

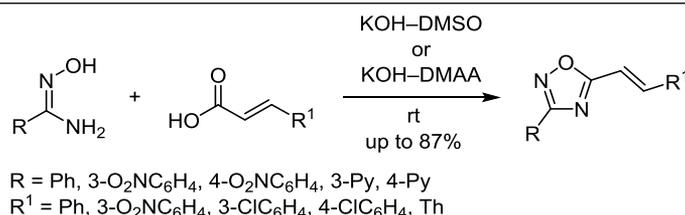
## Однореакторный синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих алкенильный фрагмент

Вера В. Сиднева<sup>1\*</sup>, Марина В. Тарасенко<sup>2</sup>, Евгений Р. Кофанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ярославский государственный технический университет,  
Московский пр., 88, Ярославль 150023, Россия; e-mail: sidneva-vera@mail.ru

<sup>2</sup> Центр трансфера фармацевтических технологий им. М. В. Дорогова,  
Ярославский государственный педагогический университет им. К. Д. Ушинского,  
ул. Республиканская, 108, Ярославль 150000, Россия

Поступило 29.01.2022  
Принято после доработки 18.03.2022



Разработан однореакторный метод получения 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих алкенильный фрагмент, заключающийся в получении *O*-ациламидоксимов и их последующей циклизации при использовании в качестве растворителя диметилацетамида. Предлагаемый способ позволяет значительно сократить суммарное время синтеза за счет проведения всех стадий последовательно в одном реакторе, исключая стадию выделения промежуточного *O*-ациламидоксима, что приводит к получению 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов с высокими выходами.

**Ключевые слова:** алкенилароматические карбоновые кислоты, 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолы, амидоксимы, 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы, *O*-ацилирование, однореакторный синтез, циклодегидратация.

1,2,4-Оксадиазолы широко применяются в фармацевтической химии.<sup>1</sup> Они входят в состав таких противокашлевых препаратов, как Переброн<sup>2</sup> и Либексин,<sup>2</sup> и противовирусного средства плеконарил.<sup>3</sup> Являясь агонистами серотонина, 1,2,4-оксадиазолы используются для лечения мигрени.<sup>4</sup> Было показано, что ряд 1,2,4-оксадиазолов проявляет противоопухолевую активность.<sup>5,6</sup> 3,5-Дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы также проявляют противовоспалительную,<sup>5a,6</sup> антимикробную,<sup>1</sup> анальгетическую,<sup>6</sup> гипотензивную<sup>7</sup> активность, могут применяться для лечения болезни Паркинсона,<sup>4,5d,8</sup> муковисцидоза,<sup>1,9</sup> мышечной дистрофии Дюшенна,<sup>1</sup> болезни Альцгеймера.<sup>1,5d</sup> 5-Алкенил- и 5-стирил-1,2,4-оксадиазолы обладают ингибирующей способностью в отношении фосфодиэстеразы-4 – терапевтической мишени при терапии астмы, и входят в состав многих препаратов для лечения заболеваний легких.<sup>1</sup> Кроме того, 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолы выступают в качестве перспективных нуклеозидных агентов для лечения лихорадки Денге,<sup>10</sup> а также обладают антипролиферативной активностью.<sup>11</sup>

Известно два классических метода получения 1,2,4-оксадиазолов: 1,3-диполярное циклоприсоединение нитрилов к оксидам нитрилов и ацилирование

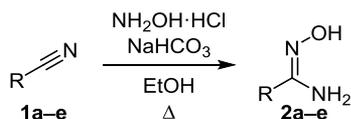
амидоксимов карбоновыми кислотами или их производными.<sup>1</sup> Распространенным способом получения 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов является взаимодействие нитрила с оксидом нитрила.<sup>12</sup> Однако оксиды нитрилов активно вступают в реакции присоединения с соединениями, содержащими кратные связи. В связи с тем, что целью нашей работы является получение 1,2,4-оксадиазолов, содержащих в боковой цепи двойную углерод-углеродную связь, данный метод получения оксадиазолов не подходит из-за возможности образования побочных продуктов.

Целью данной работы является однореакторный синтез 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих алкенильный фрагмент. Предлагаемый нами метод позволяет значительно сократить суммарное время синтеза и может использоваться для получения 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов с высокими выходами. В настоящей работе синтез 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов осуществляли взаимодействием амидоксимов<sup>13</sup> и активированных карбоновых кислот с последующей внутримолекулярной циклодегидратацией полученных *O*-ациламидоксимов под действием щелочи.

В качестве исходных соединений при получении 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов использовали соответ-

ствующие ароматические амидоксимы. Синтез амидоксимов **2a–e** осуществляли по методу Тиманна<sup>14</sup> из нитрилов **1a–e** (схема 1).

Схема 1



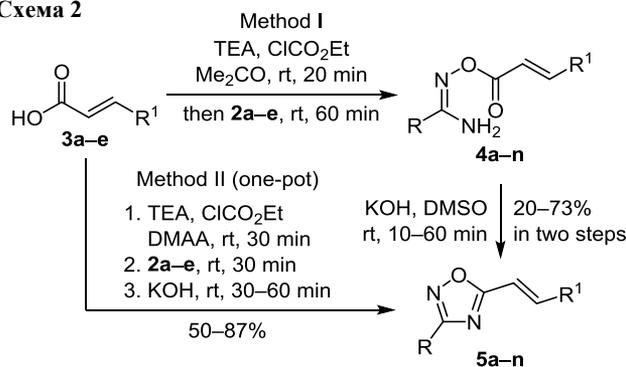
Наиболее широко применяемым методом получения 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов является циклизация *O*-ациламидоксимов, которой предшествует ацилирование амидоксимов карбоновыми кислотами или их производными: эфирами, ангидридами или галогенангидридами.<sup>1</sup> Циклизация *O*-ациламидоксимов может осуществляться в присутствии *N,N'*-дихлордифосфилкарбодимида (DCC), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимида (EDC), *N,N'*-карбонилдиимидазола (CDI). При этом требуется длительное время проведения реакции при высокой температуре.<sup>4</sup> Также возможно проведение циклизации под действием микроволнового излучения при использовании в качестве растворителя воды или смеси воды с ацетоном.<sup>15</sup> Эту реакцию можно осуществлять в присутствии фторида тетрабутиламмония. Хотя этот метод позволяет проводить циклизацию при комнатной температуре, он также имеет ряд недостатков, связанных с коррозионной активностью ионов фтора и необходимостью наличия источника микроволнового излучения.

Известно, что сила многих оснований в водном ДМСО выше, чем в других растворителях. Это дает возможность получения 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов циклизацией *O*-ациламидоксимов в сильно основной среде при комнатной температуре. Было установлено, что наилучшими реагентами для проведения циклодегидратации *O*-ациламидоксимов являются гидроксиды щелочных металлов (KOH, NaOH, LiOH).<sup>16</sup> При проведении реакции в сильно основной среде KOH–ДМСО получен ряд 1,2,4-оксадиазолов, содержащих алкенильный фрагмент, при этом установлено, что наличие электронодонорных или электроноакцепторных заместителей не оказывает влияния на скорость реакции.<sup>17</sup>

В ходе данной работы 1,2,4-оксадиазолы получали двумя методами (схема 2). По методу I на первой стадии осуществляли *O*-ацилирование амидоксимов **2a–e** карбоновыми кислотами **3a–e** в растворе Me<sub>2</sub>CO в присутствии активаторов – триэтиламина (ТЭА) и этилхлорформиата – с образованием *O*-ациламидоксимов **4a–n**. Вторая стадия заключалась в проведении внутримолекулярной циклодегидратации *O*-ациламидоксимов **4a–n** в системе KOH–ДМСО при температуре 20–25°C.<sup>17</sup> Недостатком данного способа является длительное время синтеза и относительно невысокие выходы целевых продуктов **5a–n** (табл. 1).

По методу II получение 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов **5a–n** из амидоксимов **2a–e** и карбоновых кислот **3a–e** проходило без выделения промежуточных *O*-ациламидоксимов **4a–n**. Обе стадии получения оксадиазолов **5a–n** осуществляли последовательно в одном реакторе, в качестве растворителя использовали

Схема 2



**5 a** R = R<sup>1</sup> = Ph; **b** R = Ph, R<sup>1</sup> = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**c** R = Ph, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **d** R = Ph, R<sup>1</sup> = Th;  
**e** R = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Ph; **f** R = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Th;  
**g** R = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **h** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Th;  
**i** R = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **j** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = Ph;  
**k** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **l** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**m** R = 3-Py, R<sup>1</sup> = Th; **n** R = 4-Py, R<sup>1</sup> = Th

*N,N'*-диметилацетамид (ДМАА). Реакцию проводили в течение 90–120 мин, циклизацию осуществляли в присутствии KOH при температуре 20–25°C.

Проведение реакции в растворе ДМАА приводит к незначительному увеличению времени стадии циклизации, а также необходимости использования двухкратного избытка KOH. Использование в качестве растворителя ДМАА позволяет увеличить выходы продуктов реакции (табл. 1), а также сократить суммарное время синтеза за счет отсутствия стадии выделения промежуточных *O*-ациламидоксимов **4a–n**.

Строение полученных 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов **5a–n** устанавливали методами ИК спектроскопии и спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C. В ИК спектрах полученных соединений **5a–n** наблюдаются характеристические полосы поглощения при 1625–1664 (C=C), соответствующие сигналам двойной углерод-углеродной связи, и при 1535–1573 (C=N) и 1168–1222 (C–O), соответствующие сигналам оксадиазольного цикла. Наличие характеристической полосы при 955–980 см<sup>-1</sup> свидетельствует о *транс*-конфигурации заместителей при двойной связи.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H оксадиазолов **5a–n** наблюдаются характеристические для данных соединений сигналы

Таблица 1. Условия проведения реакций и выходы 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов **5a–n**

Соединение	Выход, %		Соединение	Выход, %	
	Метод I*	Метод II**		Метод I*	Метод II**
<b>5a</b>	45	67	<b>5h</b>	–	80
<b>5b</b>	49	50	<b>5i</b>	–	67
<b>5c</b>	73	75	<b>5j</b>	51	80
<b>5d</b>	66	72	<b>5k</b>	–	86
<b>5e</b>	43	74	<b>5l</b>	20	86
<b>5f</b>	56	87	<b>5m</b>	65	73
<b>5g</b>	–	75	<b>5n</b>	60	59

\* Метод I: ацилирование (ТЭА, этилхлорформиат, Me<sub>2</sub>CO, 20–25°C, 20 + 60 мин); циклизация (KOH–ДМСО, 1:1, 20–25°C, 10–60 мин).<sup>17</sup>

\*\* Метод II: ацилирование (ТЭА, этилхлорформиат, ДМАА, 20–25°C, 30 + 30 мин); циклизация (KOH–ДМАА, 1:2, 20–25°C, 30–60 мин).<sup>18</sup>

протонов двойной связи при 6.85–7.21 и 7.84–8.04 м. д. с КССВ 16.4 Гц (данное значение КССВ свидетельствует о *транс*-конфигурации соединений), а также сигналы ароматических протонов. В спектрах не наблюдается сигнал аминогруппы (при ~6 м. д.), характерной для соответствующих *O*-ациламидоксимонов **4а–п**, следовательно можно сделать вывод о том, что реакция внутримолекулярной циклодегидратации завершилась и полученные соединения соответствуют заявленной структуре.

Таким образом, разработан однореакторный метод получения 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, содержащих алкенильный фрагмент, заключающийся в использовании в качестве растворителя ДМАА и проведении всех стадий синтеза последовательно в одном реакторе. Предлагаемый способ позволяет значительно сократить суммарное время синтеза, а также получать 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолы с высокими выходами. Описанные в статье соединения, 10 из которых являются новыми, представляют практический интерес, так как потенциально обладают биологической активностью.

#### Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Spectrum RX, суспензия в вазелиновом масле. Математическая обработка спектров проведена в программе Spectrum 5.0.1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (400 и 100 МГц соответственно) записаны на приборе Bruker 400 Avance в  $\text{CDCl}_3$ , в качестве стандарта использованы остаточные сигналы растворителя ( $\text{CDCl}_3$ : 7.26 м. д. для ядер  $^1\text{H}$  и 77.2 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Математическая обработка спектров проведена в программе MestReNova. Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF, ионизация электро-распылением в режиме регистрации положительных ионов. Математическая обработка спектров проведена в программе Bruker Compass DataAnalysis 4.0. Температуры плавления определены на приборе Electrothermal IA 9300 Series капиллярным методом. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент гептан–EtOAc, 1:1, проявление в УФ свете.

Амидоксимоны **2а–е** получены по известной методике.<sup>14</sup>

**Получение 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов 5а–е** (общая методика). Метод I. Получение *O*-ациламидоксимонов **4а–п**. Растворяют 2.5 ммоль кислоты **3а–е** в 10 мл  $\text{Me}_2\text{CO}$ , добавляют 0.30 г (3.0 ммоль) ТЭА и по каплям 0.33 г (3.0 ммоль) этилхлорформиата, перемешивают в течение 20 мин при температуре 20–25°C. Добавляют 2.5 ммоль амидоксима **2а–е**, перемешивают в течение 60 мин при температуре 20–25°C. Выливают смесь в 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , отфильтровывают и сушат осадок. Циклизация *O*-ациламидоксимонов **4а–п**. К раствору 2.0 ммоль *O*-ациламидоксима **4а–п** в 2 мл ДМСО добавляют 2.0 ммоль КОН, перемешивают при 20–25°C в течение 10–60 мин. Выливают смесь в 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , отфильтровывают и сушат осадок. Очистку соединений проводят перекристаллизацией из EtOH.

Метод II. Растворяют 2.0–2.5 ммоль кислоты **3а–е** в 2 мл ДМАА, добавляют 2.4–3.0 ммоль ТЭА и 2.4–

3.0 ммоль этилхлорформиата, перемешивают в течение 30 мин при температуре 20–25°C. Добавляют 2.0–2.5 ммоль амидоксима **2а–е**, перемешивают в течение 30 мин при 20–25°C. Добавляют 4.0–5.0 ммоль тонкоизмельченного КОН, перемешивают 30–60 мин при температуре 20–25°C. Выделение и очистку продуктов проводят аналогично методу I.

**3-Фенил-5-(2-фенилэтенил)-1,2,4-оксадиазол (5а)**. Выход 324 мг (45%, метод I), 440 мг (67%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 93–94°C (т. пл. 95–97°C<sup>17</sup>). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1664 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 1577 (Ar), 1538 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1168 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 971 (*транс*  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.08 (1H, д,  $J = 16.4$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 7.43–7.45 (3H, м, H Ar); 7.50–7.52 (3H, м, H Ar); 7.61–7.63 (2H, м, H Ar); 7.90 (1H, д,  $J = 16.4$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ ); 8.12–8.15 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 110.4 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 127.1 (C Ar); 127.6 (2C Ar); 128.1 (2C Ar); 129.0 (C Ar); 129.2 (2C Ar); 130.7 (2C Ar); 131.2 (C Ar); 134.6 (C Ar); 142.8 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ ); 168.9 (C-3); 175.4 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 249.1029  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 249.1022.

**5-[2-(3-Нитрофенил)этенил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (5b)**. Выход 340 мг (49%, метод I), 460 мг (50%, метод II), желтый порошок, т. пл. 155–159°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1652 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 1617, 1591, 1575 (Ar), 1558, 1547, 1533 ( $\text{NO}_2$ ), 973 (*транс*  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.21 (1H, д,  $J = 16.4$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 7.44–7.53 (3H, м, H Ar); 7.65 (1H, т,  $J = 8.0$ , H Ar); 7.92–7.96 (2H, д,  $J = 16.8$ ,  $J = 6.5$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ , H Ar); 8.13 (2H, д,  $J = 7.6$ , H Ar); 8.28 (1H, д,  $J = 8.1$ , H Ar); 8.48 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 113.4 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 122.5 (C Ar); 124.8 (C Ar); 126.8 (C Ar); 127.6 (2C Ar); 129.0 (2C Ar); 130.3 (C Ar); 131.5 (C Ar); 133.5 (C Ar); 136.2 (C Ar); 139.8 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ ); 169.0 (C-3); 174.4 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 294.0877  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 294.0873.

**3-Фенил-5-[2-(4-хлорфенил)этенил]-1,2,4-оксадиазол (5с)**. Выход 373 мг (73%, метод I), 500 мг (75%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 154–156°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1648 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 1573 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1174 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 975 (*транс*  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.04 (1H, д,  $J = 16.4$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 7.42 (2H, д,  $J = 8.5$ , H Ar); 7.49–7.56 (5H, м, H Ar); 7.84 (2H, д,  $J = 16.4$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ ); 8.11–8.14 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 110.9 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 127.0 (C Ar); 129.2 (2C Ar); 129.5 (2C Ar); 127.0 (C Ar); 131.3 (2C Ar); 133.0 (C Ar); 136.6 (C Ar); 141.3 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ ); 168.9 (C-3); 175.1 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 283.0638  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 283.0633.

**5-[(2-Тиофен-2-ил)этенил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (5d)**. Выход 419 мг (66%, метод I), 457 мг (72%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 101–102°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1638 ( $\text{CH}=\text{CH}$ ), 1554 ( $\text{C}=\text{N}$ ), 1526, 1503 (Ar), 1222 ( $\text{C}-\text{O}$ ), 956 (*транс*  $\text{CH}=\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 6.86 (1H, д,  $J = 16.1$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 7.09–7.12 (1H, д,  $J = 5.0$ ,  $J = 3.7$ , H Ar); 7.35 (1H, д,  $J = 3.6$ , H Ar); 7.44 (1H, д,  $J = 5.0$ , H Ar); 7.49–7.52 (3H, м, H Ar); 7.99 (1H, д,  $J = 16.1$ ,  $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ ); 8.11–8.13 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 109.1 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Het}$ ); 127.1 (C Ar); 127.6 (2C Ar); 128.4 (C Ar); 129.0 (3C Ar); 131.1 (C Ar); 131.3 (C Ar); 135.2 ( $\text{HC}=\text{CH}-\text{Ar}$ ); 139.8 (C Ar); 168.8 (C-3); 175.1 (C-5). Найдено,  $m/z$ : 255.0594  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OS}$ . Вычислено,  $m/z$ : 255.0587.

**3-(3-Нитрофенил)-5-(2-фенилэтенил)-1,2,4-оксадиазол (5e).** Выход 315 мг (43%, метод I), 542 мг (74%, метод II), светло-желтый порошок, т. пл. 155–156°C (т. пл. 160–162°C<sup>19</sup>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1646 (CH=CH), 1623 (Ar), 1579 (C=N), 1536, 1348 (NO<sub>2</sub>), 1214 (C–O), 980 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.08 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.45–7.48 (3H, м, H Ar); 7.63–7.65 (2H, м, H Ar); 7.70 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 7.95 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.36–8.39 (1H, м, H Ar); 8.47 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 9.00–9.01 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 109.8 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 122.7 (C Ar); 125.8 (C Ar); 128.2 (2C Ar); 129.0 (C Ar); 129.3 (C Ar); 130.1 (C Ar); 130.9 (2C Ar); 133.1 (C Ar); 134.3 (HC=C $\underline{H}$ -Ar); 143.7 (C Ar); 148.7 (C Ar); 167.2 (C-3); 176.1 (C-5). Найдено, *m/z*: 294.0876 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 294.0873.

**3-(3-Нитрофенил)-5-[2-(тиофен-2-ил)этенил]-1,2,4-оксадиазол (5f).** Выход 419 мг (56%, метод I), 651 мг (87%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 151–152°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1640 (CH=CH), 1610 (Ar), 1560, 1513 (C=N), 1537, 1340 (NO<sub>2</sub>), 1206 (C–O), 959 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.86 (1H, д, *J* = 16.0, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.12–7.13 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 3.7, H Ar); 7.38 (1H, д, *J* = 3.6, H Ar); 7.47 (1H, д, *J* = 5.1, H Ar); 7.70 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.04 (1H, д, *J* = 16.0, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.36–8.39 (1H, м, H Ar); 8.44–8.46 (1H, м, H Ar); 8.98–8.99 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 108.5 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 122.7 (C Ar); 125.8 (C Ar); 128.6 (C Ar); 129.4 (C Ar); 130.1 (C Ar); 131.6 (C Ar); 133.1 (C Ar); 136.1 (HC=C $\underline{H}$ -Ar); 139.6 (C Ar); 148.8 (C Ar); 167.2 (C-3); 175.9 (C-5). Найдено, *m/z*: 300.0438 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, *m/z*: 300.0437.

**3-(3-Нитрофенил)-5-[2-(3-хлорфенил)этенил]-1,2,4-оксадиазол (5g).** Выход 614 мг (75%, метод II), светло-желтый порошок, т. пл. 154–159°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1642 (CH=CH), 1623 (Ar), 1556 (C=N), 1541, 1351 (NO<sub>2</sub>), 1202, 1188 (C–O), 974 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.08 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.38–7.41 (2H, м, H Ar); 7.50–7.52 (1H, м, H Ar); 7.62 (1H, с, H Ar); 7.71 (1H, т, *J* = 8.0, H Ar); 8.04 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.37–8.39 (1H, д, *J* = 8.2, *J* = 1.3, H Ar); 8.46 (1H, т, *J* = 7.7, H Ar); 8.99–9.00 (1H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 111.3 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 122.8 (C Ar); 125.9 (C Ar); 126.3 (C Ar); 127.9 (C Ar); 128.8 (C Ar); 130.2 (C Ar); 130.5 (C Ar); 130.8 (C Ar); 133.1 (C Ar); 135.4 (C Ar); 136.1 (C Ar); 142.0 (HC=C $\underline{H}$ -Ar); 148.8 (C Ar); 167.3 (C-3); 175.7 (C-5). Найдено, *m/z*: 328.0486 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 328.0483.

**3-(4-Нитрофенил)-5-[2-(тиофен-2-ил)этенил]-1,2,4-оксадиазол (5h).** Выход 598 мг (80%, метод II), светло-желтый порошок, т. пл. 189–190°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1633 (CH=CH), 1609 (Ar), 1553 (C=N), 1533, 1526, 1339 (NO<sub>2</sub>), 1196 (C–O), 967 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.86 (1H, д, *J* = 16.0, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.11–7.13 (1H, д, *J* = 5.0, *J* = 3.7, H Ar); 7.37 (1H, д, *J* = 3.6, H Ar); 7.47 (1H, д, *J* = 5.0, H Ar); 8.02 (1H, д, *J* = 16.0, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.30–8.32 (2H, м, H Ar); 8.35–8.37 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 108.5 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 124.2 (2C Ar); 128.5 (2C Ar); 128.6 (C Ar); 129.5 (C Ar); 131.6 (C Ar); 133.1 (C Ar); 136.1 (HC=C $\underline{H}$ -Ar);

139.6 (C Ar); 149.6 (C Ar); 167.3 (C-3); 176.0 (C-5). Найдено, *m/z*: 300.0442 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, *m/z*: 300.0437.

**3-(4-Нитрофенил)-5-[2-(4-хлорфенил)этенил]-1,2,4-оксадиазол (5i).** Выход 548 мг (67%, метод II), светло-желтый порошок, т. пл. 194–195°C (т. пл. 195–197°C<sup>19</sup>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1647 (CH=CH), 1610, 1590 (Ar), 1547 (C=N), 1518, 1347 (NO<sub>2</sub>), 1182, 1203 (C–O), 967 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.05 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.43 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.56 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.88 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.32–8.37 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 110.4 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 124.3 (2C Ar); 128.6 (2C Ar); 129.3 (2C Ar); 129.6 (2C Ar); 132.8 (C Ar); 133.0 (C Ar); 137.0 (C Ar); 136.1 (HC=C $\underline{H}$ -Ar); 149.7 (C Ar); 167.4 (C-3); 175.9 (C-5). Найдено, *m/z*: 328.0490 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, *m/z*: 328.0483.

**3-[5-(2-Фенилэтенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]пиридин (5j).** Выход 323 мг (51%, метод I), 506 мг (80%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 129–130°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645 (CH=CH), 1597, 1578 (Ar), 1535 (C=N), 1186 (C–O), 977 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.08 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.45–7.46 (3H, м, H Ar); 7.62–7.65 (3H, м, H Ar); 7.94 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.61 (1H, д, *J* = 8.0, H Ar); 8.81 (1H, д, *J* = 4.0, H Ar); 9.41 (1H, д, *J* = 1.6, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 109.9 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 124.1 (2C Ar); 124.3 (C Ar); 128.2 (2C Ar); 129.3 (C Ar); 130.9 (2C Ar); 134.4 (HC=C $\underline{H}$ -Ar); 136.0 (C Ar); 143.7 (C Ar); 147.6 (C Ar); 150.7 (C Ar); 166.5 (C-3); 176.1 (C-5). Найдено, *m/z*: 250.0974 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, *m/z*: 250.0975.

**3-[5-[2-(2-Хлорфенил)этенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-пиридин (5k).** Выход 607 мг (86%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 194–195°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645 (CH=CH), 1601, 1580 (Ar), 1538 (C=N), 1189 (C–O), 968 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.10 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.33–7.39 (2H, м, H Ar); 7.43–7.49 (2H, м, H Ar); 7.73–7.75 (1H, м, H Ar); 8.33 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.40–8.42 (1H, д, *J* = 7.9, *J* = 1.8, H Ar); 8.77 (1H, д, *J* = 3.6, H Ar); 9.37 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 112.5 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 123.3 (C Ar); 123.8 (C Ar); 127.4 (C Ar); 127.6 (C Ar); 130.5 (C Ar); 131.6 (C Ar); 132.7 (C Ar); 134.9 (C Ar); 136.2 (C Ar); 139.2 (HC=C $\underline{H}$ -Ar); 148.9 (C Ar); 152.2 (C Ar); 167.1 (C-3); 175.4 (C-5). Найдено, *m/z*: 284.0588 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено, *m/z*: 284.0585.

**3-[5-[2-(4-Хлорфенил)этенил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-пиридин (5l).** Выход 141 мг (20%, метод I), 607 мг (86%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 184–185°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1648 (CH=CH), 1599, 1579 (Ar), 1537 (C=N), 1189 (C–O), 966 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.05 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Het); 7.43 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.56 (2H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.63–7.66 (1H, д, *J* = 7.3, *J* = 4.6, H Ar); 7.88 (1H, д, *J* = 16.4, HC=C $\underline{H}$ -Ar); 8.60 (1H, д, *J* = 7.6, H Ar); 8.81 (1H, д, *J* = 3.2, H Ar); 9.41 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 110.5 (HC=C $\underline{H}$ -Het); 123.8 (C Ar); 124.1 (C Ar); 129.3 (2C Ar); 129.6 (2C Ar); 132.8 (C Ar); 135.6 (C Ar); 136.9 (C Ar); 142.1 (HC=C $\underline{H}$ -Ar); 148.0 (C Ar); 151.3 (C Ar); 166.7 (C-3); 175.7 (C-5). Найдено, *m/z*: 284.0590 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub>O. Вычислено, *m/z*: 284.0585.

**3-{5-[2-(Тиофен-2-ил)этинил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-пиридин (5m).** Выход 415 мг (65%, метод I), 466 мг (73%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 155–157°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1633 (CH=CH), 1600, 1580 (Ar), 1554 (C=N), 1201 (C–O), 955 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.85 (1H, д, *J* = 16.0, HC=CH–Het); 7.12–7.13 (1H, д, д, *J* = 4.9, *J* = 3.8, H Ar); 7.38 (1H, д, *J* = 3.5, H Ar); 7.48 (1H, д, *J* = 5.0, H Ar); 7.66–7.67 (1H, д, д, *J* = 7.7, *J* = 5.0, H Ar); 8.03 (1H, д, *J* = 16.0, HC=CH–Ar); 8.63 (1H, д, *J* = 7.8, H Ar); 8.81 (1H, д, *J* = 4.2, H Ar); 9.40 (1H, с, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 108.4 (HC=CH–Het); 123.9 (C Ar); 124.2 (C Ar); 128.5 (C Ar); 129.4 (C Ar); 131.5 (C Ar); 135.7 (C Ar); 136.0 (HC=CH–Ar); 139.6 (2C Ar); 147.9 (C Ar); 151.1 (C Ar); 166.5 (C-3); 175.8 (C-5). Найдено, *m/z*: 256.0538 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, *m/z*: 256.0539.

**4-{5-[2-(Тиофен-2-ил)этинил]-1,2,4-оксадиазол-3-ил}-пиридин (5n).** Выход 383 мг (60%, метод I), 376 мг (59%, метод II), бесцветный порошок, т. пл. 127–128°C.<sup>18</sup> ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1625 (CH=CH), 1607, 1581 (Ar), 1554 (C=N), 1210, 1171 (C–O), 961 (*транс* CH=CH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 6.85 (1H, д, *J* = 16.0, HC=CH–Het); 7.12–7.13 (1H, д, д, *J* = 4.9, *J* = 3.8, H Ar); 7.38 (1H, д, *J* = 3.5, H Ar); 7.49 (1H, д, *J* = 5.0, H Ar); 8.04 (1H, д, *J* = 16.0, HC=CH–Ar); 8.21 (2H, д, *J* = 5.5, H Ar); 8.84 (2H, д, *J* = 5.5, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 108.4 (HC=CH–Het); 121.8 (2C Ar); 128.6 (C Ar); 129.5 (C Ar); 131.7 (C Ar); 135.6 (C Ar); 136.2 (HC=CH–Ar); 139.6 (C Ar); 149.8 (C Ar); 167.0 (C-3); 176.1 (C-5). Найдено, *m/z*: 256.0543 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>OS. Вычислено, *m/z*: 256.0539.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C и масс-спектры соединений **5a–n**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарят ресурсные центры "Магнитно-резонансные методы исследования" и "Методы анализа состава вещества" Научного парка Санкт-Петербургского государственного университета за проведение анализа полученных соединений методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии.

#### Список литературы

- (a) Hemming, K. *Compr. Heterocycl. Chem. III* **2008**, 5, 243. (b) Pace, A.; Pierro, P. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4337. (c) Pace, A.; Buscemi, S.; Piccionello, A. P.; Pibiri, I. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2015**, 116, 85. (d) Piccionello, A. P.; Pace, A.; Buscemi, S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 936.
- Burns, A. R.; Kerr, J. H.; Kerr, W. J.; Passmore, J.; Paterson, L. C.; Watson, A. J. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2777.
- Otaka, H.; Ikeda, J.; Tanaka, D.; Tobe, M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 979.
- Hemming, K. *J. Chem. Res.* **2001**, 6, 209.
- (a) Biernacki, K.; Daško, M.; Ciupak, O.; Kubiński, K.; Rachon, J.; Demkowicz, S. *Pharmaceuticals* **2020**, 13, 111. (b) Krasavin, M.; Shetnev, A.; Sharonova, T.; Baykov, S.; Tuccinardi, T.; Kalinin, S.; Angeli, A.; Supuran, C. T. *Bioorg. Chem.* **2018**, 76, 88. (c) Krasavin, M.; Shetnev, A.; Sharonova, T.; Baykov, S.; Kalinin, S.; Nocentini, A.; Sharoyko, V.; Poli, G.; Tuccinardi, T.; Presnukhina, S.; Tennikova, T. B.; Supuran, C. T. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**,

- 164, 92. (d) Shetnev, A.; Osipyanyan, A.; Baykov, S.; Sapegin, A.; Chirkova, Zh.; Korsakov, M.; Petzer, A.; Engelbrecht, I.; Petzer, J. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, 29, 40. (e) Boström, J.; Hogner, A.; Llinàs, A.; Wellner, E.; Plowright, A. T. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 1817.
- Srivastava, R. M.; da Conceicao Pereira, M.; Hallwas, F.; Pacheco, C. R. N. *Heterocycles* **1999**, 51, 2961.
- Lanier, G.; Sankholkar, K.; Aronow, W. S. *Am. J. Ther.* **2014**, 21, 419.
- Scott, L. J. *Drugs* **2016**, 76, 1293.
- Welch, E. M.; Barton, E. R.; Zhuo, J.; Tomizawa, Yu.; Friesen, W. J.; Trifillis, P.; Paushkin, S.; Patel, M.; Trotta, Ch. R.; Hwan, S.; Wilde, R. G.; Karp, G.; Takasugi, J.; Chen, G.; Jones, S.; Ren, H.; Moon, Y.-C.; Corson, D.; Turpoff, A. A.; Campbell, J. A.; Conn, M. M.; Khan, A.; Almstead, N. G.; Hedrick, J.; Mollin, A.; Risher, N.; Weetall, M.; Yeh, S.; Branstrom, A. A.; Colacino, J. M.; Babiak, J.; Ju, W. D.; Hirawat, S.; Northcutt, V. J.; Miller, L. L.; Spatrick, P.; He, F.; Kawana, M.; Feng, H.; Jacobson, A.; Peltz, S. W.; Sweeney, H. L. *Nature* **2007**, 447, 87.
- Vaidya, A.; Jain, S.; Jain, P.; Jain, P.; Tiwari, N.; Jain, R.; Jain, R.; Jain, A. K.; Agrawal, R. K. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2016**, 16, 825.
- MacDonald, D.; Mastracchio, A.; Perrier, H.; Dube, D.; Gallant, M.; Lacombe, P.; Deschenes, D.; Roy, B.; Scheigetz, J.; Bateman, K.; Li, C.; Trimble, L. A.; Day, S.; Chauret, N.; Nicoll-Griffith, D. A.; Silva, J. M.; Huang, Z.; Laliberte, F.; Liu, S.; Ethier, D.; Pon, D.; Muise, E.; Boulet, L.; Chan, C. C.; Styhler, A.; Charleson, S.; Mancini, J.; Masson, P.; Claveau, D.; Nicholson, D.; Turner, M.; Young, R. N.; Girard, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5241.
- Bolton, R. E.; Coote, S. J.; Finch, H.; Lowdon, A.; Pegg, N.; Vinader, M. V. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4471.
- Baykov, S.; Semenov, A.; Tarasenko, M.; Boyarskiy, V. P. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152403.
- Srivastava, R. M.; Pereira, M. C.; Faustino, W. W. M.; Coutinho, K.; dos Anjos, J. V.; de Melo, S. J. *Monatsh. Chem.* **2009**, 140, 1319.
- Sauer, A.; Wolf, L.; Quoos, N.; Rodrigues, M. B.; Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; Dornelles, L. *J. Chem.* **2019**, article ID 8589325. <https://doi.org/10.1155/2019/8589325>
- (a) Baykov, S.; Sharonova, T.; Osipyanyan, A.; Rozhkov, A.; Shetnev, A.; Smirnov, A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2898. (b) Tarasenko, M.; Duderin, N.; Sharonova, T.; Baykov, S.; Shetnev, A.; Smirnov, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 3672. (c) Baykov, S.; Sharonova, T.; Shetnev, A.; Rozhkov, S.; Kalinin, S.; Smirnov, A. V. *Tetrahedron* **2017**, 73, 945. (d) Pankrat'eva, V. E.; Sharonova, T. V.; Tarasenko, M.; Baykov, S.; Kofanov, E. R. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1250. (e) Sharonova, T.; Pankrat'eva, V.; Savko, P.; Baykov, S.; Shetnev, A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 2824. (f) Baykov, S.; Tarasenko, M.; Zelenkov, L. E.; Kasatkina, S.; Savko, P.; Shetnev, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 33, 5685. (g) Presnukhina, S.; Tarasenko, M.; Baykov, S.; Smirnov, S. N.; Boyarskiy, V. P.; Shetnev, A.; Korsakov, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 151543.
- Tarasenko, M.; Sidneva, V.; Belova, A.; Romanycheva, A.; Sharonova, T.; Baykov, S.; Shetnev, A.; Kofanov, E.; Kuznetsov, M. *ARKIVOC* **2018**, (vii), 458.
- Sidneva, V. V.; Tarasenko, M. V.; Reut, K. V.; Kofanov, E. R. RU Patent 2754735; *Бюл. изобрет.* **2021**, (25).
- Zalivatskaya, A. S.; Ryabukhin, D. S.; Tarasenko, M. V.; Ivanov, A. Yu.; Boyarkaya, I. A.; Grinenko, E. V.; Osetrova, L. V.; Kofanov, E. R.; Vasilyev, A. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 883.