

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

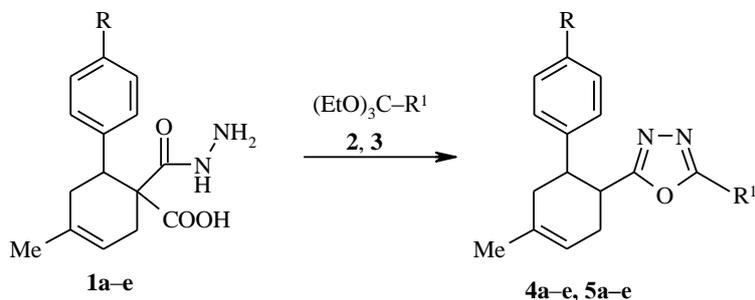
При взаимодействии моногидразидов 2-арил-4-метил-4-циклогексен-1,1-дикарбонových кислот с триэтиловыми эфирами ортомуравьиной и ортоуксусной кислот синтезированы соответствующие производные 1,3,4-оксадиазола.

**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, противовирусной 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 = NO<sub>2</sub>; **2, 4** R<sup>1</sup> = H; **3, 5** R<sup>1</sup> = Me

## Характеристики соединений 4а–е и 5а–е

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %				Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N	Hal		
4a	C <sub>15</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	75.04	6.90	11.73		93–95	66
		74.97	6.71	11.66			
4b	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> FN <sub>2</sub> O	69.61	5.93	10.72		95–97	73
		69.75	5.85	10.85			
4c	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O	65.69	5.61	10.31	13.01	92–94	74
		65.57	5.50	10.20	12.90		
4d	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O	56.62	4.61	8.65	25.16	69–72	67
		56.44	4.74	8.78	25.03		
4e	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	63.38	4.27	14.68		97–99	64
		63.15	5.30	14.73			
5a	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	75.48	7.20	10.97		61–62	70
		75.56	7.13	11.01			
5b	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> FN <sub>2</sub> O	70.42	6.38	10.34		44–46	53
		70.57	6.29	10.29			
5c	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	66.69	6.01	9.80	12.36	94–95	60
		66.55	5.93	9.70	12.28		
5d	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O	57.58	5.06	8.48	24.02	71–73	56
		57.67	5.14	8.41	23.98		
5e	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	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 <sup>1</sup>H соединений 4а–е и 5а–е

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

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  $^1\text{H}$  и элементным анализом.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получали на спектрометре Bruker WH 90/Ds (90 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ГМДС ( $\delta$  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*