

В. И. Келарев, Р. А. Караханов, Г. В. Морозова,  
К. Капо-Шици, А. М. Куатбеков, Ю. Н. Поливин

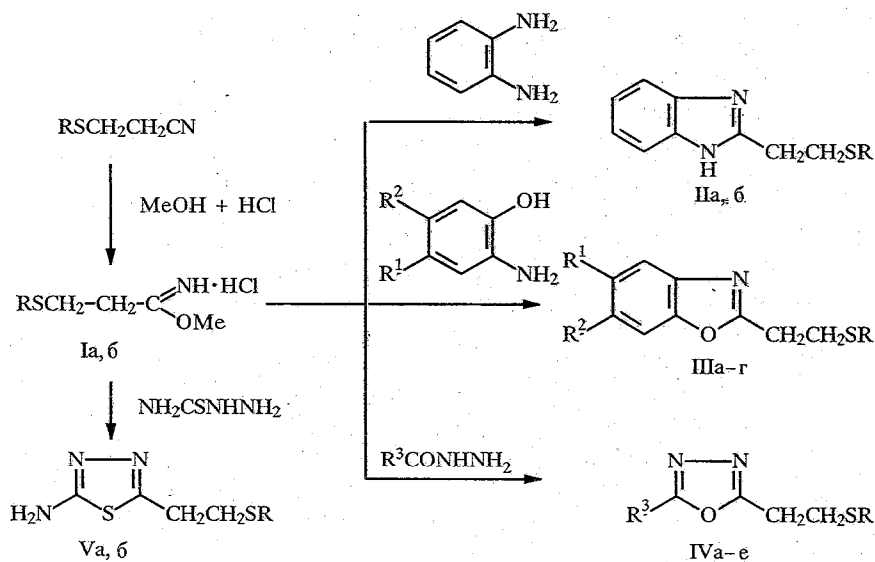
# СИНТЕЗ БЕНЗАЗОЛОВ, 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ И 1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ $\beta$ -АЛКИЛТИОЭТИЛЬНЫЕ РАДИКАЛЫ

Конденсацией гидрохлоридов иминоэфиров  $\beta$ -алкилтиопропионовых кислот с *o*-фенилдиамином, *o*-аминофенолами, гидразидами кислот и тиосемикарбазидом синтезированы 2-замещенные бензимидазолы и бензоксазолы, 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы и 2-амино-5-замещенные 1,3,4-тиадиазолы, содержащие  $\beta$ -алкилтиоэтильные фрагменты.

Среди производных бензазолов, 1,3,4-окса- и 1,3,4-тиадиазолов выделены вещества с широким спектром фармакологической активности [1, 2], а также эффективные гербициды, фунгициды и регуляторы роста растений [3, 4]. В то же время известно [5], что введение в молекулы биологически активных веществ тиоалкильных группировок в ряде случаев приводит к существенной модификации их биологической активности.

С целью поиска новых потенциальных биологически активных веществ нами были синтезированы бензимидазолы, бензоксазолы, 1,3,4-оксадиазолы и 1,3,4-тиадиазолы, содержащие  $\beta$ -алкилтиоэтильные радикалы.

Известно [6—8], что ключевыми веществами для синтеза 2-замещенных бензазолов, 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов и 2-амино-5-замещенных 1,3,4-тиадиазолов могут служить гидрохлориды иминоэфиров карбоновых кислот. В данной работе в качестве исходных соединений были использованы гидрохлориды метиловых иминоэфиров  $\beta$ -алкилтиопропионовых кислот



I, II, V a  $\text{R} = i\text{-Bu}$ , 6  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ; III a  $\text{R} = i\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ , 6  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ , в  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{NO}_2$ , г  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^1 = \text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ; IV a  $\text{R} = i\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ , 6  $\text{R} = i\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^3 =$  индолил-3-метил, в  $\text{R} = i\text{-Bu}$ ,  $\text{R}^3 = 3\text{-пиридил}$ , г  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = \text{Ph}$ , д  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 =$  индолил-3-метил, е  $\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{R}^3 = 3\text{-пиридил}$

## Характеристики синтезированных бензазолов, 1,3,4-оксадиазолов и 1,3,4-тиадиазолов

| Соединение | Брутто-формула          | $T_{пл}, ^\circ C^*$ | $R_f^{*2}$ | Спектр ПМР, химические сдвиги, $\delta$ , м. д. <sup>3</sup> , КССВ, J, Гц                                                                                                                                                                                                                               | Выход, % |
|------------|-------------------------|----------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| IIa        | $C_{16}H_{18}N_2S$      | 92...93              | 0,54(A)    | 1,10 (6H, д, 2Me), 1,52 (1H, м, $\underline{CHMe_2}$ ), 2,32 (2H, д, $\underline{SCH_2CH}$ ), 2,52 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 2,98 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 7,54...7,68 (4H, м, $H_{аром}$ ), 8,12 (1H, уш. с, NH)                                                                           | 82       |
| IIб        | $C_{16}H_{16}N_2S$      | 131...132            | 0,44(A)    | 2,64 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 2,95 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,38 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 6,97...7,12 (5H, м, Ph), 7,62...7,86 (4H, м, $H_{аром}$ ), 8,14 (1H, уш. с, NH)                                                                                                          | 85       |
| IIIa       | $C_{13}H_{17}NOS$       | 88...90              | 0,38(Б)    | 1,08 (6H, д, 2Me), 1,63 (1H, м, $\underline{CHMe_2}$ ), 2,45 (2H, д, $\underline{SCH_2CH}$ ), 2,72 (2H, т, $\underline{CH_2S}$ ), 3,08 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 7,30...7,48 (4H, м, $H_{аром}$ )                                                                                                 | 78       |
| IIIб       | $C_{16}H_{15}NOS$       | 135...136<br>(разл.) | 0,50(Б)    | 2,71 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,12 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,52 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 7,08...7,16 (5H, м, Ph), 7,38...7,50 (4H, м, $H_{аром}$ )                                                                                                                                | 89       |
| IIIв       | $C_{16}H_{14}N_2O_3S$   | 182...184<br>(разл.) | 0,30(Б)    | 2,78 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,04 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,44 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 6,90...7,12 (5H, м, Ph), 7,26 (1H, д, 4-H, $J_{45} = 8,3$ ), 7,64 (1H, д, 5-H, $J_{57} = 2,3$ ), 7,88 (1H, к, 7-H)                                                                       | 83       |
| IIIг       | $C_{16}H_{16}N_2O_3S_2$ | 156...157            | 0,40(A)    | 2,68 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 2,96 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,65 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 7,10...7,18 (5H, м, Ph), 7,32 (1H, д, 7-H, $J_{67} = 7,5$ ), 7,68 (1H, к, 4-H, $J_{46} = 2,5$ ), 7,83 (1H, д, 6-H), 8,36 (2H, ш. с, $NH_2$ )                                             | 85       |
| IVa        | $C_{14}H_{18}N_2OS$     | 155<br>(возг.)       | 0,64(A)    | 1,08 (6H, д, 2Me), 1,45 (1H, м, $\underline{CHMe_2}$ ), 2,37 (2H, д, $\underline{SCH_2CH}$ ), 2,35 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,10 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 7,35...7,50 (5H, м, Ph)                                                                                                          | 79       |
| IVб        | $C_{17}H_{16}N_3OS$     | 182...184            | 0,30(Б)    | 1,14 (6H, д, 2Me), 1,55 (1H, м, $\underline{CHMe_2}$ ), 2,42 (2H, д, $\underline{SCH_2H}$ ), 2,67 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 2,96 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,95 (2H, с, $\underline{IndCH_2}$ ), 7,18...7,34 (4H, м, $H_{аром}$ ), 7,56 (1H, д, 2-H индола, $J = 2,7$ ), 8,08 (1H, ш. с, NH) | 87       |
| IVв        | $C_{13}H_{17}N_3OS$     | 140...141,5          | 0,28(A)    | 1,07 (6H, д, 2Me), 1,49 (1H, м, $\underline{CHMe_2}$ ), 2,50 (2H, д, $\underline{SCH_2CH}$ ), 2,84 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,12 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 7,64...7,78 (4H, м, $H_{аром}$ )                                                                                                 | 80       |
| IVг        | $C_{17}H_{16}N_2OS$     | 88...90              | 0,72(Б)    | 2,72 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,04 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,65 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 6,93...7,18 (10H, м, $H_{аром}$ )                                                                                                                                                        | 82       |
| IVд        | $C_{20}H_{19}N_3OS$     | 110...111            | 0,35(Б)    | 2,85 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,10 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,72 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 4,12 (2H, с, $\underline{IndCH_2}$ ), 7,10...7,35 (9H, м, $H_{аром}$ ), 7,66 (1H, д, 2-H индола, $J = 2,5$ ), 8,15 (1H, уш. с, NH)                                                       | 84       |
| IVe        | $C_{16}H_{16}N_3OS$     | 86...87,5            | 0,56(Б)    | 2,63 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 2,97 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,52 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 7,08...7,23 (5H, м, Ph), 7,70...7,83 (4H, м, $H_{аром}$ )                                                                                                                                | 88       |
| Va         | $C_8H_{15}N_3S_2$       | 170...171            | 0,20(Б)    | 1,05 (6H, д, 2Me), 1,63 (1H, м, $\underline{CHMe_2}$ ), 2,37 (2H, д, $\underline{SCH_2CH}$ ), 2,78 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,03 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 5,78 (2H, ш. с, $NH_2$ )                                                                                                         | 48       |
| Vб         | $C_{11}H_{13}N_3S_2$    | 160...162            | 0,32(Б)    | 2,78 (2H, т, $\underline{SCH_2}$ ), 3,08 (2H, т, $\underline{CH_2Het}$ ), 3,80 (2H, с, $\underline{SCH_2Ph}$ ), 5,56 (2H, ш. с, $NH_2$ ), 6,93...7,14 (5H, м, Ph)                                                                                                                                        | 52       |

\* Соединения IIa, IIIб и IVe перекристаллизованы из смеси гексан—бензол, 2 : 1; IIб — из бензола; IIIa — из петролейного эфира; IIIв, IVб,в,г — из водного этанола; IVa, д — из смеси петролейный эфир—метанол, 10 : 1; Va,б — из толуола.

<sup>2</sup> В скобках указана система растворителей.

<sup>3</sup> Спектры соединений IIa,б, IIIa—в, IVa,в,г,е записаны в ацетоне- $D_6$ ; соединений IIIг, IVб, д и Va, б — в  $DMCO-D_6$ .

(Ia,б). Эти соединения были получены с выходом 88...92% по реакции Пиннера при пропускании тока сухого HCl в смесь соответствующего нитрила и метанола в безводном эфире при 0 °C.

В ИК спектрах гидрохлоридов иминоэфиров Ia,б имеются характеристические полосы поглощения при 1675...1670  $\text{см}^{-1}$ , относящиеся к валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{N}$  [9]. Полосы средней интенсивности в интервале 1025...1015  $\text{см}^{-1}$  следует отнести к валентным колебаниям связи  $\text{C}-\text{O}$  в иминоэфирной группе [6]. В высокочастотной области спектра валентные колебания группы  $\text{C}=\text{N}^+\text{H}$  представлены максимумами поглощения при 3130...3120  $\text{см}^{-1}$ , что характерно для солей иминов [7].

В результате конденсации гидрохлоридов иминоэфиров Ia,б с о-фенилендиамином, 4- $\text{R}^1$ -5- $\text{R}^2$ -2-аминофенолами, N-ацилгидразинами и тиосемикарбазидом образуются соответственно 2-замещенные бензимидазолы (IIa,б), 2-замещенные 5- $\text{R}^1$ -6- $\text{R}^2$ -бензоксазолы (IIIa—г), 2,5-дизамещенные 1,3,4-оксадиазолы (IVa—е) и 5-замещенные 2-амино-1,3,4-тиадиазолы (Va,б), содержащие  $\beta$ -алкилтиоэтильные фрагменты.

Все реакции конденсации проводились при кипячении эквимолекулярных количеств реагентов в течение нескольких часов. При проведении реакций в этих условиях выходы бензимидазолов IIa,б, бензоксазолов IIIa—г и 1,3,4-оксадиазолов IVa—е составляли 78...89% (см. таблицу). Однако при проведении реакций гидрохлоридов иминоэфиров Ia,б с тиосемикарбазидом наблюдалось значительное осмоление реакционной смеси, из которой целевые 1,3,4-тиадиазолы Va,б были выделены с выходами 48...52%.

В ИК спектрах бензимидазолов IIa,б и бензоксазолов IIIa—г наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 1640...1625  $\text{см}^{-1}$ , характерные для колебаний  $\text{C}=\text{N}$  в 2-замещенных бензазолах [10]. В спектрах соединений IIa,б имеются также полосы поглощения переменной интенсивности, относящиеся к валентным (1550, 1485...1480, 1465...1460 и 1330  $\text{см}^{-1}$ ), дышащим (1065...1060  $\text{см}^{-1}$ ) и плоскостным деформационным колебаниям бензимидазольного кольца [10, 11]. Строение бензоксазолов IIIa—г подтверждается присутствием в спектрах интенсивных полос поглощения при 1590...1580 и 935...930, что характерно для бензоксазольного цикла, а также максимумов поглощения при 1255...1250 и 1020...1010  $\text{см}^{-1}$ , относящихся к асимметричным и симметричным валентным колебаниям фрагмента  $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=$  бензоксазолов [10, 12].

В спектрах 1,3,4-оксадиазолов IVa—е наблюдаются интенсивные максимумы поглощения в области 1615...1595 и 1490...1470  $\text{см}^{-1}$ , характерные для валентных колебаний оксадиазольного цикла [10]. Наличие этого цикла подтверждается также полосами поглощения при 1245...1225 и 1045...1030  $\text{см}^{-1}$ , относящимися к валентным колебаниям фрагмента  $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=$  в 1,3,4-оксадиазолах [13].

В спектрах соединений Va,б имеются полосы поглощения в области 1525...1520, 1490...1480, 1385, 1235...1230, 1040...1030 и 865  $\text{см}^{-1}$ , характерные для колебаний 1,3,4-тиадиазольного кольца [10].

В спектрах ПМР синтезированных соединений II—V (см. таблицу) сигналы протонов этиленового фрагмента проявляются в виде симметричных триплетов при 2,52...2,85 м. д. ( $-\text{SCH}_2-$ ) и 2,95...3,12 м. д. ( $-\text{CH}_2\text{Het}$ ).

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на приборе Bruker IFS-48 в таблетках с KBr или в вазелиновом масле. Спектры ПМР получены на спектрометре Bruker WP-100 SY, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществляли при помощи ТСХ на  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Ш ст. акт. по Брокману) в системах растворителей бензол—метанол, 30 : 1 (А) и  $\text{CCl}_4$ —пропанол-2, 15 : 1 (Б); проявление парами йода. Характеристики синтезированных веществ приведены в таблице.

Данные элементных анализов соединений на С, Н и N соответствуют вычисленным.

Гидрохлорид метилового иминоэфира  $\beta$ -изобутилпропионовой кислоты (Ia,  $C_8H_{17}NOS \cdot HCl$ ). В перемешиваемый раствор 7,15 г (50 ммоль)  $\beta$ -изобутилпропионитрила и 3,2 г (100 ммоль) абсолютного метанола в 75 мл сухого эфира при 0 °С в течение 1,5 ч пропускают ток сухого HCl. Реакционную смесь выдерживают 24 ч при 20 °С, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре сухим эфиром и сушат в вакууме над КОН.  $T_{пл}$  112...113,5 °С (с разл.). Выход 9,3 г (88%).

Гидрохлорид метилового иминоэфира  $\beta$ -бензилпропионовой кислоты (Iб,  $C_{11}H_{15}NOS \cdot HCl$ ) получают аналогично из  $\beta$ -бензилпропионитрила.  $T_{пл}$  137...139 °С (с разл.). Выход 93%.

Общая методика получения 2-( $\beta$ -алкилтиоэтил)бензимидазолов (IIa,б), 2-( $\beta$ -алкилтиоэтил)-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-бензоксазолов (IIIa—г) и 2-( $\beta$ -алкилтиоэтил)-5-замещенных 1,3,4-оксадиазолов (IVa—е). Смесь 20 ммоль гидрохлорида иминоэфира Ia или Iб и 20 ммоль *о*-фенилендиамина, 4-R<sup>1</sup>-5-R<sup>2</sup>-2-аминофенола или N-ацилгидразина в 50 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании 3...4 ч. Реакционную смесь охлаждают до 20 °С и выливают в 150 мл холодной воды, содержащей 1,48 г (15 ммоль) NaHCO<sub>3</sub>. Выделившийся осадок отфильтровывают, сушат в вакууме над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> и кристаллизуют из подходящих растворителей (см. таблицу).

2-Амино-5-( $\beta$ -изобутилтиоэтил)-1,3,4-тиадиазол (Va). Смесь 1,48 г (7 ммоль) гидрохлорида иминоэфира Ia и 0,64 г (7 ммоль) тиосемикарбазида в 20 мл абсолютного этанола кипятят при перемешивании 4 ч. Реакционную смесь упаривают досуха при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (80 × 4,5 см), элюируют смесью бензол—метанол, 15 : 1. Выход 0,73 г (48%).

2-Амино-5-( $\beta$ -бензилтиоэтил)-1,3,4-тиадиазол Vб получают аналогично из гидрохлорида иминоэфира Iб.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Delenk-Hoydenreich K., Henkler G., Keller U., Klotzbach M., Koch H., Moller W., Richter J. // Pharmazie. — 1981. — Vol. 36. — P. 723.
2. Либерман С. С., Яхонтов Л. Н. // Хим.-фарм. журн. — 1988. — Т. 22. — С. 1046.
3. Мельников Н. Н. Химия и технология пестицидов. — М.: Химия, 1974.
4. Баскаков Ю. А. // ЖВХО. — 1988. — Т. 33. — С. 631.
5. Buschauer A. // Eur. J. Med. Chem. — 1988. — Vol. 23. — P. 1.
6. The Chemistry of amidines and imidates / Ed. Patai S. — London; New York: John Wiley and Sons, 1975. — P. 628.
7. Гольдин Г. С., Маскакова М. В., Поддубный В. Г., Кольцова А. Н. // ЖОХ. — 1975. — Т. 45. — С. 2661.
8. Келарев В. И. Синтез и превращения пяти- и шестичленных азотсодержащих гетероциклических соединений: Дис....д-ра хим. наук. — М., 1992.
9. Наканиси К. ИК спектры и строение органических соединений. — М.: Мир, 1965.
10. Физические методы в химии гетероциклических соединений / Под ред. А.Р.Катрицкого. — М. — Л.: Мир, 1966. — С. 532, 539.
11. Preston P. N. // Chem. Rev. — 1974. — Vol. 74. — P. 310.
12. Браз Г. И., Мясникова Г. В., Якубович А. Я., Базов В. П., Кардаш И. Е., Праведникова А. И. // ХГС. — 1967. — № 2. — С. 215.
13. Келарев В. И., Швехгеймер Г. А. // ХГС. — 1982. — № 3. — С. 343.

Государственная академия нефти и газа  
им. И. М. Губкина, Москва 117917

Поступило в редакцию 07.12.93