

Синтез 5-азолил-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-азолил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов на основе производных 5-арилизоксазол-3-карбоновых и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислот

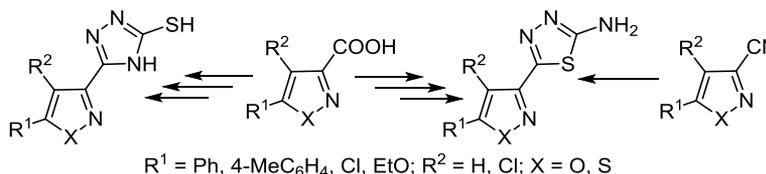
Сергей К. Петкевич^{1*}, Нелия А. Жуковская¹, Евгений А. Дикусар¹,
Екатерина А. Акишина¹, Петр В. Курман², Евгения В. Никитина³,
Владимир П. Зайцев³, Владимир И. Поткин¹

¹ Институт физико-органической химии НАН Беларуси,
ул. Сурганова, 13, Минск 220072, Беларусь; e-mail: petkevich@ifoch.bas-net.by

² Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
ул. Академика В. Ф. Купревича, 5/2, Минск 220141, Беларусь; e-mail: peter_kurman@tut.by

³ Российский университет дружбы народов,
ул. Миклухо-Маклая, 6, Москва 117198, Россия; e-mail: enikitina@sci.pfu.edu.ru

Поступило 15.03.2021
Принято 27.04.2021



Путем последовательных превращений 5-арилизоксазол- и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновых кислот и их производных синтезированы 2-меркапто-1,3,4-триазолы и 2-амино-1,3,4-тиадиазолы. На примере 5-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин проведено ацилирование аминогруппы хлорангидридом 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты. Описаны простые подходы к получению неизвестных ранее гетероциклических ансамблей, содержащих два или три азольных цикла, с высоким потенциалом биологической активности.

Ключевые слова: изоксазол, изотиазол, тиосемикарбазиды, тиадиазолы, триазолы, гетероциклизация.

Тиосемикарбазиды – важный класс соединений с большим спектром биологической активности. Еще в середине XX в. были открыты их противотуберкулезные, антибактериальные, противомаларийные, противопаразитарные, противоопухолевые, противовирусные, а также противомикробные свойства.¹ В свою очередь, триазолы, содержащие экзоциклическую меркаптогруппу, а также тиадиазолы с экзоциклической аминогруппой способны проявлять биологическую активность различного типа,² а производные изоксазола в качестве синергиста на клеточном уровне повышают активность ряда цитостатиков первой линии.³ Помимо этого изоксазолы находят применение в дизайне нового класса комплексонов – мимиков пинцетных лигандов.⁴ Их серосодержащие аналоги – изотиазолы – также используются при создании широкого спектра биологически активных соединений и как лиганды для металлокомплексов.⁵

Совокупность перечисленных данных указывает на высокую перспективность исследований, направленных на разработку эффективных методов синтеза изоксазол(изотиазол)содержащих семикарбазидов и соответствующих триазолов и тиадиазолов с экзоциклической меркапто- или аминогруппой, для их последующего биологического скрининга и использования в дизайне новых материалов, в частности металлокомплексных катализаторов.

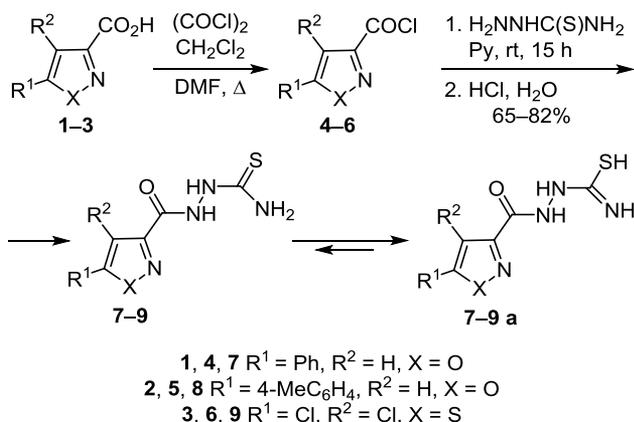
Настоящая работа продолжает серию публикаций нашего авторского коллектива, посвященную превращениям производных изоксазола и изотиазола.⁶

Одним из распространенных способов получения ацилированных производных тиосемикарбазидов является взаимодействие непосредственно тиосемикарбазидов с хлорангидридами различных кислот. Нами были синтезированы ацилпроизводные тиосемикарбазидов 7–9, содержащие изоксазольный или изотиазольный фрагмент.

Несмотря на кажущуюся простоту получения, ранее эти соединения в литературе описаны не были.

Ранее взаимодействием 5-арилизоксазол-3-карбоновых кислот **1**, **2** и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислоты (**3**) с SOCl_2 в присутствии каталитических количеств ДМФА без растворителя были синтезированы хлорангидриды **4–6**.^{7,8} В настоящей работе мы заменили SOCl_2 на $(\text{COCl})_2$ в растворе CH_2Cl_2 , что привело к увеличению выходов целевых продуктов и уменьшению времени реакций. Взаимодействием хлорангидридов **4–6** с тиосемикарбазидом в сухом пиридине в условиях кипения реакционной смеси получены ацилпроизводные тиосемикарбазида **7–9** (схема 1).

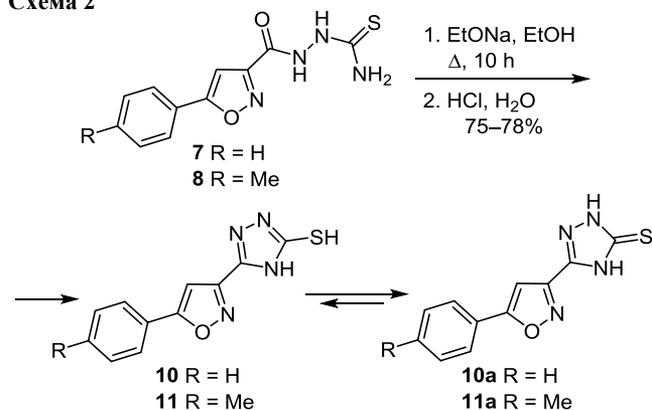
Схема 1



Ацилтиосемикарбазида **7–9** могут находиться в таутомерной форме **7–9 а**, что подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹H четырех синглетов с одинаковой интенсивностью в интервалах 7.62–7.75, 7.92–7.96, 9.46–9.51 м. д. (3 группы NH) и слабополюсного сигнала, соответствующего группе SH, при 10.64–10.74 м. д., а не трех сигналов групп NH с интегральной интенсивностью 1:1:2, как следовало бы ожидать для тиоамидной формы соединений **7–9**.

Синтезированные ацилпроизводные тиосемикарбазида **7–9** оказались удобными синтонами для получения 1,2,4-триазольного цикла. Нами были исследованы различные подходы к получению меркаптотриазолов, содержащих арилизоксазольный фрагмент в боковой цепи триазола. Установлено, что реакция в 2–10% водной щелочи протекает неселективно (возможно из-за разрыва связи N–O в изоксазоле)⁹ с образованием продуктов осмоления. В результате обработки ацилтиосемикарбазида MeONa в сухом MeOH целевой продукт не образовывался: выделялось исходное соединение. Замена MeOH на *i*-PrOH приводила к неразделимой смеси продуктов. Нами был найден оптимальный подход к получению 5-(5-арилизоксазол-3-ил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазолов **10**, **11**, заключающийся в действии EtONa в EtOH на ацилированные производные тиосемикарбазида **7**, **8** в условиях кипения реакционной смеси и дальнейшей обработке HCl (схема 2). Выходы меркаптотриазолов **10** и **11** составили 75–78%.

Схема 2

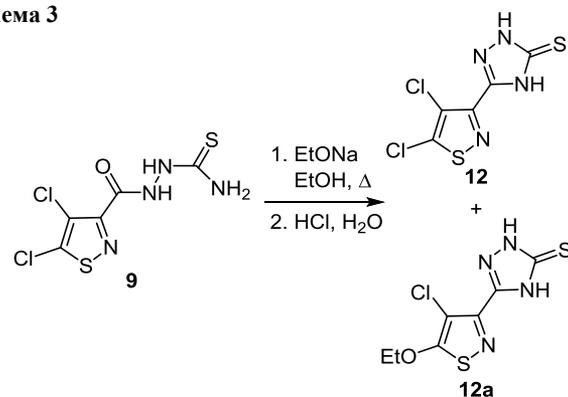


Показано, что синтезированные триазолы **10**, **11** также существуют в таутомерной тиоамидной форме **10**, **11 а**, что подтверждается данными спектроскопии ИК и ЯМР. В ИК спектрах тиоамидов **10**, **11 а** присутствуют полосы поглощения групп NH в интервале 3195–3317 см⁻¹, а также интенсивная полоса поглощения группы C=S при 1661–1669 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются уширенные синглеты двух групп NH в интервалах 10.47–10.56 и 13.48–13.54 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C наблюдаются сигналы при 196.1–196.6 м. д., что также подтверждает существование таутомерной структуры с фрагментом C=S.

В отличие от изоксазольных производных тиосемикарбазида **7**, **8**, циклизация его дихлоризотиазольного аналога **9** проходила иначе. Обработка спиртовым раствором EtONa ацилтиосемикарбазида **9** приводила к образованию смеси двух неразделяемых продуктов реакции: 5-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона (**12**) и продукта замещения подвижного атома хлора в положении 5 изотиазольного гетероцикла – 5-(4-хлор-5-этоксиизотиазол-3-ил)-2,4-дигидро-3*H*-1,2,4-триазол-3-тиона (**12а**) (схема 3). Использование большого избытка EtONa и увеличение продолжительности кипячения реакционной смеси не привело к селективному образованию этоксипроизводного **12а**. В индивидуальном виде вещества выделить не удалось.

Наличие продукта **12а** в реакционной смеси подтверждается данными спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ВЭЖХ. В спектре ЯМР ¹H наблюдаются триплет

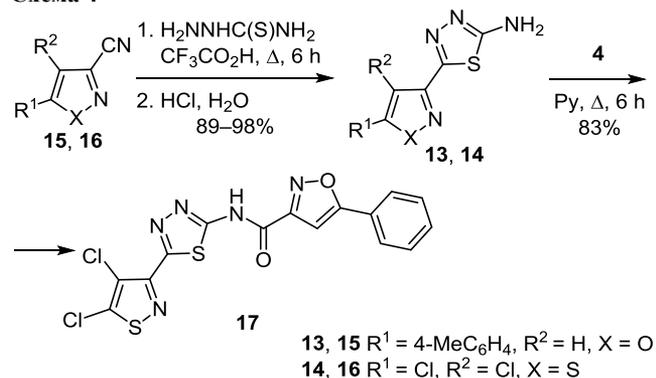
Схема 3



метильной группы при 1.46 м. д. и квартет метиленовой группы при 4.37 м. д. В хромато-масс-спектрах соединений **12**, **12a** присутствуют группы пиков молекулярных ионов, в которых соотношение интенсивностей изотопных составляющих свидетельствует о наличии в молекуле **12** двух атомов хлора с m/z 253 $[M+H]^+$ (100%) и 275 $[M+Na]^+$ (35%) (соотношение интенсивностей 100:98:32:3.5) и четырех атомов хлора с m/z 527 $[2M+H]^+$ (35%) (соотношение интенсивностей 77:100:49:11:1.4), в молекуле **12a** – одного атома хлора с m/z 263 $[M+H]^+$ (100%), 285 $[M+Na]^+$ (82%) (соотношение интенсивностей 100:33) и двух атомов хлора с m/z 547 $[2M+H]^+$ (30%).

Известны различные подходы к синтезу аминотиадиазолов.¹⁰ Нами были исследованы два подхода для получения аминотиадиазолов, заключающихся в реакции азолиллиотиосемикарбазонов с безводным AcONa в присутствии брома как окислителя в среде ледяной AcOH или с K_2CO_3 в присутствии иода в 1,4-диоксане. Оказалось, что реакции в обоих случаях проходили неизбирательно и с низкими выходами целевых продуктов. Для получения 5-азолил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов **13**, **14** нами был использован альтернативный метод синтеза, заключающийся во взаимодействии нитрилов кислот **15**, **16** с тиосемикарбазидом в среде CF_3CO_2H . С выходами 89–98% получены целевые аминотиадиазолы **13**, **14**. На примере аминотиазола **14** взаимодействием с хлорангидридом 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты (**4**) в кипящем пиридине был получен амид **17** (схема 4).

Схема 4



В ИК спектрах аминотиадиазолов **13**, **14** присутствуют полосы поглощения группы NH в области 3134–3445 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H аминов присутствуют синглеты групп NH_2 с химическими сдвигами 7.77–7.81 м. д., для соединений **13**, **14** наблюдаются сигналы, соответствующие ароматическим протонам, а для аминотиазола **13** – также сигнал метильной группы с химическим сдвигом 2.36 м. д.

В связи с чрезвычайно низкой растворимостью ацилированного производного **17** в растворителях, подходящих для записи масс-спектров на жидкостном хроматографе, масс-спектр соединения **17** не удалось записать, его строение подтверждается спектроскопией ЯМР, а состав – элементным анализом. В ИК спектрах

ацилированного производного **17** наблюдалась полоса поглощения амидной группы NH с частотой 3375 cm^{-1} , колебанию группы $\text{C}=\text{O}$ соответствовала полоса поглощения при 1693 cm^{-1} . Помимо этого, в спектре ЯМР ^1H амида **17** наблюдался уширенный синглет амидной группы NH с химическим сдвигом 14.01 м. д.

Таким образом, на основе доступных 5-арил-изоксазол-3-карбоновых и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой кислот и их нитрилов разработан удобный подход к получению 5-азолил-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов и 5-азолил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрофотометре Thermo Nicolet Protege 460 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно) в $\text{DMSO}-d_6$. Внутренний стандарт – сигналы растворителя (2.50 м. д. для ядер ^1H , 40.1 м. д. для ядер ^{13}C). Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C выполнено с использованием процедуры DEPT. Хромато-масс-спектры записаны на жидкостном хроматографе Agilent 1200 с масс-селективным детектором Agilent 6410 Triple Quad с ионизацией электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов (режим сканирования – MS2). Колонка Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 (4.6 × 50 мм, 1.8 мкм). Мобильная фаза – $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O} + 0.05\%$ HCO_2H , градиентное элюирование от 40 до 90% MeCN за 10 мин. Скорость элюирования 0.5 мл/мин. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Содержание галогенов определено классическим микроанализом по модифицированному методу Прегля.¹¹ Температуры плавления определены на приборе Кофлера. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck Millipore Silica gel 60 F₂₅₄, элюент Et_2O , проявление в парах иода.

Реагенты и растворители приобретены у фирм Sigma-Aldrich и Merck и использованы без дополнительной очистки. 5-Арилизоксазол-3-карбоновые кислоты **1**, **2** и 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновая кислота (**3**) синтезированы по ранее описанным методикам.^{7,12} Нитрилы *g*-толилизоксазолкарбоновой кислоты **15** и дихлоризотиазолкарбоновой кислоты **16** получены по ранее описанным методикам.^{7,13}

Синтез ацилированных тиосемикарбазидов 7–9 а (общая методика). К суспензии 0.14 г (1.54 ммоль) тиосемикарбазид в 5 мл сухого пиридина порциями при температуре 15°C добавляют 1.54 ммоль соответствующего хлорангидрида **4–6**^{7,8} и перемешивают реакционную смесь в течение 15 ч, выливают в 150 мл водного раствора NaCl, подкисляют HCl до pH ~5. Отфильтровывают осадок, промывают теплой H_2O и сушат при пониженном давлении над P_2O_5 . Вещество не требует дальнейшей очистки.

2-[(5-Фенилизоксазол-3-ил)карбонил]гидразин-1-карбимидотионовая кислота (7a). Выход 0.33 г (82%), светло-желтый порошок, т. пл. 177–178°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3438, 3308, 3189, 3152,

3075, 3040, 2976, 1707, 1609, 1571, 1529, 1497, 1469, 1449, 1420, 1301, 1232, 1094, 1070, 948, 870, 768, 690, 672, 567. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.43 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.53–7.59 (3H, м, Н Ar); 7.75 (1H, уш. с, NH); 7.90–7.95 (2H, м, Н Ar); 7.96 (1H, уш. с, NH); 9.51 (1H, уш. с, NH); 10.74 (1H, уш. с, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 100.9 (CH изоксазол); 126.3 (2CH Ar); 130.0 (2CH Ar); 131.5 (CH Ar); 126.8; 158.8; 159.1; 170.7; 182.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 547 $[\text{2M+Na}]^+$ (28), 285 $[\text{M+Na}]^+$ (71), 263 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: С 50.21; Н 3.96; N 21.44; S 12.27. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 50.37; Н 3.84; N 21.36; S 12.22.

2-[[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил]карбонил]гидразин-1-карбимидотионовая кислота (8a). Выход 0.32 г (76%), светло-желтый порошок, т. пл. 202–204°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3429, 3294, 3196, 3170, 3051, 3039, 2961, 2922, 2855, 1695, 1614, 1566, 1528, 1506, 1450, 1420, 1297, 1227, 1188, 1097, 1033, 1003, 947, 869, 810, 768, 561, 518. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 7.34 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.36 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.73 (1H, уш. с, NH); 7.81 (2H, д, $J = 8.0$, Н Ar); 7.95 (1H, уш. с, NH); 9.50 (1H, уш. с, NH); 10.71 (1H, уш. с, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.7 (CH_3); 100.3 (CH изоксазол); 126.3 (2CH Ar); 130.5 (2CH Ar); 124.2; 141.5; 158.9; 159.0; 170.9; 182.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 575 $[\text{2M+Na}]^+$ (40), 299 $[\text{M+Na}]^+$ (79), 277 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: С 52.04; Н 4.41; N 20.40; S 11.70. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 52.16; Н 4.38; N 20.28; S 11.60.

2-[(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)карбонил]гидразин-1-карбимидотионовая кислота (9a). Выход 0.27 г (65%), светло-желтый порошок, т. пл. 216–217°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3438, 3285, 3195, 3145, 3018, 2968, 1691, 1611, 1534, 1484, 1468, 352, 1295, 1213, 1166, 974, 882, 762, 515, 499. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.62 (1H, уш. с, NH); 7.92 (1H, уш. с, NH); 9.46 (1H, уш. с, NH); 10.64 (1H, уш. с, SH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 124.4; 149.8; 156.9; 158.9; 182.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 413 $[\text{2M+Na-NHC(S)NH}_2]^+$ (34), 392 $[\text{2M+2H-NHC(S)NH}_2]^+$ (100), 194 $[\text{M-NHC(S)NH}_2]^+$ (47). Найдено, %: С 22.01; Н 1.33; Cl 25.95; N 20.87; S 23.39. $\text{C}_5\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 22.15; Н 1.49; Cl 26.15; N 20.66; S 23.65.

Синтез 5-(5-арилизоксазол-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тионов 10, 11 а (общая методика). К раствору 0.1 г (4.35 ммоль) Na в 12 мл 96% EtOH при температуре 15°C добавляют 0.84 ммоль соответствующего ацилтиосемикарбазида **7**, **8** и перемешивают реакционную смесь при кипении в течение 10 ч, выливают в 150 мл водного раствора NaCl, подкисляют HCl до pH ~5. Отфильтровывают осадок, промывают теплой H_2O и сушат при пониженном давлении над P_2O_5 , перекристаллизовывают из EtOH.

5-(5-Фенилизоксазол-3-ил)-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (10a). Выход 0.16 г (78%), кремевый порошок, т. пл. 194–195°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3317, 3235, 3063, 2923, 1669, 1608, 1596, 1578, 1548, 1449, 1324, 1295, 1199, 1127, 979, 764, 684. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.95 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.45–7.51 (2H, м, Н Ar); 7.54–7.60 (1H, м, Н Ar); 7.98–8.04 (2H, м,

Н Ar); 10.56 (1H, уш. с, NH); 13.54 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 100.7 (CH изоксазол); 129.0 (2CH Ar); 129.3 (2CH Ar); 134.0 (CH Ar); 127.9; 136.6; 156.7; 171.4; 196.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: С 54.01; Н 3.49; N 22.91; S 13.02. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 54.09; Н 3.30; N 22.94; S 13.12.

5-[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил]-2,4-дигидро-3H-1,2,4-триазол-3-тион (11a). Выход 0.16 г (75%), кремевый порошок, т. пл. 197–199°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3313, 3195, 3135, 3073, 3030, 2923, 2765, 1661, 1603, 1570, 1543, 1434, 1320, 1297, 1249, 1213, 1186, 1136, 1008, 977, 802, 725, 629, 586. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33 (3H, с, CH_3); 5.88 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.28 (2H, д, $J = 7.8$, Н Ar); 7.89 (2H, д, $J = 7.8$, Н Ar); 10.47 (1H, уш. с, NH); 13.48 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.7 (CH_3); 100.0 (CH изоксазол); 129.1 (2CH Ar); 129.7 (2CH Ar); 126.4; 134.1; 144.3; 156.6; 171.5; 196.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 259 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.68; Н 3.98; N 21.74; S 12.24. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 55.80; Н 3.90; N 21.69; S 12.41.

Синтез 5-азолил-1,3,4-тиадиазол-2-аминов 13, 14 (общая методика). К раствору 10 ммоль соответствующего нитрила **15**, **16** в 10 мл $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ при температуре 15°C добавляют 1.0 г (11 ммоль) тиосемикарбазида и перемешивают реакционную смесь при кипении в течение 6 ч, выливают остывшую смесь в 150 мл водного раствора NaCl, подкисляют HCl до pH ~5. Отфильтровывают осадок, промывают теплой H_2O и сушат при пониженном давлении над P_2O_5 . Вещество не требует дальнейшей очистки.

5-[5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин (13). Выход 2.53 г (98%), кремевый порошок, т. пл. 156–158°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3406, 3286, 3134, 3025, 2919, 2856, 1611, 1597, 1569, 1535, 1506, 1437, 1404, 1335, 1214, 1184, 1121, 1071, 1053, 1034, 948, 931, 795, 500. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH_3); 7.35 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar); 7.47 (1H, с, Н-4 изоксазол); 7.77 (2H, уш. с, NH_2); 7.83 (2H, д, $J = 8.1$, Н Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.6 (CH_3); 97.8 (CH изоксазол); 126.4 (2CH Ar); 130.4 (2CH Ar); 124.2; 141.4; 145.6; 157.6; 170.4; 170.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 281 $[\text{M+Na}]^+$ (21), 259 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.79; Н 3.78; N 21.84; S 12.48. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 55.80; Н 3.90; N 21.69; S 12.41.

5-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (14). Выход 2.25 г (89%), кремевый порошок, т. пл. 192–194°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445, 3312, 3179, 2924, 2853, 1608, 1500, 1388, 1346, 1159, 1121, 1052, 915, 837, 749, 702. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.81 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 121.6; 150.1; 151.0; 155.0; 170.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 $[\text{M+H}]^+$ (100). Найдено, %: С 23.70; Н 0.89; Cl 28.19; N 22.02; S 25.42. $\text{C}_5\text{H}_2\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 23.73; Н 0.80; Cl 28.01; N 22.14; S 25.33.

N-[5-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-5-фенилизоксазол-3-карбоксамид (17). К раствору 0.50 г (2.0 ммоль) 5-(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амина (**14**) в 10 мл сухого пиридина при

температуре 15°C добавляют 0.42 г (2.0 ммоль) хлорангидрида 5-фенилизоксазол-3-карбоновой кислоты (**4**) и перемешивают реакционную смесь при кипении в течение 6 ч, выливают в 150 мл водного раствора NaCl, подкисляют HCl до pH ~5. Отфильтровывают осадок, промывают теплой H₂O и сушат при пониженном давлении над P₂O₅, перекристаллизовывают из EtOH. Выход 0.70 г (83%), кремневый порошок, т. пл. 165–167°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3375, 3149, 3115, 2975, 2885, 2754, 1693, 1609, 1589, 1529, 1496, 1472, 1447, 1390, 1346, 1311, 1215, 1163, 1089, 1006, 948, 920, 878, 840, 797, 762, 689, 677, 635, 615, 524. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.56–7.61 (3H, м, H Ar); 7.65 (1H, с, H-4 изоксазол); 7.94–7.99 (2H, м, H Ar); 14.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 101.0 (CH изоксазол); 126.4 (2CH Ar); 130.0 (2CH Ar); 131.7 (CH Ar); 122.5; 126.6; 151.0; 153.0; 154.6; 158.0; 160.7; 167.5; 171.6. Найдено, %: C 42.24; H 1.89; Cl 16.90; N 16.44; S 15.25. C₁₅H₇Cl₂N₅O₂S₂. Вычислено, %: C 42.46; H 1.66; Cl 16.71; N 16.51; S 15.11.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **7–11 а**, **13**, **14** и **17**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 20-53-00028 Бел_а), Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант Х20Р-056).

Список литературы

- (a) Hoggarth, E.; Martin, A. R.; Storey, N. E.; Young, E. H. P. *Brit. J. Pharmacol.* **1949**, *4*, 248. (b) Nardi, D.; Massarani, E.; Tajana, A.; Degen, L.; Magistretti, M. J. *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 530. (c) Strzelecka, M.; Świątek, P. *Pharmaceuticals* **2021**, *14*, 224. (d) Klayman, D. L.; Bartosevich, J. F.; Scott Griffin, T.; Mason, C. J.; Scovill, J. P. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 855. (e) Wilson, H. R.; Revankar, G. R.; Tolman, R. L. *J. Med. Chem.* **1974**, *17*, 760. (f) Lin, L. F.; Lee, S. J. Chen, C. T. *Heterocycles* **1977**, *7*, 347. (g) Jones, D. H.; Slack, R.; Squires, S.; Wooldridge, K. R. H. *J. Med. Chem.* **1965**, *8*, 676. (h) Plumitallo, A.; Cardia, M. C.; Distinto, S.; DeLogu, A.; Maccioni, E. *Farmaco* **2004**, *59*, 945.
- (a) Sharba, A.; Al-Bayati, R.; Aouad, M.; Rezki, N. *Molecules* **2005**, *10*, 1161. (b) Salerno, L.; Siracusa, M.; Guerrera, F.; Romeo, G.; Pittalà, V.; Modica, M.; Mennini, T.; Russo, F. *ARKIVOC* **2004**, (v), 312. (c) Kshirsagar, A.; Toraskar, M. P.; Kulkarni, V. M.; Dhanashire, S.; Kadam, V. *Int. J. ChemTech Res.* **2009**, *1*, 696. (d) Colancesca-Ragenovic, K.; Dimova, V.; Kakurinov, V.; Molnar, D. G.; Buzarovska, A. *Molecules* **2001**, *6*, 815. (e) Cryan, J. F.; Mombereau, C.; Vassout, A. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2005**, *29*, 571. (f) Tozkoparan, B.; Küpeli, E.; Yeşilada, E.; Ertan, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1808. (g) Faridooon; Hussein, W. M.; Vella, P.; Ul Islam, N.; Ollis, D. L.; Schenk, G.; McGeary, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 380. (h) Radhika, C.; Venkatesham, A.; Sarangapani, M. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3509. (i) Zhai, L.; Zhang, Y.-L.; Kang, J. S.; Oelschlaeger, P.; Xiao, L.; Nie, S.-S.; Yang, K.-W. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 413.
- Kulchitsky, V. A.; Potkin, V. I.; Zubenko, Y. S.; Chernov, A. N.; Talabaev, M. V.; Demidchik, Y. E.; Petkevich, S. K.; Kazbanov, V. V.; Gurinovich, T. A.; Roeva, M. O.; Grigoriev, D. G.; Kletskov, A. V.; Kalunov, V. N. *Med. Chem.* **2012**, *8*, 22.
- Kletskov, A. V.; Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Dikussar, E. A.; Lyakhov, A. S.; Ivashkevich, L. S.; Kolesnik, I. A.; Potkin, V. I. *Inorg. Chem.* **2020**, *59*, 10384.
- Kletskov, A. V.; Bumagin, N. A.; Zubkov, F. I.; Grudin, D. G.; Potkin, V. I. *Synthesis* **2020**, 159.
- (a) Bumagin, N. A.; Kletskov, A. V.; Petkevich, S. K.; Kolesnik, I. A.; Lyakhov, A. S.; Ivashkevich, L. S.; Baranovsky, A. V.; Kurman, P. V.; Potkin, V. I. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3578. (b) Kletskov, A. V.; Potkin, V. I.; Dikussar, E. A.; Zolotar, R. M. *Nat. Prod. Commun.* **2017**, *12*, 105. (c) Bumagin, N. A.; Petkevich, S. K.; Kletskov, A. V.; Potkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1340. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1340.]
- Potkin, V. I.; Gadzhily, R. A.; Dikussar, E. A.; Petkevich, S. K.; Zhukovskaya, N. A.; Aliev, A. G.; Nagieva, Sh. F. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 127. [Журн. орган. химии **2012**, *48*, 132.]
- Поткин, В. И.; Клетсков, А. В.; Зубенко, Ю. С.; Дикусар, Е. А.; Петкевич, С. К.; Зверева, Т. Д.; Золотарь, Р. М.; Чепик, О. П. *Докл. Нац. акад. наук Беларуси* **2013**, *57*(3), 76.
- Potkin, V. I.; Petkevich, S. K.; Lyakhov, A. S.; Ivashkevich, L. S. *Synthesis* **2013**, 260.
- (a) Sun, X.-W.; Hui, X.-P.; Chu, C.-H.; Zhang, Z.-Y. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* **2001**, *40B*, 15. (b) Nayak, A. S.; Madhav, N. V. *Acta Chim. Pharm. Indica* **2014**, *4*, 63. (c) Bhinge, S. D.; Chature, V.; Sonawane, L. V. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *49*, 367. (d) Shivakumara, N.; Krishna, P. M. *Curr. Chem. Lett.* **2019**, *8*, 157. (e) Niu, P.; Kang, J.; Tian, X.; Song, L.; Liu, H.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. J. *Org. Chem.* **2015**, *80*, 1018.
- Steyermark, A. *Quantitative Organic Microanalysis*; Academic Press: New York, 1961.
- Kaberdin, R. V.; Potkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.* **2002**, *71*, 673. [Успехи химии **2002**, *71*, 764.]
- Potkin, V. I.; Zubenko, Yu. S.; Nechai, N. I.; Bykhovets, A. I.; Kurman, P. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1038. [Журн. орган. химии **2008**, *44*, 1048.]