

УДК 547.455.623'233.1

## СИНТЕЗ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ФОРМИЛФЕНИЛГЛИКОЗИДОВ

*Курьянов В.О., Токарев М.К.*

Ранее [1] нами был осуществлен синтез и исследована антимикробная активность ряда 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов и их *O*- $\beta$ -D-глюкозаминидов. Было показано, что 1,3,4-оксадиазолы, содержащие гидроксифенильный заместитель, легко образуют соответствующие гликозиды в реакции эквимольных количеств 2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\alpha$ -D-глюкопиранозилхлорида и соответствующего оксадиазола в двухфазной системе «твердое тело - органический растворитель» при катализе 15-краун-5 [2]. Задачей данной работы является описание нового способа получения арилгликозидов, содержащих в качестве заместителя 1,3,4-оксадиазольный цикл в *o*- или *n*-положении ароматического ядра, исходя из гликозидов соответствующих фенолгидразонов.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Температуры плавления определяли на приборе ПТП, оптическое вращение при 20-22 °С -- на поляриметре Polamat-A. <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры получены на спектрометре Varian VXR-300 (300 МГц), Varian Mercury-400 (400 МГц), внутренний стандарт -- Me<sub>4</sub>Si (растворитель -- C<sup>2</sup>HCl<sub>3</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>). ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ («Сорбполимер», Россия) в системе растворителей: бензол -- пропанол-2, 20:1 (А). Вещества обнаруживали 5% раствором серной кислоты в бутаноле-1 при нагревании до 200-300 °С. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Merck 240-400 меш (градиентная элюция бензол→бензол -- пропанол-2, 20:1). Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют расчетным значениям.

Ацилгидразины синтезировали, как описано в [4] и очищали двукратной кристаллизацией из этилового спирта.

### Общая методика синтеза гидразонов 3-5 и 9-11

Эквимольные количества соответствующих ацилгидразинов и формилфенилгликозидов **1** или **2** кипятили в этиловом спирте, взятом из расчета 40 мл на **1** (контроль ТСХ, система (А)). По окончании реакции смесь охлаждали, выпавший осадок отделяли фильтрованием и перекристаллизовывали из этанола. Были получены: *N*'-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)бензильден]бензогидразид **3**, *N*'-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-*O*-ацетил-2-дезоксид- $\beta$ -D-глюкопиранозилокси)бензильден]-(*o*-хлор)бензогидразид **4**, *N*'-[2-

(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)бензилиден]изоникотиногидразид **5**, *N*-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)бензилиден]бензогидразид **9**, *N*-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)бензилиден]-(*o*-хлор)бензогидразид **10**, *N*-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)бензилиден]изоникотиногидразид **11**.

#### Общая методика окислительной циклизации

К перемешиваемому раствору (или суспензии) гидразонов **3-5** или **9-11** в 25 мл соответствующего растворителя (хлороформ или ДМСО) добавляли желтый оксид ртути(II) (2,25 моль на 1 моль субстрата), оксид магния (1,25 моль на 1 моль гидразона) и йод (2 моль на 1 моль субстрата). Полученную смесь перемешивали до окончания реакции (контроль ТСХ, система А). При проведении синтеза в хлороформе твердую фазу отделяли фильтрованием, осадок промывали на фильтре растворителем. Фильтрат переносили в делительную воронку и промывали раствором тиосульфата натрия, затем водой. Органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении.

При использовании ДМСО реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу дополнительно промывали раствором тиосульфата натрия, водой.

Целевые продукты выделяли кристаллизацией или колоночной хроматографией.

Были получены: 2-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазол **6**, 2-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол **7**, 2-[2-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол **8**, 2-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазол **12**, 2-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-5-(2-хлорфенил)-1,3,4-оксадиазол **13**, 2-[4-(2-ацетамидо-3,4,6-три-О-ацетил-2-дезоксиглюкопиранозилокси)фенил]-5-(4-пиридил)-1,3,4-оксадиазол **14**.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гликозиды **9-14** получали по схеме, приведенной на рис. 1, исходя из описанных ранее [2] *o*- и *n*-формилфенилгликозидов **1** и **2**. Гликозиды **1** и **2** конденсацией в этаноле с эквимолярными количествами ацилгидразинов превращали в гидразоны **3-5** и **9-11**. Реакция обычно заканчивалась в течение 3-14 ч. Выходы гидразонов **3-5**, **9-11** после перекристаллизации составили 66-96%. Физико-химические константы обсуждаемых соединений приведены в табл. 1.

Полученные гидразоны были подвергнуты окислительной циклизации до соответствующих 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов **6-8**, **12-14**. Циклизацию проводили, как описано в [3], действием желтого оксида ртути(II) и молекулярного йода в присутствии оксида магния. Из-за низкой растворимости исходных соединений вместо рекомендованного авторами работы [3] диэтилового эфира, реакцию проводили в безводном хлороформе или диметилсульфоксиде (ДМСО). Установлено, что

**СИНТЕЗ 2,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ**

варьирование растворителей позволяет добиваться повышения выходов соответствующих продуктов гетероциклизации и сокращения времени реакции. В частности, в среде хлороформа оксадиазол **6** синтезировали за 7 ч с выходом 43%. в то время как в ДМСО удалось достичь 50%-ного выхода за 2 ч. Еще более показательным в этом отношении является циклизация гидразона **11** в гликозид **14**. В этом случае применение хлороформа позволило добиться лишь 8%-ной конверсии гидразона **11** в оксадиазол **14** (5 суток), в то время как в ДМСО выход соединения **14** составил 36% (1 сутки).

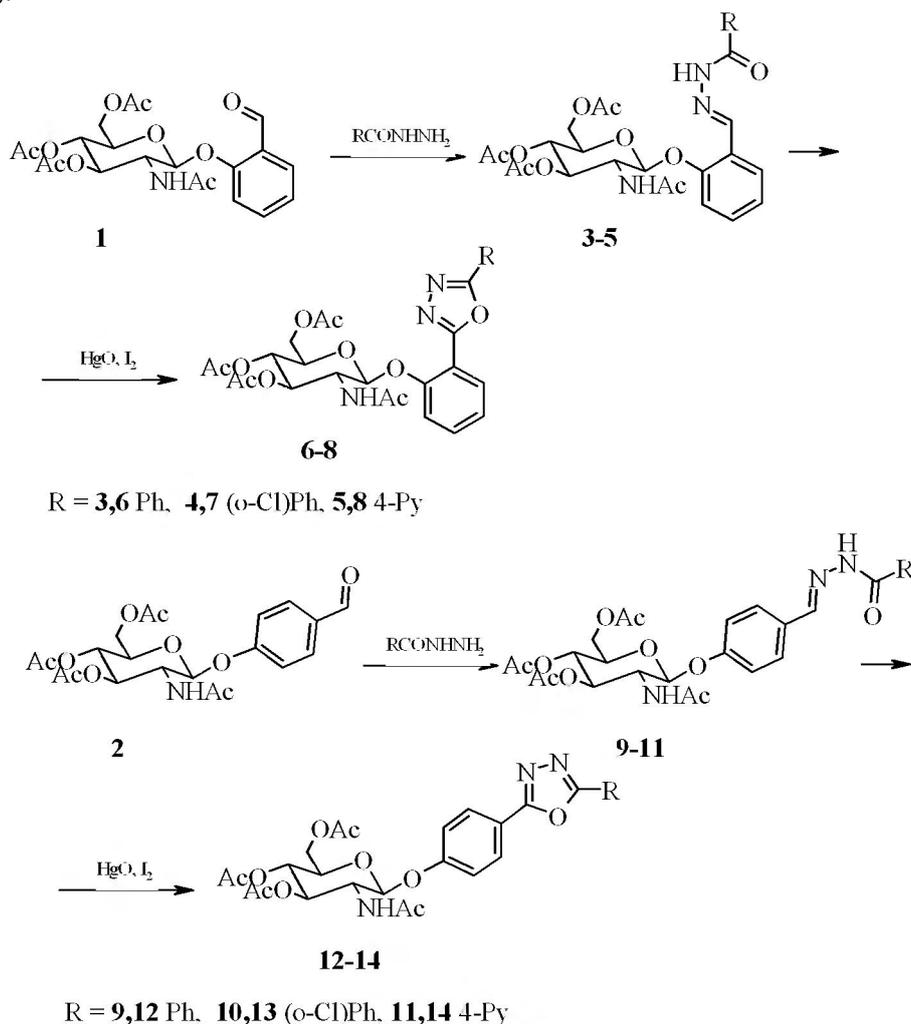


Рис. 1. Схема синтеза гликозидов **6-8** и **12-14**.

Таблица 1.

**Время синтеза, выходы и физическо-химические константы гидразонов 3-5 и 9-11, и гликозидов 6-8 и 12-14**

Соединение	Время реакции (ч)/ растворитель	Выход, %	Т.пл., °С	$[\alpha]_{546}^{\circ}$
<b>3</b>	3	85	152-156	-54
<b>4</b>	7,5	66	139-141	-50
<b>5</b>	8	93	146-150	-56
<b>9</b>	10,5	82	279-281	+8
<b>10</b>	9	85	257-259	+6
<b>11</b>	14	96	273-274	+8
<b>6</b>	2/ДМСО	50	214-216	-71
<b>7</b>	5,5/хлороформ	45	204-205	-71
<b>8</b>	2/ДМСО	43	226-227	-96
<b>12</b>	2/хлороформ	60	213-215	-19
<b>13</b>	24/ДМСО	42	224-225	-19
<b>14</b>	24/ДМСО	36	232-234	-17

Строение перацетилованных гликозидов **6-8** и **12-14** было однозначно доказано  $^1\text{H}$  ЯМР спектроскопией (таб. 2), или сравнением с известными образцами (производное **6**). Время синтеза, выходы и физическо-химические константы синтезированных соединений приведены в табл. 2.

**Таблица 2.**  
**Химические сдвиги (м.д.) мультиплетность сигналов и КССВ протонов в  $^1\text{H}$  ЯМР спектрах соединений 8, 12-14**

Группа или атом	<b>7</b>	<b>8*</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14*</b>
H1 ( $J_{1,2}$ )	5,40д (8,4)	5,39д (8,4)	5,52д (8,4)	5,52д (9,3)	5,53д (8,8)
H2 ( $J_{2,3}$ )	4,19м	4,16м	4,22м	4,23м	4,21м
H3 ( $J_{3,4}$ )	5,14дд (9,9)	5,14дд (10)	5,24дд (9,6)	5,25дд (9,3)	5,24дд (10)
H4 ( $J_{4,5}$ )	4,93дд (9,6)	4,96дд (10)	4,96дд (9,6)	4,96дд (9,6)	4,96дд (9,6)
H5 ( $J_{5,6a}, J_{5,6b}$ )	4,06м	4,08м	4,07м	4,07м	4,08м
H6 ( $J_{\text{гем}}$ )	4,06м, 4,19м	4,08м, 4,22м	4,07м, 4,22м	4,07м, 4,23м	4,08м 4,21м
NHAc	1,56с	1,54с	1,70с	1,80с	1,79с
OAc	1,90с, 1,98с, 1,99с	1,93с, 1,99с	1,96с, 2,01с, 2,02с	1,96с, 2,01с, 2,02с	1,96с, 2,01с, 2,02с
NH ( $J_{\text{NH},2}$ )	7,91д (9,3)	7,95д (9,2)	8,13д (8,8)	8,13д (9,6)	8,13д (9,2)
CH <sub>аром</sub>	7,29г, 7,43д, 7,68м, 7,88д, 8,07д	7,29г, 7,44д, 7,69г, 7,99д, 8,45д	7,25д, 7,64м, 8,10д, 8,12м	7,27д, 7,60г, 7,67г, 7,74д, 8,07д, 8,11м	7,27д, 8,05д, 8,14д, 8,85д

\* -- Рабочая частота прибора -- 400 МГц

### ВЫВОДЫ

Разработан новый способ получения арилгликозидов, содержащих в качестве заместителя 1,3,4-оксадиазольный цикл в *o*- или *n*-положении ароматического ядра, исходя из гликозидов соответствующих фенилгидразонов.

### Список литературы

1. Курьянов В.О., Токарев М.К., Огурина И.П. Синтез и антимикробная активность 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов. // Ученые записки ТНУ. Биология, химия. – 2005. – Т.18 (58). №2. – С. 65-71.
2. Курьянов В.О., Чупахина Т.А., Земляков А.Е., Котляр С.А., Камалов Г.Л. Катализируемый краун-соединениями синтез  $\beta$ -арилгликозидов N-ацетилглюкозамина // Биооргани. химия. – 2001. – Т.27. №6. – С. 434-438.
3. Shaban, Mohammed A.E., Nasr, Adel Z., El-Badry, Susan M. Synthesis and Biological Activities of some 1,3,4-oxadiazoles and bis(1,3,4-oxadiazoles) // J. of Islamic Academy of Sciences. – 1991. – V.4. –№о 3. – P. 184-191.
4. Вейгад К., Хильгетаг Г. Методы эксперимента в органической химии. – М.: Химия, 1969. – С. 437.

*Поступила в редакцию 01.03.2006 г.*