УДК 547.793.3

СИНТЕЗ 3,5-ДИЗАМЕЩЕННЫХ 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ ИЗ АМИДОКСИМОВ И АЛЬДЕГИДОВ В СУПЕРОСНОВНОЙ СРЕДЕ NAOH/ДМСО

© 2020 А. А. Шетнев[a], *, В. Е. Панкратьева[b], А. С. Куничкина[b], А. С. Власов[a], И. К. Проскурина[b], А. Д. Котов[b], М. К. Корсаков[a]

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

[b] *ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская 108/1*

**e-mail: zlodeus@gmail.com*

Поступила в редакцию 10 марта 2020 г.
После доработки 22 апреля 2020 г.
Принята к публикации 22 апреля 2020 г.

Предложен новый метод синтеза 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, заключающийся во взаимодействии амидоксимов и альдегидов в суперосновной среде NaOH/ДМСО, без необходимости нагревания реакционной массы. Синтетические возможности метода были продемонстрированы на 15 примерах синтеза соединений ряда 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и ароматических альдегидов различного строения с выходами 27–76%. Попытка синтеза 3,5-дизамещённых 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и алифатических альдегидов не привела к искомому результату.

Ключевые слова: альдегид, амидоксим, оксадиазол, суперосновная среда, конденсация, диметилсульфоксид, гидроксид натрия.

DOI: 10.31857/S0514749220070095

Производные 1,2,4-оксадиазолов благодаря наличию разнообразных свойств занимают важное место в прикладной химии. Они являются компонентами многих лекарственных средств [1–4], выступают в качестве основы для получения жидких кристаллов, высокоэнергетических соединений [5] и люминофоров [6]. Известно несколько способов синтеза 1,2,4-оксадиазолов [7–12], наибольшую практическую значимость имеют методы, основанные на конденсации амидоксимов с карбоновыми кислотами и их производными. В свою очередь суперосново-активируемые реакции амидоксимов с электрофилами, в частности с ацетиленом [13, 14], получили свое развитие в исследованиях [15–20], посвященных катализируемому системой NaOH/ДМСО синтезу 1,2,4-оксадиазолов с участием сложных эфиров, имидазолидов, ангидридов карбоновых кислот и других карбонильных соединений. Зачастую продуктами данных взаимодействий являлись производные 1,2,4-оксадиазола самого разнообразного строения, обладающие рядом ценных биологических свойств [21–25]. Однако, до недавнего времени данные о взаимодействии амидоксимов с альдегидами ограничивались лишь несколькими примерами, описывающими реакции, протекающие в условиях кислого катализа 4-толуолсульфоновой кислотой [26], уксусной кислотой, либо под действием микроволнового излучения [27], обеспечивая в целом умеренные, либо низкие выходы реакции. Отсутствие надежных методов синтеза востребованных гетероциклических систем ряда

1,2,4-оксадиазола с использованием альдегидов в качестве исходных реагентов, на наш взгляд, является серьезным пробелом в арсенале методов современной органической химии, поскольку ароматические и алифатические альдегиды являются синтетическими предшественниками карбоновых кислот и их производных. Использование данных реагентов для синтеза практически значимых 1,2,4-оксадиазолов в ряде случаев может оказаться более предпочтительным с экономической точки зрения. Примером может служить крупнотоннажное производство альдегидов, получаемых из природного сырья – 4-гидроксиметилфурфурола, фурфурола, фруктозы, промышленно-доступных формальдегида, пропаналя, уксусного альдегида, ванилина и многих других.

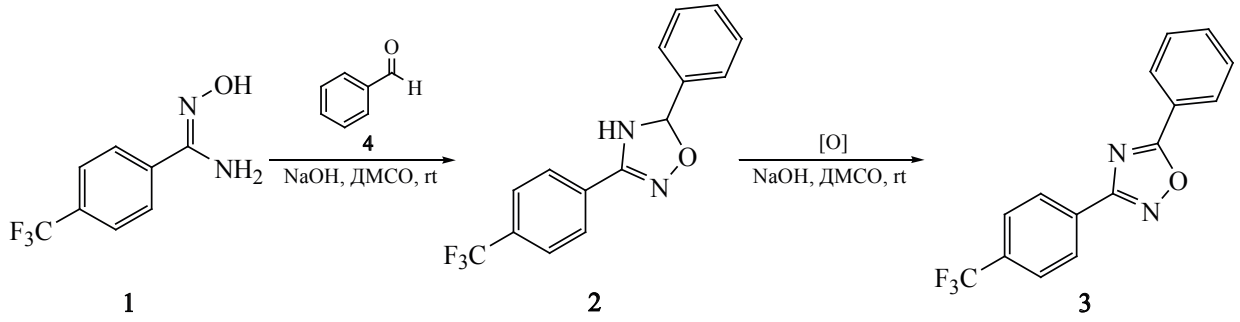
Серьезный шаг, восполняющий данный пробел в синтезе 1,2,4-оксадиазолов с использованием альдегидов [28], сделан в отношении синтеза 1,2,4-оксадиазолов из альдегидов и амидоксимов в условиях термической окислительной конденсации, протекающей в присутствии карбоната цезия. В условиях реакции молекула альдегида выступала не только как электрофильный реагент, но и как окислитель для первоначально-образующегося дигидроксадиазольного цикла. В дополнение данного исследования в настоящей работе в рамках изучения суперосновно-катализируемых реакций амидоксимов было исследовано взаимодействие последних с алифатическими и ароматическими альдегидами в системе NaOH/ДМСО. Нами было показано, что суперосновно-катализируемое взаимодействие амидоксимов с ароматическими альдегидами с образованием 1,2,4-оксадиазолов в ДМСО протекает уже при комнатной температуре и позволяет получать целевой продукт с приемлемым препаративным выходом, несмотря на возможность прохождения конкурентной основно-катализируемой реакции диспропорционирования альдегидов по Канниццаро.

На примере взаимодействия 4-трифторфениламидоксима (**1**) с бензальдегидом был осуществлен подбор условий реакции (схема 1), результаты которого представлены в таблице.

Мы полагаем, что реакция протекает в 2 стадии. На первой стадии происходит взаимодействие амидоксима с альдегидом в ДМСО с образованием интермедиата **2**, которое в условиях суперосновной активации завершается в течение 1 ч. Вторая стадия представляет собой окисление дигидрооксадиазола **2** в производное **3**, которое, как показал подбор условий, в суперосновной среде завершается по прошествии 18–24 ч.

Для получения приемлемого результата по выходу целевых 1,2,4-оксадиазолов **3** был проведен подбор оптимального времени реакции, избытка основания, соотношения реагентов. В примерах 1–9 (см. таблицу) окислителем дигидрооксадиазольного цикла **2** выступал избыток альдегида. Было показано, что для достижения удовлетворительных и хороших выходов целевого 1,2,4-оксадиазола **3** необходимо использовать более 2 эквивалентов альдегида, но при этом выделение продукта осложнено необходимостью проведения хроматографической очистки целевого вещества от продуктов диспропорционирования альдегида в щелочной среде. Помимо избытка альдегида в качестве окислителя в реакции были опробованы оксон (пример 10), *N*-хлорсукцинимид (пример 11), кислород воздуха (пример 12) и дихлордицианохинон (DCQ) (пример 13). Замена рас-

Схема 1.



Разработка оптимальных условий конденсации 4-трифторметилфениламидоксима с бензальдегидом.

Пример	Растворитель	Основание (экв)	Альдегид (экв)	Окислитель	Время, ч	Выход соединения **3**, %
1	ДМСО	1.5	1.1	–	2–48	21–24
2	ДМСО	1.5	1.2	–	22	23
3	ДМСО	1.5	1.5	–	22	28
4	ДМСО	1.8	1.2	–	22	45
5	ДМСО	1.8	1.5	–	2-22	52
6	ДМСО, 100°C	1.8	1.5	–	2–22	50
7	**ДМСО**	**1.8**	**2.2**	–	**22**	**76**
8	ДМФА	1.8	1.5	–	22	6
9	ДМА	1.8	1.5	–	22	16
10	ДМСО	1.8	1.1	1 экв $KHSO_5$	22	49
11	ДМСО	1.8	1.1	1 экв NCS	22	31
12	ДМСО	1.8	1.1	O_2	22	52
13	ДМСО	1.8	1.1	1.0 экв DCQ	22	61

творителя на *N*,*N*-диметилформамид (пример 8) и *N*-метилпироллидон (пример 9) также кардинально не влияла на выход продукта реакции. Во всех случаях достигнутые выходы **3** оказались ниже модельного эксперимента с использованием 2.2-кратного избытка альдегида (пример 7) и снизить расход альдегида с использованием системы NaOH/ДМСО не удалось.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что оптимальными для получения целевых 1,2,4-оксадиазолов являются следующие условия: растворитель ДМСО; температура 20–25°C; 1.8-кратный избыток NaOH; амидоксим и бензальдегид, взятые в соотношении 1:2.2 соответственно; время выдержки – не менее 22 ч.

В найденных оптимальных условиях был проведен ряд экспериментов, иллюстрирующих границы применимости предлагаемого подхода.

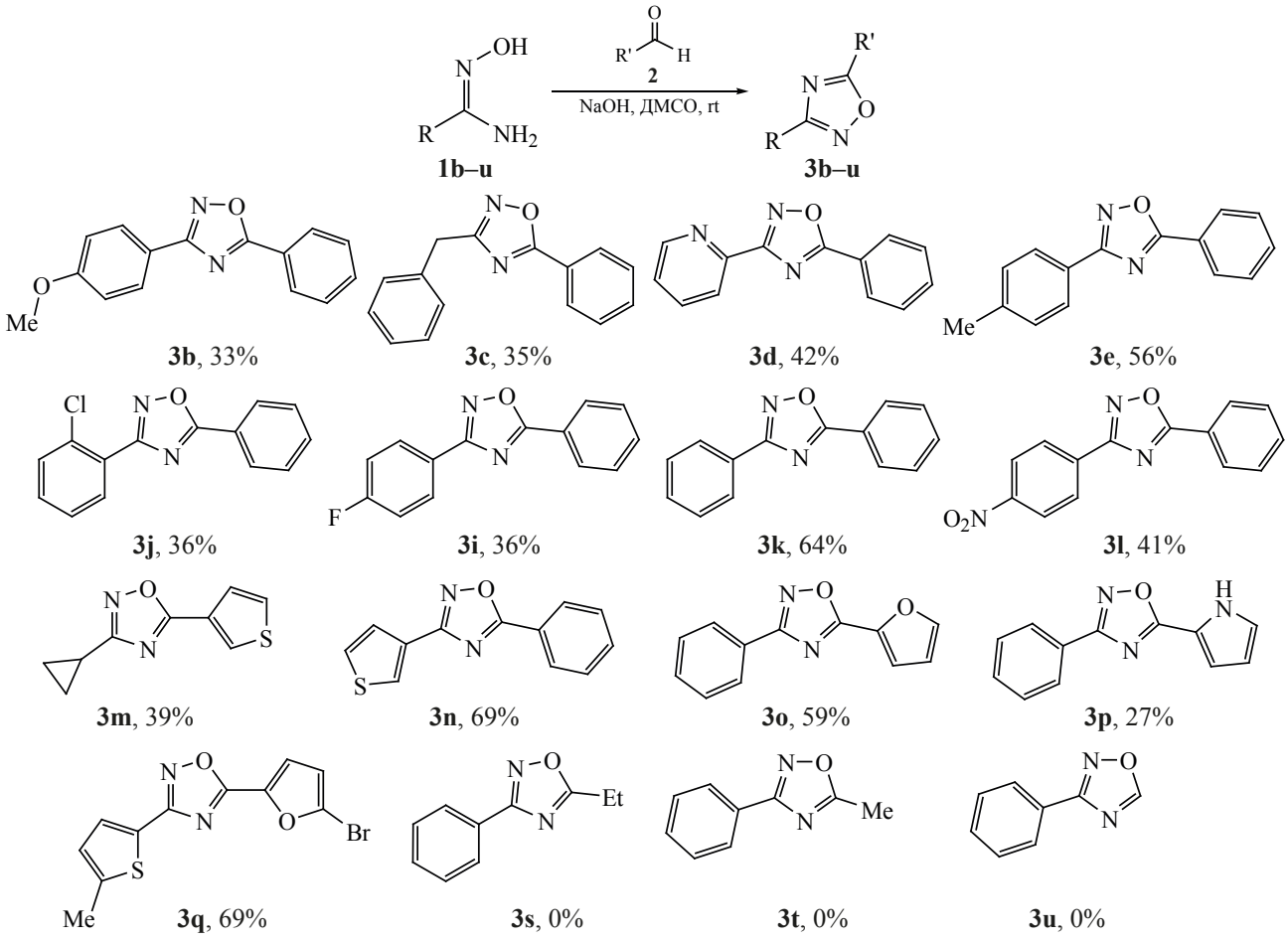
На схеме 2 представлены структурные формулы и выходы синтезированных производных 1,2,4-оксадиазола.

Получен ряд целевых продуктов **3b–u** (схема 2) с выходами 27–74%. Показано, что природа заместителя в амидоксимном фрагменте оказывает слабое влияние на выход целевых оксадиазолов **3**. Однако можно проследить в целом несколько меньший выход продуктов в случае использования амидоксимов с электроноакцепторными заместителями в ароматическом кольце.

Несмотря на низкие и средние выходы целевых продуктов, в случае взаимодействия фениламидоксима с фурфуролом **3p** и пирролкарбальдегидом **3q** были получены выходы продуктов **3**, превышающие выходы, приведенные в литературе [29, 18].

Предпринята попытка синтеза 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов из амидоксимов и алифатических альдегидов (формальдегид, ацетальдегид, пропаналь). Хроматографический анализ реакции амидоксимов с алифатическим альдегидом (формальдегид, ацетальдегид и пропионовый альдегид) показал, что дигидрооксадиазол **2** в указанных условиях не образуется. Также мы не зафиксировали продуктов конденсации **2** ни при проведении реакции в присутствии водоотнимающих агентов (Na_2SO_4, молекулярные сита 4Å),

Схема 2.



ни при нагревании реакционной массы. Следует отметить, что в случае взаимодействия 4-толиламидоксима и формальдегида в условиях реакции вместо ожидаемого оксадиазола **3** был выделен 4-метилбензонитрил с выходом 54%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические, неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Aldrich, Вектон, Экрос) и использовались без дополнительной очистки. Контроль над протеканием реакции проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol UV с использованием элюента следующего состава: ацетон–толуол–*н*-гексан, 5:3:5.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Varian XL-400» для растворов ДМСО-d_6 и $CDCl_3$ при 25°C. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя в спектрах ЯМР ^{1}H (δ_H 2.50 м.д.) или ЯМР ^{13}C (δ_C 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана, форма сигналов: с – синглет, д – дублет, т – триплет, д.д – дублет дублетов, т.д – триплет дублетов, м – мультиплет.

Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре высокого разрешения «Krator MS-30» (Великобритания) при ионизационном напряжении 70 эВ и температуре в камере ионизации 100–220°C (ИОХ РАН, г. Москва). Элементный анализ проводили на приборе «PerkinElmer 2400». Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения «Büchi M-560».

Исходные амидоксимы были синтезированы по известной методике [30].

Общая методика синтеза 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов из альдегидов в суперосновной среде NaOH/ДМСО. В колбу объемом 10 мл вносили 1 ммоль соответствующего амидоксима и растворяли в 1.5 мл ДМСО, добавляли в один прием 2.2 ммоль альдегида и 0.05 ммоль (2 мг) растертого гидроксида натрия. Реакционную смесь перемешивали 1 ч, после чего вносили 1.75 моль (70 мг) растертого гидроксида натрия. Перемешивание продолжали 21 ч. За ходом реакции наблюдали с использованием ТСХ. По окончании реакции полученную суспензию разбавляли 7 мл дистиллированной воды, выпавший осадок фильтровали и промывали 2 мл воды. В случае образования смолистых продуктов жидкость над смолистым осадком декантировали, а полученный остаток трижды промывали водой по 2–4 мл. Продукты очищали хроматографически с использованием элюента состава ацетон–толуол–петролейный эфир в соотношении 5:3:5.

5-Фенил-3-[4-(трифторметил)фенил]-1,2,4-оксадиазол (3a) [31]. Белый порошок, выход 221 мг (76%), т.пл. 93–95°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.53–7.77 м (3H), 7.91 д (2H, *J* 7.7 Гц), 8.19 м (4H).

3-(4-Метоксифенил)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол (3b) [32]. Белый порошок, выход 83 мг (33%), т.пл. 92–94°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.85 с (3H), 7.14 д (2H, *J* 8.4 Гц), 7.60–7.78 м (3H), 8.04–8.06 м (2H), 8.22–8.17 м (2H).

3-(4-Метилбензил)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол (3c) [33]. Порошок светло-бежевого цвета, выход 83 мг (35%), т.пл. 89–91°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 4.11 с (2H), 7.13 д (2H, *J* 7.8 Гц), 7.23 д (2H, *J* 7.8 Гц), 7.64–7.91 м (5H), 8.06 д (2H, *J* 7.4 Гц).

5-Фенил-3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол (3d) [16]. Белый порошок, выход 94 мг (42%), т.пл. 129–131°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.41–7.73 м (5H), 8.04 с (1H), 8.17 т (3H, *J* 8.2 Гц), 8.79 с (1H).

5-Фенил-3-(4-толил)-1,2,4-оксадиазол (3e) [18]. Белый порошок, выход 116 мг (52%), т.пл. 102–104°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.38 с (3H), 7.38 д (2H, *J* 8.1 Гц), 7.64 т (2H, *J* 7.4 Гц), 7.72 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.96 д (2H, *J* 8.1 Гц), 8.15 д (2H, *J* 7.1 Гц).

5-Фенил-3-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (3j) [18]. Белый порошок, выход 93 мг (36%), т.пл. 87–88°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.59–7.62 м (4H), 7.67–7.74 м (2H), 8.08 д (1H, *J* 7.6 Гц), 8.08 д (1H, *J* 7.6 Гц).

5-Фенил-3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол (3i) [33]. Розовато-белый порошок, выход 86 мг (36%), т.пл. 132–134°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.46 т (2H, *J* 11.4 Гц), 7.63 с (2H), 8.09 д (2H, *J* 8.6 Гц), 8.14–8.19 м (2H).

3,5-Дифенил-1,2,4-оксадиазол (3k) [34]. Белый порошок, выход 142 мг (64%), т.пл. 91–93°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.64 с (5H), 8.08–8.13 м (4H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 126.0, 126.1, 126.8, 127.2, 128.8, 129.4, 131.9, 128.0, 168.5, 174.5.

5-Фенил-3-(4-нитро)-1,2,4-оксадиазол (3l) [35]. Желтый кристаллический порошок, выход 109 мг (41%), т.пл. 131–133°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.83 д (3H, *J* 8.0 Гц), 8.12 т (2H, *J* 8.4 Гц), 8.43–8.49 м (4H).

3-(3-Тиенил)-5-циклопропил-1,2,4-оксадиазол (3m) [23]. Бежевый порошок, выход 75 мг (39%), т.пл. 35–37°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.20–1.14 м (2H), 1.30–1.23 м (2H), 2.33–2.40 м (1H), 7.54 д.д (1H, *J* 5.1, 1.2 Гц), 7.77–7.71 м (1H), 8.24–8.18 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.6, 10.4, 126.1, 128.1, 128.8, 128.9, 164.6, 181.9.

3-(3-Тиенил)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол (3n) [23]. Белый осадок, выход 75 мг (69%), т.пл. 125–127°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.70–7.61 м (3H), 7.73 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.81 д (1H, J_1 5.0, J_2 3.0 Гц), 8.22–8.12 м (2H), 8.37 д.д (1H, J_1 2.7, J_2 0.9 Гц).

3-Фенил-5-(2-фуранил)-1,2,4-оксадиазол (3o) [29]. Бежевый осадок, выход 125 мг (59%), т.пл. 101–102°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.88–6.90 м (1H), 7.57–7.65 м (4H), 8.07–8.09 м (2H), 8.18 с (1H).

5-(2-1*H*-Пироллил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (3p) [18]. Бежевый порошок, выход 214 мг (27%), т.пл. 131–132°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц,

ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.34 т (1H, *J* 4.4 Гц), 7.08 д (1H, *J* 3.6 Гц), 7.22 с (1H), 7.56–7.59 м (3H), 8.06 д.д (2H, J_1 8.0, J_2 4.4 Гц), 12.44 с (1H).

[5-(5-Бромфуранил)]-3-(5-метилтиенил)-1,2,4-оксадиазол (3q). Бежевый порошок, выход 214 мг (69%), т.пл. 89–90°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 7.65 д (1H, *J* 3.5 Гц), 7.28 д.д (1H, J_1 3.8, J_2 1.6 Гц), 6.86–6.75 м (1H), 6.57 д.д (1H, J_1 3.6, J_2 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 15.74, 76.91, 77.23, 77.54, 114.72, 118.96, 125.38, 126.60, 128.48, 130.61, 141.91, 145.13, 165.01, 166.39. Масс-спектр HRMS (ESI$^+$), *m/z*: 310.9479 $[C_{11}H_7BrN_2O_2S + H]^+$. *M* 310.9485.

4-Метилбензонитрил [36]. Светло-желтые кристаллы, выход 63 мг (54%), т.пл. 27–29°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$), δ, м.д.: 2.42 с (3H), 7.27 д (*J* 1.0 Гц, 2H), 7.53 д (2H, *J* 1.0 Гц).

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-33-01108).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тырков А.Г. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2003**, *46*, 3–8. [Tyrkov A.G. *Izv. Vuzov, Ser. Khim. Khim. Tekhnol*. **2003**, *46*, 3–8.]
2. Vaidya A., Jain S., Jain P.A. *Mini-Rev. Med. Chem*. **2016**, *16*, 825–845. doi 10.2174/1389557516666160211120835
3. Kumar A., Bora U. *Mini-Rev. Med. Chem*. **2013**, *13*, 256–264. doi 10.2174/138955713804805157
4. Kumar R.R., Perumal S., Menéndez J., Yogeeswari P., Sriram D. *Med. Chem*. **2011**, *19*, 3444–3450. doi 10.1016/j.bmc.2011.04.033
5. Wei H., He, C., Zhang, J., Shreeve J.M. *Angew. Chem*. **2015**, *54*, 9367–9371. doi 10.1002/anie.201503532
6. Pace A., Pierro P. *Org. Biomol. Chem*. **2009**, *7*, 4337. doi 10.1039/b908937c
7. Nishiwaki N., Kobiro K., Hirao S., Sawayama J., Saigo K., Ise Y., Okajima Y., Ariga M. *Org. Biomol. Chem*. **2011**, *9*, 6750–6754. doi 10.1039/c1ob05682d
8. Augustine J.K., Akabote V., Hegde Sh.G. *J. Org. Chem*. **2009**, *7*, 5640–5643. doi 10.1021/jo900818h
9. Yoshimura A., Nguyen K.C., Klasen S.C., Saito A. *Chem. Commun*. **2015**, *51*, 7835–7838. doi 10.1039/c5cc02009c
10. Howe R.K. *J. Het. Chem*. **1982**, *19*, 721. doi 10.1002/jhet.5570190404
11. Amarasinghe K.K.D., Maier M.B., Srivastava A., Gray J.L. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 3629–3631. doi 10.1016/j.tetlet.2006.03.155
12. Deegan T.L. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **1999**, *9*, 209–212. doi 10.1016/s0960-894x(98)00712-4
13. Трофимов Б.А., Шмидт Е.Ю. *Усп. хим*. **2014**, *83*, 600–619. [Trofimov B.A., Schmidt E.Y. *Russ. Chem. Rev*. **2014**, *83*, 600–619.] doi 10.1070/rc2014v083n07abeh004425
14. Trofimov B.A. *Curr. Org. Chem*. **2005**, *6*, 1121–1162. doi 10.2174/1385272023373581
15. Панкратьева В.Е., Шаронова Т.В., Тарасенко М.В., Байков С.В., Кофанов Е.Р. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1236–1241. [Pankrat'eva V.E, Sharonova T.V., Tarasenko M.V., Baikov S.V., Kofanov E.R. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 1250–1255.] doi 10.1134/s1070428018080213
16. Sharonova T., Pankrat'eva V., Savko P., Baykov S., Shetnev A. *Tetrahedron Lett*. **2018**, *59*, 2824–2827. doi 10.1016/j.tetlet.2018.06.019
17. Baikov S., Sharonova T., Osipyan A., Rozhkov S., Shetnev A. *Tetrahedron Lett*. **2016**, 57, 2898–2900. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.071
18. 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
19. Tarasenko M., Duderin N., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A., Smirnov A. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 3672–3677. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.020
20. Baykov S., Sharonova T., Osipyan A., Rozhkov S., Shetnev A., Smirnov A. *Tetrahedron Lett*. **2016**, *57*, 2898–2900. doi 10.1016/j.tetlet.2016.05.071
21. Shetnev A., Baykov S., Kalinin S., Belova A., Sharoyko V., Rozhkov A., Krasavin M. *Int. J. Mol. Sci*. **2019**, *20*, 1699. doi 10.3390/ijms20071699
22. Tarasenko M., Sidneva V., Belova A., Romanycheva A., Sharonova T., Baykov S., Shetnev A., Kuznetsov M. *Arkivoc*. **2018**, *vii*, 458–470. doi 10.24820/ark.5550190.p010.760
23. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., Kalinin S., Nocentini A., Sharoyko V., Poli G., Tucci-

nardi T., Presnukhina S., Tennikova T., Supuran C. *Eur. J. Med. Chem*. **2019**, *164*, 92–105. doi 10.1016/j.ejmech.2018.12.049

24. Krasavin M., Shetnev A., Sharonova T., Baykov S., Tuccinard T., Kalinin S., Supuran C.T. *Bioorg. Chem*. **2018**, *76*, 88–97. doi 10.1016/j.bioorg.2017.10.005
25. Shetnev A., Osipyan A., Baykov S., Sapegin A., Chirkova Z., Korsakov M., Petzer A., Engelbrecht I., Petzer J.P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2019**, *29*, 40–46. doi 10.1016/j.bmcl.2018.11.018
26. Brahmi J., Ghannay S., Bakari S., Aouadi K., Kadri A., Msaddek M., Vidal S. *Synth. Commun*. **2016**, *46*, 2037–2044. doi 10.1016/j.arabjc.2018.03.013
27. Adib M., Jahromi A.Hm., Tavoosi N., Mahdavi M., Bijanzadeh H.R. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 2965–2967. doi 10.1016/j.tetlet.2006.02.102
28. Wang W., Xu H., Xu Y., Ding T., Zhang W., Ren Y., Chang H. *Org. Biomol. Chem*. **2016**, *14*, 9814–9822. doi 10.1039/c6ob01794k
29. Li E., Wang M., Wang Z., Yu W., Chang J. *Tetrahedron*. **2018**, *74*, 4613–4618 doi 10.1016/j.tet.2018.07.036
30. Srivastava R.M., Pereira M.C., Faustino W.W.M.K., Coutinho J.V., de Melo Anjos S.J. *Monatsh. Chem*. **2009**, *140*, 1319–1324. doi 10.1007/s00706-009-0186-7
31. Li S., Wan P., Ai J., Sheng R., Hu Y. *Adv. Synth. Catal*. **2016**, *359*, 772–778. doi 10.1002/adsc.201600913
32. Kivrak A., Zora M. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 817–831. doi 10.1016/j.tet.2013.12.043
33. Kuram M.R., Kim W.G., Myung K., Hong S. *Eur. J. Org. Chem*. **2016**, *3*, 438–442. doi 10.1002/ejoc.201501502
34. Baikov S.V., Stashina G.A., Chernoburova E.I., Krylov V.B., Zavarzin I.V., Kofanov E.R. *Russ. Chem. Bull*. **2019**, *68*, 347–350. doi 10.1007/s11172-019-2391-9
35. Lade J.J., Patil B.N., Vadagaonkar K.S., Chaskar A.C. *Tetrahedron Lett*. **2017**, *58*, 2103–2108. doi 10.1016/j.tetlet.2017.04.045
36. Nand J., Leadbeater N.E. *Org. Biomolec. Chem*. **2019**, *17*, 9182–9186. doi 10.1039/c9ob01918a

Synthesis of 3,5-Disubstituted-1,2,4-oxadiazoles from Amidoximes and Aldehydes in Superbase NaOH/DMSO Medium

A. A. Shetnev[a, *], V. E. Pankratieva[b], A. S. Kunichkina[b], A. S. Vlasov[a], I. K. Proskurina[b], A. D. Kotov[b], and M. K. Korsakov[a]

[a] *Pharmaceutical Technology Transfer Center, Ushinsky Yaroslavl State Pedagogical University, 150000, Russia, Yaroslavl, ul. Respublikanskaya 108/1*
**e-mail: zlodeus@gmail.com*
[b] *Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky, 150000, Russia, Yaroslavl, ul. Respublikanskaya 108/1*

Received March 10, 2020; revised April 22, 2020; accepted April 22, 2020

The article considers a new room temperature synthesis of 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles, which consists in the interaction of amidoximes and aldehydes in a superbasic NaOH/DMSO medium. The thirteen different 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles were obtained from amidoximes and aromatic aldehydes as examples with the moderate to good yields up to 76%. An attempt to synthesize 3,5-disubstituted-1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and aliphatic aldehydes did not lead to the desired result.

Keywords: aldehyde, amidoxime, oxadiazole, superbasic medium, condensation, dimethyl sulfoxide, sodium hydroxide