

УДК 547.793.4

## СИНТЕЗ 2-[(ДИ)АМИНОФЕНИЛ]-1,3,4-ОКСАДИАЗОЛОВ БЕЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЯ

© 2022 г. А. П. Криночкин<sup>a, b</sup>, Я. К. Штайц<sup>a</sup>, М. И. Савчук<sup>a, b</sup>, Д. С. Копчук<sup>a, b</sup>,  
Н. В. Словеснова<sup>a, b, c</sup>, И. С. Ковалев<sup>a</sup>, Э. В. Носова<sup>a, b</sup>, Г. В. Зырянов<sup>a, b, \*</sup>, О. Н. Чупахин<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»,  
Россия, 620002 Екатеринбург, ул. Мира, 19

<sup>b</sup> ФГБУН «Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН» (ИОС УрО РАН),  
Россия, 620219 Екатеринбург, ул. Софьи Ковалевской, 22, ГСП-147

<sup>c</sup> ФГБОУ ВО «Уральский медицинский университет» Минздрава России,  
Россия, 620028 Екатеринбург, ул. Репина, 3

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Поступила в редакцию 19.01.2022 г.

После доработки 16.02.2022 г.

Принята к публикации 18.02.2022 г.

Разработан эффективный метод синтеза производных 1,3,4-оксадиазолов, имеющих в положении С<sup>2</sup> фенильный заместитель с остатками одной или двух молекул пирролидина, в результате *in situ*-замещения атомов фтора в С<sup>2</sup>-(ди)фторарилзамещенных 1,3,4-оксадиазолах при нагревании с пирролидином в отсутствие растворителя.

**Ключевые слова:** 1,3,4-оксадиазолы, *in situ*-замещение атомов фтора, пирролидин, реакции без использования растворителей

**DOI:** 10.31857/S0514749222070102, **EDN:** CZZUVS

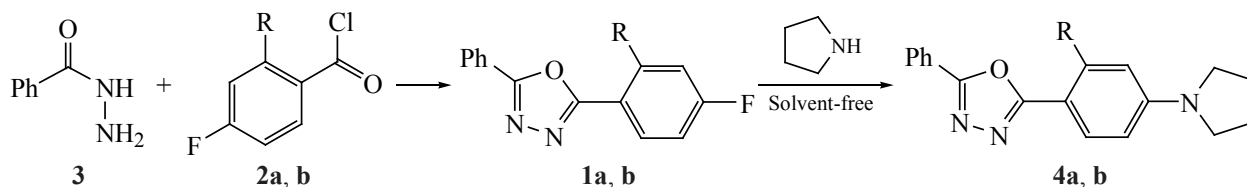
Производные 1,3,4-оксадиазолов являются распространенными компонентами биологически активных препаратов [1, 2]. Отдельно можно отметить 1,3,4-оксадиазолы, имеющие в положении С<sup>2</sup> анилиновые фрагменты, так как такие соединения проявляют перспективную антимикотическую [3, 4] и противоопухолевую активность [5]. Что касается химии материалов, производные 1,3,4-оксадиазолов входят в состав многих флуорофоров, проявляющих интересные фотофизические свойства [6–9].

Ранее в литературе в качестве одного из методов получения таких соединений было предложено *in situ*-замещение атомов фтора в составе ароматического заместителя оксадиазола, однако столь перспективный подход ограничивается лишь не-

многочисленными примерами. В частности, было предложено проведение данной реакции в среде ДМСО [10], в том числе с использованием микроволнового возбуждения [10] или замещение до 5 атомов фтора на остатки карбазолов при нагревании в ДМСО [11, 12]. В данной статье мы предлагаем эффективный метод получения 1,3,4-оксадиазолов, имеющих в положении С<sup>2</sup> аминофенилсодержащие заместители, реакцией *in situ*-замещения атома фтора в ароматическом заместителе при С<sup>2</sup> положении при нагревании в отсутствие растворителя.

Необходимо отдельно отметить существенные перспективы проведения реакций в условиях отсутствия растворителя. Применение растворителей является главной причиной низкого Е-фактора

Схема 1



1a, 2a, 4a, R = H; 1b, 2b, R = F; 4b, R = пирролидин-1-ил.

традиционных процессов, особенно в сфере тонкого органического синтеза и фармацевтической промышленности [13, 14]. Вследствие этого химический синтез без использования растворителей привлекает все больший практический интерес, в частности такие реакции используются для синтеза различных биологически активных веществ [15].

Исходные 1,3,4-оксадиазолы **1** были получены согласно ранее описанному методу [16] конденсацией хлорангидрида (ди)фторбензойной кислоты **2** и бензгидразида **3** (схема 1). При этом нами несколько модифицирован данный метод синтеза; мы проводили реакцию в среде 1,4-диоксана при использовании краткосрочного трёхкратного нагрева реакционной массы до 90°C.

Реакция *inco*-замещения атома фтора была реализована при нагревании реагентов при 200°C в отсутствие растворителя. Выходы продуктов **4** достигают 70%. Причем в случае соединения **1b** с 2,4-дифторфенильным заместителем использование избытка пирролидина (5 эквивалентов) позволило получить продукт дизамещения **4b** в качестве единственного. Структура продуктов **4** была подтверждена на основании данных спектроскопии <sup>1</sup>H ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа. При переходе от соединений **1** к продуктам **4** необходимо отметить значительное сильнопольное смещение сигналов протонов аминифенильного фрагмента в результате замещения атомов фтора в (ди)фторбензольном кольце. Кроме этого, имеет место упрощение сигналов за счет исчезновения атомов фтора и, соответственно, спин-спинового взаимодействия между ядрами <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F. Кроме этого, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H имеются сигналы протонов одного или двух остатков пирролидина в области 1.86–3.39 м.д.

**Оксадиазолы 1a, b (общая методика).** К раствору бензгидразида **3** (334 мг, 2.45 ммоль) в

1,4-диоксане добавляли триэтиламин (1.02 мл, 7.36 ммоль) и соответствующий хлорангидрид **2** (2.45 ммоль). Полученный раствор трижды нагревали до 90°C, затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, растворители упаривали при пониженном давлении. К остатку прибавляли POCl<sub>3</sub> (15 мл), полученную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 10 ч. Затем POCl<sub>3</sub> упаривали при пониженном давлении, к остатку прибавляли лёд и раствор гидроксида аммония до нейтрального значения pH. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Аналитические образцы получали перекристаллизацией из ацетонитрила.

**5-Фенил-2-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол (1a).** Светло-жёлтый порошок, т.пл. 141–143°C. Выход 276 мг (1.15 ммоль, 47%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 7.47–7.52 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F), 7.62–7.68 м (3H, Ph), 8.13–8.17 м (2H, Ph), 8.19–8.24 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 55.29. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 241.08 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 70.12; H 3.84; N 11.82. C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 69.99; H 3.78; N 11.66.

**2-(2,4-Дифторфенил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (1b).** Светло-жёлтый порошок, т.пл. 135–137°C. Выход 315 мг (1.22 ммоль, 50%). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 7.26–7.30 и 7.36–7.40 оба м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>, H<sup>3</sup> и H<sup>5</sup>), 7.58–7.65 м (3H, Ph), 8.10–8.14 м (2H, Ph), 8.20–8.26 м (1H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>F<sub>2</sub>, H<sup>6</sup>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 259.07 (100) [*M* + H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 54.25; H 3.26; N 10.71. C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 54.12; H 3.12; N 10.85.

**(Пирролидин-1-ил)замещенные оксадиазолы 4a, b (общая методика).** К соответствующему оксадиазолу **1** (0.5 ммоль) прибавляли пирролидин [0.115 мл (1.25 ммоль) в случае соединения **1a**; 0.21 мл (2.50 ммоль) в случае соединения **1b**], полученную смесь перемешивали в отсутствие

растворителя в автоклаве в атмосфере аргона при температуре 200°C в течение 8 ч. Полученный продукт выделяли с помощью флэш-хроматографии, элюент – хлористый метилен–этилацетат (9:1). Аналитические образцы получены перекристаллизацией из спирта.

**5-[4-(Пирролидин-1-ил)фенил]-2-фенил-1,3,4-оксадиазол (4a).** Жёлтый порошок, т.пл. 171–173°C. Выход 102 мг (0.35 ммоль, 70%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 2.03–2.08 м (4H, пирролидин), 3.35–3.40 м (4H, пирролидин), 6.60–6.64 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.49–7.54 м (3H, Ph), 7.95–7.99 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.10–8.14 м (2H, Ph). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 292.14 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 74.02; H 5.71; N 14.68.  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: C 74.20; H 5.88; N 14.42.

**2-[2,4-Ди(пирролидин-1-ил)фенил]-5-фенил-1,3,4-оксадиазол (4b).** Тёмно-желтое масло. Выход 120 мг (0.33 ммоль, 67%). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.86–1.92 м (4H, пирролидин), 1.99–2.05 м (4H, пирролидин), 3.19–3.24 м (4H, пирролидин), 3.33–3.39 м (4H, пирролидин), 5.96 д [1H,  $\text{H}^3$  ( $\text{C}_6\text{H}_3$ ),  $J$  2.2 Гц], 6.14 д.д [1H,  $\text{H}^5$  ( $\text{C}_6\text{H}_3$ ),  $J$  8.6, 2.2 Гц], 7.48–7.53 м (3H, Ph), 7.55 д [1H,  $\text{H}^6$  ( $\text{C}_6\text{H}_3$ ),  $J$  8.6 Гц]. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 361.20 (100) [ $M + \text{H}$ ] $^+$ . Найдено, %: C 73.20; H 6.83; N 15.71.  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}$ . Вычислено, %: C 73.31; H 6.71; N 15.54.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{19}\text{F}$  записаны на спектрометре Bruker Avance-400 (400 МГц для  $^1\text{H}$  и 376 МГц для  $^{19}\text{F}$ ), внутренние стандарты –  $\text{SiMe}_4$  (для  $^1\text{H}$ ) и  $\text{C}_6\text{F}_6$  (для  $^{19}\text{F}$ ). Масс-спектр (тип ионизации – электронный удар) записан на хромато-масс-спектрометре GCMS-QP2010 Ultra фирмы «Shimadzu» (Япония). Элементный анализ выполнен на CHN анализаторе PE 2400 II фирмы Perkin Elmer. Все используемые реагенты коммерчески доступны.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен эффективный синтетический подход к производным 1,3,4-оксадиазолов, имеющих в положении  $\text{C}^2$  анилиновый заместитель с одним/двумя фрагментами пирролидина, в результате *ипсо*-замещения атомов фтора  $\text{C}^2$ -(ди)фторфенилзамещенных 1,3,4-оксадиазолов при нагревании в пирролидине в отсутствие растворителя.

Полученные соединения представляют интерес в качестве перспективных флуорофоров и потенциальных биологически активных веществ.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (Грант № 18-73-10119-П).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Криночкин Алексей Петрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6712-1136>

Штайц Ярослав Константинович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4786-5568>

Савчук Мария Игоревна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5965-1527>

Копчук Дмитрий Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0397-4033>

Словеснова Наталья Валерьевна ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2814-1724>

Ковалев Игорь Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0537-3274>

Носова Эмилия Владимировна ORCID: <http://0000-0002-0177-1582>

Зырянов Григорий Васильевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9692-2346>

Чупахин Олег Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1672-2476>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Baijika P., Akash M., Midhula C.C., Shadiha S.K. *Int. J. Adv. Res.* **2018**, 6, 1114–1122. doi 10.21474/IJAR01/6328
- Nayak S.G., Poojary B. *Chem. Africa.* **2019**, 2, 551–571. doi 10.1007/s42250-019-00084-9
- Сантус М. *Хим.-фарм. ж.* **1992**, 26, 51–53. [Santus M. *Pharm. Chem. J.* **1992**, 26, 164–168.] doi 10.1007/BF00766459
- Szczepankiewicz B.G., Liu G., Jae H.-S., Tasker A.S., Gunawardana I.W., von Geldern T.W., Gwaltney S.L., Wu-Wong J.R., Gehrke L., Chiou W.J., Credo R.B., Alder J.D., Nukkala M.A., Zielinski N.A., Jarvis K., Mollison K.W., Frost D.J., Bauch J.L., Hui Y.H.,

- Claiborne A.K., Li Q., Rosenberg S.H. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4416–4430. doi 10.1021/jm010231w
5. Meng X.-D., Gao L.-X., Wang Z.-J., Feng B., Zhang C., Satheeshkumar R., Li J., Zhu Y.-L., Zhou Y.-B., Wang W.-L. *Bioorg. Chem.* **2021**, *116*, 105384. doi 10.1016/j.bioorg.2021.105384
  6. Попова Н.А., Юшко Е.Г., Красовицкий Б.М., Минкин В.И., Любарская А.Е., Голдберг М.Л. *ХТС.* **1983**, *19*, 26–32. [Popova N.A., Yushko E.G., Krasovitskii V.H., Minkin V.I., Lyubarskaya A.E., Gol'dberg M.L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1983**, *19*, 22–28.] doi 10.1007/BF00512808
  7. Дорошенко А.О., Скрипкина В.Т., Посохов Е.А., Обухова Е.Н., Шершуков В.М. *ХТС.* **1997**, *33*, 988–994. [Doroshenko A.O., Skripkina V.T., Posokhov E.A., Obukhova E.N., Shershukov V.M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 865–870.] doi 10.1007/BF02253043
  8. Han J., Wei Y.-H. *J. Mol. Struct.* **2010**, *968*, 32–35. doi 10.1016/j.molstruc.2010.01.016
  9. Hamciuc C., Homocianu M., Hamciuc E. *J. Mol. Liq.* **2021**, *336*, 116268. doi 10.1016/j.molliq.2021.116268
  10. Buettelmann B., Han B., Knust H., Koblet A., Thomas A. Пат. WO 2007/71598 A1 (**2007**). *C.A.* **2007**, *146*, 198672.
  11. Zhang D., Cao X., Wu Q., Zhang M., Sun N., Zhang X., Tao Y. *J. Mater. Chem. C.* **2018**, *6*, 3675–3682. doi 10.1039/c7tc04969b
  12. Zheng Y., Batsanov A.S., Jankus V., Dias F.B., Bryce M.R., Monkman A.P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8300–8310. doi 10.1021/jo201488v
  13. Sheldon R.A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451. doi 10.1039/C1CS15219J
  14. Kamal A., Srinivasulu V., Seshadri B.N., Markandeya N., Alari A., Shankaraiah N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 2513–2522. doi 10.1039/C2GC16430B
  15. Sarkar A., Santra S., Kundu S.K., Hajra A., Zyryanov G.V., Chupakhin O.N., Charushin V.N., Majee A. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4475–4525. doi 10.1039/C6GC01279E
  16. Gierczyk B., Zalas M., Kazmierczak M., Grajewski J., Pankiewicz R., Wyrzykiewicz B. *Magn. Reson. Chem.* **2011**, *49*, 648–654. doi 10.1002/mrc.2804

## Solvent-free Synthesis of 2-[(Di)aminophenyl]-1,3,4-oxadiazoles

A. P. Krinochkin<sup>a, b</sup>, Y. K. Shtaitz<sup>a</sup>, M. I. Savchuk<sup>a, b</sup>, D. S. Kopchuk<sup>a, b</sup>, N. V. Slovesnova<sup>a, b, c</sup>, I. S. Kovalev<sup>a</sup>, E. V. Nosova<sup>a, b</sup>, G. V. Zyryanov<sup>a, b, \*,</sup> and O. N. Chupakhin<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> The Ural Federal University named after the first President of Russia B.N. Yeltsin, ul. Mira, 19, Yekaterinburg, 620002 Russia

<sup>b</sup> Postovsky Institute of Organic Synthesis, UB, RAS,

ul. S. Kovalevskoi/Academicheskaya, 22/20, Yekaterinburg, 620990, Russia

<sup>c</sup> Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,

ul. Repina, 3, Yekaterinburg, 620028, Russia

\*e-mail: gvzyryanov@gmail.com

Received January 19, 2022; revised February 16, 2022; accepted February 18, 2022

The effective synthetic route to the derivatives of 1,3,4-oxadiazoles with phenyl substituent with one or two moieties of pyrrolidine at C<sup>2</sup> position has been developed. The synthesis was performed by the solvent-free *ipso*-substitution of fluorine atoms in C<sup>2</sup>-(di)fluorophenyl-1,3,4-oxadiazoles.

**Keywords:** 1,3,4-oxadiazoles, *ipso*-substitution of fluorine atoms, pyrrolidine, solvent-free reactions