

N-АРИЛИРОВАНИЕ 1,2,4- И 1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОНОВ В УСЛОВИЯХ АКТИВИРОВАННОГО АРОМАТИЧЕСКОГО НУКЛЕОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ

© 2023 г. А. С. Константинова^{a, b, *}, А. А. Шетнев^{a, **, *}, А. С. Волобуева^c, М. К. Корсаков^b

^a Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова,
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»,
Россия, 150000 Ярославль, ул. Республиканская, 108/1

^b ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина»,
Россия, 119071 Москва, ул. Малая Калужская, 1

^c ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Пастера», Россия, 197101 Санкт-Петербург, ул. Мура, 14

*e-mail: a.konstantinova@yspu.org

**e-mail: a.shetnev@list.ru

Поступила в редакцию 13.09.2022 г.

После доработки 23.09.2022 г.

Принята к публикации 24.09.2022 г.

Изучены возможности *N*-арилирования 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов различными электронодефицитными хлор- и фторзамещенными нитроаренами в условиях активированного ароматического нуклеофильного замещения. Показано значительное отличие реакционной способности 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов в реакциях *N*-арилирования. Разработаны методы синтеза *N*-нитроарилпроизводных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов, обеспечивающие выходы целевых продуктов на уровне 65–96% с достаточной чистотой.

Ключевые слова: гетероциклы, 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-оны, 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-оны, *N*-арилирование, нитропроизводные, активированное нуклеофильное замещение

DOI: 10.31857/S0514749223110058, **EDN:** OGQVBA

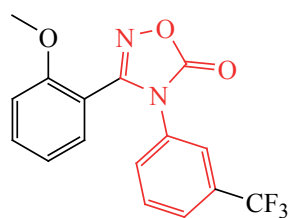
ВВЕДЕНИЕ

Производные 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов (см. рисунок) проявляют широкий спектр биологической активности [1–5]. Особенно актуальным является исследование ряда данных соединений в качестве антибактериальных [6], противовирусных [7] и противоопухолевых средств в иммуноонкологии [8].

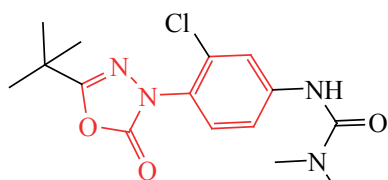
Однако, широкий доступ к производным 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов затруднен ввиду ограниченного числа методов синтеза и *N*-функционализации данных соединений [8–11].

Ранее нами был предложен каталитический метод *N*-арилирования NH-кислот ряда 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов с использованием симметричных и несимметричных диарилдонииевых солей в присутствии CuI в качестве катализатора [12]. В продолжение работ по данной теме мы исследовали возможности некаталитического *N*-арилирования 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов в условиях классического активированного ароматического нуклеофильного замещения.

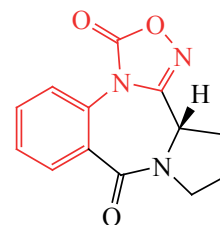
Для выполнения поставленной задачи были исследованы модельные реакции *N*-арилирования



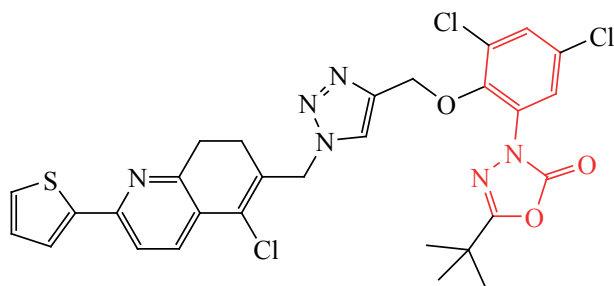
Анти-ВИЧ агент



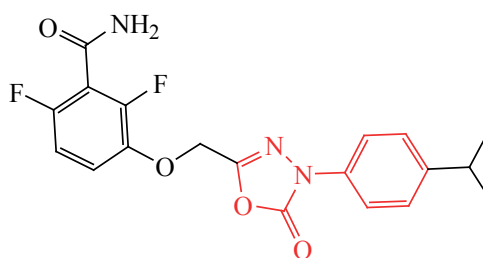
Гербицид-Димефурон



Ингибитор гуанидил-циклазы



Противогриппозный агент



Противоопухлевый агент

Примеры биологически-активных *N*-Арилоксиадиазолонов

4-толил-1,2,4-оксадиазолона и 4-метокси-1,3,4-оксадиазолона (схемы 1, 2) с использованием в качестве арилирующих агентов электронодефицитных хлор- и фторнитроаренов различного строения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолоны синтезировали по ранее разработанным нами методикам [12–14].

В качестве субстратов были опробованы *o*-хлорнитроарены **2**, активированные дополнительной электроноакцепторной группой (CN или NO₂) 2,4-динитрохлорбензол и 3-нитро-4-хлорбензонитрил. Также для оценки сравнительной реакционной способности субстратов исходные оксадиазолоны **1a** и **4a** были введены во взаимодействие с нитрофторбензолами **2** различного строения.

Полученные результаты по оценке влияния условий *N*-арилирования соединений **1a** и **4a** на выходы соответствующих *N*-(нитроарил)производных **3a–e** и **5a–c** представлены в табл. 1 и 2, соответственно.

Из табл. 1 и 2 видно, что лучшие результаты по чистоте и выходам *N*-(нитроарил)производных **3** и **5** были достигнуты в среде ДМФА в присутствии основания средней силы K₂CO₃.

Установлено значительное различие в реакционной способности 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов при взаимодействии с электронодефицитными хлор- и фторнитроаренами **2**. Процесс замещения по N⁴-атому в гетероциклическом фрагменте 1,2,4-оксадиазолона **1** с использованием электронодефицитных хлорнитроаренов **2** трудноосуществим. Несмотря на попытки варьировать условия реакции (температура,

Схема 1. Модельная реакция *N*-арилирования 4-метил-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-она **1a**

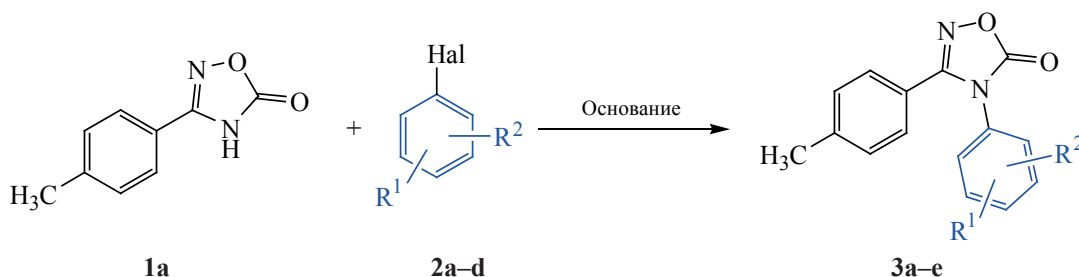
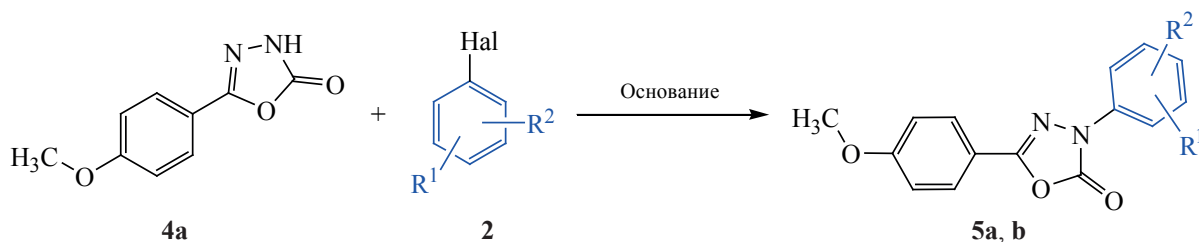


Таблица 1. Влияние условий реакции N-арилрования **1a** на выход продуктов **3a–e**

№ ^a	R ¹ , R ²	Hal	Основание/экв	Растворитель	T, °C ^f /время, ч	Выход продукта 3a–e , %
1	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	K ₂ CO ₃ /1.1	DMFA	rt–50/24	3a , – ^a
2	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	K ₂ CO ₃ /2.0	DMFA	110/5	3a , – ^b
3	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	<i>t</i> -BuOK/2.0	DMFA	rt–50/24	3a , – ^d
4	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	<i>t</i> -BuOK/1.1	DMFA	100/8	3a , – ^b
5	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	90/22	3b , – ^a
6	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	<i>t</i> -BuOK/2.0	DMFA	rt–65/4–20	3b , – ^b
7	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	<i>t</i> -BuOK/2.0	DMFA	100/4	3b , – ^d
8	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	KOH/1.1	DMSO	rt–55/3–20	3a , – ^a
9	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	KOH/1.1	DMSO	100/10	3a , – ^c
10	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	NaN/1.1	ТГФ	rt–60/24	3b , – ^a
11	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	<i>t</i> -BuMgCl/1.2	ТГФ	rt–60/24	3b , – ^a
12	2-CN, 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	r.t./24	3c , 58 ^b
13	2-CN, 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	50–55/23	3c , 67
14	2-CN, 4-NO ₂	F	NaOH/1.3	DMSO	50–55/5	3c , 67 ^c
15	2-NO ₂ , 4-CN	F	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	50–55/22	3b , 87
16	2-NO ₂ , 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	50–55/19	3a , 86
17	2-C(O)OCH ₃ , 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	50–55/21	3d , – ^b
19	2-NO ₂ , 4-C(O)NH ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	50/22	3e , – ^a
20	2-NO ₂ , 4-C(O)NH ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	DMFA	80/24	3e , – ^a

^a По данным ТСХ в реакционной массе продукта нет^b По данным ТСХ, кроме продукта **3**, присутствуют исходные соединения **1** и **2**^c По данным ЯМР выделенный продукт в основном содержит соединение **3** и субстрат **1**^d Выделенный продукт представляет собой 2,4-динитро-*O*-трет-бутилфенол^e Выделенный продукт **3** содержит не более 80% целевого соединения^f Все реакции при нагревании проводили в атмосфере аргона

Схема 2. Модельная реакция *N*-арилрования 4-метокси-1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-она **4a**

растворитель), использовать депротонирующие агенты различной природы (*трет*-бутоксид калия, КОН, NaOH, *трет*-бутилмагнийхлорид, гидрид натрия), получить целевые *N*-(нитроарил)производные **3** не удалось. В то же время взаимодействие соединения **1** с нитрофтораренами **2**, содержащими циано- или нитрогруппу, в системе K₂CO₃–ДМФА при нагревании до 50–55°C привело к образованию целевых *N*-(нитроарил)производных **3** с хорошими выходами.

Реакция *N*-арилрования 1,3,4-оксадиазолона **4a** легко протекает в системе K₂CO₃–ДМФА уже при комнатной температуре при участии как фтор-, таких и хлорнитроаренов **2**. Также отмечено, что 1,3,4-оксадиазолон вступает во взаимодействие с фторнитроаренами **2**, содержащими не только дополнительную циано- или нитрогруппу, но и более слабые акцепторные заместители, такие как эфирная или амидная группы (табл. 3). Однако в случае использования хлор-замещенных субстратов **2** продукты *N*-арилрования **5** образуются либо с меньшим выходом, либо имеют низкую чистоту.

Известно[12], что в каталитических условиях замещения (CuI) с применением йодониевых со-

лей, наряду с *N*-арилрованными производными, возможно образование продуктов *O*-арилрования. В изученных условиях ароматического нуклеофильного замещения (система K₂CO₃–ДМФА) арилрование 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов протекает региоселективно по атому азота оксадиазольного цикла.

Подводя итоги, для получения *N*-(нитроарил)производных 1,2,4-оксадиазолонов **3** необходимо проводить *N*-арилрование 1,2,4-оксадиазолона **1** фторнитроаренами **2**, содержащими такие сильные электроноакцепторные группы, как нитро- или цианогруппа, в среде *N,N*-диметилформамида в присутствии карбоната калия в качестве основания при температуре не менее 50–55°C в течение 20–24 ч. *N*-(Нитроарил)производные 1,3,4-оксадиазолонов **5** можно синтезировать в той же системе, но при комнатной температуре.

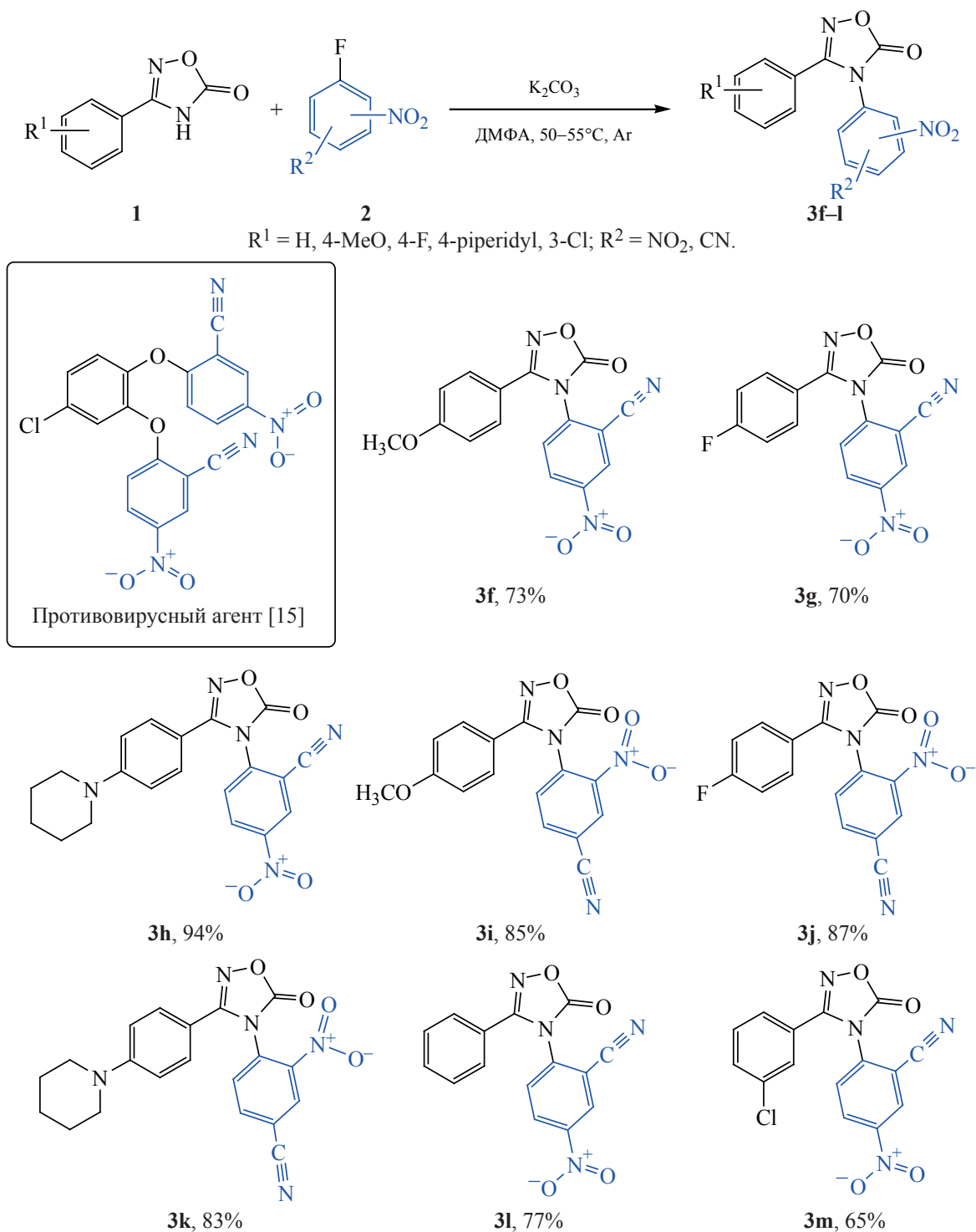
На схемах 3 и 4 приведены примеры синтеза нитропроизводных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов, полученных с выходами 65–96%.

Подобранные условия *N*-арилрования соединений **1** и **4** были использованы для синтеза ряда новых *N*-(нитроарил)производных **3** и **5**. Интерес к получению данных объектов обусловлен при-

Таблица 2. Влияние условий реакции *N*-арилрования **4a** на выход продуктов **5a–b**

Опыт	R ¹ , R ²	Hal	Основание/экв	Растворитель	T, °C/время, ч	Выход, %
1	2-NO ₂ , 4-CN	Cl	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	rt/23	73
2	2-NO ₂ , 4-NO ₂	Cl	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	rt/20	91 ^a
3	2-NO ₂ , 4-CN	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	rt/19	83
4	2-NO ₂ , 4-NO ₂	F	K ₂ CO ₃ /1.3	ДМФА	rt/22	96

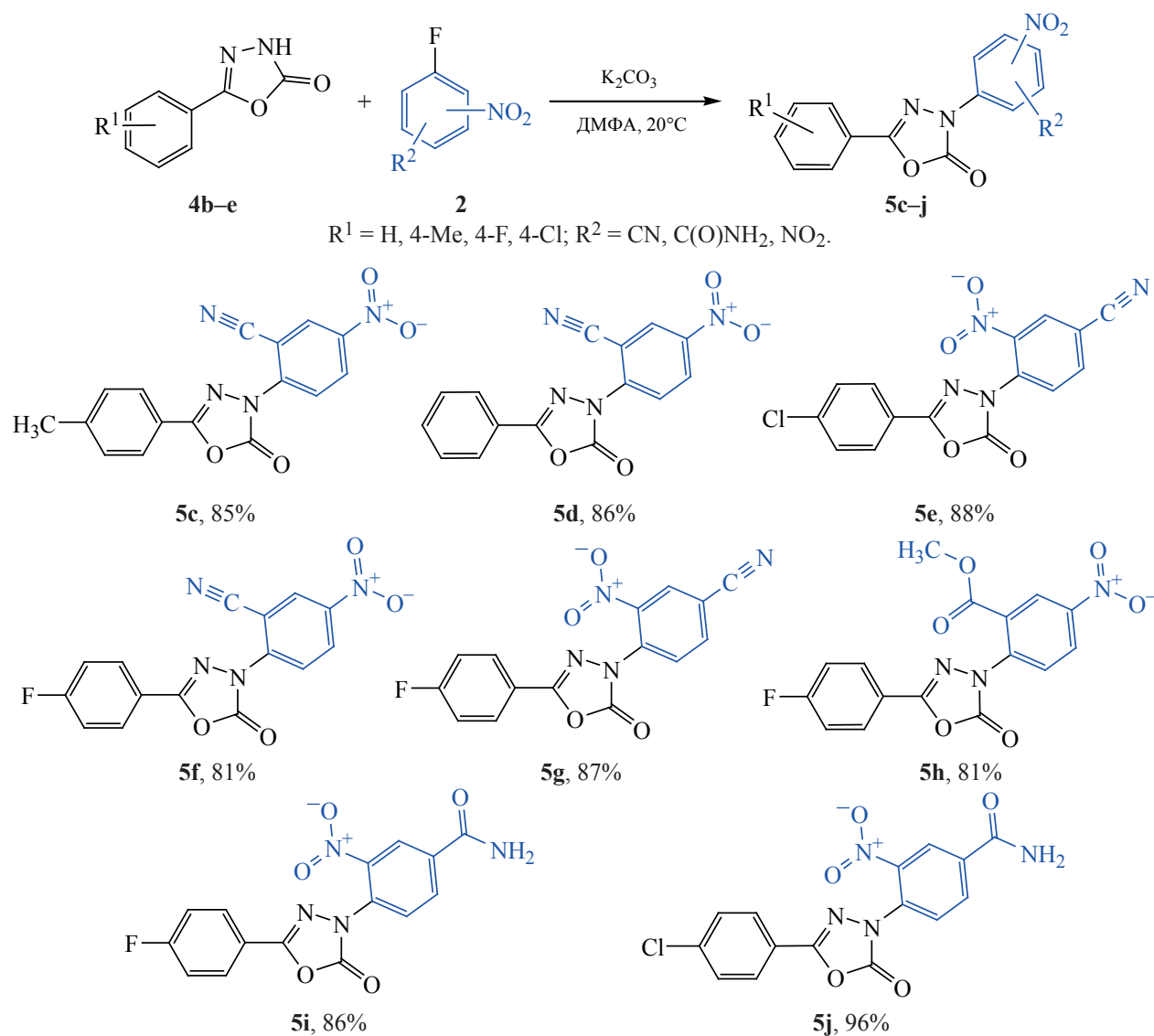
^a Выделенный продукт по данным ЯМР содержит не более 70% целевого соединения

Схема 3. Синтез *N*-(нитроарил)производных 1,2,4-оксадiazол-5(4*H*)-онов **3f–m**

менением соединений, содержащих 5-нитробензонитрильный фрагмент, в качестве противовирусных лекарственных средств этиотропного действия (схема 3) [15].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические, неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Aldrich,

Схема 4. Синтез *N*-(нитроарил)производных 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов **5c–j**

Вектон, Экрос) и использовались без дополнительной очистки. Контроль над протеканием реакции проводили методом ТСХ на силикагеле на алюминиевых пластинках Silica Plate TLC Aluminium Backed TLC с использованием элюента гексан–этилацетат–метанол в объемном соотношении 3:1:0.2. Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения «Вüchi М-560», пр-во Швейцария.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker DRX400» (400 МГц), производство Германия в дейтерированном растворителе ДМСО-*d*₆. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных

протонов растворителя в ЯМР ¹H (δ_{H} 2.50 м.д.) или ЯМР ¹³C (δ_{C} 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана.

Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе «Bruker Daltonics MicrOTOF – II», пр-во Германия; метод ионизации – электрораспыление (ESI), температура источника ионизации 180°C, элюент метанол.

Получение *N*-нитроарилпроизводных 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов **3a–d, f–m (общая методика).** В конической колбе при комнатной температуре растворяли 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он **3** (300 мг, 1 экв) в 3 мл ДМФА. Затем прибавляли к полученному раствору прокаленный K_2CO_3

(1.3 экв) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого при перемешивании прибавляли соответствующий нитрофторбензол **2** (1.1 экв). Нагревали реакционную массу до температуры 50–55°C, далее выдерживали при заданной температуре в атмосфере аргона в течение 20–24 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. По истечении указанного времени охлаждали реакционную массу до комнатной температуры. Затем при перемешивании медленно выливали реакционную массу в воду (15 мл) при 10–15°C. Перемешивали образованную суспензию в течение 2 ч при температуре 10–15°C. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (2 мл), сушили при 50°C в сушильном шкафу при атмосферном давлении.

5-Нитро-2-[5-оксо-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]бензонитрил (3а). Выход 370 мг (67%), темно-розовый порошок, т.пл. 195–197°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.33 с (3H), 7.28 с (4H), 8.05 д (1H, *J* 8.8 Гц), 8.72 д (1H, *J* 8.8 Гц), 9.02 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.70, 113.42, 114.21, 119.59, 128.76, 129.73–131.19 м, 132.39, 139.01, 143.47, 148.77, 156.92, 157.86. Масс-спектр, *m/z*: 323.0773 [M + H]⁺. C₁₆H₁₀N₄O₄. [M + H]⁺ 323.0775.

3-Нитро-4-[5-оксо-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]бензонитрил (3б). Выход 480 мг (87%), бежевый порошок, т.пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.33 с (3H), 7.28 с (4H), 7.94 д (1H, *J* 8.3 Гц), 8.42 д.д (1H, *J* 8.3, 1.9 Гц), 8.85 д (1H, *J* 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.70, 115.17, 116.76, 119.34, 128.77 д (*J* 8.9 Гц), 130.67, 131.42, 132.94, 139.57, 143.53, 145.54, 156.99, 157.79. Масс-спектр, *m/z*: 323.0778 [M + H]⁺. C₁₆H₁₀N₄O₄. [M + H]⁺ 323.0775.

4-(2,4-Динитрофенил)-3-(*n*-толил)-1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он (3с). Выход 500 мг (86%), темно-бежевый порошок, т.пл. 160–162°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.32 с (3H), 7.29 с (4H), 8.04 д (1H, *J* 8.8 Гц), 8.74 д (1H, *J* 7.4 Гц), 8.91 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 21.68, 119.35, 122.64, 128.73, 129.90, 130.33, 130.68, 133.51, 143.55, 145.45, 148.76, 156.95, 157.75. Масс-спектр, *m/z*: 343.0671 [M + H]⁺. C₁₅H₁₀N₄O₆. [M + H]⁺ 343.0673.

2-[3-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]-5-нитробензонитрил (3ф). Выход 390 мг (73%), розовый порошок, т.пл. 192–194°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.78 с (3H), 7.01 д (2H, *J* 8.9 Гц), 7.31 д (2H, *J* 8.9 Гц), 8.07 д (1H, *J* 8.8 Гц), 8.72 д.д (1H, *J* 8.8, 2.7 Гц), 9.01 д (1H, *J* 2.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 56.16, 113.49, 114.28 д (*J* 8.6 Гц), 115.58, 132.45, 130.15–130.97 (м), 139.15, 148.78, 156.99, 157.63, 162.89. Масс-спектр, *m/z*: 339.0727 [M + H]⁺. C₁₆H₁₀N₄O₅. [M + H]⁺ 339.0724.

2-[3-(4-Фторфенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]-5-нитробензонитрил (3г). Выход 380 мг (70%), темно-розовый порошок, т.пл. 236–238°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7.34 т (2H, *J* 8.8 Гц), 7.43–7.52 м (2H), 8.04 д (1H, *J* 8.9 Гц), 8.71 д.д (1H, *J* 8.9, 2.6 Гц), 9.00 д (1H, *J* 2.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 113.40, 114.23, 117.48 д (*J* 22.5 Гц), 119.03, 130.59, 131.85 д (*J* 9.3 Гц), 132.32, 138.71, 148.80, 156.80, 157.17, 163.67, 166.17. Масс-спектр, *m/z*: 327.0526 [M + H]⁺. C₁₅H₇FN₄O₄. [M + H]⁺ 327.0524.

5-Нитро-2-{5-оксо-3-[4-(пиперидин-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил}бензонитрил (3h). Выход 440 мг (94%), светло-оранжевый порошок, т.пл. 186–188°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 1.54 с (6H), 3.21–3.29 м (4H), 6.89 д (2H, *J* 9.04 Гц), 7.10 д (2H, *J* 9.04 Гц), 8.08 д (1H, *J* 9.04 Гц), 8.73 д.д (1H, *J* 9.04, 2.69 Гц), 9.03 д (1H, *J* 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 24.46, 25.50, 48.19, 109.29, 113.58, 114.24, 114.56, 129.74, 130.50 д (*J* 10.9 Гц), 132.54, 139.59, 148.76, 153.66, 157.14, 157.75. Масс-спектр, *m/z*: 392.1357 [M + H]⁺. C₂₀H₁₇N₅O₄. [M + H]⁺ 392.1354.

4-[3-(4-Метоксифенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5*H*)-ил]-3-нитробензонитрил (3i). Выход 450 мг (85%), бежевый порошок, т.пл. 159–161°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 3.78 с (3H), 7.01 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.31 д (2H, *J* 8.9 Гц), 7.96 д (1H, *J* 8.3 Гц), 8.43 д.д (1H, *J* 8.3, 1.9 Гц), 8.86 д (1H, *J* 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 56.18, 114.04, 115.17, 115.62, 116.79, 128.91, 130.59, 131.40, 133.00, 139.58, 145.61, 157.03, 162.91. Масс-спектр, *m/z*: 339.0724 [M + H]⁺. C₁₆H₁₀N₄O₅. [M + H]⁺ 339.0724.

4-[3-(4-Фторфенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]-3-нитробензонитрил (3j). Выход 470 мг (87%), бежевый порошок, т.пл. 192–194°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.34 т (2H, J 8.9 Гц), 7.42–7.53 м (2H), 7.94 д (1H, J 8.3 Гц), 8.43 д.д (1H, J 8.3, 1.9 Гц), 8.84–8.91 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 115.29, 116.75, 117.54 д (J 22.5 Гц), 118.75, 128.51, 131.51, 131.77 д (J 9.4 Гц), 132.89, 139.69, 145.54, 156.88, 157.07, 163.67, 166.17. Масс-спектр, m/z : 327.0528 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{FN}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 327.0525.

3-Нитро-4-{5-оксо-3-[4-(пиперидин-1-ил)фенил]-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил}бензонитрил (3k). Выход 390 мг (83%), темно-бежевый порошок, т.пл. 172–174°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.55 с (6H), 3.20–3.31 м (4H), 3.27 д (4H, J 4.40 Гц), 6.89 д (2H, J 9.04 Гц), 7.10 д (2H, J 9.04 Гц), 7.98 д (1H, J 8.30 Гц), 8.44 д.д (1H, J 8.30, 1.71 Гц), 8.85 д (1H, J 1.71 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 24.49, 25.47, 48.23, 109.01, 114.60, 115.03, 116.82, 129.32, 129.73, 131.28, 133.09, 139.49, 145.70, 153.70, 157.66. Масс-спектр, m/z : 392.1355 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 392.1353.

5-Нитро-2-[5-оксо-3-фенил-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]бензонитрил (3l). Выход 440 мг (77%), темно-розовый порошок, т.пл. 164–166°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.39 д (2H, J 7.1 Гц), 7.48 т (2H, J 7.7 Гц), 7.61 т (1H, J 7.4 Гц), 8.05 д (1H, J 8.9 Гц), 8.71 д.д (1H, J 8.9, 2.7 Гц), 9.01 д (1H, J 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 113.41, 114.22, 122.48, 128.89, 130.07, 130.53 д (J 8.9 Гц), 132.36, 133.20, 138.93, 148.79, 156.91, 157.85. Масс-спектр, m/z : 309.0621 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 309.0619.

2-[3-(3-Хлорфенил)-5-оксо-1,2,4-оксадиазол-4(5H)-ил]-5-нитробензонитрил (3m). Выход 340 мг (65%), бледно-розовый порошок, т.пл. 188–190°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.26 д (1H, J 7.8 Гц), 7.49 т.д (1H), 7.58 д (1H, J 1.9 Гц), 7.70 д (1H, J 8.0 Гц), 8.01 д.д (1H, J 8.9, 1.7 Гц), 8.71 д.д (1H, J 8.9, 2.2 Гц), 8.99–9.06 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 113.29, 114.24, 124.39, 127.79, 128.65, 130.58, 132.10, 132.17, 133.27, 134.64, 138.42, 148.80, 156.65, 156.85. Масс-спектр, m/z : 343.0228 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_4$. $[M + \text{H}]^+$ 343.0229.

Получение N-(нитроарил)производных 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-онов 5a–j (общая методика). В конической колбе при комнатной температуре растворяли 1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он **4** (300 мг, 1 экв) в 3 мл ДМФА. Затем прибавляли к полученному раствору прокаленный K_2CO_3 (1.3 экв) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. После этого при перемешивании прибавляли соответствующий нитрофторбензол (1.1 экв). Далее выдерживали реакционную массу при комнатной температуре в течение 20–24 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. При перемешивании медленно выливали реакционную массу в воду (15 мл). Перемешивали образованную суспензию при температуре 15–20°C в течение 2 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре водой (2 мл), сушили при 50°C в сушильном шкафу при атмосферном давлении.

2-[5-(4-Метоксифенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]-5-нитробензонитрил (5a). Выход 360 мг (68%), оранжевый порошок, т.пл. 223–225°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.87 с (3H), 7.19 д (2H, J 7.1 Гц), 7.87 д (2H, J 7.4 Гц), 8.27 д (1H, J 9.2 Гц), 8.67 д (1H, J 9.2 Гц), 8.86 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.42, 106.65, 115.25, 115.67, 115.90, 124.37, 128.72, 129.55, 131.12, 141.92, 146.20, 150.76, 154.80, 163.73. Масс-спектр, m/z : 339.0722 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$. $[M + \text{H}]^+$ 339.0724.

3-(2,4-Динитрофенил)-5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2(3H)-он (5b). Выход 530 мг (96%), светло-коричневый порошок, т.пл. 170–172°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.86 с (3H), 7.15 д (2H, J 7.9 Гц), 7.83 д (2H, J 8.4 Гц), 8.15 д (1H, J 9.0 Гц), 8.70 д (1H, J 8.1 Гц), 8.84 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.28, 115.13, 115.65, 122.10, 126.88, 128.61, 129.28, 132.63, 142.01, 146.11, 150.75, 155.44, 163.38. Масс-спектр, m/z : 359.0624 $[M + \text{H}]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_7$. $[M + \text{H}]^+$ 359.0622.

5-Нитро-2-[2-оксо-5-(*n*-толил)-1,3,4-оксадиазол-3(2H)-ил]бензонитрил (5c). Выход 470 мг (85%), оранжевый порошок, т.пл. 212–214°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.41 с (3H), 7.45 д (2H, J 7.9 Гц), 7.81 д (2H, J 7.8 Гц), 8.25 д (1H, J 9.2 Гц), 8.67 д (1H, J 9.4 Гц), 8.87 с (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ ,

м.д.: 21.91, 105.67, 115.62, 120.56, 123.70, 126.55, 129.87, 130.76, 131.53, 141.76, 143.77, 145.61, 150.76, 154.31. Масс-спектр, m/z : 323.0778 $[M + H]^+$. $C_{16}H_{10}N_4O_4$. $[M + H]^+$ 323.0775.

5-Нитро-2-[2-оксо-5-фенил-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-ил]бензонитрил (5d). Выход 390 мг (86%), оранжевый порошок, т.пл. 188–190°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.61–7.73 м (3*H*), 7.92 д (2*H*, J 7.4 Гц), 8.26 д (1*H*, J 9.2 Гц), 8.64–8.72 м (1*H*), 8.87 с (1*H*). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 105.76, 115.59, 123.35, 123.77, 126.58, 129.42, 129.91, 130.22, 131.54, 133.40, 141.71, 145.69, 150.77, 154.19. Масс-спектр, m/z : 309.0622 $[M + H]^+$. $C_{15}H_8N_4O_4$. $[M + H]^+$ 309.0619.

4-[5-(4-Хлорфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-ил]-3-нитробензонитрил (5e). Выход 460 мг (88%), зеленый порошок, т.пл. 244–246°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.71 д (2*H*, J 8.7 Гц), 7.91 д (2*H*, J 8.7 Гц), 8.08 д (1*H*, J 8.5 Гц), 8.39 д.д (1*H*, J 8.43, 1.83 Гц), 8.76 д (1*H*, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 112.04, 117.16, 122.04, 126.95, 128.45, 130.41, 130.71, 138.19, 138.46, 142.57, 154.54. Масс-спектр, m/z : 343.0229 $[M + H]^+$. $C_{15}H_7ClN_4O_4$. $[M + H]^+$ 343.0228.

2-[5-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-ил]-5-нитробензонитрил (5f). Выход 440 мг (81%), оранжевый порошок, т.пл. 202–204°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.50 т (2*H*, J 8.6 Гц), 7.98 д.д (2*H*, J 8.2, 5.6 Гц), 8.25 д (1*H*, J 9.1 Гц), 8.67 д.д (1*H*, J 9.0, 2.3 Гц), 8.86 д (1*H*, J 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 105.71, 115.57, 117.61 д (J 22.7 Гц), 119.99, 123.73, 129.38 д (J 9.4 Гц), 129.91, 131.54, 141.64, 145.68, 150.70, 153.50, 163.91, 166.41. Масс-спектр, m/z : 327.0528 $[M + H]^+$. $C_{15}H_7FN_4O_4$. $[M + H]^+$ 327.0524.

4-[5-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-ил]-3-нитробензонитрил (5g). Выход 470 мг (87%), светло-зеленый порошок, т.пл. 239–241°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.48 т (2*H*, J 8.7 Гц), 7.96 д.д (2*H*, J 8.6, 5.3 Гц), 8.08 д (1*H*, J 8.5 Гц), 8.39 д (1*H*, J 8.5 Гц), 8.75 с (1*H*). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 111.97, 117.17, 117.56 д (J 22.6 Гц), 119.79, 126.92, 129.49 д (J 9.4 Гц), 130.69, 131.29, 138.43,

142.56, 150.75, 154.59, 163.93, 166.44. Масс-спектр, m/z : 327.0523 $[M + H]^+$. $C_{15}H_7FN_4O_4$. $[M + H]^+$ 327.0524.

Метил-2-[5-(4-фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-ил]-5-нитробензоат (5h). Выход 480 мг (81%), светло-розовый порошок, т.пл. 110–112°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.85 с (3*H*), 7.45 т (2*H*, J 8.7 Гц), 7.92–8.03 м (3*H*), 8.52–8.55 м (1*H*), 8.56–8.61 м (1*H*). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 53.77, 117.48 д (J 22.5 Гц), 119.98, 126.22, 126.44–126.81 м, 128.32, 129.26 д (J 9.2 Гц), 138.41, 146.50, 151.15, 153.95, 163.81, 165.08, 166.31. Масс-спектр, m/z : 360.0629 $[M + H]^+$. $C_{16}H_{10}FN_3O_6$. $[M + H]^+$ 360.0627.

4-[5-(4-Фторфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-ил]-3-нитробензамид (5i). Выход 490 мг (86%), светло-зеленый порошок, т.пл. 263–265°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.47 т (2*H*, J 8.3 Гц), 7.76 с (1*H*), 7.92–8.03 м (3*H*), 8.27–8.43 м (2*H*), 8.58 с (1*H*). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 117.50 д (J 22.6 Гц), 119.94, 125.26, 127.00, 129.35 д (J 9.4 Гц), 129.85, 133.77, 135.34 д (J 10.3 Гц), 142.77 д (J 7.8 Гц), 151.02, 154.31, 163.82, 165.54, 166.31. Масс-спектр, m/z : 345.0632 $[M + H]^+$. $C_{15}H_9FN_4O_5$. $[M + H]^+$ 345.0630.

4-[5-(4-Хлорфенил)-2-оксо-1,3,4-оксадиазол-3(2*H*)-ил]-3-нитробензамид (5j). Выход 530 мг (96%), светло-зеленый порошок, т.пл. 269–271°C. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.70 д (2*H*, J 8.2 Гц), 7.80 с (1*H*), 7.91 д (2*H*, J 8.2 Гц), 7.99 д (1*H*, J 8.4 Гц), 8.33–8.41 м (2*H*), 8.58 с (1*H*). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 122.22, 125.27, 127.10, 128.36, 129.81, 130.38, 133.79, 135.47, 138.00, 142.83, 150.98, 154.27, 165.55. Масс-спектр, m/z : 361.0335 $[M + H]^+$. $C_{15}H_9ClN_4O_5$. $[M + H]^+$ 361.0334.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Продемонстрированы возможности *N*-арилирования 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов и 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов в условиях классического активированного ароматического нуклеофильного замещения.

Показана значительно большая активность 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов в сравнении с их 1,2,4-изомерами, что позволяет проводить реакцию *N*-арилирования 1,3,4-оксадиазол-2(3*H*)-онов

уже при комнатной температуре в системе K_2CO_3 –ДМФА, в том числе с использованием электронодефицитных хлораренов.

Найдены оптимальные условия синтеза *N*-(нитроарил)производных 1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-онов: среда K_2CO_3 –ДМФА, температура 50–55°C, время – 20–24 ч, атмосфера аргона, арилирующие агенты – нитрофторарены, активированные сильными электроноакцепторными заместителями, такими как нитро- или цианогруппа.

Предложенный метод отличается простотой выделения целевых соединений и, зачастую, не требует их очистки. В результате синтезировано 16 новых *N*-(нитроарил)производных 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолонов с выходами 65–96%.

Полученные соединения представляют интерес для исследований их противовирусной и противораковой активности, а также как прекурсоры для синтеза соответствующих *N*-(ариламино)замещенных соединений – перспективных кандидатов на роль органических люминофоров и хелатирующих агентов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского Научного Фонда (Грант № 22-23-20158). Авторы благодарят Центр химического анализа и исследований материалов и Центр методов рентгеновской дифракции Исследовательского парка Санкт-Петербургского государственного университета за проведение масс-спектрометрического анализа.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4389-461X>

Константинова Анна Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4799-258X>

Волобуева Александрина, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0839-852X>

Корсаков Михаил Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5604-5334>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moser P.C., Bergis O.E., Jegham S., Lothead A., Duconseille E., Terranova J.P., Caille D., Berque-Bestel I., Lezoualc H.F., Fischmeister R., Dumuis A., Bockaert J., George P., Soubrié P., Scatton B. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *302*, 731–741. doi 10.1124/jpet.102.034249
2. Shah S.K., He S., Guo L., Truong Q., Qi H., Du W., Lai Z., Liu J., Jian T., Hong Q., Dobbelaar P., Ye Z., Sherer E., Feng Z., Yu Y., Wong F., Samuel K., Madiera M., Karanam B.V., Reddy V.B., Mitelman S., Tong S.X., Chicchi G.G., Tsao K.L., Trusca D., Feng Y., Wu M., Shao Q., Trujillo M.E., Eiermann G.J., Li C., Pachanski M., Fernandez G., Nelson D., Bunting P., Morissette P., Volksdorf S., Kerr J., Zhang B.B., Howard A.D., Zhou Y.P., Pasternak A., Nargund R.P., Hagmann W. K. *ACS Med. Chem. Lett.* **2015**, *6*, 513–517. doi 10.1021/ml500514w
3. Baker W.L., White W.B. *Ann. Pharmacother.* **2011**, *45*, 1506–1515. doi 10.1345/aph.1Q468
4. Haffar O., Dubrovsky L., Lowe R., Berro R., Kashanchi F., Godden J., Vanpouille C., Bajorath J., Bukrinsky M. *J. Virol.* **2005**, *79*, 13028–13036. doi 10.1128/JVI.79.20.13028-13036.2005.
5. Ohmoto K., Okuma M., Yamamoto T., Kijima H., Sekioka T., Kitagawa K., Yamamoto S., Tanaka K., Kawabata K., Sakata A., Imawaka H., Nakai H., Toda M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1307–1323. doi 10.1016/s0968-0896(01)00007-4
6. Bi F., Song D., Qin Y., Liu X., Teng Y., Zhang N., Zhang P., Zhang N., Ma S. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3179–3193. doi 10.1016/j.bmc.2019.06.010
7. Marvadi S.K., Krishna V.S., Sinagubova E.O., Volobueva A.S., Esaulkova Y.L., Muryleva A.A., Tentler D.G., Sriram D., Zarubaev V.V., Kantevari S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 2664–2669. doi 10.1016/j.bmcl.2019.07.040
8. Yue E.W., Sparks R., Polam P., Modi D., Douty B., Wayland B., Glass B., Takvorian A., Glenn J., Zhu W., Bower M., Liu X., Leffet L., Wang Q., Bowman K.J., Hansbury M.J., Wei M., Li Y., Wynn R., Burn T.C., Koblisch H.K., Fridman J.S., Emm T., Scherle P.A., Metcalf B., Combs A.P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, *8*, 486–491. doi 10.1021/acsmchemlett.6b00391
9. Phakhodee W., Duangkamol C., Wiriya N., Pattarawarapan M. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 38281–38288. doi 10.1039/C8RA08207C
10. Zhou L., Li H., Zhang W., Wang L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4822–4825. doi 10.1039/C8CC00124C
11. Sauer J., Mayer K.K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 325–330. doi 10.1016/s0040-4039(01)98754-4

12. Soldatova N., Semenov A., Geyl K., Baykov S., Shetnev A., Konstantinova A., Korsakov M., Yusubov M., Postnikov P. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1–12. doi 10.1002/adsc.202100426
13. Baykov S., Sharonova T., Shetnev A., Rozhkov S., Kalinin S., Smirnov A. *Tetrahedron.* **2017**, *73*, 945–951. doi 10.1016/j.tet.2017.01.007
14. Musser J.H., Brown R.E., Love B., Bailey K., Jones H., Kahen, R., Huang F., Khandwala A., Leibowitz M., Sonnino-Goldman P., Donigi-Ruzza D. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 121–125. doi 10.1021/jm00368a004
15. Van der Linden L., Vives-Adrian L., Selisko B., Ferrer-Orta C., Liu X., Lanke K., Ulferts R., De Palma A.M., Tanchis F., Goris N., Lefebvre D., De Clercq K., Leysen P., Lacroix C., Purstinger G., Coutard B., Canard B., Boehr D.D., Arnold J.J., Cameron C.E., Verdaguer N., Neyts J., van Kuppeveld F.J. *PLoS Pathog.* **2015**, *11*, 1–23. doi 10.1371/journal.ppat.1004733
16. Hughes G., Bryce M.R. *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 94–107. doi 10.1039/B413249C

N-Arylation of 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazolones under the Conditions of Activated Aromatic Nucleophilic Substitution

A. S. Konstantinova^{a, b, *}, A. A. Shetnev^{a, **}, A. S. Volobueva^c, and M. K. Korsakov^b

^a *Pharmaceutical Technology Transfer Center, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, ul. Respublikanskaya, 108/1, Yaroslavl, 150000 Russia*

^b *Russian State University named after A.N. Kosygin (Technology. Design. Art), ul. Malaya Kaluzhskaya, 1, Moscow, 119071 Russia*

^c *Saint Petersburg Pasteur Institute, ul. Mira, 14, Saint Petersburg, 197101 Russia*

*e-mail: a.konstantinova@yspu.org

**e-mail: a.shetnev@list.ru

Received September 13, 2022; revised September 23, 2022; accepted September 24, 2022

The possibilities of *N*-arylation of 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ones and 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ones with various electron-deficient chloro- and fluorine-substituted nitroarenes under the conditions of classical activated nucleophilic substitution were studied. A significant difference was shown in the reactivity of 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazolones in *N*-arylation reactions. Methods for the synthesis of *N*-nitroaryl derivatives have been developed. 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazolones, providing yields of target products with sufficient purity and good yields at the level of 65–96%.

Keywords: heterocycles, 1,2,4-oxadiazol-5(4*H*)-ones, 1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-one, *N*-arylation, *N*-(nitroaryl) derivatives, classical activated nucleophilic substitution