

А. Рутавичюс, З. Куодис

**S₍₂₎- ИЛИ N₍₃₎-ЗАМЕЩЕННЫЕ
2-МЕРКАПТО-5-(ПИРИД-4-ИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛА**

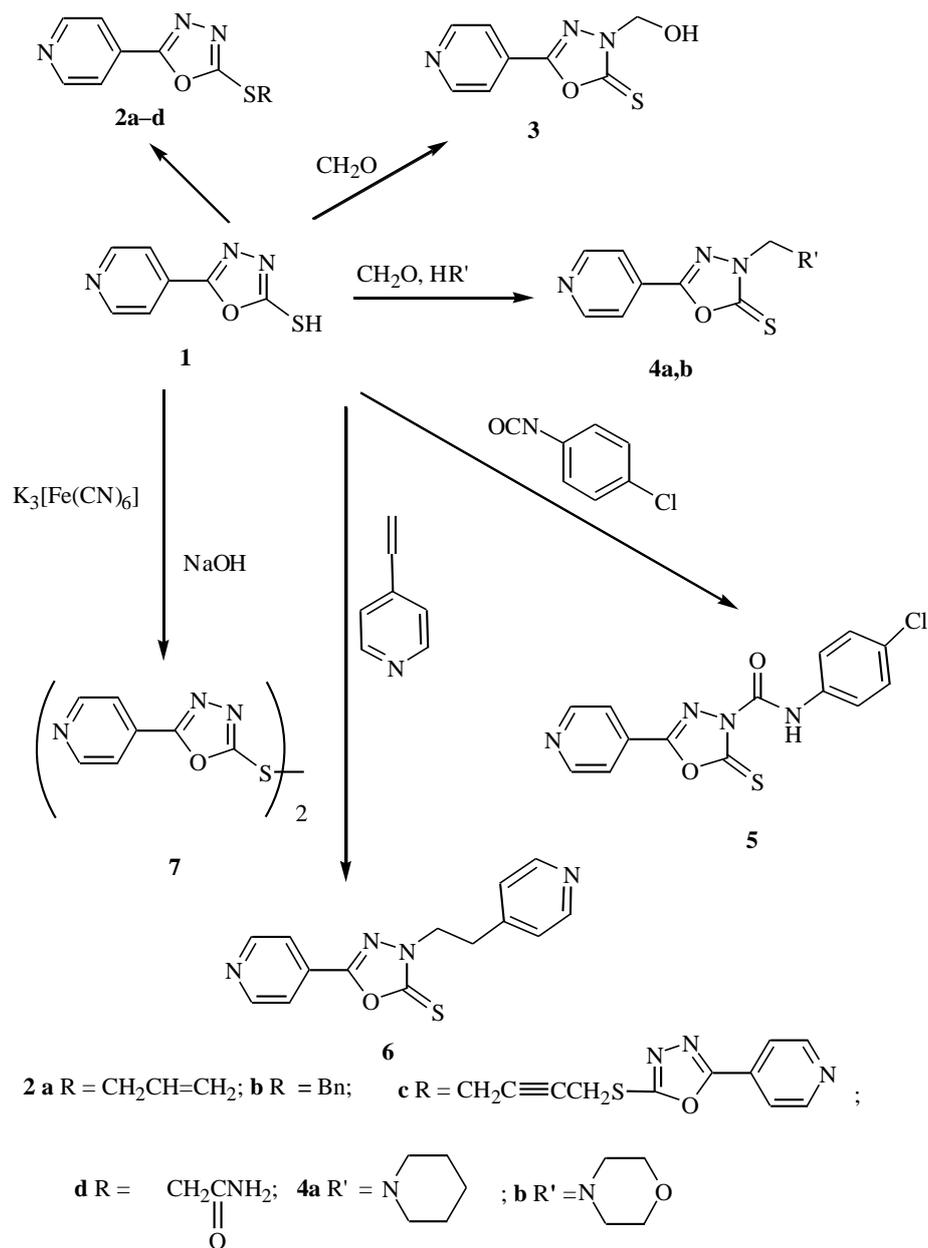
Получены и охарактеризованы новые S₍₂₎- или N₍₃₎-замещенные 2-меркапто-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазола. Направление замещения зависит от структуры исходных реагентов и условий реакций. Осуществлен синтез некоторых тиосемикарбазидов на основе гидразидов изоникотиновой кислоты.

Ключевые слова: гидразид изоникотиновой кислоты, 2-меркапто-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол, 5-(пирид-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-илэтил-амин, тиосемикарбазиды.

1,3,4-Оксадиазолы, содержащие в своем составе пиридиновый радикал, обладают антибактериальными, антитуберкулезными и транквилизирующими свойствами [1].

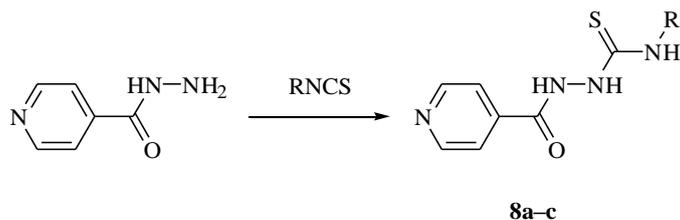
2-Меркапто-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол существует в тионной и тиольной формах, что обуславливает его способность к замещению по атомам серы или азота. Ранее нами [2] и другими авторами [3] было проведено алкилирование 1,3,4-оксадиазолин-2-тионов алкилгалогенидами в щелочной среде и при этом получены S-алкилпроизводные. Так, оксадиазол **1** в присутствии щелочи в метаноле или воде в условиях межфазного катализа при использовании в качестве катализатора хлористого триэтилбензиламмония (ТЭБА) взаимодействует с алкилгалогенидами с образованием тиоэфиров **2a–d**. Как и следовало ожидать, в ИК спектрах соединений **2a–d** отсутствуют полосы поглощения связи C=S. В ИК спектре обнаружены две полосы поглощения при 3170 и 3340 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям группы NH тиоэфира **2d**, полоса поглощения связи C=O (полоса амид I) при 1685 см⁻¹ и полоса, соответствующая деформационным колебаниям NH₂ (полоса амид II) при 1620 см⁻¹.

Для N-алкилирования соединения **1** мы выбрали несколько полярных электрофильных реагентов, которые с амбидентной системой NH–C=S взаимодействуют только по более электроотрицательному атому азота, обладающему наибольшей электронной плотностью [4]. Так, при кратковременном нагревании соединения **1** с формалином в смеси метанол–пропанол-2 образуется N-гидроксиметилированное производное **3**, в условиях реакции Манниха оксадиазола **1** с вторичными аминами – аминотетилированные производные **4a,b**. Нагревание соединения **1** с 4-хлорфенилизотиоцианатом дает бензамид **5**, что подтверждается наличием в ИК спектре интенсивной полосы валентных колебаний связи C=O при 1625 см⁻¹, полосы связи C=S (1538) и полосы валентных колебаний группы NH (3200 см⁻¹).



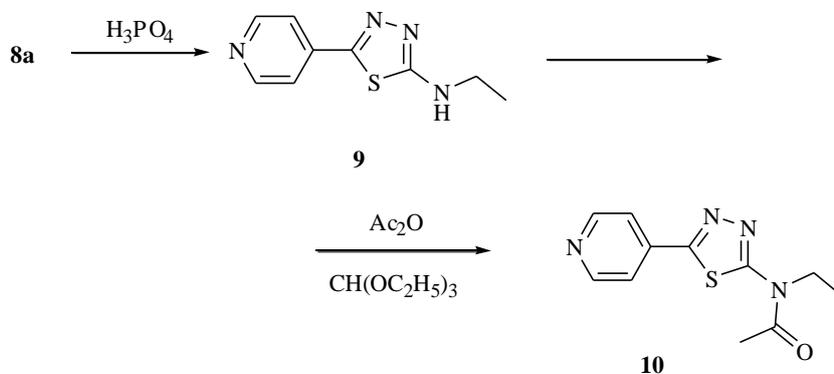
Полоса поглощения связи C=S при 1534 см^{-1} наблюдается также и в ИК спектре соединения **6**, синтезированного путем присоединения оксадиазола **1** к 4-винилпиридину в уксусной кислоте. Окисление соединения **1** при помощи гексацианоферриата калия приводит к дисульфиду **7**.

Гидразид изоникотиновой кислоты легко присоединяется к соответствующим изотиоцианатам и образует тиосемикарбазиды **8a–c** (табл. 1). В ИК спектре тиосемикарбазид **8b** наблюдаются полосы валентных колебаний связи C=O при 1674 и C=S при 1519 и 1315 см^{-1} [5]. Об образовании тиосемикарбазид **8b** свидетельствует появление в его спектре ЯМР ^1H (табл. 2) обладающих характерной мультиплетностью сигналов протонов групп: CH_2 (4.76 , д, $J = 5$ Гц), Ph (7.25 , с), NHCH_2 (8.55 , уш. т) и HN-NH (9.41 , с и 10.62 м. д., с).



8 a R = Et; **b** R = Bn; **c** R = CH₂OCH₂C≡CH

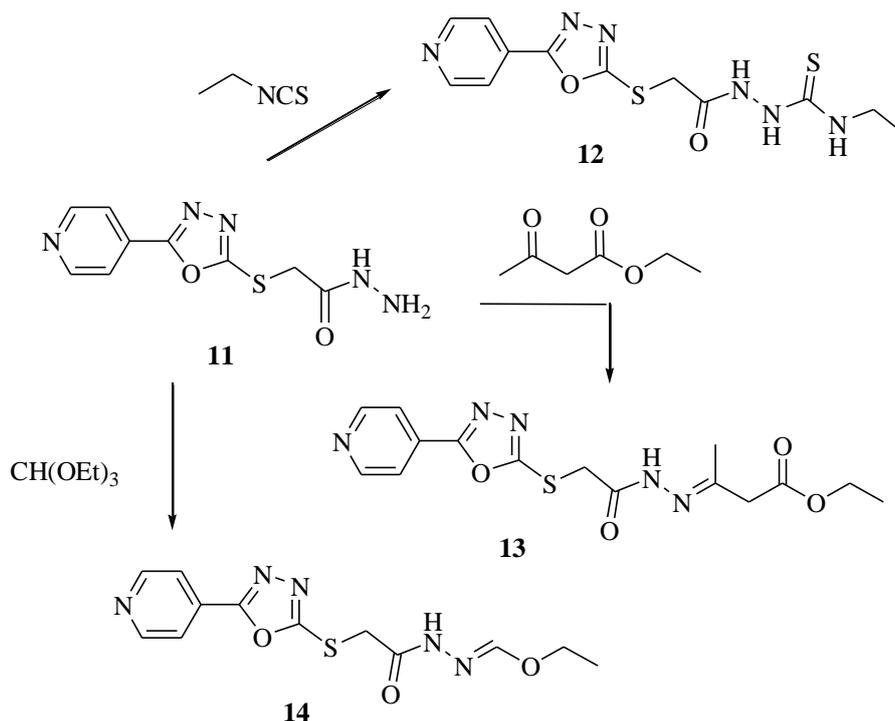
Тиосемикарбазид **8a** при нагревании в безводной фосфорной кислоте циклизуется в тиадиазол **9**, в ИК спектре которого отсутствуют полосы валентных колебаний связей C=S и C=O, а полоса поглощения при 2950 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям группы NH.



При нагревании тиадиазола **9** в смеси уксусного ангидрида и этилортоформиата группа NH ацетируется с образованием амида **10**, в спектре ЯМР ¹H (табл. 2) которого триплет при 1.22 м. д. соответствует протонам метильной группы в фрагменте C₂H₅, а синглет при 1.80 м. д. – протонам группы CH₃CO. В ИК спектре наблюдается интенсивная полоса валентных колебаний связи C=O при 1670 см⁻¹.

Взаимодействие гидразида [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]-уксусной кислоты (**11**) с этилизотиоцианатом приводит к тиосемикарбазиду **12**.

Ранее мы отмечали [2], что конденсация гидразида **11** с ацетилацетоном ведет к образованию пиразольной системы. Однако при нагревании гидразида **11** с другим дикарбонильным соединением – этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты – получили линейное гидразоновое производное **13**. Аналогичная кетогидразоновая структура, существующая и в таутомерной энгидразиновой форме, была обнаружена и при получении бензоилгидразонов из эфиров 2,4-диоксобутановых кислот [6]. Аналогично данным работы [6], в ИК спектре гидразона **13** наблюдаются интенсивная полоса поглощения при 1720 см⁻¹, свидетельствующая о наличии



сложноэфирной группировки, и полоса при 1675 см^{-1} связи $\text{C}=\text{O}$ амидной группы; в области валентных колебаний группы NH наблюдается полоса поглощения при 2950 см^{-1} . В пользу гидразона **13** свидетельствует наличие в его спектре ЯМР ^1H характерных сигналов протонов групп $\text{CH}_2=\text{C}$ (3.43 м. д., с) и NH (10.64 м. д., с). Однако в спектре гидразона **13** отсутствует сигнал протона группы $=\text{CH}$, свойственный энгидразинной форме, который был обнаружен [6] при 4.60–4.80 м. д.

При нагревании гидразида **11** с этилортоформиатом образуется этокси-метилгидразид **14**, в спектре ЯМР ^1H которого сигнал при 1.36 м. д. принадлежит протонам метильной группы, при 6.95 – протону группы $=\text{CH}$, а сигнал при 10.76 м. д. – протону группы NH .

Была исследована противотуберкулезная активность некоторых из синтезированных в этой работе соединений. Первичные исследования показали, что соединения **4a,b, 8a** при c 6.25 мг/мл проявляют противотуберкулезную активность в отношении *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) (98–99%). Исследование проведено по программе: The Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF) through a research and development contract with U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H измерены на спектрометре Tesla BS-567 А (80 МГц), внутренний стандарт ГМДС, растворитель ДМСО- d_6 . ИК спектры записаны на спектрометре UR-10 в таблетках КВг.

Исходные 2-меркапто-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол (**1**) и гидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (**11**) получены по методике [2].

Характеристики синтезированных соединений 2–10, 12–14

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, %
		С	Н	N		
2a	C ₁₀ H ₉ N ₃ OS	54.85	4.21	19.32	57–58	56
		54.76	4.14	19.17		
2b	C ₁₄ H ₁₁ N ₃ OS	62.57	4.30	15.77	108–109	68
		62.44	4.12	15.60		
2c	C ₁₈ H ₁₂ N ₆ O ₂ S ₂	52.88	2.99	20.67	149–150	65
		52.94	2.96	20.57		
2d	C ₉ H ₈ N ₄ O ₂ S	45.81	3.50	23.82	215–216	63
		45.77	3.41	23.72		
3	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S	45.73	3.49	20.25	243–245	64
		45.94	3.37	20.09		
4a	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ OS	56.59	5.91	20.40	110–112	47
		56.50	5.83	20.28		
4b	C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	51.92	5.12	20.01	142–143	51
		51.78	5.07	20.13		
5	C ₁₄ H ₉ ClN ₄ OS	53.29	2.92	17.84	>250 (разл.)	71
		53.08	2.86	17.69		
6	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ OS	59.22	4.30	19.61	123–124	81
		59.13	4.26	19.71		
7	C ₁₄ H ₈ N ₆ O ₂ S ₂	47.35	2.29	23.45	236–238	70
		47.18	2.26	23.59		
8a	C ₉ H ₁₂ N ₄ OS	48.30	5.44	24.80	212–213	87
		48.20	5.40	24.98		
8b	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ OS	58.77	5.01	19.75	216–217	85
		58.71	4.92	19.57		
8c	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	50.12	4.49	21.31	162–163 (разл.)	51
		49.98	4.58	21.20		
9	C ₉ H ₁₀ N ₄ S	52.44	4.99	27.25	160–162	66
		52.40	4.89	27.16		
10	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ OS	53.37	4.99	22.45	186–187	88
		53.21	4.87	22.57		
12	C ₁₂ H ₁₄ N ₆ O ₂ S ₂	42.66	4.22	24.99	152–153	90
		42.59	4.17	24.84		
13	C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₄ S	49.73	4.81	19.41	107–108	61
		49.58	4.72	19.27		
14	C ₁₂ H ₁₃ N ₅ O ₃ S	46.81	4.33	22.90	150–152	68
		46.90	4.26	22.79		

* Соединения **2a–c** перекристаллизовали из смеси *i*-PrOH – октан, соединение **14** – из *i*-PrOH.

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в табл. 1 и 2.

5-(Пирид-4-ил)-2-(пропен-2-ил)тио-1,3,4-оксадиазол (2a). К раствору 0.6 г (15 ммоль) NaOH в 30 мл воды добавляют 2.69 г (15 ммоль) оксадиазола **1**, полученный раствор фильтруют, растворяют в нем 0.2 г ТЭБА и при перемешивании по каплям добавляют 1.82 г (15 ммоль) бромистого аллила, смесь перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы **2a** отфильтровывают и промывают водой.

5-(Пирид-4-ил)-2-бензилтио-1,3,4-оксадиазол (2b) получают из 2.69 г (15 ммоль) оксадиазола **1** и 1.90 г (15 ммоль) хлористого бензила аналогично тиоэффуру **2a**.

1,4-Ди[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]бутин-2 (2c) получают из 2.69 г (15 ммоль) оксадиазола **1** и 0.95 г (7.5 ммоль) 1,4-дихлорбутина-2 аналогично тиоэффуру **2a**.

Данные спектров ЯМР ^1H соединений 2–10, 12–14

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д., J (Гц)*
2a	3.91 (2H, д, $J = 7$, SCH_2); 5.04 (1H, д, $J = 7$, $=\text{CH}_2\text{-cis}$); 5.21 (1H, д, $J = 7$, $=\text{CH}_2\text{-trans}$); 7.71 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.64 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
2b	4.51 (2H, с, SCH_2); 7.27 (5H, м, Ph); 7.71 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.64 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
2c	4.13 (4H, с, SCH_2); 7.69 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.63 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
2d	4.01 (2H, с, SCH_2); 7.68 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.63 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
3	5.22 (2H, с, NCH_2); 7.57 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.58 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
4a	1.36 (6H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.62 (4H, м, CH_2NCH_2); 4.84 (2H, с, NCH_2N); 7.57 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.56 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
4b	2.62 (4H, м, CH_2OCH_2); 3.42 (4H, м, CH_2NCH_2); 4.89 (2H, с, NCH_2N); 7.60 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.57 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
5	7.38 (5H, м, Ph); 7.79 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.79 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
6	3.02 (2H, т, $J = 7$, CH_2); 4.24 (2H, т, $J = 7$, NCH_2); 7.07 (2H, д, $J = 6$, 3', 5'-H); 7.58 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.27 (2H, д, $J = 6$, 3', 5'-H); 8.62 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
7	7.53 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.53 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
8a	0.98 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 3.24 (2H, м, CH_2); 7.58 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 7.84 (1H, уш. т, NHCH_2); 8.53 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H); 9.11 и 10.33 (1H, с и 1H, с, C(O)NHNH)
8b	4.76 (2H, д, $J = 5$, CH_2); 7.25 (5H, м, Ph); 7.80 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.55 (1H, уш. т, NH); 8.71 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H); 9.41 и 10.62 (1H, с и 1H, с, C(O)NHNH)
8c	2.16 (1H, т, $J = 3$, $\equiv\text{CH}$); 4.19 (2H, д, $J = 3$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$); 5.15 (2H, д, $J = 6$, CH_2NH); 7.60 (1H, с, NH); 7.93 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.80 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H); 9.20 и 10.31 (1H, с и 1H, с, C(O)NHNH)
9	1.11 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 3.29 (2H, м, CH_2); 7.49 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 7.49 (1H, с, NH); 8.42 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
10	1.22 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 1.80 (3H, с, CH_3CO); 4.11 (2H, к, $J = 7$, CH_2); 7.60 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.44 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H)
12	0.98 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 3.17 (2H, м, CH_2); 4.04 (2H, с, SCH_2); 7.67 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.55 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H); 9.04 (1H, с, NH); 9.51 (1H, с, NH); 9.95 (1H, с, NH)
13	1.21 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 1.97 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}\equiv$); 3.43 (2H, с, $\text{CH}_2\text{C}\equiv$); 4.17 (2H, м, CH_2CH_3); 4.58 (2H, с, SCH_2); 7.88 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.88 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H); 10.64 (1H, с, NH)
14	1.28 (3H, т, $J = 7$, CH_3); 4.15 (2H, м, CH_2CH_3); 4.55 (2H, с, SCH_2); 6.95 (1H, с, $=\text{CH}$); 7.90 (2H, д, $J = 6$, 3-, 5-H); 8.83 (2H, д, $J = 6$, 2-, 6-H); 10.76 (1H, с, NH)

* В ДМСО- d_6 .

Амид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (2d). К раствору 3.8 г (68 ммоль) КОН в 200 мл метанола добавляют 10.76 г (60 ммоль) оксадиазола 1 и 5.6 г (60 ммоль) хлорацетамида. Смесь перемешивают 3 ч при 60 °С, упаривают, разбавляют водой, кристаллы амида 2d отфильтровывают и промывают водой.

3-Гидроксиметил-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (3). К полученному при нагревании до 75 °С раствору 5.37 г (30 ммоль) оксадиазола 1, 100 мл пропанола-2 и 10 мл метанола, добавляют 6 мл 25% формалина и перемешивают 3 ч при комнатной температуре. Раствор частично упаривают, выпавшие кристаллы соединения 3 отфильтровывают и промывают пропанолом-2.

3-Пиперидинометил-5-(пиридил-4)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (4a). Смешивают 2.69 г (15 ммоль) оксадиазола 1, 30 мл метанола, 1.5 мл формалина и 1.28 г (15 ммоль) пиперидина и нагревают до 40 °С. Полученный раствор оставляют на 3 сут, частично упаривают, выпавшие кристаллы соединения 4a отфильтровывают и промывают пропанолом-2.

3-Морфолинометил-5-(пиридил-4)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (4b) получают из смеси 2.69 г (15 ммоль) оксадиазола 1, 1.5 мл формалина и 1.3 г (15 ммоль) морфолина аналогично соединению 4a.

5-(Пирид-4-ил)-3-(4-хлорфенил)карбамоил-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (5). Смесь 2.69 г (15 ммоль) оксадиазола 1, 2.3 г (13.6 ммоль) 4-хлорфенилизоцианата и 100 мл 966

диоксана нагревают 2 ч при 90 °С, фильтруют, фильтрат частично упаривают, разбавляют водой. Выпавшие кристаллы амида **5** отфильтровывают и промывают водой.

5-(Пирид-4-ил)-3-(2-этилпиридил-4)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион (6). Смесь 2.69 г (15 ммоль) оксадиазола **1**, 1.57 г (15 ммоль) 4-винилпиридина, 30 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают 2 ч при 100 °С, частично упаривают и выливают в холодный 5% раствор NaOH. Выпавший аморфный осадок соединения **6** отфильтровывают и промывают водой.

Ди[5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]дисульфид (7). В раствор, полученный из 0.4 г (10 ммоль) NaOH, 20 мл воды и 1.79 г (10 ммоль) оксадиазола **1**, добавляют раствор 3.3 г (10 ммоль) гексацианоферриата калия в 20 мл воды. Через 1 ч раствор фильтруют, частично упаривают, разбавляют ацетоном, выпавшие кристаллы дисульфида **7** отфильтровывают и промывают ацетоном.

1-(Пирид-4-карбонил)-4-этилтиосемикарбазид (8a). Смесь 5.44 г (40 ммоль) гидразид изоникотиновой кислоты, 200 мл диоксана и 3.48 г (40 ммоль) этилизотиоцианата нагревают 2 ч при 90 °С, раствор частично упаривают, разбавляют диэтиловым эфиром, кристаллы тиосемикарбазид **8a** отфильтровывают и промывают эфиром.

1-(Пирид-4-карбонил)-4-бензилтиосемикарбазид (8b). К раствору, полученному из 13.7 г (100 ммоль) гидразид изоникотиновой кислоты и 500 мл диоксана при 60 °С добавляют 13.26 г (100 ммоль) бензилизотиоцианата и перемешивают 30 мин при 70 °С. Выпавшие кристаллы тиосемикарбазид **8b** отфильтровывают и промывают диоксаном.

1-(Пирид-4-карбонил)-4-(2-окса-4-пентинил)тиосемикарбазид (8c) получают из 6.85 г (50 ммоль) гидразид изоникотиновой кислоты, 200 мл диоксана и 6.35 г (50 ммоль) 2-окса-1-пентин-4-изотиоцианата [7] аналогично тиосемикарбазиду **8b**.

5-(Пирид-4-ил)-2-этиламино-1,3,4-тиадиазол (9). Раствор 1.8 г (8 ммоль) тиосемикарбазид **8a** в 30 мл безводной фосфорной кислоты нагревают 1 ч 30 мин при 110 °С, охлаждают, разбавляют 100 мл воды, нейтрализуют водным аммиаком, выпавший тиадиазол **9** отфильтровывают и промывают водой.

2-(N-Ацетилэтиламино)-5-(пирид-4-ил)-1,3,4-тиадиазол (10). Растворяют 1.04 г (5 ммоль) тиадиазола **9** в 20 мл этилортоформиата и 15 мл уксусного ангидрида, нагревают 2 ч при 100 °С, отгоняя летучие компоненты через дефлегматор, частично упаривают, разбавляют этиловым эфиром, выпавшие кристаллы тиадиазола **10** отфильтровывают и промывают эфиром.

[5-(Пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтиоацетил]-4-этилтиосемикарбазид (12) получают из 1.26 г (5 ммоль) гидразид **11**, 0.44 г (5 ммоль) этилизотиоцианата и 40 мл диоксана аналогично тиосемикарбазиду **8a**.

4-Оксо-4-этоксипутилен-2-гидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (13). Раствор 1.26 г (5 ммоль) гидразид **11** в 40 мл этилового эфира ацетоуксусной кислоты нагревают 2 ч при 105 °С, отгоняя летучие компоненты через дефлегматор, частично упаривают, выпавшие кристаллы гидразид **13** отфильтровывают и промывают эфиром.

Этоксиметилпентенгидразид [5-(пирид-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты (14). Раствор 1.26 г (5 ммоль) гидразид **11** в 40 мл этилортоформиата нагревают 2 ч при 105–110 °С, отгоняя летучие компоненты через дефлегматор, частично упаривают, разбавляют гексаном, выпавшие кристаллы гидразид **14** отфильтровывают и промывают гексаном.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. Liszkiewicz, Т. Glowiak, М. W. Kowalska, М. Rutkowska, А. Szelag, J. Barczynska, L. Kedzierska-Gozdzik, F. Blaszczyk, W. Dziewiszek, *Polish J. Chem.*, **73**, 321 (1999).
2. А. Рутавичюс, С. Валюлене, З. Куодис, *XTC*, 966 (2000).
3. В. Якубкене, П. Вайнилавичюс, *XTC*, 1125 (1998).
4. С. И. Якимович, В. И. Николаев, О. А. Афолина, *ЖОрХ*, **15**, 922 (1979).
5. А. Рутавичюс, В. Мозолис, *Труды АН ЛитССР. Сер. Б*, **5(126)**, 81 (1981).