



Вісник Дніпропетровського університету. Серія хімія
Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry

p-ISSN 2306-871X, *e*-ISSN 2313-4984
journal homepage: <http://chemistry.dnu.dp.ua>



UDC 547.79+547.786.31

N-HETARYL-2,2-DICHLOROACETAMIDINES

Pavlo V. Zadorozhnyi,* Vadym V. Kiselev, Aleksandr V. Kharchenko

Ukrainian State University of Chemical Technology, Gagarin Ave., 8, Dnepropetrovsk 49005, Ukraine

Received 28 March 2014; revised 28 April 2014; accepted 26 June 2014, available online 11 December 2014

Abstract

New feasible routes for the preparation of the novel 1,3,4-oxadiazole and 1,3-benzoxazole derivatives are described. These heterocycles have been directly obtained in one-pot reaction by refluxing of equivalent amounts of amines or hydrazides, *N*-(2,2,2-trichloro-1-isothiocyanatoethyl)carboxamides in acetonitrile, then adding dicyclohexylcarbodiimide with the 25% excess of dicyclohexylcarbodiimide (DCC) as a cyclodesulfurizing agent. A detailed study of the interaction of previously obtained 1,3,4-oxadiazoles and 1,3-benzoxazoles with an excess of primary and secondary amines has shown that in all cases the conversion is accompanied by dehydrochlorination and substitution of the amide moiety to the aminogroup and with formation of the corresponding the *N*-hetaryl-2,2-dichloroacetamidines. The structures of the synthesized compounds have been fully characterized by IR, ¹H NMR, mass spectrometric data, elemental analysis and X-ray crystallographic analysis.

Keywords: 1,3,4-oxadiazole; 1,3-benzoxazole; hetarylamidines; dicyclohexylcarbodiimide.

N-ГЕТАРИЛ-2,2-ДИХЛОРАЦЕТАМИДИНИ

Павло В. Задорожний,* Вадим В. Кисельов, Олександр В. Харченко

ДВНЗ «Український державний хіміко-технологічний університет» просп. Гагаріна, 8, м. Дніпропетровськ 49005, Україна

Анотація

На основі легкодоступних *N*-(1-ізоціанато-2,2,2-трихлоретил)амідів карбонових кислот отримано нові функціональні похідні *N*-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів. Будову отриманих сполук підтверджено спектральними дослідженнями та рентгеноструктурним аналізом.

Ключові слова: 1,3,4-оксадіазол; 1,3-бензоксазол; гетариламидини; дициклогексилкарбодіїмід.

N-ГЕТАРИЛ-2,2-ДИХЛОРАЦЕТАМИДИНЫ

Павел В. Задорожний,* Вадим В. Киселев, Александр В. Харченко

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет» просп. Гагарина, 8, г. Днепропетровск 49005, Украина

Аннотация

На основе легкодоступных *N*-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)амидов карбоновых кислот получены новые функциональные производные *N*-гетарил-2,2-дихлорацетамидинов. Строение полученных соединений подтверждено спектральными исследованиями и рентгеноструктурным анализом.

Ключевые слова: 1,3,4-оксадиазол; 1,3-бензоксазол; гетариламидины; дициклогексилкарбодиимид.

Введение

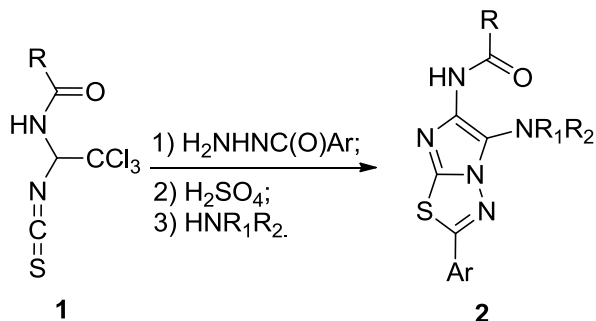
Азолы имеют огромное значение для медицинской химии и фармацевтической промышленности, находят широкое применение в сель-

ском хозяйстве и производстве полимеров, полупроводников, красителей. Среди них особое внимание привлекают соединения, содержащие 1,3,4-оксадиазольное кольцо, которые проявляют широкий спектр биологической активности:

* Corresponding author: Tel.: +380674252710; e-mail address: torfp@list.ru

антимикробную [1–8], противовирусную [9; 10], анальгетическую [11; 12], антигипертензивную [13–15], антиоксидантную [16]. Также системы с 1,3,4-оксадиазольным кольцом выступают в качестве скаффолдов для последующего синтеза, направленного на поиск блокаторов различных ферментов [17; 18]. Возросший интерес к производным 1,3,4-оксадиазола показывает и увеличившееся в два раза за период 2006–2012 г.г. количество патентных заявок на соединения с этим гетероциклическим кольцом [19]. Не меньший интерес представляют и производные 1,3-бензоксазола, обладающие противораковой, противовоспалительной, антибактериальной и антигельминтной активностью [20; 21]. Несмотря на то, что химия азолов хорошо развита, многие из их производных получают сложно или вообще неизвестны. Поэтому актуальность поиска новых направлений применения перспективных реагентов, пригодных для синтеза неизвестных ранее производных азотистых гетероциклов, не вызывает сомнения. Это относится, в частности, к *N*- α -амидоалкилирующим реагентам, гетероциклизации которых начали изучаться недавно [22–24], и можно было надеяться на существенное расширение сферы их применения в синтезах азотсодержащих гетероциклов, например определенных производных 1,3,4-оксадиазола и 1,3-бензоксазола.

Ранее было показано, что продукты конденсации *N*-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)-амидов карбоновых кислот **1** с ацилгидразидами могут быть легко превращены в амидоалкилированные производные 2-амино-5-арил-1,3,4-тиадиазола, которые с избытком вторичных аминов реагируют с образованием замещенных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов **2** [22]:

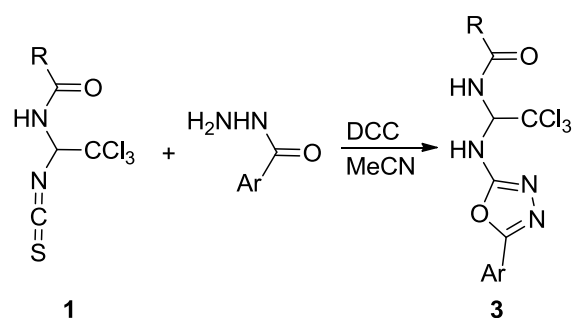


Для расширения сферы применения такого подхода с целью наработки химических библиотек многофункциональных оксазагетероциклов для фармацевтической промышленности, был разработан препаративный путь к синтезу амидоалкилированных производных 2-амино-5-арил-1,3,4-оксадиазолов и 2-амино-

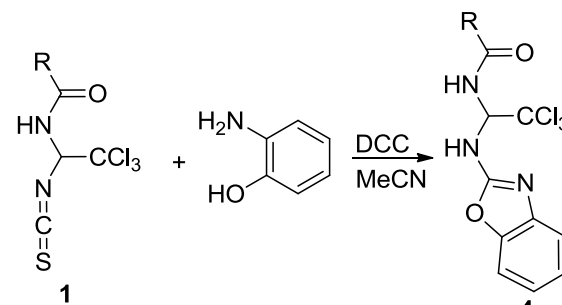
1,3-бензоксазолов. Полученные соединения, с одной стороны, представляют интерес как перспективные реагенты для гетероциклизаций, а с другой – как потенциальные биологически активные вещества.

Результаты и их обсуждение

Был разработан препаративный подход к синтезу *N*-[1-(гетарил-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил]амидов карбоновых кислот, заключающийся в использовании в качестве исходных соединений легкодоступных *N*-(1-изотиоцианато-2,2,2-трихлорэтил)амидов карбоновых кислот, а в качестве дегидросульфидирующего агента – диметилкарбодиимид (DCC), как это было показано ранее на более простых примерах [25]:



3: R = Ph, Ar = *p*-Tol (a); R = Ar = *p*-Tol (b)



4: R = Ph (a), *p*-Tol (b)

Превращения **1** → **3** и **1** → **4** проходят в одну стадию и с высокими выходами образуются соответствующие *N*-амидоалкилированные производные, которые без дополнительной очистки вполне пригодны для дальнейших превращений. Такой подход значительно более удобный, чем предложенные ранее [23; 24], так как не требует выделения промежуточных продуктов присоединения к изотиоцианатам **1** аминов и гидразидов, а также исключает использование HgO как дегидросульфидирующего реагента.

Детальное изучение реакций соединений **3** и **4** с избытком первичных и вторичных аминов показало, что во всех случаях превращение сопровождается не образованием бициклической структуры подобной соединению **2**, а

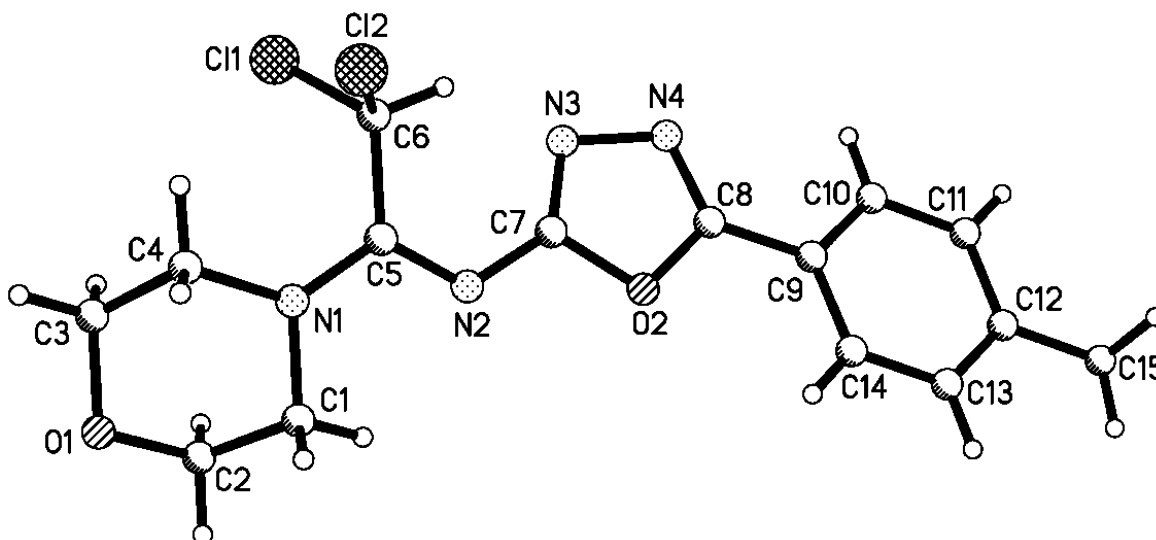
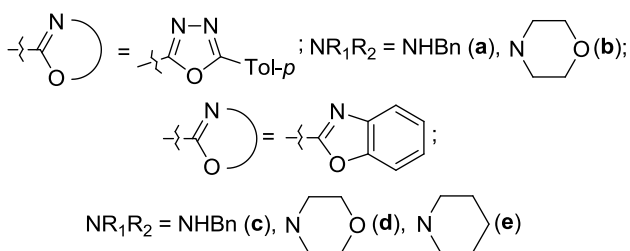
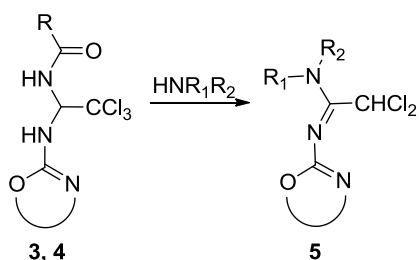


Fig. 1. Crystal structure of compound *N*-[(1*E*)-2,2-dichloro-1-morpholin-4-ylethylidene]-5-(4-methylphenyl)-1,3,4-oxadiazol-2-amine

Рис. 1. Строение молекулы *N*-[(1*E*)-2,2-дихлор-1-(4-морфолинил)этилиден]-5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амина по данным РСА

одновременно с заменой амидного фрагмента на аминогруппу происходит и дегидрохлорирование с образованием соответствующих гетериламидинов **5**:



В ИК-спектрах соединений **5**, полученных при реакции с вторичными аминами, в интервале частот 1720–1630 и 3500–3100 см⁻¹ отсутствуют полосы поглощения валентных колебаний связей C=O и N–H, что подтверждает замену амидного фрагмента на остаток амина, а в спектрах ЯМР ¹H в области 7.60–8.15 м.д. присутствует синглетный сигнал протона дихлорметильной группы.

Для однозначного определения структуры соединения **5b** было проведено рентгеноструктурное исследование. Соединение кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе, что указывает на существование в кристалле только одного энантиомера, правильность определения которого установлена по

параметру Флэка (–0.06(8)).

На рис. 1 показана молекулярная структура соединения **5b**.

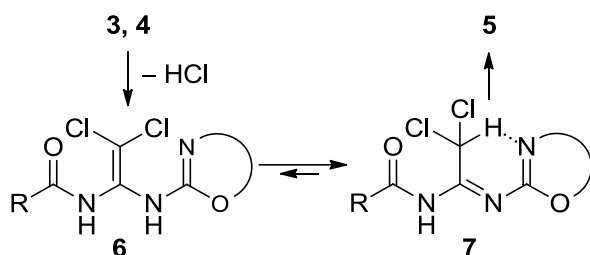
Морфолиновый цикл молекулы находится в конформации кресло (параметры складчатости [26]: *S* = 1.16, *θ* = 2.6°, *ψ* = 3.8°). Отклонения атомов O(1) и N(1) от среднеквадратичной плоскости остальных атомов цикла составляют –0.65 Å и 0.62 Å, соответственно. При этом возникает укороченный внутримолекулярный контакт H(2a)…H(3a) 2.29 Å при сумме ван-дер-ваальсовых радиусов [27] 2.34 Å. Двойная связь C(5)=N(2) заместителя при атоме азота насыщенного гетероцикла копланарна эндоциклической связи N(1)–C(1) (торсионный угол C(1)–N(1)–C(5)–N(2) равен –0.2(7)°, чему способствует образование внутримолекулярной водородной связи C(1)–H(1b)…N(2) H…N 2.28 Å C–H…N 106°.

Наличие при связи C(5)=N(2) двух достаточных объемных заместителей в *цис*-положении по отношению к двойной связи приводит к скручиванию этой связи (торсионный угол C(7)–N(2)–C(5)–C(6) равен –7.1(7)°) и нарушению сопряжения между двойной связью и оксадиазольным циклом (торсионный угол C(5)–N(2)–C(7)–N(3) равен –27.3(8)°). Дихлорметильная группа развернута таким образом, что торсионный угол N(2)–C(5)–C(6)–H(6) составляет 3.7°. С одной стороны, этому способствует образование внутримолекулярной водородной связи C(6)–H(6)…N(3) H…N 2.10 Å C–H…N 137°, а с другой стороны, такой разворот дихлорметильной группы приводит к заметному отталкиванию между ее атомами и атомами морфолинового цикла (укороченные внутримолеку-

лярные контакты Н(4b)...Cl(1) 2.61 Å (3.06 Å), Н(4b)...Cl(2) 2.68 Å (3.06 Å), Н(4b)...C(6) 2.57 Å (2.87 Å). Оксадиазольный цикл и ароматический цикл толильного заместителя практически копланарны друг другу (торсионный угол N(4)–C(8)–C(9)–C(10) –5.3(7)°).

В кристалле между молекулами обнаружена межмолекулярная водородная связь C(4)–H(4a)...N(3)' (у, –х, –0.25+з) Н...N 2.57 Å C–Н...N 146° и межмолекулярный укороченный контакт Cl(1)...Cl(2)' (–у, х, –0.75+з) 3.39 Å (3.80 Å). Кроме того, степень перекрывания оксадиазольного и ароматического циклов молекул, связанных операциями симметрии (х, у, 1+з), и расстояние между ними (3.4 Å) позволяют предположить присутствие стэкинг-взаимодействия.

Превращения 3 → 5 и 4 → 5 не имеют близких аналогий и заслуживают на детальное исследование сферы возможного применения. Возможно, что на первой стадии в этом процессе происходит дегидрохлорирование, а образующийся енамид 6 переходит в стабилизированную внутримолекулярной водородной связью иминную форму 7 с последующим присоединением амина к C=N связи и элиминированием амидного фрагмента.



Следует отметить, что природа амидного остатка не играет существенной роли в этом процессе и не влияет на выходы конечных продуктов реакции.

Дальнейшие исследования синтетического потенциала полученных гетариламидинов 5 продолжаются, их результаты будут опубликованы позже.

Экспериментальная часть

Температуру плавления определяли в открытых капиллярах и не корректировали. ИК спектры снимали в таблетках KBr на приборе Spectrum BX II, масс-спектры – на приборе Kratos MS 890. Спектры ЯМР ¹H измеряли на спектрометрах Varian VXR-200 и Varian VXR-400 (стандарт TMS). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений проводили методом ТСХ (Silufol UV-254, элюент – хлороформ:ацетон – 3:1).

Общая методика синтеза *N*-амидоалкилированных производных 2-амино-5-арил-1,3,4-оксадиазола (3) и 2-амино-1,3-бензоксазола (4). Раствор 10 ммоль соответствующего изотиоцианата 1 [28], 10 ммоль *o*-аминофенола или гидразида *n*-толуиловой кислоты в 25 мл ацетонитрила кипятили 15–20 минут. Затем прибавляли 2.6 г (12.5 ммоль) DCC и кипятили еще 1 час. После чего раствор охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали. Полученные производные азолов 3 и 4 использовали для дальнейших превращений без дополнительной очистки. Аналитические образцы очищали перекристаллизацией из этанола. Соединение 3а – т. пл. 205°C, согласно [23] выход 76% (3.2 г), 3b – т. пл. 233°C, согласно [23] выход 70% (3.1 г).

***N*-[1-(1,3-бензоксазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил]бензамид (4а).** Выход 62% (2.4 г), бесцветные кристаллы, т. пл. 222–223°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (J, Гц): 6.88 м (1H, м, NCHN), 7.08–7.90 (9H, м, Ar), 8.70 (1H, д, J = 7.9, NH), 9.15 (1H, д, J = 7.9, NH). Найдено, %: Cl 27.67, N 10.88. Расч. для C₁₆H₁₂Cl₃N₃O₂ (%): Cl 27.65, N 10.92.

***N*-[1-(1,3-бензоксазол-2-иламино)-2,2,2-трихлорэтил]-4-метилбензамид (4b).** Выход 78% (3.1 г), бесцветные кристаллы, т. пл. 239–240°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (J, Гц): 2.41 (3H, с, CH₃), 6.78 м (1H, м, NCHN), 7.00–7.78 (8H, м, Ar), 8.19 (1H, д, NH, J = 7.6), 8.63 (1H, д, NH, J = 7.8). Найдено, %: Cl 26.72, N 10.61. Расч. для C₁₇H₁₄Cl₃N₃O₂ (%): Cl 26.68, N 10.54.

Общая методика синтеза (1*E*)-*N*-бензил-2,2-дихлор-*N*'-[5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил]этанамидамида (5а) и его аналогов (5b–e). 10 ммоль одного из соединений 3 или 4, 60 ммоль соответствующего амина в 20–25 мл диоксана кипятили 1–3 часа, охлаждали до комнатной температуры, осадок отфильтровывали, промывали 2 × 3 мл диоксана, растворитель удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из водного этанола. Выход соединения 5а 47% (1.8 г), бесцветные кристаллы, т. пл. 109–110°C. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (J, Гц): 2.35 (3H, с, CH₃), 4.60 (2H, д, CH₂, J = 6.0), 7.24–7.42 (7H, м, Ar), 7.58 (1H, с, CHCl₂), 7.75–7.86 (2H, м, Ar), 9.57 (1H, т, NH, J = 6.0). ИК-спектр, см⁻¹: 3259, 3012, 1627, 1523, 1498, 1414, 1342, 1282, 1095, 823. Найдено (%): C 57.50, H 4.30, Cl 18.85, N 14.88%. Расч. для C₁₈H₁₆Cl₂N₄O (%): C 57.61; H 4.30; Cl 18.90; N 14.93%. Масс-спектр (EI, *m/z*, I_{отн.}, %): 374 (10) [M]⁺, 337 (10), 302 (13), 175 (21), 119 (30), 91 (100).

Table 2

Таблица 2

Bond lengths (Å) in the structure (5b)

Длины связей (Å) в структуре (5b)

Bond	Length, Å
Cl(1)-C(6)	1.758(5)
N(1)-C(5)	1.351(5)
N(1)-C(1)	1.464(5)
N(3)-N(4)	1.418(5)
O(1)-C(2)	1.397(5)
O(2)-C(8)	1.369(5)
C(1)-C(2)	1.500(7)
C(5)-C(6)	1.519(5)
C(9)-C(14)	1.385(6)
C(10)-C(11)	1.399(7)
C(12)-C(13)	1.365(6)
C(13)-C(14)	1.382(6)
Cl(2)-C(6)	1.756(4)
N(1)-C(4)	1.455(5)
N(2)-C(5)	1.293(5)
N(4)-C(8)	1.288(5)
O(1)-C(3)	1.413(5)
O(2)-C(7)	1.376(5)
C(3)-C(4)	1.481(5)
C(8)-C(9)	1.439(6)
C(9)-C(10)	1.386(6)
C(11)-C(12)	1.374(6)
C(12)-C(15)	1.490(7)

***N*-[(1*E*)-2,2-дихлор-1-(4-морфолинил)эти-
лиден]-5-(4-метилфенил)-1,3,4-оксадиазол-
2-амин (5b).** Выход 42% (1.5 г), бесцветные
кристаллы, т. пл. 109–110°C. Спектр ЯМР ¹H
(200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.35 (3H, с, CH₃),
3.73–3.89 (8H, м, 4CH₂), 4.60 (2H, д, CH₂, *J* = 6.0),
7.32–7.81 м (5H, м, CHCl₂, Ar). Найдено (%):
C 50.59, H 4.50, Cl 20.05, N 15.75%. Расч. для
C₁₅H₁₆Cl₂N₄O₂ (%): C 50.72; H 4.54; Cl 19.96;
N 15.77%. Масс-спектр (EI, *m/z*, *I*_{отн.}, %): 354 (7)
[M]⁺, 318 (6), 284 (45), 159 (50), 119 (90), 104
(88), 91 (100), 65 (93).

Кристаллы соединения **5b** C₁₅H₁₆N₄O₂Cl₂: *a* =
b = 16.757(1), *c* = 5.9855(8) Å, *V* = 1680.7(3) Å³,
M_r = 355.22, *Z* = 4, пространственная группа P4₁,
*d*_{выч.} = 1.404 г/см³, μ(*MoK*_α) = 0.400 мм⁻¹, F(000) =
736. Параметры элементарной ячейки и интен-
сивности 11135 отражений (2953 независимых,
*R*_{int} = 0.138) измерены на дифрактометре
«Xcalibur-3» (MoK_α излучение, CCD-детектор,
графитовый монохроматор, ω-сканирование,
2θ_{макс} = 50°).

Структура расшифрована прямым методом
по комплексу программ SHELXTL [29]. Положе-
ния атомов водорода выявлены из разностного
синтеза электронной плотности и уточнены по
модели «наездника» с *U*_{изо} = *n* · *U*_{эkv} неводород-
ного атома, связанного с данным водородным
(*n* = 1.5 для гидроксильных групп и *n* = 1.2 для
остальных атомов водорода). Структура уточ-
нена по *F*² полноматричным МНК в анизотроп-
ном приближении для неводородных атомов
до *wR*₂ = 0.073 по 2921 отражениям (*R*₁ = 0.054
по 1307 отражениям с *F* > 4σ(*F*), *S* = 0.843).
Валентные углы приведены в табл. 1, а длины
связей – в табл. 2.

Table 1

Bond angles (degrees) in the structure (5b)

Таблица 1

Валентные углы (град.) в структуре (5b)

Group of atoms	Angle, deg.	Group of atoms	Angle, deg.
C(5)-N(1)-C(4)	128.5(4)	C(5)-N(1)-C(1)	119.7(4)
C(4)-N(1)-C(1)	111.3(4)	C(5)-N(2)-C(7)	122.3(4)
C(7)-N(3)-N(4)	106.6(4)	C(8)-N(4)-N(3)	106.4(4)
C(2)-O(1)-C(3)	108.8(4)	C(8)-O(2)-C(7)	103.2(4)
N(1)-C(1)-C(2)	109.3(4)	O(1)-C(2)-C(1)	112.6(5)
O(1)-C(3)-C(4)	112.7(4)	N(1)-C(4)-C(3)	110.2(4)
N(2)-C(5)-N(1)	118.8(4)	N(2)-C(5)-C(6)	122.5(5)
N(1)-C(5)-C(6)	118.7(5)	C(5)-C(6)-Cl(2)	111.8(3)
C(5)-C(6)-Cl(1)	112.4(3)	Cl(2)-C(6)-Cl(1)	112.8(2)
N(3)-C(7)-N(2)	134.4(5)	N(3)-C(7)-O(2)	111.6(4)
N(2)-C(7)-O(2)	113.7(4)	N(4)-C(8)-O(2)	112.2(5)
N(4)-C(8)-C(9)	128.8(5)	O(2)-C(8)-C(9)	119.0(5)
C(14)-C(9)-C(10)	117.6(5)	C(14)-C(9)-C(8)	121.9(5)
C(10)-C(9)-C(8)	120.5(5)	C(9)-C(10)-C(11)	120.0(6)
C(12)-C(11)-C(10)	121.8(6)	C(13)-C(12)-C(11)	117.7(6)
C(13)-C(12)-C(15)	121.6(6)	C(11)-C(12)-C(15)	120.6(6)
C(12)-C(13)-C(14)	121.5(5)	C(13)-C(14)-C(9)	121.4(5)

Координаты атомов и другие параметры
кристаллической структуры соединения **5b** де-
понированы в Кембриджском банке структур-
ных данных под номером CCDC 952084,
<http://www.ccdc.cam.ac.uk>.

**(1*E*)-*N'*-1,3-бензоксазол-2-ил-*N*-бензил-
2,2-дихлорэтанимидаид (5c).** Выход 38%
(1.3 г), бесцветные кристаллы, т. пл. 93–94°C.
Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д. (*J*, Гц):
4.58 (2H, д, CH₂, *J* = 6.8), 7.12–7.58 (9H, м, Ar), 7.91
(1H, с, CHCl₂), 9.64 (1H, т, NH, *J* = 6.8). ИК-спектр,
см⁻¹: 3259, 2992, 1633, 1525, 1456, 1347, 1249,
976, 772. Найдено (%): C 57.47, H 3.93, Cl 21.25,
N 12.59 %. Расч. для C₁₆H₁₃Cl₂N₃O (%): C 57.50;
H 3.92; Cl 21.22; N 12.57 %. Масс-спектр (FAB,
m/z): 334 [M+H]⁺.

***N*-[(1*E*)-1-(4-морфолил)-2,2-дихлорэтили-
ден]-1,3-бензоксазол-2-амин (5d).** Выход 59%
(1.8 г), бесцветные кристаллы, т. пл. 135–
136°C. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.:
3.73–3.89 (8H, м, 4CH₂), 7.14–7.54 м (4H, м, CHCl₂,
Ar), 8.14 (1H, с, CHCl₂). ИК-спектр, см⁻¹: 2999,
1610, 1582, 1457, 1247, 1110, 940, 751. Найдено
(%): C 49.68, H 4.10, Cl 22.59, N 13.44 %. Расч. для
C₁₃H₁₃Cl₂N₃O (%): C 49.70; H 4.17; Cl 22.57;
N 13.37 %. Масс-спектр (EI, *m/z*, *I*_{отн.}, %): 313
(33) [M]⁺, 278 (13), 243 (15), 229 (22), 213 (25), 194
(28), 159 (21), 144 (23), 119 (11), 86 (100).

***N*-[(1*E*)-1-пиперидин-1-ил-2,2-
дихлорэтилиден]-1,3-бензоксазол-2-амин
(5e).** Выход 50% (1.5 г), бесцветные кристаллы,
т. пл. 89–90°C. Спектр ЯМР ¹H (200 МГц, ДМСО-
*d*₆), δ, м.д.: 1.66 (6H, м, CH₂ пиперидин), 3.87 (4H,
м, NCH₂), 7.14–7.54 м (4H, м, CHCl₂, Ar), 8.14 (1H,

c, CHCl₂). ИК-спектр, см⁻¹: 2997, 1610, 1581, 1448, 1246, 1115, 978, 743. Найдено (%): C 53.80, H 4.70, Cl 22.59, N 13.34 %. Расч. для C₁₄H₁₅Cl₂N₃O (%): C 53.86; H 4.84; Cl 22.71; N 13.46 %. Масс-спектр (EI, m/z, I_{отн.}, %): 311 (3) [M]⁺, 240 (9), 135 (56), 119 (100), 91 (69).

Бібліографічні посилання

- [1] Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazole derivatives / C. S. Oliveira, B. F. Lira, V. S. Falcão-Silva et al. // *Molecules*. – 2012. – Vol. 17, N 5. – P. 5095–5107.
- [2] Synthesis and antimicrobial evaluation of some new oxadiazoles derived from phenylpropionhydrazides / N. K. Fuloria, V. Singh, M. Shaharyar, M. Ali // *Molecules*. – 2009. – Vol. 14, N 5. – P. 1898–1903.
- [3] Sangshetti, J. N. Microwave assisted one pot synthesis of some Novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antifungal agents / J. N. Sangshetti, A. R. Chabukswar, D. B. Shinde // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, N 1. – P. 444–448.
- [4] Synthesis, characterization and biological activity of some newer oxadiazole derivatives / B. Chandrakantha, P. Shetty, V. Nambiyar et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, N 3. – P. 1206–1210.
- [5] Molecular properties prediction, synthesis and antimicrobial activity of some newer oxadiazole derivatives / M. A. Bakht, M. S. Yar, S. G. Abdel-Hamid et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, N 12. – P. 5862–5869.
- [6] Synthesis, antibacterial evaluation and QSAR studies of 7-[4-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)piperazinyl]quinolone derivatives / R. Kumar, A. Kumar, S. Jain, D. Kaushik // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, N 9. – P. 3543–3550.
- [7] Synthesis and biological property of some novel 1,3,4-oxadiazoles / G. C. Ramaprasad, B. Kalluraya, B. S. Kumar, R. K. Hunner // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, N 10. – P. 4587–4593.
- [8] Synthesis, antibacterial and analgesic evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives / J. Panda, V. J. Patro, C. S. Panda, J. Mishra // *Der Pharma Chemica*. – 2011. – Vol. 3, N 2. – P. 485–490.
- [9] Hydroxyl may not be indispensable for raltegravir: Design, synthesis and SAR studies of raltegravir derivative as HIV-1 inhibitors / Z. Wang, M. Wang, X. Yao et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 50. – P. 361–369.
- [10] 1,3,4-Oxadiazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 2: SAR of the C5 position / B. Johns, J. G. Weatherhd, S. H. Allen et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19, N 6. – P. 1807–1810.
- [11] Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer anti-inflammatory and analgesic agents / A. Husain, A. Ahmad, A. Alam et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44, N 9. – P. 3798–3804.
- [12] Gilani, S. J. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxa-diazole derivatives of isoniazid / S. J. Gilani, S. A. Khan, N. Siddiqui. – *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20, N 17. – P. 4762–4765.
- [13] Vasorelaxant effect in rat aortic rings through calcium channel blocage: A preliminary in vitro assessment of a 1,3,4-oxadiazole derivative / G. R. Bankar, K. Nandakumar, P. G. Nayak et al. // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – Vol. 181, N 3. – P. 377–382.
- [14] A possible correlation between the correction of endothelial dysfunction and normalization of high blood pressure levels by 1,3,4-oxadiazole derivative, an L-type Ca²⁺ channel blocker in deoxycorticosterone acetate and N^G-nitro-1-arginine gipertensive rats / G. R. Bankar, G. K. Nampurath, P. G. Nayak, Sh. Bhattacharya // *Chem. Biol. Interact.* – 2010. – Vol. 183, N 2. – P. 327–331.
- [15] The discovery and characterization of ML218: A novel, centrally active T-Type calcium channel inhibitor with robust effects in STN neurons and in a rodent model of Parkinson's disease / Z. Xiang, A. D. Thompson, J. T. Brogan et al. // *Chem. Neurosci.* – 2011. – Vol. 2, N 12. – P. 730–742.
- [16] Shakir, R.M. Synthesis of new 2,5-di-substituted 1,3,4-oxadiazoles bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties and evaluation of their antioxidant activity / R. M. Shakir, A. Ariffin, M. A. Abdulla. // *Molecules*. – 2014. – Vol. 19, N 3. – P. 3436–3449.
- [17] 3-Acetyl-2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles: A new scaffold for the selective inhibitor of monoamine oxidase B / E. Maccioni, S. Alcaro, R. Cirilli et al. // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54, N 18. – P. 6394–6398.
- [18] Structure-based design of novel potent protein kinase CK2 (CK2) inhibitors with phenil-azole scaffolds / Z. Hou, I. Nakanishi, T. Kinoshita et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, N 6. – P. 2899–2903.
- [19] Oxadiazoles in Medicinal Chemistry / J. Boström, A. Hogner, A. Llinàs et al. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 55, N 5. – P. 1817–1830.
- [20] Kumar, R. V. Synthetic Strategies Towards Benzoxazole Ring Systems: A Review / R. V. Kumar. // *Asian J. Chem.* – 2004. – Vol. 16, N 3–4. – P. 1241–1260.
- [21] Laeeq, Sh. Benzoxazole: progress report on chemistry, synthesis and biological activities / Sh. Laeeq, A. K. Sirbaiya, H. H. Siddiqui // *Indo American journal of Pharmaceutical Research*. – 2013. – Vol. 3, N 12. – P. 8550–8562.
- [22] Новий підхід до синтезу похідних імідазо[2,1-b][1,3,4]тіадіазолу / С. Ю. Черноус, О. В. Охтіна, В. В. Кисельов, О. В. Харченко // *Вопр. хімії и хім. технології*. – 2010. – N 6. – С. 30–33.
- [23] Черноус, С. Ю. N-(1-ізотіоціанато-2,2,2-трихлоретил)-аміди карбонових кислот в синтезі похідних азотистих гетероциклів / С. Ю. Черноус, О. В. Харченко, В. В. Кисельов // *Вопр. хімії и хім. технології*. – 2007. – N 6. – С. 59–62.
- [24] Амідоалкільовані похідні 2-аміно-5-арил-1,3,4-оксадіазолу / П. В. Задорожній, В. В. Кисельов, С. Ю. Черноус та ін. // *Вопр. хімії и хім. технологи*. – 2012. – N 6. – С. 30–32.
- [25] Omar, A.-M. M. E. The Cyclodesulfurization of Thio Compounds; XVI. Dicyclohexylcarbodiimide as an Efficient Cyclodesulfurizing Agent in the Synthesis of Heterocyclic Compounds from Various Thio Compounds / A.-M. M.E. Omar, N.S. Habib, O.M. Aboulwafa // *Synthesis*. – 1977. – N 12. – P. 864–865.
- [26] Zefirov, N. S. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings/ N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, E. E. Dashevskaya // *J. Phys. Org. Chem.* – 1990. – Vol. 3. – P. 147–158.
- [27] Зефіров, Ю. В. Сокращенные межмолекулярные контакты и специфические взаимодействия в молекулярных кристаллах / Ю. В. Зефіров // *Кристаллография*. – 1997. – N 5. – С. 936–959.
- [28] 1-Арил-3-ізотіоціанато-1-метокси-4,4,4-трихлор-2-азабутены-1 – новые реагенты для гетероциклизации /

В. С. Зябрев, В. В. Киселев, А. В. Харченко, Б. С. Драч // Укр. хим. журн. – 1994. – Т. 60. – N 12. – С. 854–858.

[29] Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Crystallogr. – 2008. – A64. – P.112–122.

References

- [1] Oliveira, C. S., Lira, B. F., Falcão-Silva, V. S., Siqueira-Junior, J. P., Barbosa-Filho, J. M., Athayde-Filho, P. F. Synthesis, molecular properties prediction, and anti-staphylococcal activity of N-acylhydrazones and new 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Molecules*, 2012, no. 17, p. 5095–5107.
- [2] Fuloria, N. K., Singh, V., Shaharyar, M., Ali, M. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new oxadiazoles derived from phenylpropionhydrazides. *Molecules*. 2009, no. 14, p. 1898–1903.
- [3] Sangshetti, J. N., Chabukswar, A. R., Shinde, D. B. Microwave assisted one pot synthesis of some novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, vol. 21, no. 1, p. 444–448.
- [4] Chandrakantha, B., Shetty, P., Nambiyar, V. Synthesis, characterization and biological activity of some newer oxadiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, no. 45, p. 1206–1210.
- [5] Bakht, M. A., Yar, M. S., Abdel-Hamid, S. G., Al Qasoumi, S. I., Samad, A. Molecular properties prediction, synthesis and antimicrobial activity of some newer oxadiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol. 45, no. 12, p. 5862–5869.
- [6] Kumar, R., Kumar, A., Jain, S., Kaushik, D. Synthesis, antibacterial evaluation and QSAR studies of 7-[4-(5-aryl-1,3,4-oxadiazole-2-yl)piperazinyl]quinolone derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, vol. 46, no. 9, p. 3543–3550.
- [7] Ramaprasad, G. C., Kalluraya, B., Kumar, B. S., Hunnur, R. K. Synthesis and biological property of some novel 1,3,4-oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol. 45, no. 10, p. 4587–4593.
- [8] Panda, J., Patro, V. J., Panda, C. S., Mishra, J. Synthesis, antibacterial and analgesic evaluation of some 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Der Pharma Chemica.*, 2011, vol. 3, no. 2, p. 485–490.
- [9] Wang, Z., Wang, M., Yao, X., Li, Y., Qiao, W., Geng, Y., Liu, Y., Wang, Q. Hydroxyl may not be indispensable for raltegravir: Design, synthesis and SAR studies of raltegravir derivatives as HIV-1 inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, vol. 50, p. 361–369.
- [10] Johns, B. A., Weatherhead, J. G., Allen, S. H., Thompson, J. B., Garvery, E. P., Foster, S. A., Jeffrey, J. L., Miller, W. H. 1,3,4-Oxadiazole substituted naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. Part 2: SAR of the C5 position. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, vol. 19, no. 6, p. 1807–1810.
- [11] Husain, A., Ahmad, A., Alam, M., Ajmal, M., Ahuja, P. Fenbufen based 3-[5-(substituted aryl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-(biphenyl-4-yl)propan-1-ones as safer anti-inflammatory and analgesic agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, vol. 44, no. 9, p. 3798–3804.
- [12] Gilani, S. J., Khan, S. A., Siddiqui, N. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted 1,2,4-triazolo-[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole derivatives of isoniazid. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, no. 20, p. 4762–4765.
- [13] Bankar, G. R., Nandakumar, K., Nayak, P. G., Thakur, A., Chamallamudi, M. R., Nampurath, G. K. Vasorelaxant effect in rat aortic rings through calcium channel blockage: A preliminary in vitro assessment of a 1,3,4-oxadiazole derivative. *Chem. Biol. Interact.*, 2009, vol. 181, no. 3, p. 377–382.
- [14] Bankar, G. R., Nampurath, G. K., Nayak, P. G., Bhattacharya, Sh. A possible correlation between the correction of endothelial dysfunction and normalization of high blood pressure levels by 1,3,4-oxadiazole derivative, an L-type Ca²⁺ channel blocker in deoxycorticosterone acetate and N⁶-nitro-1-arginine hypertensive rats. *Chem. Biol. Interact.*, 2010, no. 183, p. 327–331.
- [15] Xiang, Z., Thompson, A. D., Brogan, J. T., Schulte, M. L., Melancon, B. J., Mi, D., Lewis, L. M., Zou, B., Yang, L., Morrison, R., Santomango, T., Byers, F., Brewer K., Aldrich, J. S., Yu, H., Dawson, E. S., Li, M., McManus, O., Jones, C. K., Daniels, J. S., Hopkins, C. R., Xie, X. S., Conn, P. J., Weaver, C. D., Lindsley C.W. The discovery and characterization of ML218: A novel, centrally active T-Type calcium channel inhibitor with robust effects in STN neurons and in a rodent model of Parkinson's disease. *Chem. Neurosci.*, 2011, vol. 12, no. 2, p. 730–742.
- [16] Shakir, R. M., Ariffin, A., Abdulla, M. A. Synthesis of new 2,5-di-substituted 1,3,4-oxadiazoles bearing 2,6-di-tert-butylphenol moieties and evaluation of their antioxidant activity. *Molecules*, 2014, no. 19, p. 3436–3449.
- [17] Maccioni, E., Alcaro, S., Cirilli, R., Vigo, S., Cardia, M. C., Sanna, M. L., Meleddu, R., Yanez, M., Costa, G., Casu, L., Matus, P., Distinto, S. 3-Acetyl-2,5-diaryl-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles: A new scaffold for the selective inhibitor of monoamine oxidase B. *J. Med. Chem.*, 2011, no. 23, p. 23–33.
- [18] Hou, Z., Nakanishi, I., Kinoshita, T., Takei, Y., Yasue, M., Misu, R., Suzuki, Y., Nakamura, S., Kure, T., Ohno, H., Murata K., Kitaura K., Hirasawa A., Tsujimoto G., Oishi S., Fujii, N. Structure-based design of novel potent protein kinase CK2 (CK2) inhibitors with phentyl-azole scaffolds. *J. Med. Chem.*, 2012, no. 55, p. 2899–2903.
- [19] Boström, J., Hogner, A., Llinàs, A., Wellner, E., Plowright, A. T. Oxadiazoles in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.*, 2012, vol. 55, no. 5, p. 1817–1830.
- [20] Kumar, R. V. Synthetic strategies towards benzoxazole ring systems: A Review. *Asian J. Chem.*, 2004, vol. 16, no 3–4, p. 1241–1260.
- [21] Laeeq, Sh., Sirbaiya, A. K., Siddiqui, H. H. Benzoxazole: progress report on chemistry, synthesis and biological activities. *Indo American journal of Pharmaceutical Research*, 2013, vol. 3, no 12, p. 8550–8562.
- [22] Chernous, S. Y., Okhtina, O. V., Kiselev, V. V., Kharchenko, A. V. New approach to the synthesis of imidazo[2,1-b]-[1,3,4]thiadiazoles derivatives. *Vopr. Khim. Khim. Tekhnol.*, 2010, no. 6, p. 30–33. [in Ukrainian]
- [23] Chernous, S. Y., Kiselev, V. V., Kharchenko, A. V. N-(2,2,2-trichloro-1-isothiocyanatoethyl)amides of the carboxylic acids in syntheses of of nitrogen-containing heterocyclic compounds. *Vopr. Khim. Khim. Tekhnol.*, 2007, no. 6, p. 59–62. [in Ukrainian]
- [24] Zadorozhnyi, P. V., Kiselev, V. V., Chernous, S. Y., Kharchenko, A. V., Okhtina, O. V. Synthesis of amidoalkylation 2-amino-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Vopr. Khim. Khim. Tekhnol.*, 2012, no. 6, p. 30–32. [in Ukrainian]
- [25] Omar, A.-M. M. E., Habib, N. S., Aboulwafa, O. M. The Cyclodesulfurization of Thio Compounds; XVI. Dicyclohexylcarbodiimide as an Efficient Cyclodesulfurizing Agent in the Synthesis of Heterocyclic Compounds from Various Thio Compounds. *Synthesis*, 1977, no. 12, p. 864–865.
- [26] Zefirov, N. S., Palyulin, V. A., Dashevskaya, E. E. Stereochemical studies. XXXIV. Quantitative description of ring puckering via torsional angles. The case of six-membered rings. *J. Phys. Org. Chem.*, 1990, vol. 3, p. 147–158. [in Russian]

- [27] Zefirov, Yu. V. Reduced Intermolecular Contacts and Specific Interactions in Molecular Crystals. *Crystallography Reports*, 1997, vol. 42, no 5, p. 865-887.
- [28] Zybrev, V. S., Kiselev, V. V., Kharchenko, A. V., Drach, B. S. 1-Aryl-4,4,4-trichloro-3-isothiocyanato-1-methoxy-2-aza-1-butenes: new reagents for heterocyclizations. *Ukr. Khim. Zhurn.*, 1994, vol. 60, no. 12, p. 854-858. [in Russian]
- [29] Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr.*, 2008, A64, p.112-122.