH); 6.73 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.05 (1H, c, N=CH)
4c	1.75 (3H, c, CH ₃); 2.42 (4H, м, 2CH ₂); 3.53 (2H, м, 2CH); 5.55 (1H, м, =CH); 6.93 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄); 7.22 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄); 8.26 (1H, c, N=CH)
4d	1.74 (3H, c, CH ₃); 2.42 (4H, м, 2CH ₂); 3.43 (2H, м, 2CH); 5.37 (1H, м, =CH); 6.67 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄); 7.26 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄); 8.05 (1H, c, N=CH)
4e	1.77 (3H, c, CH ₃); 2.48 (4H, м, 2CH ₂); 3.57 (2H, м, 2CH); 5.61 (1H, м, =CH); 7.22 (2H, м, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 8.01 (2H, м, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 8.26 (1H, c, N=CH)
5a	1.71 (3H, c, CH ₃); 2.29 (3H, c, CH ₃); 2.44 (4H, м, 2CH ₂); 3.42 (2H, м, 2CH); 5.48 (1H, м, =CH); 6.89–7.29 (5H, м, C ₆ H ₅)
5b	1.68 (3H, c, CH ₃); 2.33 (3H, c, CH ₃); 2.38 (4H, м, 2CH ₂); 3.42 (2H, м, 2CH); 5.49 (1H, м, =CH); 6.91 (4H, м, C ₆ H ₄)
5c	1.71 (3H, c, CH ₃); 2.32 (4H, м, 2CH ₂); 2.36 (3H, c, CH ₃); 3.44 (2H, м, 2CH); 5.48 (1H, м, =CH); 6.91 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄); 7.11 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄)
5d	1.73 (3H, c, CH ₃); 2.33 (3H, c, CH ₃); 2.38 (4H, м, 2CH ₂); 3.42 (2H, м, 2CH); 5.49 (1H, м, =CH); 6.84 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄); 7.29 (2H, м, ³ J = 8, C ₆ H ₄)
5e	1.75 (3H, c, CH ₃); 2.31 (3H, c, CH ₃); 2.48 (4H, м, 2CH ₂); 3.31 (2H, м, 2CH); 5.55 (1H, м, =CH); 7.20 (2H, м, ³ J = 9, C ₆ H ₄); 8.10 (2H, м, ³ J = 9, C ₆ H ₄)

В аналогичных условиях реакции мы получили также производные 5-метилзамещенного 1,3,4-оксадиазола **5a–e**, образование которых протекает еще быстрее после 1 ч кипячения исходных гидразидов **1a–e** и триэтилового эфира ортоуксусной кислоты (**3**).

Синтезированные 2-гексенилпроизводные 1,3,4-оксадиазола представляют собой бесцветные, кристаллические вещества со сравнительно низкими температурами плавления.

Строение и состав полученных соединений подтверждены данными спектров ЯМР ^1H и элементным анализом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получали на спектрометре Bruker WH 90/Ds (90 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.055). Индивидуальность полученных соединений проверяли методом ТСХ на пластинках Silufol в системе растворителей этилацетат–бензол (1 : 2) для **4a,e** и **5a**, хлороформ–метанол (9 : 1) для **4c,d** и **5d,e** и хлороформ–метанол–ледяная уксусная кислота (95 : 5 : 3) для **4b** и **5b,c**.

Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1 и 2.

2-[2-(4-R-Фенил)-4-метил-4-циклогексенил-1]-[1,3,4]оксадиазолы 4a–e. Кипятят 1 ммоль гидразидов **1a–e** с 2 мл триэтилового эфира ортомуравьиной кислоты **2** в течение 3 ч. Избыток эфира **2** отгоняют, остаток охлаждают и растирают с гексаном (**4a–d**) или метанолом (**4e**). Фильтруют и перекристаллизовывают из смеси метанол–вода, 1 : 1 (**4a,c,e**), или этанол–вода, 1 : 1 (**4b,d**).

2-[2-(4-R-Фенил)-4-метил-4-циклогексенил-1]-5-метил[1,3,4]оксадиазолы (5a–e). Кипятят 1 ммоль гидразидов **1a–e** с 2 мл триэтилового эфира ортоуксусной кислоты **3** в течение 1 ч. Избыток эфира **3** отгоняют, остаток растирают с гексаном (**5a,c**), петролевым эфиром (**5d**) или метанолом (**5e**). Фильтруют и перекристаллизовывают из смеси метанол–вода, 1 : 1. Для выделения соединения **5b** к остатку после отгонки эфира **3** прибавляют воду и экстрагируют этилацетатом, сушат над безводным сульфатом магния, отгоняют растворитель.

Авторы благодарят фирму "БАПЕКС" за предоставление триэтилового эфира ортоуксусной кислоты.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. М. Головлева, Ю. А. Москвичев, Е. М. Алов, Д. Б. Кобылинский, В. В. Ермолаева, *ХТС*, 1201 (2001).
2. Е. П. Несынов, А. П. Греков, *Успехи химии*, **33**, 1184 (1964).
3. Н. König, W. Seifken, H. Offe, *Chem. Ber.*, **87**, 825 (1954).
4. Б. М. Красовицкий, Р. М. Мацкевич, Н. С. Докунихин, Н. А. Трубицына, *ЖОХ*, **30**, 2608 (1960).
5. J.Sauer, R.Huisgen, H.Sturm, *Tetrahedron*, **11**, 241 (1960).
6. А. П. Греков, О. П. Швайка, в кн.: *Сцинтилляторы и сцинтилляционные материалы*, Москва, 1960, 105.
7. Т. Джилкрист, *Химия гетероциклических соединений*, Мир, Москва, 1996.
8. Д. Р. Зицане, И. Т. Равиня, И. А. Рийкуре, З. Ф. Тетере, Э. Ю. Гудриниеце, У. О. Калей, *ЖОрХ*, **36**, 521 (2000).
9. С. Ainsworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 1148 (1955).
10. M. Vincent, J. Maillard, M. Benard, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1580 (1962).
11. А. П. Греков, О. П. Швайка, Л. М. Егупова, *ЖОХ*, **6**, 2027 (1959).

*Рижский технический университет,
Рига LV-1048, Латвия
e-mail: daina_zi@ktf.rtu.lv*

Поступило в редакцию 09.04.2002