

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 5, Number 425 (2017), 92 – 96

UDC 547.312

¹M.A. Dyusebaeva, ¹L.N. Zhaimukhambetova, ¹J. Jenis, ²H.Aisa

¹Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan;

²Xinjiang Technical institutes of physics and chemistry,
Central Asian of Drug Discovery and Development, R.P. China
moldyr.dyusebaeva@mail.ru

**SYNTHESIS AND MODIFICATION OF
5-(2,4-DICHLOROPHENYL)-1,3,4-OXADIAZOLE-2-THIOL**

Abstract. Heterocyclic compounds play an important role in organic chemistry, medicine, physics, agrochemistry, materials science and other fields of natural and technical sciences. In recent years, among a wide range of heterocyclic compounds, the attention of organic chemists, pharmacologists, and technologists has attracted 1,3,4-oxadiazoles, which is due to not only the overall progress in the study of various cyclizations, but also to the unique ability of the 1,3,4-oxadiazole ring to conversion to other heterocyclic compounds, as well as to the search for biologically active drugs among compounds of this series. The relevance of works on the study of the heterocyclization of hydrazides is determined by their great significance for synthetic and theoretical organic chemistry, as well as for a wide range of practically useful properties of their derivatives. Substituted 1,3,4-oxadiazol-2-thiols are successfully used in medical practice as pharmaceutical preparations. In order to search for new highly effective biologically active substances in the series of 2,4-dichlorobenzoic acid derivatives (1), the ethyl 2,4-dichlorobenzoate (2) was synthesized sequentially as a result of the esterification reaction. Further reaction of 2,4-dichlorobenzoate (2) with hydrazine hydrate led to yield 2,4-dichlorobenzhydrazide (3). Cyclization of hydrazide (3) with carbon disulfide in an alkaline medium led to yield 5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol (4), and continually alkylation of (4) led to obtain previously not synthesized S-5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl *O*-propyl carbonothioate (5). The structures of the synthesized compounds were confirmed by NMR, PMR spectra. The physico-chemical characteristics of compounds synthesized earlier correspond to the reference data. S-5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazole-2-yl *O*-propyl carbonothioate (5) is a novel compound which reported for the first time and has the interest study in further investigation of biological activities.

Key words: 2,4-dichlorobenzoic acid, hydrazide, cyclization, alkylation, biological activity.

УДК 547.312

¹М.А. Дюсебаева, ¹Л.Н. Жаймухамбетова, ¹Ж.Женис, ²Х. Айша

¹Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан

²Академия наук Китая, Синьцзянский физико-химический технический институт, Китай

**СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЕ
5-(2,4-ДИХЛОРОФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛА**

Аннотация. Гетероциклические соединения занимают достойное место в органической химии, в медицине, физике, агрохимии, материаловедении и других областях естественных и технических наук. В последние годы среди широкого спектра гетероциклических соединений внимание химиков-органиков,

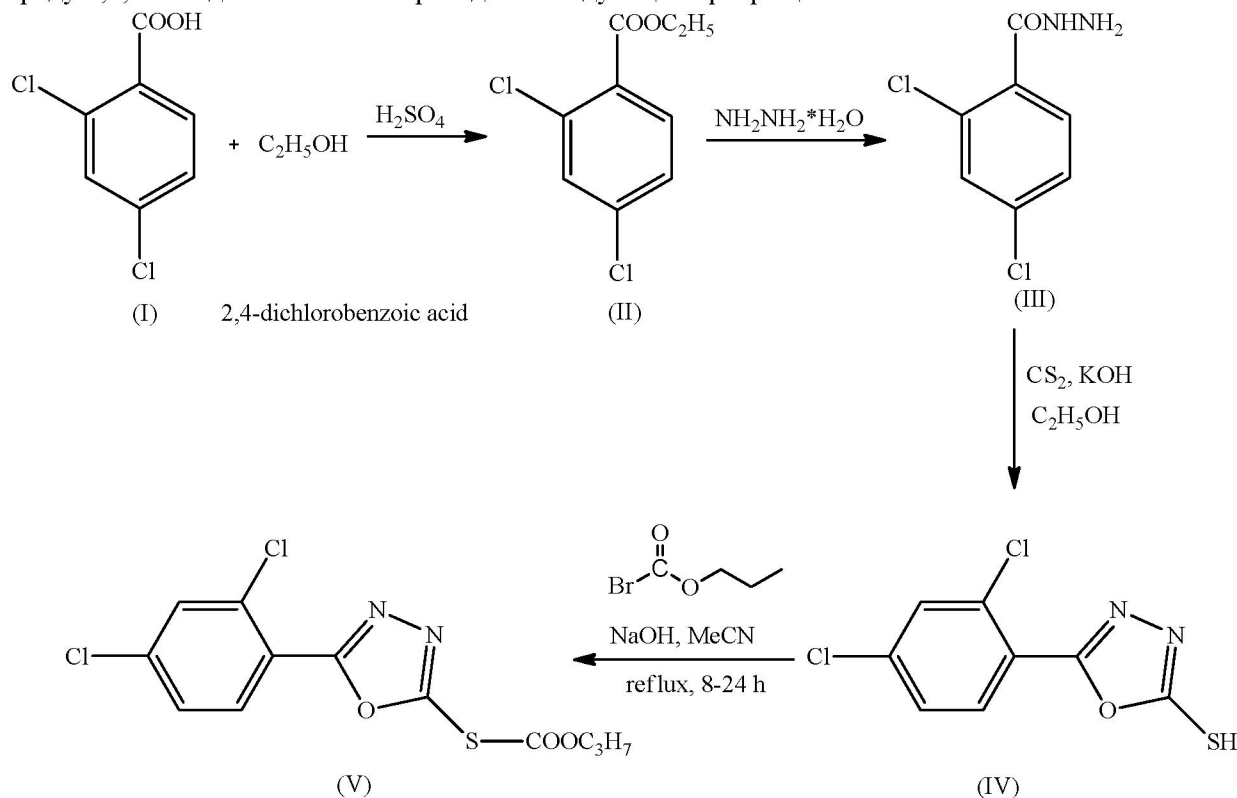
фармакологов, технологов привлекли 1,3,4-оксадиазолы, что связано не только с общим прогрессом в изучении различных циклизаций, но и с уникальной способностью 1,3,4-оксадиазольного кольца к превращению в другие гетероциклические соединения, а также с поисками биологически активных препаратов среди соединений этого ряда. Актуальность работ по изучению гетероциклизационных гидразидов определяется большой значимостью их для синтетической и теоретической органической химии, а также широким спектром практически полезных свойств их производных. Замещенные 1,3,4-оксадиазол-2-тиолы успешно применяются в медицинской практике в качестве фармацевтических препаратов. С целью поиска новых высокоэффективных биологически активных веществ в ряду производных 2,4-дихлорбензойной кислоты (1) последовательно осуществлен синтез этил 2,4-дихлорбензоата (2) в результате реакции этерификации. Дальнейшее взаимодействие 2,4-дихлорбензоата (2) с гидразингидратом привело к 2,4-дихлорбензгидразиду (3). Циклизация гидразида (3) с сероуглеродом в щелочной среде привело к 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолу (4), алкилирование которого привело к ранее не синтезированному S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил O-пропил карбонотиоату (5). Структура синтезированных соединений подтверждена данными ЯМР-, ПМР спектров. Физико-химические характеристики синтезированных ранее соединений соответствуют справочным данным. S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил O-пропил карбонотиоат (5) является новым, ранее не описанным соединением и представляет интерес для дальнейшего исследования биологической активности.

Ключевые слова: 2,4-дихлорбензойная кислота, гидразид, циклизация, алкилирование, биологическая активность.

Введение. Производные 1,3,4-оксадиазолов занимают заметное место в синтетической органической химии. Повышенный интерес к соединениям данного класса вызван, прежде всего, их биологической активностью. В ряду 1,3,4-оксадиазолов известны препараты, проявляющие противораковую, противогрибковую, антибактериальную активность [1, 2].

Учитывая высокий фармакологический потенциал производных 1,3,4-оксадиазолов, их синтез представляет интерес не только с точки зрения развития структурной органической химии, но и для их последующего использования в качестве биологически активных веществ.

В продолжение работ по синтезу новых потенциально биологически активных соединений [3] в ряду 1,3,4-оксадиазолов нами проведены следующие превращения:



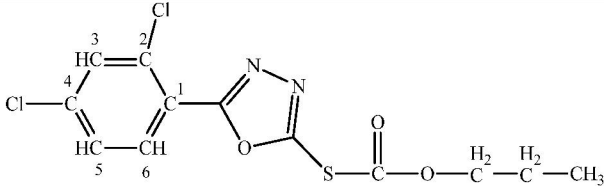
С целью синтеза исходных синтонов для получения потенциально биологически активных соединений нами был синтезирован этиловый эфир 2,4-дихлорбензоата (II) в результате реакции этерификации 2,4-дихлорбензойной кислоты (I) с абс. этанолом в кислой среде.

Одной из наиболее широко используемых функциональных групп для построения гетероциклических систем является $-C(O)NHNH_2$ – группа, так как в своей структуре содержит два различных по своей природе нуклеофильных центра. Введение гидразидной группы в структуру соединения в значительной степени изменяет биологические свойства. Поэтому на основе гидразидов и их функциональных производных был синтезирован целый ряд лекарственных препаратов, обладающих противотуберкулезными, антибактериальными и другими свойствами [4, 5]. Одним из основных способов получения гидразидов является взаимодействие сложных эфиров карбоновых кислот с гидразингидратом. Так, кипячением этилового эфира 2,4-дихлорбензоата (II), в течение 4 ч, с 98%-ным гидразингидратом, в этаноле, был получен гидразид 4-карбоксиакридон (III), выход составил 80%. Далее, при взаимодействии гидразида (III) с сероуглеродом, получен 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиол (IV).

В литературе описано большое количество функциональных производных 1,3,4-оксадиазоламинов, обладающих разнообразной биологической активностью. Введение дополнительных функциональных (ацильных, сульфамидных, уреидных, тиоуреидных и др.) групп позволяет получать соединения с широким спектром биологической активности [6, 7]. На основании вышесказанного синтезирован S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил O-пропил карбонотиоата (V) при взаимодействии 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (IV) с алкогалоген замещенным соединением (пропил карбонобромидатом). Данное соединение является новым, ранее не описанным в литературе, что представляет интерес в изучении биологической активности.

Строение S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил O-пропил карбонотиоата (V) было доказано на основании спектров ^{13}C и 1H ЯМР. Данные показаны в таблице 1.

Таблица 1 – Химические сдвиги ^{13}C и 1H ЯМР Строение S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил O-пропил карбонотиоата (V)

				^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО)	
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО)				^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО)	
Протоны	δ , м.д.	J , Hz	Мультиплетность	Углероды	δ , м.д.
1H, H = 6'	7.95	2.1	d	1C, -COO	174.15
1H, H = 5'	7.92	8.9	d	2C, oxad	155.82, 147.72
1H, H = 3'	7.71- 7.63		m	2C, Cl-Ph	132.96, 132.47
2H, H = OCH ₂	4.39	6.5	t	4C, Ph	131.43, 131.28,
2H, H = CH ₂	1.80- 1.69		m		128.76, 128.65
3H, H = CH ₃	1.03- 0.93		m	1C, -O-CH ₂	70.86
				2C, alk.	21.79, 10.86

Экспериментальная часть

Контроль реакций и чистоты синтезированных веществ осуществляли методом ТСХ на пластинках SilufolUV-254 (проявляли парами йода). ИК-спектры синтезированных соединений записаны на спектрометре Spесord 75 IR в виде тонкого слоя, в таблетках KBr, в вазелиновом масле, в растворах хлороформа и четыреххлористого углерода. Спектры ПМР записаны на спектрометре BrukerWM 250 и спектрометре BrukerDRX 500 с рабочей частотой 250, 500 МГц при

температуре 25°C. Внутренний стандарт ГМДС, растворители CD₃OD, ДМСO-d₆, химические сдвиги протонов выражены в шкале δ, м.д.

Синтез этилового эфира 2,4-дихлорбензоата (II)

Смесь 10 г (0.0523 м) 2,4-дихлорбензойной кислоты (I), 4.6 г (2.5 м) абс. этанола и 2.5 мл конц. H₂SO₄ нагревают при температуре 70-80°C в течение 4-х часов. Остаток этанола отгоняют. После соответствующей обработки получают 10.1 г (88%) этилового эфира 2,4-дихлорбензоата (II).

Синтез 2,4-дихлорбензгидразида (III)

Смесь 8.8 г (0.1 м) этилового эфира 2,4-дихлорбензоата (II), 6 г (0.12 м) гидразингидрата (100%) нагревают в этиловом спирте в течение 2 часов при температуре 75-80°C. По окончании реакции этанол отгоняют. Выпавший осадок кристаллизуют из петролейного эфира. Получают 6.43 г (78%) 2,4-дихлорбензгидразида (III).

Синтез 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (IV)

Смесь 2.05 г (0.01 м) гидразида (III), 0.56 г (0.01 м) KOH и 0.76 г (0.01 м) CS₂ нагревают в абсолютном этаноле 4 часа. Полученную массу концентрируют в стакане и охлаждают до комнатной температуры. Дальше смесь подкисляют разбавленной соляной кислотой. Полученный осадок перекристаллизовывают из C₂H₅OH. Получают 2 г (81%) 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (IV).

Синтез S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил О-пропил карбонотиоата (V)

К раствору 0.44 г (2 ммоль) 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (IV) и 0.08 г (2 ммоль) NaOH в 50 мл ацетонитрила добавляют по 0.334 г (2 ммоль) пропил карбонобромидата. Полученную массу нагревают в течение 8 часов. После соответствующей обработки и перекристаллизации из ацетонитрила получают 0.57 г (86 %) с т. пл. 126-127 °C. S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил О-пропил карбонотиоата (V).

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2002, Т.1, С. 608., Т.2, С. 539-540.
- [2] Wua W., Chen Q., Tai A., Jiang G., Ouyang G. Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives // *Bioorg. & Med. Chem. Letters*. – 2015. – 25. – P. 2243–2246.
- [3] Дюсебаева М.А., Калугин С.Н., Ахмедова Ш.С. Синтез эфиров на основе ненасыщенных спиртов гетероциклического ряда // *Известия НАН РК, сер.хим.* – 2015.-№5.-С. 149-154.
- [4] Сурикова О.В., Михайловский А.Г., Александрова Г. А., Кирьянова И. Н., Вахрин М. И. Синтез и противогрибковая активность амидов и гидразидов 2-(3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-иден)-2-оксопропановой кислоты // *Химико-фармацевтический журнал* – 2010 - № 2 (Т. 44). – С. 8-10.
- [5] Машевская И. В., Махмудов Р.Р., Куслина Л.В., Мокрушин И.Г., Шуров С.Н., Масливец А. Н. Синтез и анальгетическая активность продуктов взаимодействия 3-ароилпирроло[1,2-а]-хиноксалин-1,2,4(5Н)-трионов с гидразидами бензойных кислот // *Химико-фармацевтический журнал* – 2011 - № 11 (Т. 45). – С. 12-15.
- [6] Pattan S., Musmade D., Muluk R., Pawar S., Daitthankar A., Wabale N., Bhawar S., Pattan J. Synthesis, antimicrobial and antitubercular activity of some novel 3-isonicotinoyl-5-(4-substituted)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl] and substituted 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives // *IJC-B*. – 2013. – 52. – P. 293-299.
- [7] Adimule V., Medapa S., Rao P.K., Kumar L.S. Synthesis of N-{[5-(2,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]methyl}amine derivatives as anticancer precursors // *Internat.J. of Med. Chem. & Analysis*. – 2014. – Vol. 4. – P. 231-235.
- [8] Xu W., He J., He M., Han F., Chen X., Pan Z., Wang J., Tong M. Synthesis and antifungal activity of novel sulfone derivatives containing 1,3,4-oxadiazole moieties // *Molecules*. – 2011. – 16. – P. 9129-9141.

REFERENCES

- [1] Mashkovskiy M. D. M.; *Novaya volna*, **2002**. T.1, P. 608, T.2, P. 539-540 (in Russ.).
- [2] Wua W., Chen Q., Tai A., Jiang G., Ouyang G. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*. **2015** № 25. P. 2243–2246 (in Eng.).
- [3] Dyusebaeva M.A., Kalugin S.N., Akhmedova Sh.S. *Izvestiya NAN RK, ser. chem.* **2015**. №5. С. 149-154 (in Russ.).
- [4] Surikova O.V., Mihailovskii A.G., Aleksandrova G.A., Kiryznova I.N., Vahrin M.I. *Chemiko-farmaceuticheskii journal* **2010** - № 2 (Т. 44). С. 8-10 (in Russ.).

- [5] Mashevskaya I.V., Mahmudov R.R., Kuslinal.V., Mokrushin I.G., Shurov S.N., Maslivec A.N. *Chemiko-farmaceuticheskii journal* **2011**- № 11 (Т. 45). С. 12-15(in Russ.).
- [6] Pattan S., Musmade D., Muluk R., Pawar S., Daithankar A., Wabale N., Bhawar S., Pattan J. *IJC-B*. **2013**. 52. P. 293-299(in Eng.).
- [7] Adimule V., Medapa S., Rao P.K., Kumar L.S. *Internat.J. of Med. Chem. & Analysis*. **2014**. Vol. 4. P. 231-235(in Eng.).
- [8] Xu W., He J., He M., Han F., Chen X., Pan Z., Wang J., Tong M. *Molecules*. **2011**. 16. P. 9129-9141.

ӘОЖ: 547.312

М.А. Дюсебаева¹, Л.Н. Жаймухамбетова¹, Ж. Жәніс¹, Х. Айша²

¹Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы қ., Қазақстан;

²Қытай ғылымдары академиясы, Физика-химия техникалық институты, Синцзян қ., Қытай;

E-mail: moldyr.dyusebaeva@mail.ru

5-(2,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2-ТИОЛДЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ТҮРЛЕНДІРУЛЕРІ

Аннотация. Гетероциклдік қосылыстар органикалық химия, медицина, физика, агрохимия, материалтану және басқа да жаратылыстану мен инженерия ғылымдары салаларында маңызды орын алады. Соңғы жылдары, органикалық химиктер, фармакологтар, технологтар назары гетероциклдік қосылыстар кең ауқымы арасында 1, 3, 4-оксадиазолдарға аударылды, бұл түрлі циклдеуді зерттеудің жалпы барысымен ғана емес, сондай-ақ 1, 3, 4-оксадиазол сақинасының өзге де гетероциклді қосылыстарға айналуға бірегей қабілеті, және осы қосылыстар сериясы арасында биологиялық белсенді қосылыстар іздеуге байланысты. Гидразидтердің гетероциклдеу зерттеу жұмыстарының өзектілігі теориялық және синтетикалық органикалық химия үшін үлкен маңызымен, сондай-ақ олардың туындыларының пайдалы қасиеттерін кең спектрмен анықталады. Медициналық практикада фармацевтикалық дәрі ретінде оксадиазол-2-тиолдар қолданылады. 2, 4-дихлорбензой қышқылы (1) қатарынан жаңа жоғары белсенді қосылыстар іздеу үшін этерификация реакциясы ретімен этил 2, 4-дихлорбензоат (2) синтезделген. Гидразин гидраттың 2,4-дихлорбензоатпен (2) одан әрі реакциясы 2, 4-дихлорбензгидразидке (3) әкелді. Гидразидтің (3) сілтілік ортадағы көміртегі дисульфидімен циклдеуі нәтижесінде 5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиолға (4) әкелді, оның алкилдеуі бұрын синтезделмеген S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил О-пропил карбонотиоат (5) берді. Синтезделген қосылыстардың құрылымы ЯМР, ПМР спектрінде тексерілді. Бұрын синтезделген қосылыстардың физика-химиялық сипаттамалары деректегі сілтемеге сәйкес келеді. S-5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил О-пропил карбонотиоат (5) жаңа қосылыс, бұрын сипатталмаған және биологиялық белсенділігін одан әрі зерттеу үшін қызығушылық көрсетеді.

Тірек сөздер: 2,4-дихлорбензой қышқылы, гидразид, циклдеу, алкилдеу, биологиялық белсенділігі.