

СИНТЕЗ И ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ 2-(1,2,4-ОКСАДИАЗОЛ-5-ИЛ)АНИЛИНОВ НА ОСНОВЕ АМИДОКСИМОВ И ИЗАТОВОГО АНГИДРИДА

© 2021 г. М. В. Тарасенко^{а,*}, В. Д. Котлярова^а, С. В. Байков^б, А. А. Шетнев^а

^а Центр трансфера фармацевтических технологий, Ярославский государственный педагогический университет имени К. Д. Ушинского, ул. Республиканская 108, Ярославль, 150000 Россия

^б Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034 Россия
*e-mail: mkarunnaya@mail.ru

Поступило в Редакцию 4 марта 2021 г.

После доработки 4 марта 2021 г.

Принято к печати 11 марта 2021 г.

Разработан эффективный одnoreакторный метод синтеза 2-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилинов на основе реакции амидоксимов с изатовым ангидридом и его производными в системе NaOH–ДМСО при комнатной температуре. Данный метод позволяет получать замещенные анилины различной структуры, содержащие фрагмент 1,2,4-оксадиазола, без использования защитных групп. Потенциал реакции включает широкий круг арил-, гетарил- и циклоалкиламидоксимов и изатовых ангидридов с различными заместителями в ароматическом кольце, а также у атома азота амидной группы. Методом рентгеноструктурного анализа выявлены внутримолекулярные водородные связи между атомом азота оксадиазольного фрагмента и группой NH₂ амидоксима.

Ключевые слова: амидоксимины, амины, основной катализ, гетероциклические соединения

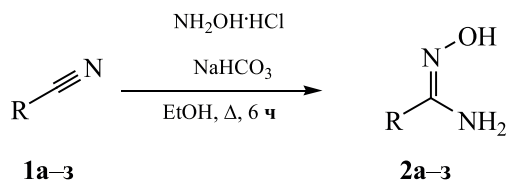
DOI: 10.31857/S0044460X21050036

1,2,4-Оксадиазольный цикл – хорошо известный фармакофорный фрагмент, который входит в состав активных фармацевтических препаратов различной терапевтической направленности [1, 2]. Например, аталурен используется для лечения мышечной дистрофии Дюшенна [3] и других заболеваний, вызванных нонсенс-мутациями [4]. Азилсартан применяется для лечения гипертензии [5], а опинопон был одобрен в качестве дополнительной терапии болезни Паркинсона [6–8]. Некоторые производные 1,2,4-оксадиазола являются селективными ингибиторами изоформ карбоангидразы человека, которые связаны с терапией рака [9–11]. Кроме того, они входят в состав препаратов для лечения возрастных заболеваний [12, 13], противомикробных средств [14–17], а также являются новым классом двойных агонистов α/δ -рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPAR α/δ) [18], и ин-

гибиторов сиртуина 2 [19]. Помимо медицинского применения, эти гетероциклы используются для разработки энергетических материалов [20–22], флуоресцентных красителей [23, 24], OLED-устройств [25, 26], сенсоров [27, 28], а также инсектицидов [29]. Кроме того, 1,2,4-оксадиазолы могут трансформироваться в другие гетероциклы из-за низкой ароматичности и наличия слабой связи O–N, что активно используется в органическом синтезе [30–32]. Поэтому разработка новых эффективных и удобных методов синтеза 1,2,4-оксадиазолов с различными периферийными функциональными группами является одной из важных задач современной органической химии.

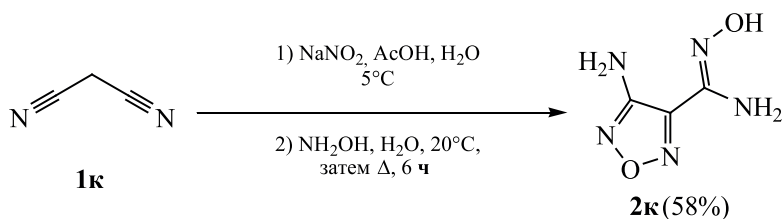
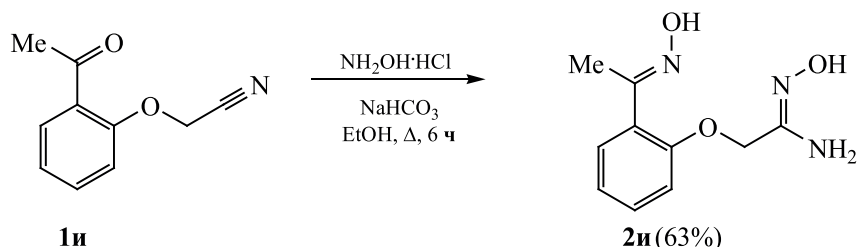
Ранее нами было показано, что система MOH–ДМСО является подходящей средой для построения 1,2,4-оксадиазольного цикла при комнатной температуре [33–35]. В частности, было изучено

Схема 1.



R = Ph, (**a**, 65%), 4-MeOC₆H₄ (**б**, 78%), 4-NO₂C₆H₄ (**в**, 98%), 4-NH₂SO₂C₆H₄ (**г**, 93%),

4-Рy (**д**, 85%), 3-тиенил (**е**, 82%), Me- (**ж**, 76%), (**з**, 34%).

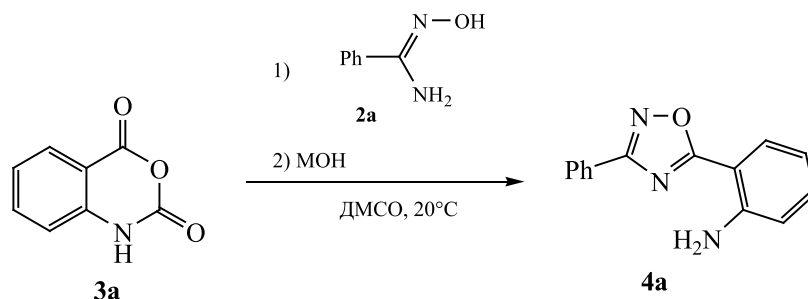


взаимодействие амидоксимов с карбоновыми кислотами [36] и широким рядом их производных, включая хлорангидриды [37], сложные эфиры [38], альдегиды [39] и циклические ангидриды дикарбоновых кислот [40–43]. Важным преимуществом представленного подхода является возможность использования соединений, содержащих свободные аминогруппы, тогда как обычное нагревание губительно для этой функциональной группы и требуется использование специфической защиты [44–46]. В продолжение исследований мы обратили внимание на изотовый ангидрид и его аналоги, которые также могут вступать в реакцию с амидоксимами с образованием 1,2,4-оксадиазолов, содержащих незащищенную аминогруппу в *орто*-положении по отношению к гетероциклическому фрагменту [47]. Поскольку такие соединения проявляют биологическую активность [48–50] и используются в качестве ценных прекурсоров для создания фармацевтических препаратов [51, 52] и диаминокарбеновых комплексов палла-

дия(II) [53], представлялось интересным вовлечение ангидридов изотовых кислот в реакцию с амидоксимами в системе МОН–ДМСО. В данной работе представлен синтез широкого ряда новых 2-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилинов на основе реакции амидоксимов с изотовыми ангидридами при комнатной температуре в среде NaOH–ДМСО.

Амидоксимы **2а–и** были получены взаимодействием соответствующих нитрилов **1а–и** с гидроксидом гидроксиламина в присутствии NaHCO₃ в этаноле при кипячении (схема 1). В случае 2-(2-ацетилфенокси)ацетонитрила как карбонильная, так и цианогруппа реагируют с гидроксиламином. Выход целевых соединений варьировался от 34 до 98%. Амидоксим **2к** синтезировали из малононитрила **1к** нитрозированием с последующей конденсацией с гидроксиламином по известной методике [54] (схема 1).

Первоначально мы проверили применимость метода к описанной реакции. Как правило, взаи-

Оптимизация условий реакции^a

№ опыта	МОН (экв.)	Время, ч		Выход 4a, %
		стадия 1	стадия 2	
1	NaOH	2	1	88
2	KOH	2	1	84
3	LiOH	2	1	81
4 ^b	NaOH	2	1	91
5 ^b	NaOH	2	1	89
6	NaOH	3	1	98
7	NaOH	4	1	98
8	NaOH	3	0.5	73

^a Условия реакции: амидоксим 2a (2 ммоль), ДМСО (2 мл), 20°C.

^b Использовали 1.5 экв. NaOH.

^b Использовали 1.2 экв. изатового ангидрида 3a.

модействие амидоксимов с ацильными реагентами, такими как ангидриды, включает две стадии: О-ацилирование амидоксима и последующая циклодегидратация в 1,2,4-оксадиазол [40, 55]. Согласно нашим данным, сильные основания, такие как гидроксиды щелочных металлов, катализируют вторую стадию, что позволяет проводить ее при температуре окружающей среды. Таким образом, мы провели реакцию бензамидоксима 2a с изатовым ангидридом 3a в дихлорметане при комнатной температуре и выделили промежуточ-

ное соединение А (схема 2). Примечательно, что в более ранней работе интермедиатом считался N-ациламидоксим [47]. Чтобы устранить это несоответствие, структуру выделенного соединения А исследовали методами спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектрометрии. В спектре ЯМР ^1H присутствуют характерные сигналы двух групп NH_2 [33, 40, 55] (уширенные синглеты при 6.65 и 6.83 м. д.), тогда как сигнал ОН-протона отсутствует. Это наблюдение вместе с другими спектральными данными (для более подробной

Схема 2.

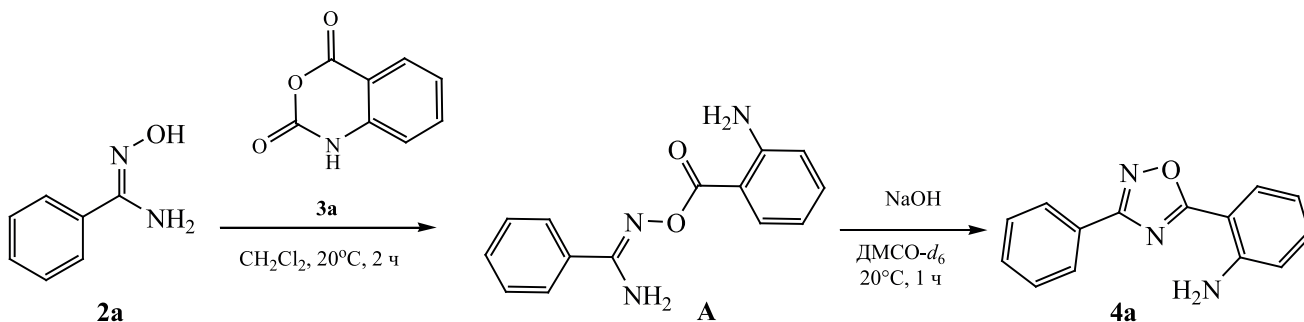
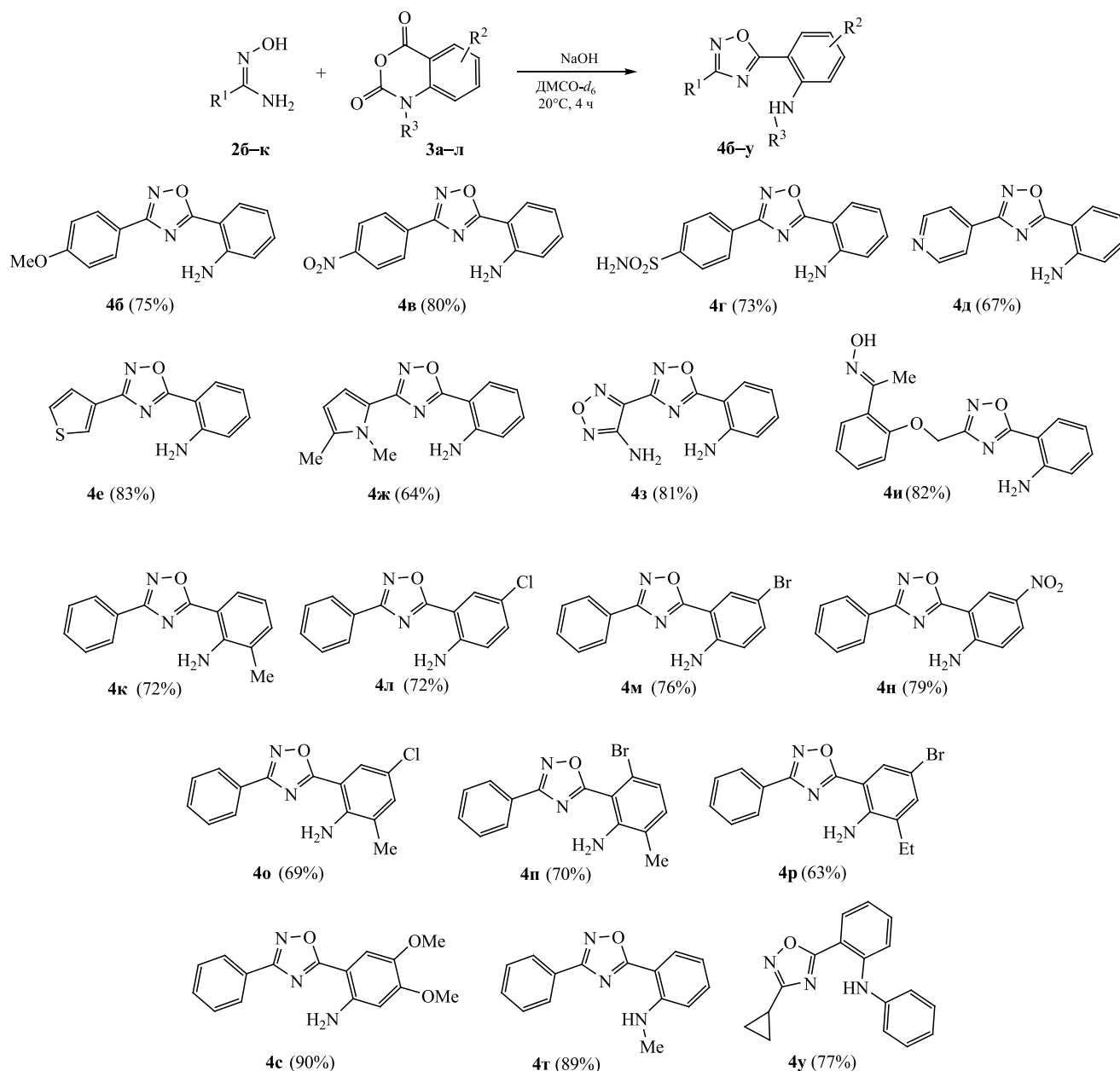


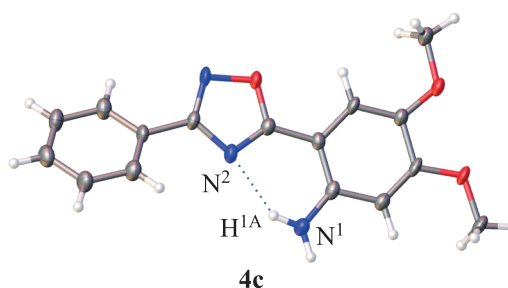
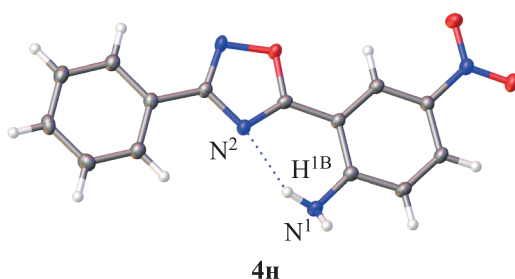
Схема 3.



информации см. Дополнительные материалы) указывает на то, что именно О-ациламидоксим является интермедиатом А. Его обработка NaOH в ДМСО- d_6 при комнатной температуре приводит к образованию соответствующего 1,2,4-оксадиазола с выходом 99% (по данным ЯМР ^1H) через 1 ч. Таким образом, применимость данного метода к этому типу субстратов подтверждена.

На следующем этапе мы подобрали оптимальные условия реакции, используя взаимодействие

изотового ангидрида 3а с бензамидоксимом 2а в качестве модельной реакции (см. таблицу). Первоначально мы провели сравнение гидроксидов различных металлов (см. таблицу, оп. № 1–3), и NaOH был признан наиболее подходящим основанием для исследуемой реакции. Кроме того, было показано, что количество ангидрида и основания не оказывает положительного влияния на выход целевого продукта (оп. № 4 и 5), тогда как количество примесей увеличивается.



Общий вид молекул соединений **4н** (CCDC 2063906) и **4с** (CCDC 2063908) в кристалле. Расстояние $\text{H}\cdots\text{N}^2$ составляет 2.0455(11) (**4н**) и 2.15(6) Å (**4с**).

Поскольку более высокий выход продукта обеспечивался добавлением МОН непосредственно на втором этапе [40], временной режим также был исследован (таблица 1, оп. № 6–8). Установлено, что для стадий О-ацилирования и циклодегидратации были достаточно 3 и 1 ч соответственно.

Разработав оптимальные условия, мы исследовали возможности и ограничения реакции с использованием различных амидоксимов, а также некоторых изотовых ангидридов (включая N-замещенные аналоги). Для начала изотовый ангидрид **3а** вводили в реакцию с широким рядом ароматических (содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители), гетероароматических и алифатических амидоксимов **2б–и**. Выход целевых анилинов **4б–и** составил 64–98%. Амидоксимы **2з** и **2и**, имеющие незащищенные оксимную и аминогруппы, соответственно, реагируют с изотовым ангидридом **3а** непосредственно с участием амидоксимного фрагмента без каких-либо побочных процессов.

Далее мы исследовали реакционную способность изотовых ангидридов **3б–л** с заместителями как в ароматическом кольце, так и при атоме азота. Как видно из схемы 3, структура ангидрида не оказывает значительного влияния на исследуемую реакцию.

Структура соединений **4н** и **4с** исследована методом рентгеноструктурного анализа. Монокристаллы были получены медленным испарением соответствующих растворов в ДМСО. Общий вид молекул соединений **4н** и **4с** в кристалле представлены на рисунке. Данные РСА, указывают на внутримолекулярную водородную связь $\text{N}-\text{H}\cdots\text{N}^2_{\text{оксадиазол}}$ в обеих структурах.

В заключение, нами разработан эффективный однореакторный метод получения 1,2,4-оксадиазолов, содержащих свободную аминогруппу, путем конденсации амидоксимов с изотовыми ангидридами в системе NaOH –ДМСО. Реакция протекает при комнатной температуре в течение нескольких часов с образованием целевых 1,2,4-оксадиазолов с хорошим выходом. Простота и возможность использования широкого круга амидоксимов и изотовых ангидридов делают этот метод привлекательным для комбинаторной химии и создания новых лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реагенты и растворители являлись коммерческими продуктами и использовались без дополнительной очистки. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии (пластины Silufol UV-254 Macherey–Nagel) с использованием УФ света для проявления. Колонную хроматографию проводили на силикагеле марки 60 (0.040–0.063 мм) 230–400 меш, элюируя смесью гексан–этилацетат. Спектры ЯМР записывали на Bruker Avance DPX 400 [400 (^1H) и 101 МГц (^{13}C)] в ДМСО- d_6 или в CDCl_3 . Температуры плавления определяли в открытых капиллярах на приборе Electrothermal IA 9300 series. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) снимали на спектрометре Bruker Maxis HRMS-ESI-qTOF (электроспрей-ионизация).

Амидоксимы **2а–и** получали по методике [56].

N'-Гидроксibenзимидамид (2а) [56]. Выход 12.87 г (65%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 67–69°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.68 уш. с

(2H, NH₂), 7.34–7.40 м (3H, Ar), 7.62–7.69 м (2H, Ar), 9.59 с (1H, OH).

N'-Гидрокси-4-метоксибензимидамид (2б) [56]. Выход 0.97 г (78%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 107–109°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.76 с (3H, OCH₃), 5.67 уш. с (2H, NH₂), 6.92 д (2H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.08 д (2H, Ar, *J* 7.6 Гц), 9.43 с (1H, OH).

N'-Гидрокси-4-нитробензимидамид (2в) [56]. Выход 1.20 г (98%), желтое порошкообразное вещество, т. пл. 188–190°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.94 уш. с (2H, NH₂), 7.95 д (2H, Ar, *J* 8.4 Гц), 8.20 д (2H, Ar, *J* 8.4 Гц), 10.07 с (1H, OH).

N'-Гидрокси-4-сульфамонилбензимидамид (2г) [10]. Выход 1.1 г (93%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 218–219°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.93 уш. с (2H, NH₂), 7.37 с (2H, NH₂), 7.80–7.84 м (4H, Ar), 9.86 с (1H, OH).

N'-Гидроксиизоникотинимидамид (2д) [57]. Выход 1.16 г (85%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 198–200°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.00 уш. с (2H, NH₂), 7.60–7.69 м (2H, Ar), 8.52–8.63 м (2H, Ar), 10.04 с (1H, OH).

N'-Гидрокси-тиофен-3-карбоксамид (2е) [40]. Выход 1.07 г (82%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 85–86°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 5.76 уш. с (2H, NH₂), 7.33 д (1H, *J* 4.8 Гц), 7.47–7.51 м (1H), 7.80 д (1H, *J* 0.8 Гц), 9.45 с (1H, OH).

N'-Гидрокси-1,5-диметил-1H-пиррол-2-карбоксамид (2ж). Выход 971 мг (76%), коричневое порошкообразное вещество, т. пл. 142–144°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.18 с (3H, CH₃), 3.63 с (3H, CH₃), 5.46 уш. с (2H, NH₂), 5.78 д. д (1H, *J* 3.6, 0.8 Гц), 6.27 д (1H, *J* 3.6 Гц), 9.55–7.93 м (1H), 9.32 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.73, 32.94, 106.15, 108.84, 125.35, 131.64, 147.68. Масс-спектр, *m/z*: 154.0964 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₇H₁₂N₃O: 154.0957).

N'-Гидроксициклопропанкарбоксамид (2з) [58]. Выход 514 мг (34%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 0.51–0.69 м (4H, Alk), 1.27–1.37 м (1H, Alk), 5.19 уш. с (2H, NH₂), 8.69 с (1H, OH).

N'-Гидрокси-2-{2-[1-(гидроксиимино)этил]-фенокси}ацетамидимид (2и) получали взаимодействием 3 экв. NH₂OH·HCl с 2-(2-ацетилфенокси)ацетонитрилом **1и** (1 г, 5.71 ммоль). Выход

798 мг (63%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 154–156°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.10 с (3H, CH₃), 4.44 с (2H, CH₂), 5.57 уш. с (2H, NH₂), 6.95 т. д (1H, Ar, *J* 7.6, 1.2 Гц), 7.13 д. д (1H, Ar, *J* 8.4, 1.2 Гц), 7.23 д. д (1H, Ar, *J* 7.6, 2.0 Гц), 7.29–7.36 м (1H, Ar), 9.31 с (1H, OH), 10.97 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 15.77, 67.05, 113.12, 121.06, 128.08, 129.66, 130.12, 149.60, 154.69, 156.50. Масс-спектр, *m/z*: 224.1019 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₀H₁₄N₃O₃: 224.1030).

4-Амино-N'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (2к) [54]. Смесь малонитрила (1 г, 15,2 ммоль), воды (2 мл) и уксусной кислоты (0.85 мл, 15 ммоль) охлаждали до 5°C и добавляли по каплям раствор NaNO₂ (1.1 г, 16 ммоль) в воде (1.7 мл). Полученный раствор перемешивали при 10°C в течение 1 ч с последующим нагреванием до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 5°C, затем по каплям добавляли раствор NaOH (0.6 г, 1.5 ммоль) в воде (4 мл) и водный раствор гидроксиламина (50 мас%, 2.2 г, 32 ммоль) при интенсивном перемешивании при 15°C в течение 2.5 ч с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь медленно нагревали до 100°C и кипятили в течение 1.5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали водой (3×1.8 мл) и сушили при комнатной температуре на воздухе. Выход 1.26 г (58%), бледно-желтое порошкообразное вещество, т. пл. 190–192°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.21 с (2H, NH₂), 6.30 с (2H, NH₂), 10.49 с (1H, OH).

Синтез N-[(2-аминобензоил)окси]бензимидамида (А). К раствору амидоксима **2а** (136 мг, 1 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли изотопный ангидрид **3а** (163 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали гексаном (25 мл) и сушили на воздухе при комнатной температуре. Выход 174 мг (68%), бежевое порошкообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.53–6.59 м (1H, Ar), 6.65 с (2H, NH₂), 6.78 д. д (1H, Ar, *J* 8.4, 1.2 Гц), 6.83 с (2H, NH₂), 7.24–7.30 м (1H, Ar), 7.43–7.56 м (3H, Ar), 7.74–7.82 м (2H, Ar), 8.07 д. д (1H, Ar, *J* 8.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 109.00, 115.12, 116.79, 127.34, 128.81, 130.86, 131.59, 132.46,

134.22, 151.90, 157.03, 165.82. Масс-спектр, m/z : 278.0909 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{13}N_3ONa$: 278.0900).

Циклодегидратация N-[(2-аминобензоил)-окси]бензимидамида А до 2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилина 4а. К раствору О-ацил-амидоксима А (10 мг, 0.39 ммоль) в ДМСО (0.56 мл) быстро добавляли порошкообразный NaOH (3 мг, 0.78 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч и исследовали методом ЯМР ^1H .

Общая методика синтеза соединений 4а–у. К раствору 2 ммоль амидоксима 2 в 2–3 мл ДМСО добавляли 2 ммоль изотопного ангидрида 3. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем быстро добавляли порошкообразный NaOH (2 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч, затем разбавляли холодной водой (30 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали охлажденной водой (25 мл) и сушили на воздухе при 50°C.

2-(3-Фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилин (4а) [59]. Выход 465 мг (98%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 131–132°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.66–6.74 м (1H,), 6.89–7.09 м (3H, Ar, NH_2), 7.31–7.39 м (1H, Ar), 7.53–7.66 м (3H, Ar), 8.15 м (2H, Ar), 7.85 д. д (1H, Ar, J 8.0, 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 104.01, 116.11, 117.06, 126.71, 127.69, 128.93, 129.65, 132.01, 134.51, 149.32, 167.75, 175.20. Масс-спектр, m/z : 260.0785 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{11}N_3ONa$: 260.0794).

2-[3-(4-Метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]анилин (4б) [60]. Выход 401 мг (75%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 142–144°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.85 с (3H, OCH_3), 6.69 т (1H, Ar, J 7.6 Гц), 6.96–6.98 м (3H, Ar, NH_2), 7.12 д (2H, Ar, J 8.8 Гц), 7.31–7.40 м (1H, Ar), 7.84 д. д (1H, Ar, J 8.0, 1.2 Гц), 8.08 д (2H, Ar, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 55.86, 104.12, 115.04, 116.08, 117.02, 118.98, 128.91, 129.37, 134.40, 149.25, 162.21, 167.44, 174.89. Масс-спектр, m/z : 290.0897 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{15}H_{13}N_3O_2Na$: 290.0900).

2-[3-(4-Нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]анилин (4в). Выход 451 мг (80%), желтое порошкообразное вещество, т. пл. 242–243°C. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.71 т (1H, Ar, J 7.6 Гц), 6.85 с (2H, NH_2), 6.98 д (1H, Ar, J 8.4 Гц), 7.36 т (1H, Ar, J 7.6 Гц), 7.85 д (1H, Ar, J 8.0 Гц), 8.39 с (4H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 104.00, 116.28, 117.26, 124.67, 129.07, 129.99, 132.67, 134.66, 149.46, 149.83, 166.58, 175.90. Масс-спектр, m/z : 283.0830 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{10}N_4O_3Na$: 283.0826).

4-[5-(2-Аминофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-бензолсульфонамид (4г). Выход 463 мг (73%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 249–250°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.68–6.75 м (1H, Ar), 6.98 д. д (1H, Ar, J 8.4, 1.2 Гц), 7.01 с (2H, NH_2), 7.34–7.41 м (1H, Ar), 7.56 с (2H, NH_2), 7.87 д. д (1H, Ar, J 8.0, 1.6 Гц), 8.01–8.07 м (2H, Ar), 8.33–8.41 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 103.77, 116.16, 117.12, 126.98, 128.38, 128.97, 129.65, 134.70, 147.06, 149.40, 166.95, 175.53. Масс-спектр, m/z : 339.0527 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{14}H_{12}N_4O_3SNa$: 339.0522).

2-[3-(Пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]анилин (4д). Выход 319 мг (67%), светло-желтое порошкообразное вещество, т. пл. 164–165°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.66–6.75 м (1H, Ar), 6.98 д. д (1H, Ar, J 8.4, 1.1 Гц), 7.01 с (2H, NH_2), 7.33–7.42 м (1H, Ar), 7.86 д. д (1H, Ar, J 8.0, 1.6 Гц), 8.06–8.17 м (2H, Py), 8.78–8.90 м (2H, Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 103.62, 116.13, 117.14, 121.63, 128.95, 134.00, 134.76, 149.46, 151.26, 166.48, 175.79. Масс-спектр, m/z : 239.0934 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{13}H_{11}N_4O$: 239.0927).

2-[3-(Тиен-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]анилин (4е). Выход 403 мг (83%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 132–133°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.65–6.73 м (1H), 6.91–7.07 м (3H, Ar, NH_2), 7.30–7.39 м (1H), 7.69 д. д (1H, J 5.2, 1.2 Гц), 7.79 д. д (1H, J 5.2, 3.2 Гц), 7.84 д. д (1H, J 8.0, 1.2 Гц), 8.49 д. д (1H, J 2.8, 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 103.93, 116.05, 117.04, 126.25, 128.06, 128.92, 128.96, 129.46, 134.47, 149.31, 164.37, 174.84. Масс-спектр, m/z : 244.0532 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{12}H_{10}N_3OS$: 244.0539).

2-[3-(1,5-Диметил-1H-пиррол-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]анилин (4ж). Выход 325 мг (64%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 85–87°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.29 с (3H, CH_3), 3.85 с (3H, CH_3), 6.02 д (1H, пиррол, J 3.6 Гц),

6.65–6.73 м (1H, Ar), 6.85–7.01 м (4H, Ar, NH₂), 7.30–7.38 м (1H, пиррол), 7.82 д. д (1H, Ar, *J* 8.0, 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 12.74, 33.39, 104.05, 108.32, 114.28, 116.06, 116.96, 119.48, 128.92, 134.30, 135.83, 149.19, 162.55, 173.27. Масс-спектр, *m/z*: 255.1241 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₅N₄O: 255.1240).

4-[5-(2-Аминофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-амин (4з). Выход 395 мг (81%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 257–259°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.52 с (2H, NH₂), 6.71 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 6.91 с (2H, NH₂), 6.97 д (1H, Ar, *J* 8.4 Гц), 7.38 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.88 д (1H, Ar, *J* 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 103.23, 116.33, 117.22, 129.17, 135.16, 137.70, 149.60, 155.98, 159.07, 175.86. Масс-спектр, *m/z*: 267.0600 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₀H₈N₆O₂: 267.0601).

1-(2-{[5-(2-Аминофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]метокси}фенил)этан-1-оноксим (4и). Выход 531 мг (82%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 168–170°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.13 с (3H, CH₃), 5.43 с (2H, CH₂), 6.69 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 6.82–6.97 м (3H, Ar, NH₂), 7.01 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.15–7.30 м (2H, Ar), 7.31–7.41 м (2H, Ar), 7.81 д (1H, Ar, *J* 7.2 Гц), 11.03 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 15.71, 61.55, 103.80, 113.41, 116.24, 117.00, 121.77, 128.33, 128.91, 129.89, 130.27, 134.67, 149.24, 154.44, 155.86, 166.77, 175.34. Масс-спектр, *m/z*: 347.1115 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₆N₄O₃Na: 347.1115).

2-Метил-6-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-анилин (4к). Выход 361 мг (72%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 147–150°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.29 с (3H, CH₃), 6.08 с (2H, NH₂), 6.77 т (1H, Ar, *J* 7.6 Гц), 7.28 д (1H, Ar, *J* 7.2 Гц), 7.50–7.59 м (3H, Ar), 7.91–7.98 м (1H, Ar), 8.14–8.23 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.62, 105.57, 116.72, 123.14, 127.02, 127.13, 127.49, 128.83, 131.14, 134.54, 146.14, 167.82, 175.29. Масс-спектр, *m/z*: 274.0952 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₃N₃ONa: 274.0951).

2-(3-Фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-хлоранилин (4л). Выход 390 мг (72%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 114–115°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.00 д (1H, Ar, *J* 8.8 Гц), 7.12 с (2H, NH₂), 7.36 д. д (1H, Ar, *J* 8.8, 2.4 Гц), 7.53–7.62

м (3H, Ar), 7.79 д (1H, Ar, *J* 2.4 Гц), 8.06–8.23 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 104.80, 119.04, 119.18, 126.50, 127.53, 127.72, 129.64, 132.10, 134.24, 148.11, 167.84, 174.07. Масс-спектр, *m/z*: 272.0595 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₁ClN₃O: 272.0575).

4-Бром-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-анилин (4м). Выход 480 мг (76%), коричневое порошкообразное вещество, т. пл. 178–180°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.96 д (1H, Ar, *J* 8.8 Гц), 7.15 с (2H, NH₂), 7.48 д. д (1H, Ar, *J* 8.8, 2.4 Гц), 7.57–7.67 м (3H, Ar), 7.91–7.96 м (1H, Ar), 8.10–8.23 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 107.44, 108.34, 118.24, 126.77, 127.49, 128.81, 131.20, 131.22, 136.46, 146.50, 168.01, 173.79. Масс-спектр, *m/z*: 316.0081 [*M* + H]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₁BrN₃O: 316.0080).

4-Нитро-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-анилин (4н). Выход 446 мг (79%), оранжевое порошкообразное вещество, т. пл. 227–229°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.05 д (1H, Ar, *J* 9.2 Гц), 7.52–7.67 м (3H, Ar, NH₂), 7.96–8.30 м (5H, Ar), 8.63 д (1H, Ar, *J* 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 103.08, 117.11, 126.20, 126.47, 127.80, 129.06, 129.61, 132.22, 136.27, 153.60, 167.92, 173.39. Масс-спектр, *m/z*: 305.0654 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₄H₁₀N₄O₃Na: 305.0645).

2-Метил-6-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-4-хлоранилин (4о). Выход 393 мг (69%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 185–187°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.24 с (3H, CH₃), 5.87 с (2H, NH₂), 6.84 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.14 д (1H, Ar, *J* 8.0 Гц), 7.51–7.61 м (3H, Ar), 8.12–8.25 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.65, 105.72, 119.10, 121.51, 126.73, 127.49, 128.91, 131.27, 132.43, 133.75, 147.51, 167.27, 174.19. Масс-спектр, *m/z*: 308.0564 [*M* + Na]⁺ (вычислено для C₁₅H₁₂ClN₃ONa: 308.0561).

3-Бром-6-метил-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилин (4п). Выход 462 мг (70%), коричневое порошкообразное вещество, т. пл. 187–191°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.27 с (3H, CH₃), 6.11 с (2H, NH₂), 7.35–7.40 м (1H, Ar), 7.50–7.61 м (3H, Ar), 8.05 д (1H, Ar, *J* 2.4 Гц), 8.12–8.23 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 18.03, 105.39, 106.32, 126.46, 127.18, 127.61, 128.20, 129.73, 132.15, 136.92, 146.62, 167.72, 174.30. Масс-

спектр, m/z : 352.0062 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{15}H_{12}BrN_3ONa$: 352.0056).

4-Бром-6-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-2-этиланилин (4р). Выход 433 мг (63%), бежевое порошкообразное вещество, т. пл. 172–174°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34 т (3H, Et, J 7.6 Гц), 2.59 к (2H, Et, J 7.6 Гц), 6.17 с (2H, NH_2), 7.36 д (1H, Ar, J 2.4 Гц), 7.48–7.61 м (3H, Ar), 8.05 д (1H, Ar, J 2.4 Гц), 8.16 д. д (2H, Ar, J 7.6, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 12.16, 23.81, 106.98, 108.33, 126.72, 127.48, 128.86(2C), 130.91, 131.28, 134.84, 144.60, 167.87, 174.20. Масс-спектр, m/z : 366.0204 $[M + Na]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{14}BrN_3ONa$: 366.0212).

4,5-Диметокси-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)анилин (4с). Выход 535 мг (90%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 164–165°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.76 с (3H, OCH_3), 3.81 с (3H, OCH_3), 6.57 с (1H, Ar), 6.78 с (2H, NH_2), 7.25 д (1H, Ar, J 1.6 Гц), 7.55–7.66 м (3H, Ar), 8.09–8.18 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 55.84, 56.56, 95.07, 99.75, 110.25, 126.95, 127.64, 129.60, 131.88, 140.98, 146.30, 155.44, 167.60, 174.99. Масс-спектр, m/z : 298.1174 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{16}N_3O_3$: 298.1186).

N-Метил-2-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-анилин (4т) [47]. Выход 447 мг (89%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 88–89°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.07 с (3H, CH_3), 6.73–6.84 м (2H, Ar), 7.42–7.49 м (1H, Ar), 7.50–7.59 м (3H, Ar), 7.62–7.84 уш. с (1H, NH), 8.05 д. д (1H, Ar, J 8.0, 1.6 Гц), 8.15–8.22 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 29.90, 105.45, 110.99, 115.45, 126.98, 127.49, 128.83, 129.46, 131.15, 134.31, 148.89, 167.66, 174.96. Масс-спектр, m/z : 252.1129 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{15}H_{14}N_3O$: 252.1131).

2-(3-Циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)-N-фениланилин (4у). Выход 427 мг (77%), белое порошкообразное вещество, т. пл. 90–91°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.10–1.18 м (4H, Alk), 2.17–2.26 м (1H, Alk), 6.84–6.91 м (1H, Ar), 7.12–7.19 м (1H, Ar), 7.27–7.32 м (2H, Ar), 7.32–7.38 м (2H, Ar), 7.38–7.43 м (2H, Ar), 8.01–8.09 м (1H, Ar), 9.43 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 6.89, 7.87, 107.46, 114.08, 117.96, 122.34, 123.77, 129.53, 129.63, 133.58, 140.66, 144.86, 171.73,

174.10. Масс-спектр, m/z : 278.1291 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{17}H_{16}N_3O$: 278.1288).

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность Е. Помазун за помощь в редактировании рукописи.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 20-73-00203) с использованием оборудования Ресурсных центров Санкт-Петербургского государственного университета «Магнитно-резонансные методы исследования», «Методы анализа состава вещества» и «Рентгенодифракционные методы исследования».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21050036 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Biernacki K., Daško M., Ciupak O., Kubiński K., Rachon J., Demkowicz S. // *Pharmaceuticals*. 2020. Vol. 13. P. 111. doi 10.3390/ph13060111
2. Pace A., Buscemi S., Piccionello A.P., Pibiri I. // *Adv. Heterocycl. Chem.* 2015. P. 85. doi 10.1016/b.s.aich.2015.05.001
3. Welch E.M., Barton E.R., Zhuo J., Tomizawa Y., Friesen W.J., Trifillis P., Paushkin S., Patel M., Trotta C.R., Hwang 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. Vol. 447. P. 87. doi 10.1038/nature05756
4. Campofelice A., Lentini L., Di Leonardo A., Melfi R., Tutone M., Pace A., Pibiri I. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20. P. 3329. doi 10.3390/ijms20133329
5. Lanier G., Sankholkar K., Aronow W.S. // *Am. J. Ther.* 2014. Vol. 21. P. 419. doi 10.1097/MJT.0b013e31824a0ed7

6. Kiss L.E., Ferreira H.S., Torrão L., Bonifácio M.J., Palma P.N., Soares-da-Silva P., Learmonth D.A. // J. Med. Chem. 2010. Vol. 53. P. 3396. doi 10.1021/jm1001524
7. Scott L.J. // Drugs. 2016. Vol. 76. P. 1293. doi 10.1007/s40265-016-0623-y
8. Ferreira J.J., Lees A., Rocha J.-F., Poewe W., Rascol O., Soares-da-Silva P. // Lancet. Neurol. 2016. Vol. 15. P. 154. doi 10.1016/S1474-4422(15)00336-1
9. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., Tuccinardi T., Kalinin S., Angeli A., Supuran C.T. // Bioorg. Chem. 2018. Vol. 76. P. 88. doi 10.1016/j.bioorg.2017.10.005
10. 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. Vol. 164. P. 92. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.049
11. Shamsi F., Hasan P., Queen A., Hussain A., Khan P., Zeya B., King H.M., Rana S., Garrison J., Alajmi M.F., Rizvi M.M.A., Zahid M., Imtaiyaz Hassan M., Abid M. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 98. P. 103754. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103754
12. Shetnev A., Osipyan A., Baykov S., Sapegin A., Chirkova Z., Korsakov M., Petzer A., Engelbrecht I., Petzer J.P. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2019. Vol. 29. P. 40. doi 10.1016/j.bmcl.2018.11.018
13. Wang M., Liu T., Chen S., Wu M., Ha, J., Li Z. // Eur. J. Med. Chem. 2021. Vol. 209. P. 112874. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112874
14. Shetnev A., Baykov S., Kalinin S., Belova A., Sharoyko V., Rozhkov A., Zelenkov L., Tarasenko M., Sadykov E., Korsakov M., Krasavin M. // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. P. 1699. doi 10.3390/ijms20071699
15. O'Daniel P.I., Peng Z., Pi H., Testero S.A., Ding D., Spink E., Leemans E., Boudreau M.A., Yamaguchi T., Schroeder V.A., Wolter W.R., Llarrull L.I., Song W., Lastochkin E., Kumarasiri M., Antunes N.T., Espahbodi M., Lichtenwalter K., Suckow M.A., Vakulenko S., Mobashery S., Chang M. // J. Am. Chem. Soc. 2014. Vol. 136. P. 3664. doi 10.1021/ja500053x
16. Atmaram Upare A., Gadekar P.K., Sivaramakrishnan H., Naik N., Khedkar V.M., Sarkar D., Choudhari A., Mohana Roopan S. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 86. P. 507. doi 10.1016/j.bioorg.2019.01.054
17. Krasavin M., Lukin A., Vedekhina T., Manicheva O., Dogonadze M., Vinogradova T., Zabolotnykh N., Rogacheva E., Kraeva L., Sharoyko V., Tennikova T.B., Dar'in D., Sokolovich E. // Eur. J. Med. Chem. 2019. Vol. 166. P. 125. doi 10.1016/j.ejmech.2019.01.050
18. Kaur P., Bhat Z.R., Bhat S., Kumar R., Kumar R., Tikoo K., Gupta J., Khurana N., Kaur J., Khatik G.L. // Bioorg. Chem. 2020. Vol. 100. P. 103867. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103867
19. Moniot S., Forgione M., Lucidi A., Hailu G.S., Nebbioso A., Carafa V., Baratta F., Altucci L., Giacché N., Passeri D., Pellicciari R., Mai A., Steegborn C., Rotili D. // J. Med. Chem. 2017. Vol. 60. P. 2344. doi 10.1021/acs.jmedchem.6b01609
20. Yan T., Cheng G., Yang H. // Chempluschem. 2019. Vol. 84. P. 1567. doi 10.1002/cplu.201900454
21. Yang X., Zhou J., Xing X., Huang Y., Yan Z., Xue Q., Wang X., Wang B. // RSC Adv. 2020. Vol. 10. P. 26425. doi 10.1039/D0RA04517A
22. Yang F., Zhang P., Zhou X., Lin Q., Wang P., Lu M. // Cryst. Growth Des. 2020. Vol. 20. P. 3737. doi 10.1021/acs.cgd.0c00016
23. Matta A., Bahadur V., Taniike T., Van der Eycken J., Singh B.K. // Dyes Pigments. 2017. Vol. 140. P. 250. doi 10.1016/j.dyepig.2017.01.050
24. Schramm S., Weiß D. // Adv. Heterocycl. Chem. 2019. P. 103. doi 10.1016/bs.aihch.2018.10.003
25. Li Q., Cui L.-S., Zhong C., Jiang Z.-Q., Liao L.-S. // Org. Lett. 2014. Vol. 16. P. 1622. doi 10.1021/ol5002494
26. Li Q., Cui L.-S., Zhong C., Yuan X.-D., Dong S.-C., Jiang Z.-Q., Liao L.-S. // Dyes Pigments. 2014. Vol. 101. P. 142. doi 10.1016/j.dyepig.2013.09.029
27. Pibiri I., Palumbo Piccionello A., Calabrese A., Buscemi S., Vivona N., Pace A. // Eur. J. Org. Chem. 2010. P. 4549. doi 10.1002/ejoc.201000763
28. Malkondu S., Altinkaya N., Erdemir S., Kocak A. // Sensors Actuators (B). 2018. Vol. 276. P. 296. doi 10.1016/j.snb.2018.08.112
29. Lambert W.T., Buysse A.M., Wessels F.J. // Pest. Manag. Sci. 2020. Vol. 76. P. 497. doi 10.1002/ps.5537
30. Piccionello A.P., Pace A., Buscemi S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. P. 936. doi 10.1007/s10593-017-2154-1
31. Strelnikova J.O., Rostovskii N.V., Starova G.L., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. // J. Org. Chem. 2018. Vol. 83. P. 11232. doi 10.1021/acs.joc.8b01809
32. Strelnikova J.O., Rostovskii N.V., Khoroshilova O.V., Khlebnikov A.F., Novikov M.S. // Synthesis. 2021. Vol. 53. P. 348. doi 10.1055/s-0040-1707278
33. Baykov S., Sharonova T., Osipyan A., Rozhkov S., Shetnev A., Smirnov A. // Tetrahedron Lett. 2016. Vol. 57. P. 2898. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.071
34. Baykov S., Semenov A., Tarasenko M., Boyarskiy V.P. // Tetrahedron Lett. 2020. Vol. 61. P. 152403. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152403
35. Tarasenko M., Sidneva V., Belova A., Romanycheva A., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A., Kofanov E., Kuznetsov M. // Arkivoc. 2018. P. 458. doi 10.24820/ark.5550190.p010.760dd

36. Sharonova T., Pankrat'eva V., Savko P., Baykov S., Shetnev A. // *Tetrahedron Lett.* 2018. Vol. 59. P. 2824. doi 10.1016/j.tetlet.2018.06.019
37. Панкратьева В.Е., Шаронова Т.В., Тарасенко М.В., Байков С.В., Кофанов Е.Р. // *ЖОрХ.* 2018. Т. 54. Вып. 8. С. 1236; Pankrat'eva V.E., Sharonova T.V., Tarasenko M.V., Baikov S.V., Kofanov, E.R. // *Russ. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 54. P. 1250. doi 10.1134/S1070428018080213
38. Baykov S., Sharonova T., Shetnev A., Rozhkov S., Kalinin S., Smirnov A.V. // *Tetrahedron.* 2017. Vol. 73. P. 945. doi 10.1016/j.tet.2017.01.007
39. Шетнев А.А., Панкратьева В.Е., Куничкина А.С., Власов А.С., Проскурина И.К., Котов А.Д., Корсаков М.К. // *ЖОрХ.* 2020. Т. 56. Вып. 7. С. 1064. Shetnev A.A., Pankratieva V.E., Kunichkina A.S., Vlasov A.S., Proskurina I.K., Kotov A.D., Korsakov M.K. // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56. P. 1181. doi 10.1134/S107042802007009X
40. Tarasenko M., Duderin N., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A., Smirnov A.V. // *Tetrahedron Lett.* 2017. Vol. 58. P. 3672. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.020
41. Presnukhina S., Tarasenko M., Baykov S., Smirnov S.N., Boyarskiy V.P., Shetnev A., Korsakov M.K. // *Tetrahedron Lett.* 2020. Vol. 61. P. 151543. doi 10.1016/j.tetlet.2019.151543
42. Baykov S., Tarasenko M., Zelenkov L.E., Kasatkina S., Savko P., Shetnev A. // *Eur. J. Org. Chem.* 2019. P. 5685. doi 10.1002/ejoc.201900843
43. Тарасенко М.В., Преснухина С.И., Байков С.В., Шетнев А.А. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 9. С. 1349; Tarasenko M.V., Presnukhina S.I., Baikov S.V., Shetnev A.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. P. 1611. doi 10.1134/S1070363220090042
44. Liu J., Li H., Chen K.-X., Zuo J.-P., Guo Y.-W., Tang W., Li X.-W. // *J. Med. Chem.* 2018, Vol. 61. P. 11298. doi 10.1021/acs.jmedchem.8b01430
45. Volobueva A., Egorova A., Galochkina A., Ekins S., Zarubaev V., Makarov V. // *Molecules.* 2020. Vol. 25. P. 1345. doi 10.3390/molecules25061345
46. Childress E.S., Kharel Y., Brown A.M., Bevan D.R., Lynch K.R., Santos W.L. // *J. Med. Chem.* 2017. Vol. 60. P. 3933. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b00233
47. Nagahara K., Takagi K., Ueda T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1975. Vol. 23. P. 3178. doi 10.1248/cpb.23.3178
48. Ranjith Kumar R., Perumal S., Menéndez J.C., Yogeewari P., Sriram D. // *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19. P. 3444. doi 10.1016/j.bmc.2011.04.033
49. Almansour A.I., Suresh Kumar R., Arumugam N., Sriram D. // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 53. P. 416. doi 10.1016/j.ejmech.2012.04.021
50. Basham K.J., Bhonde V.R., Kieffer C., Mack J.B.C., Hess M., Welm B.E., Looper R.E. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24. P. 2473. doi 10.1016/j.bmcl.2014.04.013
51. Mori T., Takada Y., Hatakoshi M., Matsuo N. // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2004. Vol. 68. P. 425. doi 10.1271/bbb.68.425
52. Mcnaughton-Smith G.A., Reed A.D., Atkinson R.N. Pat. WO 2004016221 (2004).
53. Байков С.В., Труханова Ю.А., Тарасенко М.В., Кинжалов М.А. // *ЖОХ.* 2020. Т. 90. Вып. 10. С. 1567; Baikov S.V., Trukhanova Y.A., Tarasenko M.V., Kinzhalov M.A. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. P. 1892. doi 10.1134/S1070363220100126
54. Pagoria P.F., Zhang M.-X., Zuckerman N.B., DeHope A.J., Parrish D.A. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. P. 760. doi 10.1007/s10593-017-2122-9
55. Циулин П.А., Соснина В.В., Красовская Г.Г., Данилова А.С., Байков С.В., Кофанов Е.Р. // *ЖОрХ.* 2011. Т. 47. Вып. 12. С. 1838; Tsiulin P.A., Sosnina V.V., Krasovskaya G.G., Danilova A.S., Baikov S.V., Kofanov E.R. // *Russ. J. Org. Chem.* 2011. Vol. 47. P. 1874. doi 10.1134/S1070428011120153
56. Yang C.-T., Han J., Liu J., Gu M., Li Y., Wen J., Yu H.-Z., Hu S., Wang X. // *Org. Biomol. Chem.* 2015. Vol. 13. P. 2541. doi 10.1039/C4OB02456G
57. Borg S., Luthman K., Nyberg F., Terenius L., Hacksell U. // *Eur. J. Med. Chem.* 1993. Vol. 28. P. 801. doi 10.1016/0223-5234(93)90115-U
58. Augustine J.K., Akabote V., Hegde S.G., Alagarsamy P. // *J. Org. Chem.* 2009. Vol. 74. P. 5640. doi 10.1021/jo900818h
59. Draghici B., El-Gendy B., Katritzky A. // *Synthesis.* 2012. P. 547. doi 10.1055/s-0031-1289673
60. Конюшкин Л.Д., Годовикова Т.И., Воронцова С.К., Цыганов Д.В., Карманова И.Б., Райхштат М.М., Фирганг С.И., Покровский М.А., Покровский А.Г., Семенова М.Н., Семенова В.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2010. № 12. С. 2212; Konyushkin L.D., Godovikova T.I., Vorontsova S.K., Tsyganov D.V., Karmanova I.B., Raihstat M.M., Firgang S.I., Pokrovskii M.A., Pokrovskii A.G., Semenova M.N., Semenov V.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2010. Vol. 59. P. 2268. doi 10.1007/s11172-010-0387-6

2-(1,2,4-Oxadiazol-5-yl)anilines Based on Amidoximes and Isatoic Anhydrides: Synthesis and Structure Features

M. V. Tarasenko^{a,*}, V. D. Kotlyarova^a, S. V. Baykov^b, and A. A. Shetnev^a

^a *Pharmaceutical Technology Transfer Centre, K.D. Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, Yaroslavl, 150000 Russia*

^b *St. Petersburg State University, St. Petersburg, 199034 Russia*

**e-mail: mkarunnaya@mail.ru*

Received March 4, 2021; revised March 4, 2021; accepted March 11, 2021

An efficient one-pot method was developed for the synthesis of 2-(1,2,4-oxadiazol-5-yl)anilines via the reaction of amidoximes with isatoic anhydrides in a NaOH–DMSO medium at ambient temperature. The method allows to obtain structurally diverse substituted anilines bearing the 1,2,4-oxadiazole motif in moderate to excellent yields without the utilization of protective groups. The reaction scope includes aryl, hetaryl, and cycloalkyl amidoxime and isatoic anhydrides with different substituents in the aromatic ring as well as at the amide N atom. Structures of two anilines were studied by single crystal X-ray diffraction method and intramolecular hydrogen bonding between N atom of oxadiazole moiety and NH₂ group was revealed.

Keywords: amidoximes, amines, base catalysis, heterocycles