N E W S
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

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

[1]Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan;
[2]Xinjiang 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

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

[1]Казахский национальный университет имени аль-Фараби, Казахстан
[2]Академия наук Китая, Синьцзянский физико-химический технический институт, Китай

СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЕ 5-(2,4-ДИХЛОРФЕНИЛ)-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,

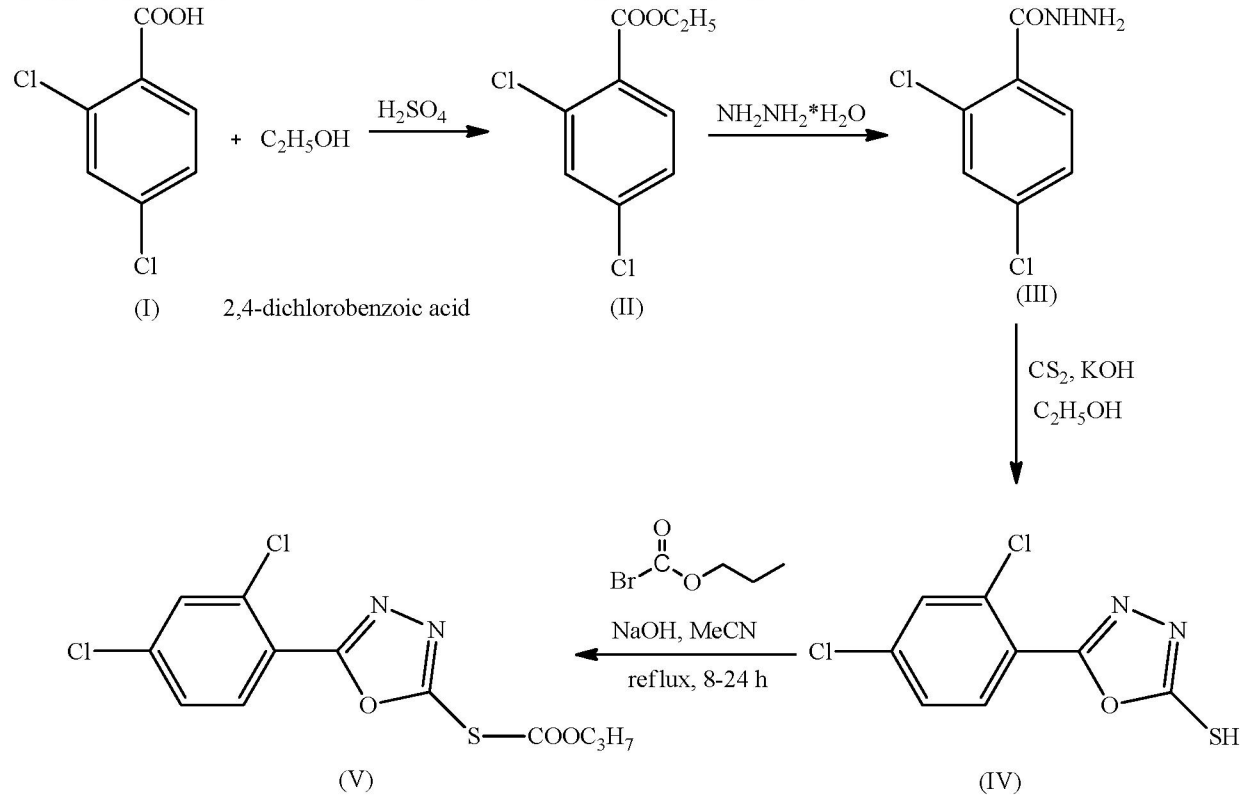
фармакологов, технологов привлекли 1,3,4-оксадиазолы, что связано не только с общим прогрессом в изучении различных циклизаций, но и с уникальной способностью 1,3,4-оксадиазольного кольца к превращению в другие гетероциклические соединения, а также с поисками биологически активных препаратов среди соединений этого ряда.Актуальность работ по изучению гетероциклизациигидразидов определяется большой значимостью их для синтетической и теоретической органической химии, а также широким спектром практически полезных свойств их производных. Замещенные1,3,4-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 О-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 О-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:



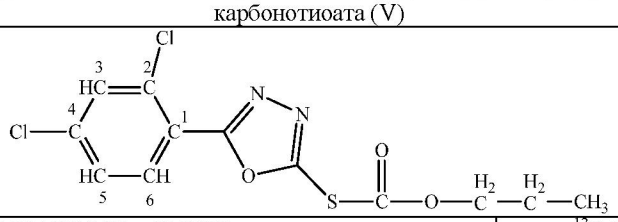
С целью синтеза исходных синтонов для получения потенциально биологически активных соединений нами был синтезирован этиловый эфир 2,4-дихлорбензоата (II) в результате реакции этерификации 2,4-дихлорбензойной кислоты (I) с абс. этанолом в кислой среде.

Одной из наиболее широко используемых функциональных групп для построения гетероциклических систем является –C(O)NHNH2 – 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-карбоксиакридона (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-дихлорфенилl)-1,3,4-оксадиазол-2-ил O-пропил карбонотиоата (V) при взаимодействии5-(2,4-дихлорфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиола (IV) сгалоген 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-дихлорфенилl)-1,3,4-оксадиазол-2-ил O-пропил карбонотиоата (V)было доказано на основании спектров ^{13}C и ^{1}H ЯМ. Данные показаны в таблице 1.

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



^{1}H ЯМР (400 MHz, ДМСО)				^{13}C ЯМР (101 MHz, 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 Specord 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