

А. Рутавичюс, С. Валулене, З. Куодис

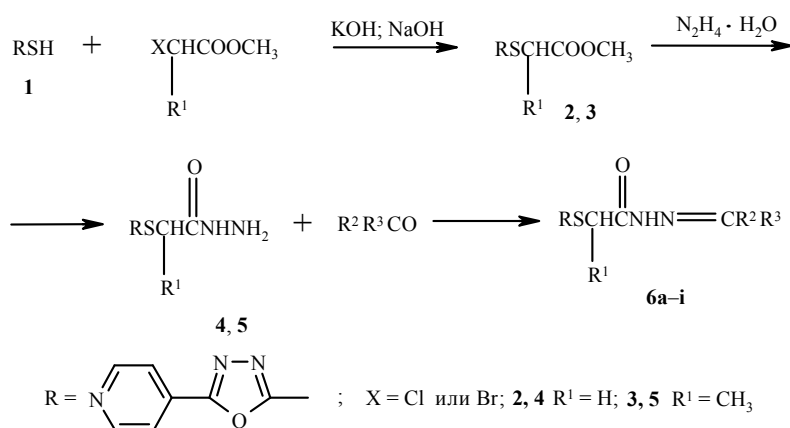
**СИНТЕЗ И СТРОЕНИЕ ГИДРАЗОНОВ,
ПОЛУЧЕННЫХ НА ОСНОВЕ ГИДРАЗИДОВ [5-(ПИРИД-4-ИЛ)-1,3,4-
ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛТИО]УКСУСНОЙ ИЛИ 2-[5-(ПИРИД-4-ИЛ)-1,3,4-
ОКСАДИАЗОЛ-2-ИЛТИО]ПРОПИОНОВОЙ КИСЛОТ**

Методом спектроскопии ЯМР ¹H показано, что гидразоны, полученные путем конденсации гидразидов [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной или 2-[5-(пирид-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]пропионовой кислот с альдегидами, кетонами и β-дикарбонильными соединениями, в растворах ДМСО существуют в виде смеси стереоизомерных форм.

Ключевые слова: гидразиды, гидразоны, Z,E-изомеры, 2-меркапто-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол.

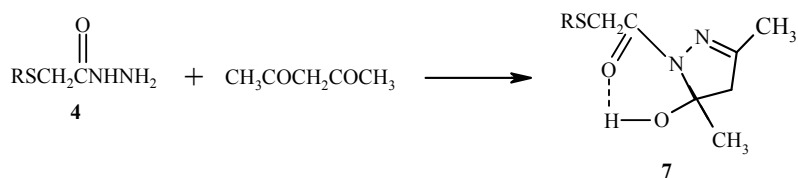
Гидразоны, полученные на основе известного гидразида изоникотиновой кислоты, а также их комплексы с металлами находят применение в качестве антибактериальных и антитуберкулезных препаратов [1], аналитических реагентов [2] и красителей [3]. Однако в литературе отсутствуют данные о гидразонах, полученных на основе 2-меркапто-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазола (**1**).

В настоящей работе предложен метод синтеза гидразидов на основе соединения **1** при помощи прямого алкилирования метиловыми эфирами монобромуксусной или 2-хлорпропионовой кислот в присутствии щелочного компонента как в среде пропанола-2, так и в воде в условиях межфазного катализа в присутствии хлористого триэтилбензиламмония (ТЭБА) с образованием соответствующих метиловых эфиров (**2**, **3**), которые далее легко конденсируются с гидразингидратом, образуя гидразиды (**4**, **5**). Последние вступают в конденсацию с альдегидами и кетонами, давая ацилгидразоны **6a–i**:



2, 4, 6a–f R¹ = H; **3, 5, 6g–i** R¹ = CH₃; **6a–c, g** R² = H; **6e, h, i** R² = CH₃;
6a R³ = 3Br–5–HOС₆H₃; **6b** R³ = 4–(CH₃)₂NC₆H₄; **6c** R³ = 4–CH₃OC₆H₄; **6d** R<sup>2+R³ = (–CH₂–)₄;
6e R<sup>2+R³ = (–CH₂–)₅; **6f** R³ = CH₂C₆H₅; **6g** R³ = 2,3–(CH₃O)₂C₆H₃; **6h** R³ = C₆H₅;
6i R³ = 3,4–(OCH₂CH₂O)₂C₆H₃</sup></sup>

Конформационная (поворотная) изомерия за счет заторможенного вращения вокруг амидной связи N–CO и геометрическая *син*-, *анти*-изомерия относительно связи N=C в некоторых гетероциклических гидразонах нами уже изучалась [4, 5]. Аналогично данным указанных работ нами установлено, что ацилгидразоны **6a–i** в растворах ДМСО существуют в виде смеси двух стереоизомеров, что следует из удвоения сигналов протонов групп CH₂CO, CHCO, =CH и NH в спектрах ЯМР ¹H, которые коалесцируют при нагревании указанных растворов до 120 °С. В согласии с данными работ [4, 5] сигналы протонов групп CH₂CO, CHCO и NH *Z*-конформера ацилгидразонов **6a–i** тоже находятся в более сильном поле, а сигнал протона группы =CH – в более слабом по сравнению с сигналами *E*-изомера. Продукты взаимодействия β-дикарбонильных соединений с гидразидами кислот могут образовывать системы с гидразонной, энгидразинной, 5-оксипиразолиновой или пиразольной формами [4, 6, 7]. Взаимодействие ацетилацетона с гидразидами (бензотиазол-2-илтио)- и (бензоксазол-2-илтио)уксусной кислот приводит к образованию пиразольной системы [4], однако при изучении спектра ЯМР ¹H продукта конденсации гидразида **4** с ацетилацетоном был обнаружен дублет протонов группы CH₂, соответствующей пиразольному кольцу, с химическим сдвигом 2.80 м. д. и синглет протона гидроксильной группы с 6.41 м. д. В ИК спектре продукта наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1639 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям связи C=O в пиразольных соединениях [8], внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) с гидроксильной группой пиразольного кольца. Более слабые полосы поглощения при 1605 и 1580 см⁻¹ можно отнести к νC=N. Узкую полосу с центром при 3490 см⁻¹ следует отнести к νOH. При отщеплении воды от оксипиразолинов в данных условиях в качестве внешнего основания, отрывающего один из протонов метиленовой группы, выступает исходный гидразид [7]. В нашем случае гидразид **4**, имеющий в своем составе электроноакцепторный 4-пиридинильный радикал, обладает меньшей основностью, что препятствует образованию пиразольного кольца, в результате чего реакция останавливается на стадии гидроксипиразолина **7**. О существовании гидроксипиразолина **7** в растворах ДМСО исключительно в *E*-стереоизомерной форме свидетельствуют синглетный сигнал протонов группы CH₂ ацильного радикала и сильное смещение сигнала (6.41 м. д.) гидроксильной группы в сторону более слабого поля. При пространственном моделировании соединения **7** видно, что только *E*-изомеру свойственна сильносопряженная ВМВС. Растворитель ДМСО, способствующий образованию межмолекулярных водородных связей, благоприятствует *Z*-изомеру, у которого способность к самоассоциации меньше. Однако, по данным спектра ЯМР ¹H (табл. 2), соединение **7** в растворе ДМСО существует только в одной *E*-изомерной форме. По-видимому, сильносопряженная ВМВС исключает возможность образования альтернативного *Z*-изомера.



Характеристики синтезированных соединений 2–8

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
2	C ₁₀ H ₉ N ₃ O ₃ S	<u>47.71</u>	<u>3.65</u>	<u>12.91</u>	124—125	74
		47.82	3.58	12.74		
3	C ₁₁ H ₁₁ N ₃ O ₃ S	<u>49.96</u>	<u>4.11</u>	<u>15.65</u>	88—90	53
		49.80	4.18	15.83		
4	C ₉ H ₉ N ₅ O ₂ S	<u>43.10</u>	<u>3.49</u>	<u>27.71</u>	193—194 <i>i</i> -PrOH—H ₂ O	64
		43.02	3.61	27.85		
5	C ₁₀ H ₁₁ N ₅ O ₂ S	<u>47.45</u>	<u>4.01</u>	<u>26.61</u>	148—149	94
		47.27	4.18	26.40		
6a	C ₁₆ H ₁₂ BrN ₅ O ₃ S	<u>44.41</u>	<u>2.88</u>	<u>16.30</u>	215—217	69
		44.25	2.79	16.12		
6b	C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O ₂ S	<u>56.44</u>	<u>4.58</u>	<u>21.72</u>	210—213	63
		56.53	4.74	21.98		
6c	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	<u>50.03</u>	<u>4.33</u>	<u>23.21</u>	180—182	76
		50.14	4.20	23.39		
6d	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S	<u>50.66</u>	<u>4.48</u>	<u>25.68</u>	168—170	90
		50.75	4.56	25.51		
6e	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	<u>52.26</u>	<u>4.81</u>	<u>24.22</u>	169—171	87
		52.17	4.95	24.34		
6f	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	<u>56.85</u>	<u>4.55</u>	<u>19.91</u>	171—172 <i>i</i> -PrOH—диоксан	50
		56.69	4.48	22.04		
6g	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	<u>55.36</u>	<u>4.51</u>	<u>16.81</u>	95—97	73
		55.20	4.63	16.93		
6h	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₂ S	<u>58.65</u>	<u>4.44</u>	<u>19.21</u>	124—125	59
		58.85	4.67	19.05		
6i	C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₄ S	<u>56.40</u>	<u>4.32</u>	<u>16.25</u>	151—152	43
		56.46	4.50	16.46		
7	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	<u>50.22</u>	<u>4.67</u>	<u>21.20</u>	152—153 <i>i</i> -PrOH	60
		50.44	4.53	21.01		
8	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	<u>51.66</u>	<u>4.75</u>	<u>20.33</u>	156—157	25
		51.87	4.92	20.16		

Изучение ЯМР ¹H и ИК спектров продукта конденсации гидразида **5** с ацетилацетоном указывает на существование полученного гидразида **8** в таутомерной энгидразинной форме. Стабильность циклической формы, а следовательно, и положение таутомерного равновесия в существенной степени определяются интенсивностью сопряжения, включающего неподеленную пару электронов аминного атома азота и кратные связи C=N и C=O [9]. Увеличение объема заместителя в N-ацильной части (в нашем случае введение метильной группы) препятствует достижению необходимого для осуществления сопряжения пространственного строения гидразонного фрагмента и смещает таутомерное равновесие в сторону открытой энгидразинной формы. Так, в спектре ЯМР ¹H пиразола **8** сигнал при 5.32 м. д. соответствует типичному сигналу винильного протона азотистых производных β-дикетонов, имеющих сопряженное энгидразиновое строение [9]. Сигнал протонов группы NHNH обнаружен в виде двух отдельных сигналов. Аналогично данным [10] сигнал протона группы NH, связанной с C=O, находится при 11.25 м. д., а сигнал протона другой группы NH – при 11.20 м. д. В ИК спектре соединения **8** наблюдается интенсивная полоса поглощения при 1757 см⁻¹, соответствующая νC=O несопряженной связи, принадлежащей

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометре Hitachi R-22 (90 МГц), внутренний стандарт ГМДС, растворитель – ДМСО- d_6 . Количественные определения проведены на основании пятикратного интегрирования сигнала метиленовых протонов CH_2CO или метинового протона CHCO . ИК спектры получены на спектрометре UR-10 для таблеток КВг.

Характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1, данные спектров ЯМР ^1H – в табл. 2.

2-Меркапто-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол (1). Смесь 10.96 г (80 ммоль) гидразида изоникотиновой кислоты, 12.8 г (80 ммоль) этилксантогената калия, 100 мл пропанола-2 и 20 мл метанола кипятят 4.5 ч, раствор упаривают, разбавляют водой, фильтруют, нейтрализуют соляной кислотой, выпавший аморфный осадок отфильтровывают и промывают водой. Получают 10 г (70 %) **1**, т. пл. 271–272 °С (описано соединение **1**, полученное из гидразида изоникотиновой кислоты и сероуглерода, с т. пл. 270 °С [12]).

Метиловый эфир [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (2). К раствору 1.24 г (31 ммоль) NaOH в 50 мл воды добавляют 5.38 г (30 ммоль) оксадиазола **1**, полученный раствор фильтруют, растворяют в нем 0.2 г ТЭБА и при перемешивании по каплям добавляют 4.59 г (2.84 мл, 30 ммоль) метилового эфира монобромуксусной кислоты, после чего смесь перемешивают 0.5 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы продукта **2** отфильтровывают и многократно промывают водой.

Метиловый эфир 2-[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]пропионовой кислоты (3). В раствор 3.3 г (56 ммоль) KOH в 25 мл пропанола-2, 20 мл метанола и 5 мл воды добавляют 8.95 г (50 ммоль) оксадиазола **1**, при перемешивании и нагревании до 55 °С по каплям добавляют 6.13 г (5.4 ммоль) метилового эфира 2-хлорпропионовой кислоты и при той же температуре перемешивают 2.5 ч. Раствор упаривают, разбавляют водой, кристаллы эфира **3** отфильтровывают и промывают водой.

Гидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (4). В раствор 4.7 г (20 ммоль) эфира **2** в 80 мл метанола, полученный при 30 °С, при перемешивании добавляют 6 мл гидразингидрата, раствор частично упаривают, кристаллы гидразида **4** отфильтровывают, промывают пропанолом-2.

Гидразид 2-[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]пропионовой кислоты (5) получают из 6.65 г (25 ммоль) эфира **3**, растворенного в 100 мл метанола, и 8 мл гидразингидрата по методике получения гидразида **4**.

3-Бром-5-гидроксibenзилиденгидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (6a). Смесь 1.26 г (5 ммоль) гидразида **4**, 1.05 г (5 ммоль) 3-бром-5-гидроксibenзальдегида, 40 мл диоксана и 2 мл воды перемешивают 2 ч при 85 °С, фильтруют, фильтрат частично упаривают, разбавляют гексаном, осадок гидразона **6a** отфильтровывают и промывают гексаном.

4-(Диметиламино)бензилиденгидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (6b) получают из 1.26 г (5 ммоль) гидразида **4** и 0.75 г (5 ммоль) 4-диметиламинобензальдегида по методике получения гидразона **6a**.

4-Метоксибензилиденгидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (6c) получают из 1.26 г (5 ммоль) гидразида **4** и 0.68 г (0.6 мл, 5 ммоль) 4-метоксибензальдегида по методике получения гидразона **6a**.

Циклопентилиденгидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (6d) получают из 1.26 г (5 ммоль) гидразида **4** и 0.42 г (0.44 мл, 5 ммоль) циклопентанона по методике получения гидразона **6a**.

Циклогексилиденгидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (6e) получают из 1.26 г (5 ммоль) гидразида **4** и 0.49 г (0.52 мл, 5 ммоль) циклогексанона по методике получения гидразона **6a**.

Бензилэтилиденгидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (6f) получают из 1.26 г (5 ммоль) гидразида **4** и 0.67 г (0.66 мл, 5 ммоль) фенилацетона по методике получения гидразона **6a**.

2,3-Диметоксибензилиденгидразид 2-[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]пропионовой кислоты (6g). Смесь 1.59 г (6 ммоль) гидразида **5**, 1 г (6 ммоль) 2,3-диметоксибензальдегида и 40 мл диоксана перемешивают 2 ч при 85 °С, упаривают, воскообразный продукт растирают в этиловом эфире, кристаллы гидразона **6g** отфильтровывают и промывают эфиром.

Фенилэтилиденгидразид 2-[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]пропионовой кислоты (6h). Полученный из 1.59 г (6 ммоль) гидразида **5** и 0.72 г (0.7 мл, 6 ммоль) метилфенилкетона по методике синтеза соединения **6g** воскообразный продукт растирают в воде, кристаллы гидразона **6h** отфильтровывают и промывают пропанолом-2.

3,4-Этилендиоксифенилэтилиденгидразид 2-[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-пропионовой кислоты (6i). Полученный из 1.59 г (6 ммоль) гидразида **5** и 1.07 г (6 ммоль) 3,4-этилендиоксифенилметилкетона по методике **6g** воскообразный продукт растирают в пропанол-2, кристаллы гидразона **6i** отфильтровывают и промывают пропанолом-2.

2-[(5-Гидрокси-3,5-диметилпиразолин-2-ил)-2-оксо-7-илтио]-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол (7). Раствор 1.26 г (5 ммоль) гидразида **4** в 30 мл ацетилацетона перемешивают 2 ч при 105 °С. Реакционную смесь частично упаривают, разбавляют гексаном, выпавшие кристаллы вещества **7** отфильтровывают и промывают гексаном.

N-(4-оксопентен-2-ил)гидразид 2-[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]пропионовой кислоты (8). Растворяют 1.59 г (6 ммоль) гидразида **5** в 30 мл ацетилацетона, перемешивают 2 ч при 105 °С, раствор частично упаривают, выпавший маслообразный продукт растворяют в горячем пропанол-2, выпавшие кристаллы вещества **8** отфильтровывают и промывают эфиром.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. N. K. Singh, N. Agrawal, R. C. Aggarwal, *Indian J. Chem.*, **23 (A)**, 1011 (1984).
2. N. K. Singh, N. Agrawal, R. C. Aggarwal, *Indian J. Chem.*, **24 (A)**, 617 (1985).
3. D. F. Martin, S. A. Janusonis, B. V. Martin, *J. Amer. Chem. Soc.*, **83**, 73 (1961).
4. А. Рутавичюс, С. Валюлене, З. Куодис, *XTC*, № 5, 708 (1995).
5. А. Рутавичюс, С. Валюлене, *XTC*, № 12, 1690 (1998).
6. А. Рутавичюс, С. Валюлене, З. Куодис, *XTC*, № 1, 134 (1997).
7. В. Г. Юсупов, С. И. Якимович, С. Д. Насирдинов, Н. А. Парпиев, *ЖОрХ*, **16**, 415 (1980).
8. В. П. Сергутина, К. Н. Зеленин, В. А. Хрусталеv, *ЖОрХ*, **14**, 622 (1978).
9. С. И. Якимович, И. В. Зерова, *ЖОрХ*, **23**, 1433 (1987).
10. С. И. Якимович, В. Н. Николаев, Э. Ю. Куценко, *ЖОрХ*, **19**, 2333 (1983).
11. С. И. Якимович, И. В. Зерова, В. А. Хрусталеv, В. С. Юшина, *ЖОрХ*, **10**, 1846 (1974).
12. D. J. Brown, W. V. Cowden, *Austral. J. Chem.*, **36**, 1469 (1983).

Институт химии,
Вильнюс LT-2600, Литва
e-mail: kuze@takas.lt

Поступило в редакцию 23.02.2000