

ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 5-(4-ПИРИДИЛ)-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛ-2(3Н)-ТИОНА С АЛКИЛОВЫМИ ЭФИРАМИ ХЛОРУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ****Тожиев Ибодулла Фатуллаевич***мл. науч. сотр., Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент***Зияев Абдухаким Анварович***ст. науч. сотр., Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент
E-mail: aziyaev05@rambler.ru***Зияева Мавлюда Абдуллаевна***ст. преподаватель, Ташкентский Государственный технический университет им. И. Каримова, Узбекистан, г. Ташкент***Курбанова Эльвира Рашидовна***мл. науч. сотр., Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент***INTERACTION OF 5-(4-PYRIDYL)-1,3,4-OXADIAZOL-2(3H)-THIONE WITH ALKYL ESTERS OF CHLOROACETATE ACID****Ibodulla Togiyeu***Junior scientific researcher, Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy Sciences Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent***Abdukhakim Ziyaev***senior scientific researcher, Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent***Mavlyuda Ziyaeva***senior teacher Tashkent state Technical University named after I. Karimov, Uzbekistan, Tashkent***Elvira Kurbanova***Junior scientific researcher, Acad. S.Yu. Yunusov Institute of the Chemistry of Plant Substances, Academy Sciences of Uzbekistan, Uzbekistan, Tashkent***АННОТАЦИЯ**

Проведено взаимодействие 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тиона с алкиловыми эфирами монохлоруксусной кислоты, где были получены только S-алкилпроизводные. Изучены физико-химические характеристики и строение синтезированных соединений, а также оценено их биологическая активность на примере бактерий *Xanthomonas malvacearum* (Smith) Dawson.

ABSTRACT

Have been provided interaction of 5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thione with alkyl esters of monochloroacetic acid and were obtained S-alkyl derivatives only. The physicochemical characteristics and the structure of the synthesized

compounds was studied and their biological activity in bacteria *Xanthomonas malvacearum* (Smith) Dawson was evaluated.

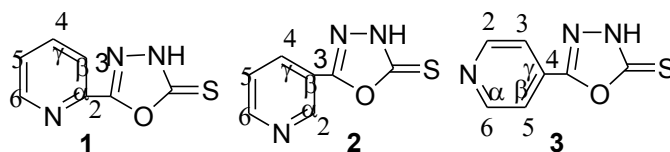
Ключевые слова: 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тион, реакции алкилирования, S-алкилпроизводные, биологическая активность, ИК-, ¹H ЯМР спектры.

Keywords: 5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-thion, alkylation reactions, S-alkyl derivatives, biological activity, IR-, ¹H NMR spectra.

Введение

Один из самых широко изучаемых представителей пятичленных гетероциклических соединений являются 5-замещенные-1,3,4-оксадиазол-2-тионы содержащие в своей молекуле атомы кислорода, серы и два атома азота, что дает большие синтетические возможности, связанные с химической природой этих соединений. Вещества, содержащие 1,3,4-оксадиазольное ядро имеют широкий спектр биологической активности, включая антибактериальную, противогрибковую, анальгетическую, противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую, гипотензивную, противосудорожную, анти-туберкулезную и другие виды активности [1, с. 790-799; 2, с. 2-25; 3, с. 53-75]. Объект наших исследований своеобразный и очень интересный представитель этого

класса – 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион, состоящий из важных фармакофорных групп, пиридина и оксадиазолтиона. Один из них это пиридин, шестичленный гетероцикл с одним гетероатомом и другой, гетероцикл 1,3,4-оксадиазол-2-тион имеющий в своей молекуле несколько гетероатомов (азот, кислород, сера). Расположением оксадиазол-2-тионной группы по отношению к атому азота в пиридиновом цикле отличаются три возможные изомеры, которые обозначаются нумерацией или его буквенным вариантом с помощью греческих букв (α , β , γ). Соответственно в литературе встречаются варианты 5-(2-пиридил)- или 5-(α -пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион **1**, 5-(3-пиридил)- или 5-(β -пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион **2** и 5-(4-пиридил)- или 5-(γ -пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион **3**:

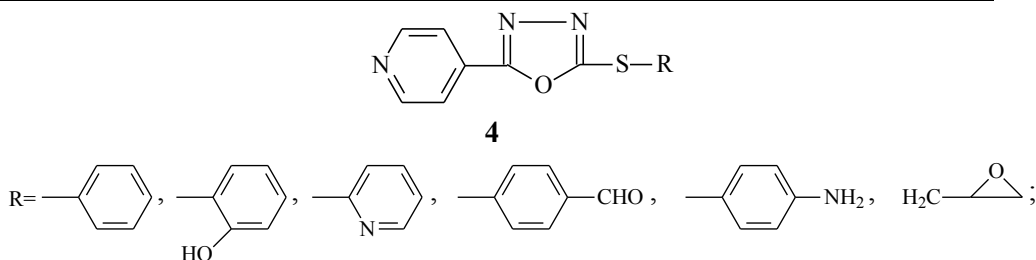


В литературе имеются данные по изучению биологической активности и в том числе фармакологической активности как по всем этим тионам, так и по производным на их основе. Анализ литературы по этим соединениям показал, что большинство исследований проводятся с 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тионом которого многие исследователи считают производными препарата изоназида, широко используемого в химиотерапии. Например, в работе авторов [4, с. 1401-1410] сообщается о синтезе 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона **3** и об изучении его антибактериальной (грамотрицательная бактерия *Escherichia coli*), анальгезирующей (стандарт Диклофенак), противовоспалительной (стандарт индометацин) и анти-туберкулезной (*Mycobacterium tuberculosis*) активности, где было установлено, что во всех испытанных видах активности оксадиазол-тион **3** показал умеренную или среднюю активность.

Другие авторы [5, с. 1303-1305] также изучили антибактериальную активность 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона **3** против микроорганизмов *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* и нашли, что она

составляет 29 и 50% соответственно от активности стандарта Norfloxacin в дозе 100 мг/мл. Кроме этого сообщается о противовоспалительной активности (45-50%) тиона **3**, по сравнению с индометацином взятым в качестве стандарта. Надо отметить, что показатели антибактериальной и противовоспалительной активности согласуется с данными авторов [4, с. 1410] по этому тиону.

Синтезированные авторами [6, с. 297-299] S-замещенные-5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазолы общей формулы **4** были испытаны на тестах *in vitro* на антибактериальную активность против микроорганизмов *Escherichia coli*(NCTC 10418), *Staphylococcus aureus*(ATCC 29737), *Bacillus subtilis*(ATCC 6633) – стандарт для сравнения ципрофлоксацин и фунгицидная активность на тест организмах *Candida albicans*(ATCC 10231) и *Aspergillus niger*(ATCC 16404) – стандарт *Griseofulvin*. Эти же соединения испытаны на тестах анти-туберкулезной активности против палочек *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* где стандартом был стрептомицин:



По мнению авторов среди испытанных веществ, есть соединения, проявляющие перспективной антибактериальной, фунгицидной, а также антитуберкулезной активности.

Исходя из вышеприведенных примеров видно, что синтез производных 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тиона и поиск среди них биологически активных соединений является интересным и перспективным.

Методика исследования

ИК-спектры синтезированных соединений снимали на фурье-спектрометре Perkin Elmer-2000 в таблетках с KBr, УФ-спектры зарегистрированы на спектрометре Lambda-16 Perkin Elmer в этаноле. Спектры ^1H ЯМР записаны на приборе Unity + 400 (400 МГц) при 20-25 $^\circ\text{C}$ для соединения **3** растворитель ДМСО- d_6 , остальные спектры в CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м.д.).

Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Чехия) и Merck silicagel 60F $_{254}$ (Германия) в системе CHCl_3 -EtOH, 24:1, проявление в УФ свете, пары иода. Температура плавления всех синтезированных веществ определена на приборе "VOETIUS".

5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тион (3) синтезирован по методике [7].

Синтез алкиловых эфиров α -[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты 5-10 (общая методика).

Эквимолярное количество 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-тиона, алкилового эфира хлоруксусной кислоты и K_2CO_3 кипятят в 20 мл сухого ацетона в течение 7ч. После удаления растворителя остаток промывают водой, раствором щелочи для удаления остатков исходного оксадиазолтиона, затем ещё холодной водой до нейтральной реакции. Чистота полученных веществ в виде белых или бело-молочных порошков не требует дополнительной очистки путем перекристаллизации.

Метилловый эфир α -[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (5). Выход 82%, порошок бледно кремового цвета, т.пл. 111-112 $^\circ\text{C}$. $R_f=0.62$, УФ-спектр, λ_{max} , нм, 279.6; спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 3.71(3H, с, - OOCCH_3), 4.35(2H, с, S- CH_2), 7.90(2H, д, J=6.2, пиридил-3,5), 8.83(2H, д, J=6.1, пиридил-2,6). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1713(COOCH_3), 1168(C-O-C, оксадиазол).

Этиловый эфир α -[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (6). Выход 80%, бело-молочный порошок, т.пл. 84-85 $^\circ\text{C}$. $R_f=0.64$, УФ-спектр, λ_{max} , нм, 279.1; спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J,

Гц): 1.20(3H, т, J=7.3, - OOCCH_3), 4.17(2H, кв, J=7.1, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 4.33(2H, с, S- CH_2), 7.91(2H, д, J=5.7, пиридил-3,5), 8.83(2H, д, J=5.8, пиридил-2,6). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1721(COOC_2H_5), 1177(C-O-C, оксадиазол).

Пропиловый эфир α -[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (7). Выход 81%, бело-молочный порошок, т.пл. 64-65 $^\circ\text{C}$. $R_f=0.61$, УФ-спектр, λ_{max} , нм, 280.1; спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 0.86(3H, т, J=7.4, - OOCCH_3), 1.59(2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.08(2H, т, J=6.6, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.08(2H, с, S- CH_2), 7.90(2H, д, J=5.9, пиридил-3,5), 8.32(2H, д, J=5.9, пиридил-2,6). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1718(COOC_3H_7), 1175(C-O-C, оксадиазол).

Изо-пропиловый эфир α -[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (8). Выход 78%, бело-молочный порошок, т.пл. 83-84 $^\circ\text{C}$. $R_f=0.63$, УФ-спектр, λ_{max} , нм, 281.1; спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 1.23(6H, д, J=6.2, $(\text{CH}_3)_2$), 4.05(2H, с, S- CH_2), 5.09(1H, септет, J=6.3, $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$), 7.81(2H, д, J=6.2, пиридил-3,5), 8.68(2H, д, J=6.2, пиридил-2,6). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1731($\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 1177(C-O-C, оксадиазол).

Бутиловый эфир α -[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (9). Выход 80%, бело-молочный порошок, т.пл., 44-45 $^\circ\text{C}$, $R_f=0.65$. УФ-спектр, λ_{max} , нм, 279.5; спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 0.86(3H, т, J=7.4, - OOCCH_3), 1.34(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.63(2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.08(2H, с, S- CH_2), 4.18(2H, т, J=6.6, O- CH_2), 7.81(2H, д, J=6.1, пиридил-3,5), 8.78(2H, д, J=6.1, пиридил-2,6). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1741(COOC_4H_9), 1172(C-O-C, оксадиазол).

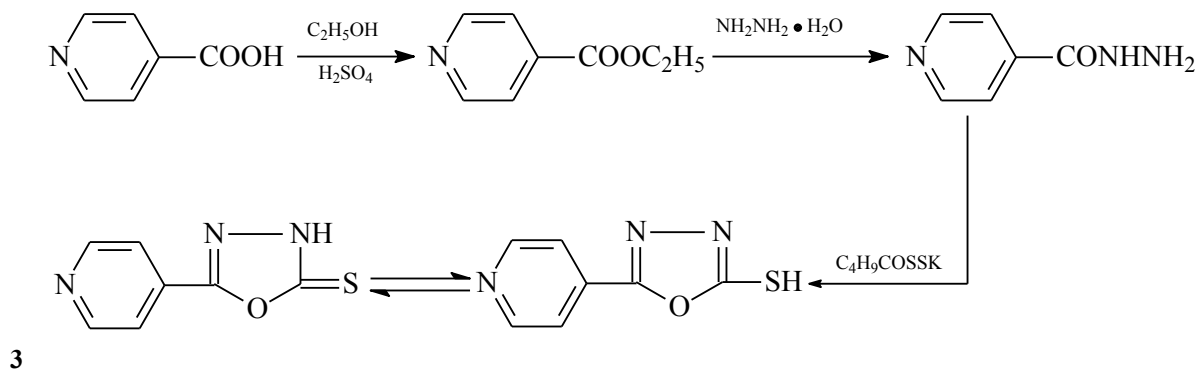
Бензиловый эфир α -[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио] уксусной кислоты (10). Выход 85%, белые кристаллы, т.пл., 103-104 $^\circ\text{C}$, $R_f=0.63$. УФ-спектр, λ_{max} , нм, 280.2; спектр ^1H ЯМР, δ , м.д. (J, Гц): 4.11(2H, с, S- CH_2), 5.17(2H, с, $\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.27-7.35(5H, м, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 7.76(2H, д, J=6.0, пиридил-3,5), 8.74(2H, д, J=5.9, пиридил-2,6). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1727($\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 1173(C-O-C, оксадиазол).

Результаты исследования и их обсуждения.

Отличительной структурной особенностью 5-арил-1,3,4-оксадиазол-2-тионов является наличие в их молекуле амбифункциональной тиоамидной группировки NH-C=S , где в зависимости от природы атакующего электрофильного агента, условий реакций можно получать производные как по экзоциклическому атому серы так и эндоциклическому атому азота или одновременно по обоим реакционным центрам (S- или N-).

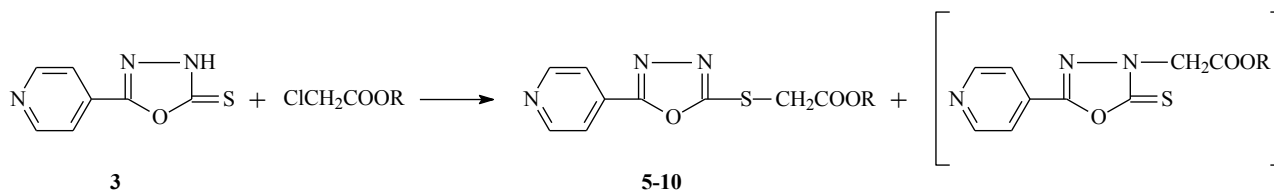
Продолжая наши ранее начатые работы [8, с. 68; 9, с. 520-523] по исследованию реакции алкилирования и биологической активности полученных соединений, мы в данной работе имели цель провести реакции алкилирования 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тиона с алкиловыми эфирами монохлоруксусной кислоты (МХУК), изучить влияние природы алкилирующего агента (длина, разветвленность алкильного радикала) на выход и направление продуктов взаимодействия, установление физико-химиче-

ских свойств и строения синтезированных 2-алкилтио-5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазолов, а также оценить антибактериальную активность. Синтез исходного тиона **3** осуществлён из гидразида изо-никотиновой кислоты взаимодействием с бутилксантогенатом калия, который использован как циклизующий агент. При этом достигнуто более высокий выход тиона чем, при обычно используемый в подобных реакциях гетероциклизации – дисульфиде углерода (CS₂):



Взаимодействие тиона **3** алкиловыми эфирами МХУК проводили в сухом ацетоне (в присутствии

K₂CO₃) при температуре кипения растворителя, соотношение реагентов, эквимолярная (1:1:1 - тион, алкиловый эфир, K₂CO₃):



R = CH₃(**5**), C₂H₅(**6**), C₃H₇(**7**), i-C₃H₇(**8**), C₄H₉(**9**), CH₂C₆H₅(**10**);

Полученные данные показывают, что реакции идут с хорошими выходами (78-85%) соответствующих целевых продуктов. Анализ УФ и ¹H ЯМР спектров полученных продуктов показало, что взаимодействие протекает исключительно по S-центру с получением алкиловых эфиров α-[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты **5-10**. Максимумы поглощения (279-281 нм) всех синтезированных соединений в УФ спектрах соответствуют литературным данным для S-производных [10, с. 65-69; 11, с. 1480]. В ¹H ЯМР спектрах наблюдается наличие сигналов протонов S-CH₂ в виде синглетов в районе 4.05-4.35 м.д. и отсутствие сигналов N-CH₂ группы [9, с. 522]. Во всех спектрах ¹H ЯМР соединений **5-10** имеются сигналы протонов пиридинового кольца оксадиазолитиона: так для протонов в положении 3,5 и 2,6 в виде двух дуплетов при 7.76-7.91 м.д. (J=5.7-6.2) и 8.32-8.83 м.д. (J=5.8-6.2) соответственно. Наличие полос 1713-1741 см⁻¹ относящийся к CH₂COO-группе в ИК спектрах также подтверждают строение полученных соединений.

Изучалось первичное действие всех синтезированных соединений в лабораторных условиях на рост и развитие бактерий *Xanthomonas malvacearum*

(Smith) Dawson. Оценка действия исследуемых веществ на бактерицидную активность проводилась методом бумажных дисков по Красильникову [12, с. 285]. Эталонном служило ингибирующее действие коммерческого препарата Витавакса. Полученные результаты первичного скрининга показали, что все S-алкилпроизводные оказывают слабую (20-30% от показателя эталона) бактерицидную активность по отношению к бактерии *Xanthomonas malvacearum*.

Выводы.

Таким образом, при взаимодействии 5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2(3Н)-тиона с алкиловыми эфирами монохлоруксусной кислоты (МХУК) получены исключительно S-производные - алкиловые эфиры α-[5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2-илтио]уксусной кислоты, возможные N-алкилизомеры не были обнаружены (данные ТСХ и ¹H ЯМР спектров): природа алкилирующего агента (длина и разветвленность алкильной цепи эфиров МХУК) имеет незначительное влияние на выходы целевых продуктов, тогда как на направление реакции такое влияние не наблюдается. Все синтезированные соединения имеют слабую бактерицидную активность по отношению к бактерии *Xanthomonas malvacearum*.

Список литературы:

1. Khalilullah H., Ahsan M.J., Hedaitullah Md., Khan S. 1,3,4-Oxadiazole: A Biologically Active Scaffold // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. -2012. -12. -P. 789-801.
2. Sharma R., Kumar N., Yadav R. Chemistry and pharmacological importance of 1,3,4-oxadiazole derivatives // Research & Reviews: Journal of Chemistry -2015. -Vol. 4. -Issue. 2. -P. 1-27.
3. ZIYAEV A.A., ISMAILOVA D.S. BIOLOGICAL ACTIVITY OF 5-(2,3,4-PYRIDYL)-1,3,4-OXADIAZOL-2-THIONES AND THEIR DERIVATIVES // WORLD JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH -2017. -VOL. 6. -№. 4. -P. 52-77.
4. Dewangan D., Pandey A., Sivakumar T., Rajavel R. Synthesis of some novel 2, 5-disubstituted 1,3,4-oxadiazole and its analgesic, anti-inflammatory, anti-bacterial and anti-tubercular activity // International Journal of Chem. Tech. Research -2010. -Vol. 2. -№ 3. -P. 1397-1412.
5. Khan M.S.Y., Chawla G., Mueed M.A. Synthesis and biological activity of some isoniazid based 1,3,4-oxadiazole derivatives // Indian Journal of Chemistry -2004. -Vol. 43B. -P. 1302-1305.
6. Pattan S., Musmade D., Muluk R., Pawar S., Daithankar A. Synthesis, antimicrobial and antitubercular activity of some novel [3-isonicotinoyl-5-(4-substituted)-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-yl] and substituted 5-(pyridin-4-yl)-1,3,4-oxadiazole-2-thiol derivatives // Indian Journal of Chemistry -2013. -Vol. 52B. -P. 293-299.
7. Ismailova D.S., Ziyayev A.A. at all. Targeted synthesis and in vitro bactericidal and fungicidal activities of 2-alkylthio-5-(p-aminophenyl)-1,3,4-oxadiazoles // Journal of Basic And Applied Research -2016. Vol.2. №4. -P. 476-479.
8. Тожиев И.Ф., Зияев А.А., Шахидоятов Х.М. 5-(α,β,γ -пиридил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-тионы в реакциях с алкиловыми эфирами α -галогенкарбоновых кислот // Конференция молодых ученых ИХРВ, 2011г., Ташкент. С. 68.
9. Зияев А.А., Тожиев И.Ф., Шахидоятов Х.М. 5-Арил-1,3,4-оксадиазолин-2(3H)-тионы в реакциях с алкиловыми эфирами α -галогенуксусных кислот // Хим. гетероцикл. соедин. - 2012.-№3. -С.520-523.
10. Sandstrom J., Wennerdeck I. Tautomeric Cyclic Thiones. Part II. Tautomerism, Acidity and Electronic Spectra of Thioamides of the Oxadiazole, Thiadiazole and Triazole Groups // Acta Chem. Scand. -1966. -Vol. 20. -№1. -P.57-71.
11. Рожкова Н.К., Сабиров К., Сейтаниди К.Л. О реакции бензотиазолин-2-тиона с 1-хлор-2,3-эпоксипропаном. // Хим. гетероцикл. соедин. -1983. -№11. -С. 1479-1482
12. Красильников Н.А. Микроорганизмы почвы и высшие растения / М.: издательство АН СССР, 1966. - 465 с.