

УДК 547.587.51:547.79

ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫЙ ЦИКЛ.**4.* 5-[1-ЦИАНО-2-АРИЛВИНИЛ]-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЫ: СИНТЕЗ И РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ**

Ю.В.Харченко*, А.С.Детистов*, В.Д.Орлов*, И.В.Омельченко**, О.В.Шишкин*/**

* Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина
61077, Украина, г. Харьков, пл. Свободы, 4. E-mail: DeAS@INBOX.ru

** НТК “Институт монокристаллов” НАН Украины

Ключевые слова: 1,2,4-оксадиазол; 5-[1-циано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазолы; 5-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пирозол-6-амины; синтез; реакционная способность

Разработан новый препаративный метод получения 5-[1-циано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазолов. Исследована реакционная способность по циановинилиденовому фрагменту вышеуказанных соединений с рядом реагентов. Структура и чистота синтезированных соединений доказаны с помощью данных ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, DEPT ¹³C ЯМР, ИК-спектроскопии, рентгеноструктурного анализа, тонкослойной хроматографии и элементного анализа.

POLYCYCLIC SYSTEMS CONTAINING 1,2,4-OXADIAZOLE RING.**4. 5-[1-CYANO-2-PHENYLVINYL]-1,2,4-OXADIAZOLES: SYNTHESIS AND REACTIVITY**

Yu.V.Kharchenko, O.S.Detistov, V.D.Orlov, I.V.Omelchenko, O.V.Shishkin

The new preparative method for obtaining 5-[1-cyano-2-arylvinyl]-1,2,4-oxadiazoles has been developed. The reactivity with respect to the cyanovinyl fragment of the compounds above mentioned has been studied with a number of reagents. The structure and purity of the compounds synthesized have been proven by the data of ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹³C NMR DEPT, IR-spectroscopy, X-ray diffraction analysis, thin-layer chromatography and ultimate analysis.

ПОЛІЦИКЛІЧНІ СИСТЕМИ, ЩО МІСТЯТЬ 1,2,4-ОКСАДІАЗОЛЬНИЙ ЦИКЛ.**4. 5-[1-ЦИАНО-2-АРИЛВІНІЛ]-1,2,4-ОКСАДІАЗОЛИ: СИНТЕЗ І РЕАКЦІЙНА ЗДАТНІСТЬ**

Ю.В.Харченко, О.С.Детистов, В.Д.Орлов, І.В.Омельченко, О.В.Шишкін

Розроблено новий препаративний метод одержання 5-[1-ціано-2-арилвініл]-1,2,4-оксадіазолів. Досліджена реакційна здатність по ціановініліденовому фрагменту вищезгаданих сполук з рядом реагентів. Структура і чистота синтезованих сполук доведені за допомогою даних ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, DEPT ¹³C ЯМР, ІЧ-спектроскопії, рентгеноструктурного аналізу, тонкошарової хроматографії та елементного аналізу.

Гетероциклические соединения с 1,2,4-оксадиазольным (изоксадиазольным) циклом являются объектами, привлекающими широкий интерес исследователей [2-6]. Это обусловливается биоизостеричностью 1,2,4-оксадиазольного цикла по отношению к сложным эфирам и амидам карбоновых кислот [7, 8] и отсутствием общих примеров токсичности, закреплённой за этим классом органических соединений. Таким образом, возможна биоизостерная замена сложноэфирной и (или) амидной групп на 1,2,4-оксадиазольный фрагмент, что может быть полезным при создании новых лекарственных средств на стадии химической оптимизации кандидатов в лекарства с целью изменения спектра биологической активности и (или) улучшения фармакокинетических свойств. Однако принципиально важной задачей класси-

ческой органической химии остаётся синтез и исследование реакционной способности новых органических соединений.

В предыдущих работах [1, 3] нами описаны 3-замещенные 5-цианометил-1,2,4-оксадиазолы **1** — удобные билдинг-блоки для создания новых гетероциклических систем, включающих 1,2,4-оксадиазольный фрагмент. Одно из направлений их химической модификации может быть связано с тем, что в молекулах **1** две электроноакцепторные группы — 1,2,4-оксадиазольное кольцо и цианогруппа должны существенно активировать метиленовую группу и таким образом делать возможным ее участие в реакциях конденсации с альдегидами.

В данной работе осуществлена конденсация соединений **1** с ароматическими альдегидами **2**

* Сообщение 3 см. [1]

Таблица 1

Основные физико-химические характеристики синтезированных
3-R₁-5-[1-циано-2-R₂-винил]-1,2,4-оксадиазолов 3a-j

Соединение	R ₁	R ₂	Брутто-формула	Т.пл., °С	Выход, %	w(N), % эксп.	w(N), % теор.
3a	4-(CH ₃) ₂ CHO-C ₆ H ₄	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂	154-155	78	14.97	14.96
3b	4-(CH ₃) ₂ CHO-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₁₉ N ₃ O ₃	122-123	83	11.52	11.63
3c	4-(CH ₃) ₂ CHO-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₆ BrN ₃ O ₂	177-178	78	10.22	10.2
3d	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O	216-218	54	16.95	16.96
3e	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₂	161-162	69	13.22	13.24
3f	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	C ₁₈ H ₁₂ BrN ₃ O	170-171	61	11.40	11.47
3g	2-C ₅ H ₄ N	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O	255-256	49	22.05	22.07
3h	2-C ₅ H ₄ N	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O ₂	202	45	18.38	18.41
3i	2-C ₅ H ₄ N	4-Br-C ₆ H ₄	C ₁₆ H ₉ BrN ₄ O	237-238	47	15.80	15.86
3j	2-C ₅ H ₄ N	4-O ₂ N-C ₆ H ₄	C ₁₆ H ₉ N ₅ O ₃	245-246	39	21.92	21.94

кипячением эквимольных количеств реагентов в этаноле с каталитическими количествами пиперидина (схема 1); выходы продуктов составили 39-83% (табл. 1). Строение полученных 5-[1-циано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазолов **3a-j** подтверждено методами ИК и ¹H ЯМР спектроскопии и данными рентгеноструктурного анализа; чистота подтверждена данными элементного анализа, ТСХ и отсутствием посторонних сигналов в ¹H ЯМР спектрах (табл. 1, 2).

Также для соединения **3e** был осуществлен рентгеноструктурный анализ, который показал

преимущественное образование E-изомера (рис.). Неводородные атомы структуры **3e** лежат в плоскости (с точностью до 0.05 Å°), за исключением толильного заместителя, несмотря на возникновение стерического напряжения в молекуле (укороченные внутримолекулярные контакты Н(19В):Н(15) 2.29 Å°, Н(12):Н(14) 2.26 Å°, сумма ван-дер-Ваальсовых радиусов [10] 2.32 Å°, Н(4):Н(1) 2.64 Å°, Н(6):Н(2) 2.57 Å° (2.66 Å°), Н(12):О(1) 2.26 Å° (2.46 Å°), Н(18):С(11) 2.45 Å° (2.87 Å°)). Толильная группа развернута относительно плоскости молекулы на 16.5°, что, однако, не приводит к нарушению

Таблица 2

Данные ИК- и ¹H ЯМР-спектроскопии для соединений ряда 3a-j

Соединение	ИК-спектр (KBr), ν, см ⁻¹ , C≡N	¹ H ЯМР спектр (DMCO-d ₆), δ (м. д.) и КССВ, J (Гц)
3a	2222	1.28 д (J=6.2 Гц, 6H, CH(CH ₃) ₂), 3.33 с (6H, N(CH ₃) ₂), 4.73 к (J=6.2 Гц, 1H, CH(CH ₃) ₂), 6.87 д (J=8.1 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.07 д (J=8.4 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.93 д (J=8.4 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.04 д (J=9.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.28 с (1H, CH)
3b	2229	1.26 д (J=6.1 Гц, 6H, CH(CH ₃) ₂), 3.83 с (3H, OCH ₃), 4.66 к (J=6.2 Гц, 1H, CH(CH ₃) ₂), 7.02 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.13 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.89 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.10 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.40 с (1H, CH)
3c	2229	1.29 д (J=5.8 Гц, 6H, CH(CH ₃) ₂), 4.71 к (J=6.2 Гц, 1H, CH(CH ₃) ₂), 7.10 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.87 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.96 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.06 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.65 с (1H, CH)
3d	2219	2.38 с (3H, CH ₃), 3.08 с (6H, N(CH ₃) ₂), 6.85 д (J=9.2 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.32-7.50 м (2H, 2CH _{аром}), 7.81 д (J=7.6 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.01 д (J=9.2 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.25 с (1H, CH)
3e	2229	2.37 с (3H, CH ₃), 3.87 с (3H, OCH ₃), 7.19 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.31-7.51 м (2H, 2CH _{аром}), 7.84 д (J=7.6 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.17 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.54 с (1H, CH)
3f	2235	2.40 с (3H, CH ₃), 7.35-7.55 м (2H, 2CH _{аром}), 7.74-7.98 м (4H, 4CH _{аром}), 8.06 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.66 с (1H, CH)
3g	2222	3.09 с (6H, N(CH ₃) ₂), 6.87 д (J=9.2 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.60 т (J=5,9 Гц, 1H, CH _{аром}), 7.95-8.14 м (4H, 4CH _{аром}), 8.31 с (1H, CH), 8.75 д (J=4.6 Гц, 1H, CH _{аром})
3h	2222	3.88 с (3H, OCH ₃), 7.20 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.57-7.72 м (1H, CH _{аром}), 7.98-8.13 м (2H, 2CH _{аром}), 8.18 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.59 с (1H, CH), 8.77 д (J=4.0 Гц, 1H, CH _{аром})
3i	2235	7.55-7.74 м (1H, CH _{аром}), 7.87 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.02-8.17 м (4H, 4CH _{аром}), 8.71 с (1H, CH), 8.79 д (J=3.4 Гц, 1H, CH _{аром})
3j	2235	7.54-7.73 м (1H, CH _{аром}), 8.02-8.18 м (2H, 2CH _{аром}), 8.33 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.45 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.80 д (J=4.6 Гц, 1H, CH _{аром}), 8.88 с (1H, CH)

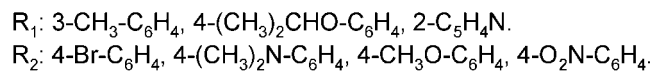
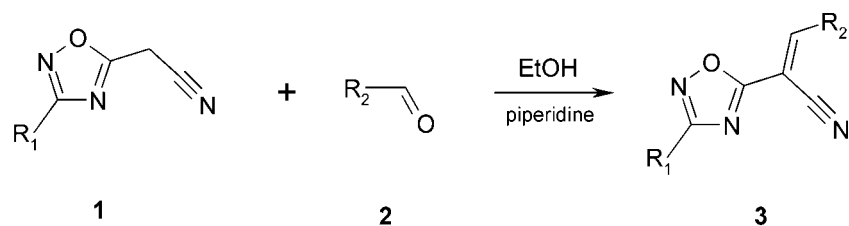


Схема 1. Реакция образования 5-[1-циано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазолов 3а-ж

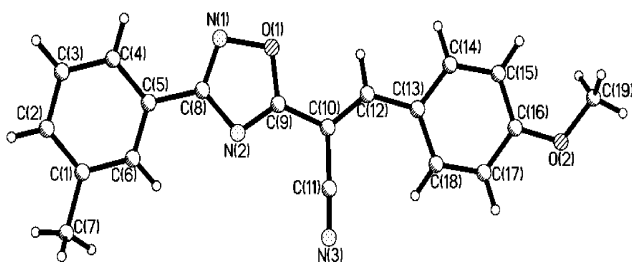


Рис. Молекулярная структура 3-метилфенил-5-[(E)-1-циано-2-(4-метоксифенил)винил]-1,2,4-оксадиазола **3e** по данным рентгеноструктурного исследования.

сопряжения в молекуле. Это подтверждается длиной связи C(5)-C(8) 1.469(1) Å, близкой к среднему значению [9] для сопряженных связей (1.470 Å). Ароматические заместители при двойной связи C(10)-C(12) находятся в транс-конфигурации (рис.). Укорочение связей C(9)-C(10) 1.458(1) Å, C(12)-C(13) 1.445(1) Å и удлинение связи C(10)=C(12) 1.352(1) Å относительно средних значений (1.470 Å и 1.370 Å соответственно) свидетельствуют о зна-

чительном сопряжении двойной связи с анизольным и оксадиазольным фрагментами, а следовательно, и о значительной поляризации виниленовой группы. Поэтому следующей задачей стало исследование реакционной способности циановинилиденового фрагмента по отношению к нуклеофильным реагентам.

Первоначально соединения **3** вводили в реакцию с гидразином и гидроксиламином в спиртовой среде. Однако вместо ожидаемых продуктов циклизации из реакционной смеси были выделены изначальные производные 1,2,4-оксадиазолов **1** и гидразоны, оксимы альдегидов **2** (соединения **4**) вследствие процессов ретроконденсации (схема 2).

В литературе описаны примеры реакций образования замещенных 2-амино-1,4-дигидропирановых гетероциклических систем на основе исходного циановинилиденового фрагмента при взаимодействии с различными α-метиленактивными карбонильными соединениями [11-15]. В качестве последних нами были выбраны: 5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (**5**), 5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-он (**6**), 2-тиоксо-1,3-

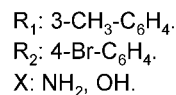
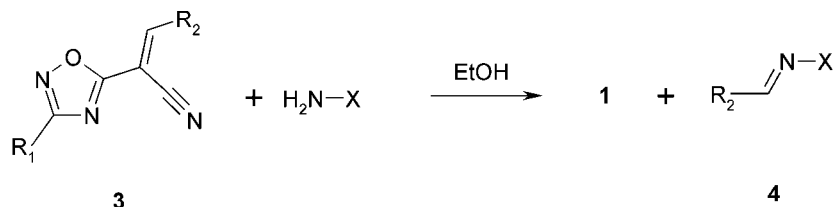


Схема 2. Реакции соединений **3** с гидразином и гидроксиламином

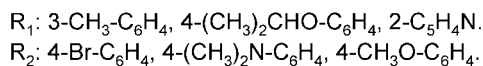
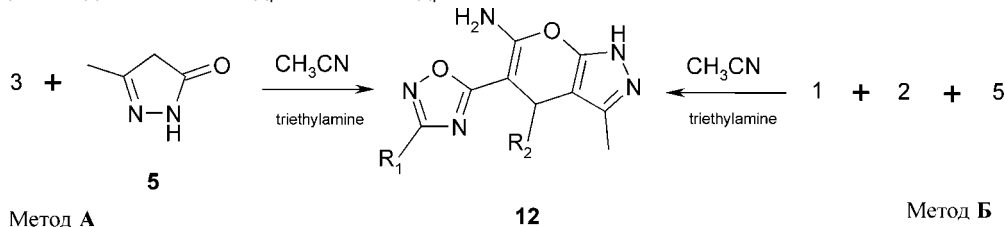


Схема 3. Синтез 5-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-6-аминов **12**

Таблица 3

Основные физико-химические характеристики синтезированных
3-метил-4- R_2 -5-(3- R_1 -1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-6-аминов 12a-g

Соединение	R_1	R_2	Брутто-формула	Т.пл., °C	Выход, %, методы А или Б	w(N), % эксп.	w(N), % теор.
12a	4-(CH ₃) ₂ CHO-C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂₅ H ₂₅ N ₅ O ₄	236-237	45 (А)	15.22	15.24
12b	4-(CH ₃) ₂ CHO-C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	C ₂₄ H ₂₂ BrN ₅ O ₃	227-229	50 (А) 41 (Б)	13.77	13.78
12c	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₃	246-247	23 (А)	16.84	16.86
12d	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	4-Br-C ₆ H ₄	C ₂₂ H ₁₈ BrN ₅ O ₂	228-230	38 (А)	15.07	15.08
12e	2-C ₅ H ₄ N	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	C ₂₂ H ₂₁ N ₇ O ₂	224-225	24 (А)	23.58	23.60
12f	2-C ₅ H ₄ N	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	C ₂₁ H ₁₈ N ₆ O ₃	223-224	44 (А) 20 (Б)	20.85	20.88
12g	2-C ₅ H ₄ N	4-Br-C ₆ H ₄	C ₂₀ H ₁₅ BrN ₆ O ₂	256-257	39 (А)	18.61	18.62

тиазолидин-4-он (7), барбитуровая (8) и тиобарбитуровая (9) кислоты, циклогексанон (10), ацетоксусный эфир (11). Реакции велись в ацетонитриле с каталитическим количеством триэтиламина.

В ходе взаимодействия соединений 3 с 5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-оном (5) образовывались 5-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-6-амины 12 со средними и удовлетворительными выходами (метод А) (схема 3). Следует заметить, что соединения 12 были получены нами и одnoreакторной трёхкомпонентной конденсацией 5-цианометил-1,2,4-оксадиазолов 1, ароматических альдегидов 2 и 5-метил-1,2-дигидро-3H-пиразол-3-она (5) (метод Б) (схема 3), хотя в этом случае выходы были ниже, чем при постадийном подходе.

Строение соединений 12a-g подтверждено данными элементного анализа и методами ¹H ЯМР-спектроскопии; в отдельных случаях (12c и 12g) спектрами ¹³C ЯМР (табл. 3, 4), а для 12g — также и ДЕПТ ¹³C ЯМР-спектром. В ПМР-спектрах этих соединений присутствует сигнал метинового протона СН и аминогруппы NH₂ 1,4-дигидропиранового цикла в области 4.68-5.07 м.д. и 8.07-8.19 м.д. соответственно. Сигнал протонов метильной группы СН₃ пиразольного фрагмента наблюдается при 1.94-1.96 м.д., а протона иминной группы NH — при 11.21-12.15 м.д. Другие сигналы протонов расположены в характерной для них области резонанса.

В ¹³C ЯМР спектра соединений 12c и 12g наблюдаются соответственно 20 и 18 сигналов,

Таблица 4

Данные ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии для соединений 12a-g

Соединение	¹ H ЯМР спектр (DMCO-d ₆), δ (м.д.) и КССВ, J (Гц), ¹³ C ЯМР спектр (DMCO-d ₆), δ (м.д.)
12a	¹ H ЯМР: 1.26 д (J=6.1 Гц, 6H, CH(CH ₃) ₂), 1.94 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, OCH ₃), 4.66 к (J=6.2 Гц, 1H, CH(CH ₃) ₂), 4.95 с (1H, CH), 6.79 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.02 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.15 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.89 д (J=8.2 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.11 с (2H, NH ₂), 12.05 с (1H, NH)
12b	¹ H ЯМР: 1.26 д (J=6.1 Гц, 6H, CH(CH ₃) ₂), 1.95 с (3H, CH ₃), 4.70 к (J=6.2 Гц, 1H, CH(CH ₃) ₂), 5.03 с (1H, CH), 6.99 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.22 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.43 д (J=8.5 Гц, 2H), 7.90 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.18 с (2H, NH ₂), 12.12 с (1H, NH)
12c	¹ H ЯМР: 1.95 с (3H, CH ₃), 2.35 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, OCH ₃), 4.97 с (1H, CH), 6.79 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.16 д (J=8.2 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.26-7.44 м (2H, 2CH _{аром}), 7.79 д (J=9.8 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.14 с (2H, NH ₂), 12.07 с (1H, NH) ¹³ C ЯМР: 10.46, 21.58, 34.85, 55.56, 73.10, 100.40, 114.26, 124.84, 127.37, 128.10, 128.82, 129.53, 132.37, 136.16, 139.02, 155.04, 158.21, 159.78, 166.63, 177.07
12d	¹ H ЯМР: 1.95 с (3H, CH ₃), 2.35 с (3H, CH ₃), 5.04 с (1H, CH), 7.23 д (J=8.4 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.30-7.47 м (4H, 4CH _{аром}), 7.79 д (J=9.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 8.19 с (2H, NH ₂), 12.12 с (1H, NH)
12e	¹ H ЯМР: 2.04 с (3H, CH ₃), 2.79 с (6H, N(CH ₃) ₂), 4.68 с (1H, CH), 6.56 д (J=8.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 6.87-6.96 м (3H, 3CH _{аром}), 7.62 т (J=4.7 Гц, 1H, CH _{аром}), 8.01-8.16 м (3H, NH ₂ + CH _{аром}), 8.76 д (J=4.3 Гц, 1H, CH _{аром}), 11.21 с (1H, NH)
12f	¹ H ЯМР: 1.95 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, OCH ₃), 4.99 с (1H, CH), 6.80 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.17 д (J=7.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.54 т (J=4.7 Гц, 1H, CH _{аром}), 7.95 т (J=4.7 Гц, 1H, CH _{аром}), 8.07-8.28 м (3H, NH ₂ + CH _{аром}), 8.69 д (J=4.3 Гц, 1H, CH _{аром}), 12.08 с (1H, NH)
12g	¹ H ЯМР: 1.96 с (3H, CH ₃), 5.07 с (1H, CH), 7.24 д (J=8.5 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.44 д (J=7.9 Гц, 2H, 2CH _{аром}), 7.54 т (J=4.7 Гц, 1H, CH _{аром}), 7.95 т (J=4.7 Гц, 1H, CH _{аром}), 8.45 д (J=4.3 Гц, 1H, CH _{аром}), 8.26 с (2H, NH ₂), 8.69 д (J=4.0 Гц, 1H, CH _{аром}), 12.15 с (1H, NH) ¹³ C ЯМР: 10.48, 35.15, 72.35, 99.52, 119.88, 124.06, 126.39, 130.13, 131.89, 136.43, 138.10, 146.33, 146.84, 150.67, 154.87, 160.06, 166.76, 177.19

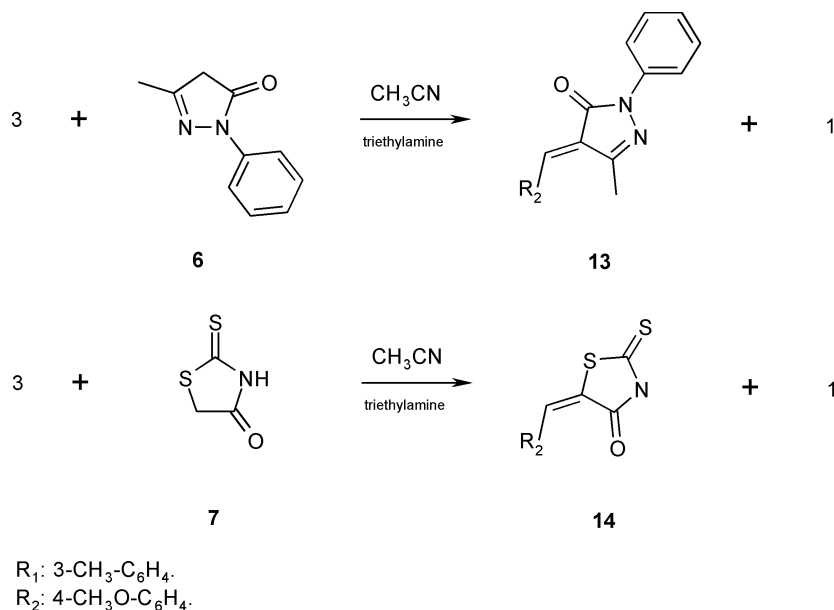


Схема 4. Взаимодействие соединений **3** с 5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-оном (**6**) и 2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном (**7**)

относящихся к неэквивалентным атомам углерода. DEPT ^{13}C ЯМР спектр соединения **12g** содержит 8 сигналов, обращённых вверх и относящихся к неэквивалентным третичным (CH) и первичным атомам углерода (CH₃); сигналы, обращённые вниз, отсутствуют, так как в структуре соединения **12g** отсутствуют вторичные атомы углерода (CH₂). Таким образом, ^{13}C ЯМР и DEPT ^{13}C ЯМР спектры также согласуются с предложенной структурой соединений **12c** и **12g**.

Следует заметить, что реакция 5-[1-циано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазолов **3** с 5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-оном (**6**) и 2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оном (**7**) проходила в другом направлении: были получены 4-бензилиден-5-метил-2-фенил-2,4-дигидро-3Н-пиразол-3-оны **13** и 5-бензилиден-2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-оны **14** соответственно (схема 4).

В ходе вышеуказанных взаимодействий проходил перенос арилиденового фрагмента с 5-цианометил-1,2,4-оксадиазолов на более активные метиленовые группы 5-метил-2-фенил-1,2-дигидро-3Н-пиразол-3-она (**6**) и 2-тиоксо-1,3-тиазолидин-4-она (**7**), а ожидаемые продукты гетероциклизации получены не были.

Барбитуровая (**8**) и тиобарбитуровая (**9**) кислоты, циклогексанон (**10**), ацетоуксусный эфир (**11**) выявили недостаточную реакционную способность и не вступили в реакцию с соединениями **3** в исследуемых условиях.

Экспериментальная часть

Температуры плавления соединений **3a-j**, **12a-g** определены на приборе фирмы "Buchі" (Швейцария) модели В-520. ТСХ-контроль прохождения реакций и чистоты продуктов выполняли на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ с использованием СНCl₃

в качестве элюента. Элементный анализ проводили по методу Дюма. Спектры ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР записаны в ДМСО-*d*₆ на приборе Varian VXR-400 с рабочей частотой 400 МГц, внутренний стандарт — ТМС. ИК-спектры сняты в таблетках КВг на спектрофотометре IR-75.

Рентгеноструктурное исследование соединения **3e**

Кристаллы **1** моноклинные, C₁₉H₁₅N₃O₂, при 20°C $a = 3.9582(3)$, $b = 18.109(1)$, $c = 22.030(2)$ Å, $\beta = 91.585(6)^\circ$, $V = 1578.5(2)$ Å³, $M_r = 317.34$, $Z = 4$, пространственная группа P2₁/n, $d_{\text{выч}} = 1,335$ г/см³, μ (MoK α) = 0.089 мм⁻¹, F(000) = 664. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 16231 отражений (5164 независимых, $R_{\text{int}} = 0.022$) измерены на дифрактометре "Xcalibur-3" (MoK α излучение, CCD-детектор, графитовый монохроматор, ω -сканирование, $2\theta_{\text{макс}} = 60^\circ$).

Структура расшифрована прямым методом по комплексу программ SHELXTL[16]. Положения атомов водорода выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно, кроме атомов водорода метильных групп, уточненных по модели "наездника" с $U_{\text{изо}} = 1.5U_{\text{экр.}}$. Структура уточнена по F² полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов до $wR_2 = 0.099$ по 4561 отражениям ($R_1 = 0.037$ по 2761 отражениям с F4 σ (F), $S = 0.88$). Координаты атомов, значения длин связей и углов депонированы в Кембриджском банке кристаллографических данных (CCDC 752014).

Общая методика синтеза 5-[1-циано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазолов **3a-j**

К раствору соответствующего бензальдегида **2** (1,2 ммоль) в этаноле (5 мл) с добавлением каталитического количества пиперидина (0,036 ммоль, 3 мг) приливают тёплый раствор 5-цианометил-1,2,4-оксадиазола **1** (1 ммоль) в этаноле (5 мл).

Реакцію ведуть 15 мин при кипінні з обратним холодильником. Контроль повноти проходження реакції здійснюють з допомогою ТСХ. По закінченні реакції реакційну суміш охолоджують, кристалли цільового продукту **3** отфільтровують, промивають на фільтрі холодним етанолом і сушать.

Фізико-хімічні та спектральні характеристики сполучень **3a-j**, отримані по цьому методу, представлені в табл. 1, 2.

Общая методика синтеза 5-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,4-дигидропирано[2,3-с]пиразол-6-аминов 12a-g **Метод А**

В ацетонитрил (5 мл) при нагріванні розв'язують 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-пиразол-3-он (**5**) (0,6 ммоль, 61 мг), відповідний 5-[1-ціано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазол **3** (0,6 ммоль) і додають каталітичне кількість триетиламіна (0,018 ммоль, 2 мг). Реакцію ведуть в течение 12 ч при кипінні з обратним холодильником. Контроль повноти проходження реакції здійснюють з допомогою ТСХ. По закінченні реакційну суміш охолоджують і залишають на ніч для кристалізації цільового продукту. Згодом іскомий продукт **12** отфільтровують, промивають на фільтрі холодним ацетонитрилом і сушать.

Метод В

В ацетонитрил при нагріванні розв'язують 5-ціанометил-1,2,4-оксадиазол **1** (1 ммоль), бензальдегід **2** (1 ммоль) і 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-пиразол-3-он (1 ммоль). К розчину прибивають каталітичне кількість триетиламіна (0,03 ммоль, 3 мг) і кип'ятять з обратним холодильником оріомо 12 ч. Контроль повноти проходження реакції здійснюють з допомогою ТСХ. По закінченні реакційну суміш охолоджують і залишають на ніч для кристалізації цільового продукту. Іскомий продукт випадає в виде кристаллів, котрі отфільтровують і промивають холодним ацетонитрилом на фільтрі.

Фізико-хімічні та спектральні характеристики сполучень **12a-g**, отримані методами **A** і **B**, представлені в табл. 3, 4.

Выводы

1. Розробтан новий препаративний метод отримання 5-[1-ціано-2-арилвинил]-1,2,4-оксадиазолів, структура і чистота котрих доказані з допомогою даних ПМР-спектроскопії, рентгеноструктурного аналізу, ТСХ і елементного аналізу.

2. Исследована реакційна спроможність отриманих сполучень в реакціях по ціановиніліденовому фрагменту з рядом реагентів. Так, взаємодія з гідразіном і гідроксиламіном в спирте вело до отримання гідразонів і оксимів альдегідів, первоначально введенних в конденсацію з 5-ціанометил-1,2,4-оксадиазолами, в результате реакції ретроконденсації. Взаємодія з 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-пиразол-3-оном в ацетонитрилі з каталітичним количеством триетиламіна вело до новим 5-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)-1,4-дигідропирано[2,3-с]пиразол-6-амінам, котрі були отримані со середніми і задовільними виходами. Последние также были отримані з однореакторної конденсації 5-ціанометил-1,2,4-оксадиазолів, ароматических альдегідів і 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-пиразол-3-она. Реакція з 5-метил-2-феніл-1,2-дигідро-3*H*-пиразол-3-оном і 2-тиоксо-1,3-тиазолідин-4-оном в ацетонитрилі з триетиламіном як каталізатором шла преимущественно в другом направлении — отримувались 4-бензиліден-5-метил-2-феніл-2,4-дигідро-3*H*-пиразол-3-они і 5-бензиліден-2-тиоксо-1,3-тиазолідин-4-они відповідно. Барбітурова і тиобарбітурова кислоти, циклогексанон і ацетоуксусний ефір оказались недостаточно реакційноспроможними в условиях изучаемого взаємодія.

Литература

1. Харченко Ю.В., Детистов А.С., Орлов В.Д. // Вестник Харьковського ун-та. — 2008. — №820. Хімія. Вип. 16 (39). — С. 216-224.
2. Detistov O.S., Orlov V.V., Kharchenko Yu.V. // J. Comb. Chem. — 2009. — Vol. 11, №2. — P. 216-219.
3. Zhuravel I.O., Kovalenko S.M., Detistov O.S. et al. // Synth. Commun. — 2008. — Vol. 38, №21. — P. 3778-3784.
4. Daniel G., Russell D., Nicholas D.P.C. // J. Org. Chem. — 2008. — Vol. 73, №18. — P. 7219-7223.
5. Paul V.F., Gillian A.A., Simon B. et al. // J. Med. Chem. — 2007. — Vol. 50, №15. — P. 3442-3456.
6. Ying W., Reagan L.M., Daryl R.S. et al. // Org. Lett. — 2005. — Vol. 7, №5. — P. 925-928.
7. Andersen K., Jorgensen A., Braestrup C. // Eur. J. Med. Chem. — 1994. — Vol. 29, №5. — P. 393-399.
8. Andersen K.E., Lundt B.F., Jorgensen A.S. // Eur. J. Med. Chem. — 1996. — Vol. 31, №5. — P. 417-425.
9. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. — Vol. 2. — VCH. Weinheim, 1994. — P. 741-784.
10. Зефіров Ю.В. // Кристаллографія. — 1997. — Т. 42, №5. — С. 936-958.
11. Martin N., Martinez-Grau A., Seoane C., Marco J. L. // Tetrahedron Lett. — 1993. — Vol. 34, №35. — P. 5627-5630.
12. Sherif S.M., Youssef M.M., Mobarac K.M., Abdel-Fattah A.-S.M. // Tetrahedron. — 1993. — Vol. 49, №42. — P. 9561-9572.
13. Самет А.В., Шестопалов А.М., Семенов В.В. // ХГС. — 1995. — №12. — С. 1699-1700.
14. Joshi K.C., Jain R., Nishith S. // Heterocycles. — 1990. — Vol. 31, №1. — P. 31-36.
15. Dworzak R., Sterk H., Kratky C., Kunek H. // Chem. Ber. — 1989. — Vol. 122, №7. — P. 1323-1328.
16. George M. Sheldrick // Acta Cryst. Sect. — 2008. — Vol. 64 (A). — P. 112.

Надійшла до редакції 01.11.2010 р.