Научная статья
УДК 547.793, 547.313
DOI: 10.52957/2782-1900-2026-7-3-22-33

СИНТЕЗ, АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ И СПЕКТРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА (E)-3-АРИЛ-5-(АРИЛЭТЕНИЛ)-1,2,4-ОКСАДИАЗОЛОВ

А.В. Мигалкина[1], И.К. Проскурина[1], Е.А. Васильева[1,2], А.А. Шетнев[1,3], М.В. Тарасенко[1,3], Л.А. Комшина[1], Ж.В. Чиркова[4]

Анастасия Владимировна Мигалкина, студент; **Ирина Константиновна Проскурина**, канд. биол. наук, доцент; **Елена Андреевна Васильева**, аспирант, старший преподаватель; **Антон Андреевич Шетнев**, канд. хим. наук, доцент; **Марина Владимировна Тарасенко**, канд. хим. наук, ст. научный сотрудник; **Людмила Александровна Комшина**, канд. хим. наук, доцент; **Жанна Вячеславовна Чиркова**, д-р хим. наук, профессор.

[1] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского», 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Республиканская, д. 108/1, *a.shetnev@list.ru*

[2] ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)», 119071, Россия, Москва, ул. Малая Калужская, д. 1

[3] ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

[4] ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», 150023, Россия, г. Ярославль, Московский пр-кт, д. 88, *chirkovazhv@ystu.ru*

***Ключевые слова**: оксадиазол, олефин, реакция Виттига, антиоксидантная активности*

***Аннотация.** Статья посвящена синтезу и характеристике 5-(алкенил)-3-арил-1,2,4-оксадиазолов. Схема синтеза включает две стадии: получение трифенилфосфоний хлорида и последующую его конденсацию с альдегидами. Усовершенствованы условия синтеза целевых продуктов путём замены основания, что позволило увеличить их выходы и получить ранее синтетически недоступные соединения. В спектрах ЯМР ^{1}H продуктов присутствуют дублеты, характерные для протонов двойной связи с константой J=16,1-16,4 Гц, свидетельствующие о E-конфигурации полученных соединений. Обнаружены флуоресцентные и антиоксидантные свойства для соединений, содержащих электронодонорные заместители.*

Для цитирования:
Мигалкина А.В., Проскурина И.К., Васильева Е.А., Шетнев А.А., Тарасенко М.В., Чиркова Ж.В. Синтез, антиоксидантная активность и спектральная характеристика (*E*)-3-арил-5-(арилэтенил)-1,2,4-оксадиазолов // От химии к технологии шаг за шагом. 2026. Т. 7, вып. 3. С. 22-33. URL: https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/7500/view

© А.В. Мигалкина, И.К. Проскурина, Е.А. Васильева, А.А. Шетнев, М.В. Тарасенко, Ж.В. Чиркова, 2026

Введение

Реакция Виттига – метод синтеза алкенов, заключающийся во взаимодействии альдегидов или кетонов с фосфорными илидами. К преимуществам данного превращения можно отнести: региоселективность, относительно мягкие условия проведения реакции и доступность исходных реагентов [1]. Большой интерес для медицинской химии представляет синтез гетероциклических систем, содержащих алкенильный фрагмент. Известно, что данные соединения проявляют противоопухолевую, противовирусную и противопаразитарную биологическую активность [2-4]. Кроме того, алкенильный фрагмент является удобной платформой для дальнейших химических модификаций – реакций присоединения и циклизации, что открывает путь для конструирования новых карбо- и гетероциклических систем [5, 6].

Особое место в области медицинской химии занимают азотсодержащие гетероциклические соединения. Согласно статистическим данным за период с 2013 по 2023 гг., из 321 одобренного FDA препарата 82% были созданы на основе гетероциклов, содержащих атом азота [7]. Среди структур, нашедших широкое применение в дизайне лекарств, особого внимания заслуживают 1,2,4-оксадиазолы, что обусловлено их разнообразной биологической активностью [8-13]. В этой связи синтез олефинов, содержащих 1,2,4-оксадиазольный фрагмент, является актуальной задачей органического синтеза.

Результаты и обсуждение

Олефины, содержащие 1,2,4-оксадиазольный фрагмент, получали по схеме, включающей две стадии. Первой стадией является синтез ((3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)трифенилфосфоний хлорида **2** (схема 1).

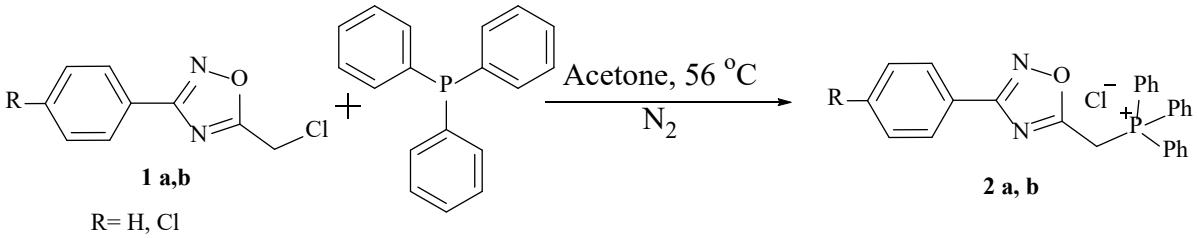


Схема 1

Первую стадию синтеза проводили по методике, описанной в работе [14], взаимодействием 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазола с трифенилфосфином в инертной атмосфере в течение 12 ч при температуре кипения ацетона. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (элюент – толуол : ацетон : петролейный эфир = 3 : 5 : 5). Осадок соответствующей фосфониевой соли отфильтровывали и промывали ацетоном.

Первоначально для синтеза 5-алкенил-3-арил-1,2,4-оксадиазолов **3** был выбран протокол проведения реакции Виттига в межфазных условиях, используемый, в частности, для получения *транс*-стильбена [14, 15] (схема 2).

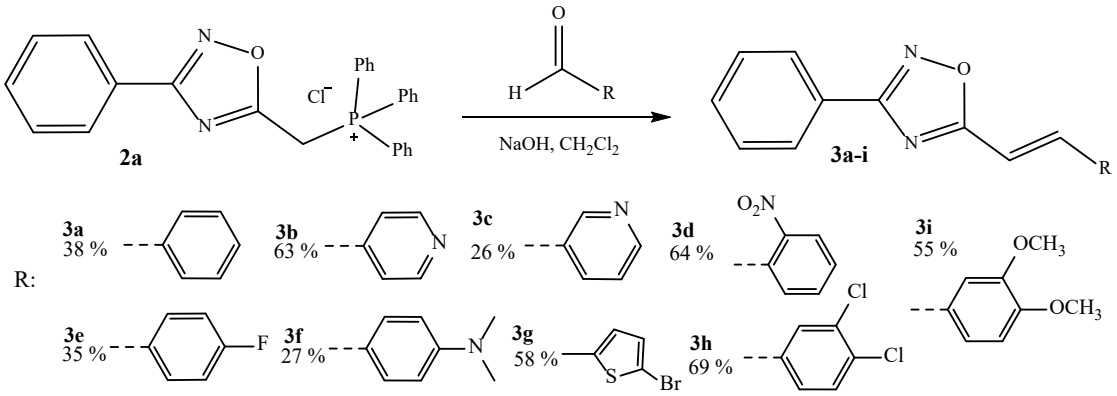


Схема 2

Условия реакции: соотношение трифенилфосфиновая соль, альдегид, NaOH – 1 : 1 : 12, растворитель – хлористый метилен, перемешивание при комнатной температуре в течение 24 ч. В указанных условиях было получено 9 целевых продуктов, однако выход некоторых из них оказался низким (27-38%), в связи с чем на примере синтеза соединений **3e** и **3f** был осуществлён подбор условий (таблица 1).

Таблица 1. Подбор условий синтеза 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов **3e** и **3f**

Шифр	Соотношение илид : альдегид	Основание, экв.	Растворитель	Т, °С	τ, ч	Выход, %
3e	1 : 1.0	NaOH, 12	CH_2Cl_2	20	24	36
3e	1 : 1.0	NaOH, 12	CH_2Cl_2	40	24	39
3e	1 : 1.2	NaOH, 12	CH_2Cl_2	20	24	40
3e	1 : 1.0	tBuOK, 1	$CHCl_3$	20	24	54
3e	1 : 1.5	tBuOK, 1	$CHCl_3$	20	24	58
3e	1 : 1.5	tBuOK, 1	$CHCl_3$	50	4	76
3f	1 : 1.0	NaOH, 12	CH_2Cl_2	20	24	27
3f	1 : 1.0	tBuOK, 1	$CHCl_3$	20	24	38
3f	1 : 1.5	tBuOK, 1	$CHCl_3$	20	24	40
3f	1 : 1.5	tBuOK, 1	$CHCl_3$	50	3	51

Отмечено, что повышение температуры реакционной массы в системе CH_2Cl_2/H_2O способствовало увеличению выхода продукта реакции **3e**. В связи с этим было принято решение о замене растворителя на более высококипящий хлороформ. Также для обеспечения высокой конверсии исходных трифенилфосфиновых солей **2 (a**, **b)** необходимо использование большого избытка альдегида.

Данные таблицы 1 позволяют заключить, что близкими к оптимальным условиями синтеза 5-алкенил-1,2,4-оксадиазолов **3e**, **3f** являются: соотношение трифенилфосфиновая соль 2, альдегид и *t-Bu*OK = 1 : 1.5 : 1; растворитель – хлороформ, температура – 50-70 °С. В указанных условиях выход целевых продуктов увеличился в два раза.

Следует отметить, что использование *трет*-бутоксида калия в качестве основания позволило получить с хорошим и умеренным выходом ряд целевых продуктов **3 (j**-**k)**, которые не удалось получить, применяя методику с участием гидроксида натрия (схема 3).

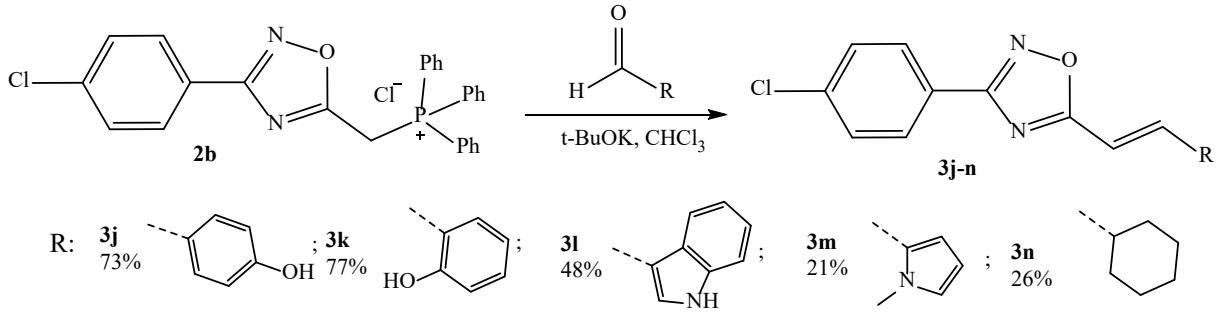


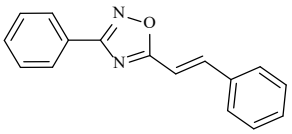
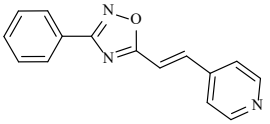
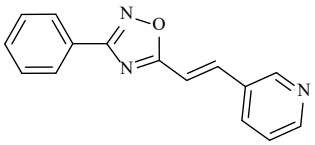
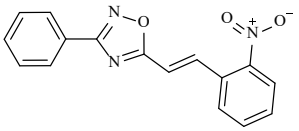
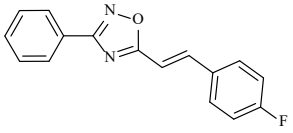
Схема 3

В то же время мы не наблюдали образования продуктов внедрения дихлоркарбена по двойной связи соединений **3**, которые теоретически могли бы образовываться в результате взаимодействия *трет*-бутоксида калия с хлороформом в реакционной массе [16, 17]. В ЯМР ^{1}H спектрах веществ наблюдаются дублеты, относящиеся к двойной связи, с КССВ J=16.1–16.4 Гц, характерные для *транс*-изомерных алкенов.

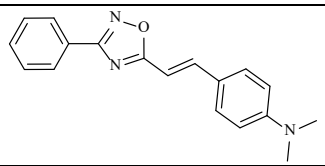
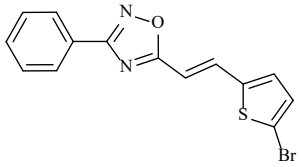
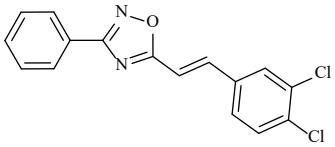
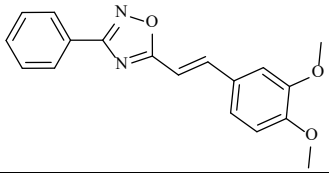
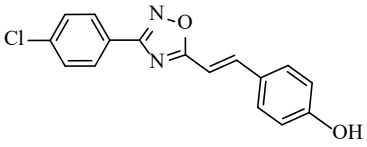
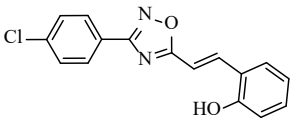
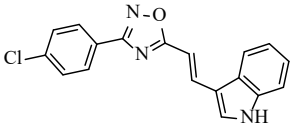
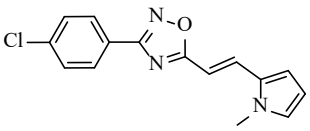
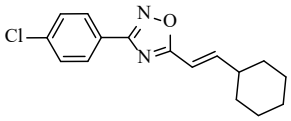
Кроме того, наблюдаемое региоселективное образование продуктов *транс*-олефинирования, очевидно, связано со структурой используемых стабилизированных электроноакцепторным 1,2,4-оксадиазольным циклом трифенилфосфиновых илидов **2(a, b)**, что хорошо соотносится с известными литературными данными [1].

В связи с наличием в структуре полученных соединений хромофорных фрагментов были изучены некоторые фотофизические и антиоксидантные свойства (АОА) 3-арил-5-алкенилоксадиазолов **3(a–n)**, представленные в таблице 2.

Таблица 2. Фотофизические и антиоксидантные свойства соединений 3a–n

Шифр	Формула соединения	Антиоксидантная активность (АОА), мкг/мл	Цвет флуоресценции при облучении λ_{max} 365 нм	УФ спектр λ_{max}, нм
3a		-	зеленый	Пик 300, 323, 373
3b		-	зеленый интенсивный	Пик 299, Впадина 360
3c		-	желто-зеленый	Пик 300, Впадина 351
3d		-	оранжево-желтый	Пик 299, 346, Впадина 344
3i		-	Слабый желто-зеленый	Пик 299, Впадина 356

Окончание таблицы 2

Шифр	Формула соединения	Антиоксидантная активность (АОА), мкг/мл	Цвет флуоресценции при облучении λ_{max} 365 нм	УФ спектр λ_{max}, нм
3e		128	зеленый	Пик 325, 395, 404, Впадина 360
3f		-	желто-зеленый слабо	Пик 298, 378, Впадина 349
3g		-	не наблюдается	Пик 300, Впадина 358
3h		256	сине-зеленый	Пик 300, 390, Впадина 206, 254, 278, 348
3j		256	зеленый	Пик 299, 378, Впадина 344
3k		256	зеленый	Пик 300. Впадина 358
3l		256	сине-фиолетовый.	Пик 299, 394 Впадина 348
3m		256	оранжево-зеленый	Пик 299, 407 Впадина 350
3n		-	не наблюдается	Пик 287 Впадина 339

В серии синтезированных (*E*)-5-(*R*-стирил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазолов антиоксидантная активность была оценена *in vitro*. Антиоксидантную активность определяли спектрофотометрическим методом по способности соединений восстанавливать

2,2-дифенил-1-пикрилгидразильный радикал в модели *in vitro* согласно методике, описанной в работе [18].

Как следует из таблицы 2, соединения, не содержащие сильных электронодонорных групп, не проявляют АОА в использованном тесте. Напротив, для соединений с заместителями 4-N$(CH_3)_2$ (**3e**) при концентрации 128 мкг/мл, а также для 3,4-$(OCH_3)_2$ (**3h**), 4-OH (**3j**), 2-OH (**3k**), 3-индолил (**3l**) и N-метилпирролил (**3m**) значение АОА составило 256 мкг/мл.

Таким образом, антиоксидантная активность в исследуемом ряду коррелирует с донорной способностью заместителя R. Отсутствие активности у соединений с акцепторными группами (2-NO_2, 4-F, 3,4-дихлорфенил) подтверждает, что ключевым фактором является способность заместителя стабилизировать радикальные интермедиаты за счёт резонансного и/или индуктивного эффекта.

В дополнение были изучены УФ-спектры поглощения и флуоресцентные свойства полученных продуктов. При облучении длиной волны 365 нм все соединения, обладающие АОА (**3e**, **3h**-**3m**), демонстрируют интенсивную флуоресценцию в видимой области (зелёный, сине-зелёный, оранжево-зелёный, сине-фиолетовый). Однако наличие флуоресценции само по себе не является достаточным условием для проявления АОА: соединения **3 (a-d)** (заместители Ph, 4-Py, 3-Py, 2-NO_2-фенил) также флуоресцируют, но неактивны. Можно предположить, что для проявления антиоксидантной активности необходимо сочетание двух факторов: способности к флуоресценции (что указывает на наличие эффективной π-сопряжённой системы) и присутствия донорного заместителя, обеспечивающего внутримолекулярный перенос заряда. В УФ-спектрах всех соединений наблюдается характерный пик в области 298-300 нм, относящийся к $\pi \rightarrow \pi^*$ переходу в стирильном фрагменте. Соединение **3n** (R=циклогексил) не имеет сопряжения между заместителем и стирильной системой. Оно не флуоресцирует, не проявляет АОА, а его спектр поглощения представлен единственным пиком при 287 нм без длинноволновых переходов. Этот случай служит отрицательным контролем, подтверждающим необходимость протяжённой π-системы для проявления как антиоксидантной активности, так и флуоресценции.

Заключение

В работе представлен препаративный метод синтеза (*E*)-5-(*R*-стирил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазолов по реакции Виттига, использующий в качестве реагентов ранее не описанные стабилизированные 1,2,4-оксадиазол-содержащие илиды трифенилфосфина в системе *трет*-бутоксид калия – хлороформ, обеспечивающий выходы *транс*-олефинов вплоть до 73%. Для соединений с электронодонорными заместителями, обеспечивающими внутримолекулярный перенос заряда, обнаружена антиоксидантная активность в концентрациях 128-256 мкг/мл, что коррелирует с появлением дополнительной длинноволновой полосы поглощения (>370 нм) в УФ спектрах и интенсивной флуоресценции в видимой области.

Экспериментальная часть

Органические, неорганические реагенты и растворители были получены из коммерческих источников (Aldrich, «Вектон», «Экрос») и использовались без

дополнительной очистки. Контроль за протеканием реакции проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле на алюминиевых пластинках «Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ» с использованием элюента следующего состава: толуол : ацетон : петролейный эфир в объёмном соотношении 3 : 5 : 5. Элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400. Температуры плавления измеряли с помощью прибора для определения температуры плавления Reach Devices RD-MP (производитель – Китай). УФ-спектры регистрировали на спектрофотометре Экрос ПЭ-5400 УФ (производитель – Россия). Спектры ЯМР регистрировали на приборе Varian 400 Unity Plus (400 МГц для ^{1}H и 100 МГц для ^{13}C, соответственно) для растворов в ДМСО-d_6. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя в ЯМР ^{1}H (δ 2.50 м.д.) или ЯМР ^{13}C (δ 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана.

Общая методика синтеза 1,2,4-оксадиазолсодержащих трифенилфосфониевых илидов

Трифенилфосфин (10 ммоль) добавляли к раствору 5-(хлорметил)-3-арил-1,2,4-оксадиазола (10 ммоль) в ацетоне в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 56 °C. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ (элюент: толуол: ацетон: петролейный эфир в соотношении 3:5:5 (об.)) Далее реакционную смесь охлаждали, полученный осадок отфильтровывали и промывали ацетоном. Продукты не требовали дополнительной очистки.

((3-Фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)трифенилфосфония хлорид (2a) Выход 9 г (64%), белое кристаллическое вещество. Т пл. 240-242°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.31 (д, 2H, CH_2P *J* 16.0), 7.63 – 7.48 (м, 3H, C_6H_5), 7.84 – 7.76 (м, 8H, C_6H_5, Ph-P), 7.97 – 7.88 (м, 9H, Ph-P). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 22.63 (д, CH_2P, *J* 54.3), 118.10 (д, 3C, C-P, *J* 88.4), 125.90 (C-Het), 127.59 (2C, C_6H_4), 130.07 (2C, C_6H_4), 130.89 (д, 6C, Ph, *J* 13.0), 132.69 (C_6H_4) 134.69 (д, 6C, Ph, *J* 10.7), 136.12 (3C, Ph), 168.52 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 171.85 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 71.02; H 4.84; N 6.17. $C_{27}H_{22}ClN_2OP$. Вычислено, %: C 70.98; H 4.85; N 6.13.

((3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)трифенилфосфония хлорид (2b) Выход 3.43 г (70%), белый порошок, Т пл. 256-258°C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.31 (д, 2H, CH_2P, *J* 16.0), 7.62 (д, 2H, C_6H_4, *J* 8.3), 7.80 (т.д, 8H, C_6H_4, Ph-P, *J* 7.1, 5.7, 2.6), 7.93 (д.д, 9H, Ph-P, *J* 13.6, 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 22.54 (д, CH_2P, *J* 54.4), 117.99 (д, 3C, C-P, *J* 88.3), 124.77 (C-Het), 129.40 (2C, C_6H_4), 130.28 (2C, C_6H_4), 130.91 (д, 6C, C Ph, *J* 13.1), 134.67 (д, 6C, C Ph, *J* 11.0), 136.17 (3C, Ph), 137.44 (C-Cl), 167.78 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 171.97 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 66.14; H 4.34; N 5.73. $C_{27}H_{21}Cl_2N_2OP$. Вычислено, %: C 66.00; H 4.31; N 5.70.

Общая методика синтеза 5-алкенил-3-арил-1,2,4-оксадиазолов (3a-n)

***Метод A* (соединения 3a-3i):** к 1 ммоль трифенилфосфиновой соли оксадиазола в хлористом метилене прикапывали NaOH (12 ммоль) в 0.5 мл воды, добавляли альдегид (1 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 24 ч. По окончании реакции реакционную смесь промывали водой, сушили Na_2SO_4. Растворитель отгоняли в вакууме.

Остаток растворяли в горячем этиловом спирте, далее охлаждали льдом. Выпавшие продукты отфильтровывали и очищали перекристаллизацией из этилового спирта.

***Метод Б* (соединения 3j-3n):** к 1 ммоль трифенилфосфиновой соли оксадиазола в хлороформе добавляли соответствующий альдегид (1.5 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50-70 °С, в течение 2-4 ч. Реакцию останавливали по исчерпанию исходных веществ (контроль ТСХ). Далее реакционную массу промывали водой, сушили Na_2SO_4, удаляли растворитель под вакуумом. Полученное вещество очищали перекристаллизацией из этанола.

3-Фенил-5-[(1*E*)-2-фенилэтенил]-1,2,4-оксадиазол (3a) [19]. Выход 94 мг (38%), белое кристаллическое вещество, Т пл. 90-92 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.53 – 7.41 (м, 4H, C_6H_4 и Het-CH=), 7.64 – 7.54 (м, 3H, C_6H_4), 7.85 (д.д, 2H, C_6H_4, *J* 6.5, 2.9), 7.95 (д, 1H, Ar-CH, *J* 16.4), 8.06 (д.т, 2H, C_6H_4, *J* 7.6, 1.6). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 110.92 (Het-CH=), 126.98 (C_{Ar}), 127.71 ($2C_{Ar}$), 129.09 ($2C_{Ar}$), 129.69 ($2C_{Ar}$), 129.94 ($2C_{Ar}$), 131.35 (C_{Ar}), 132.25 (C_{Ar}), 134.92 (C_{Ar}), 143.56 (Ph-CH=), 168.70 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 176.11 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 77.45; H 4.89; N 11.31. $C_{16}H_{12}N_2O$. Вычислено, %: C 77.40; H 4.87; N 11.28.

(*E*)-3-Фенил-5-(2-(пиридин-4-ил) этенил)-1,2,4-оксадиазол (3b). Выход 313 мг (63%), желтое кристаллическое вещество, Т пл. 103-105 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.54 (д, 3H, CH_{Ar}, *J* 7.2), 7.63 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.4), 7.73 (д, 2H, C_5H_4N пиридин, *J* 5.1), 7.83 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.4), 8.01 (д, 2H, CH_{Ar}, *J* 6.9), 8.64 (д, 2H, C_5H_4N пиридин, *J* 5.1). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 115.45 (Het-CH=), 122.56 ($2C_{пиридин}$), 127.06 (C_{Ar}), 127.78 ($2C_{Ar}$), 129.77 ($2C_{Ar}$), 132.11 (C_{Ar}), 140.84 (Ph-CH=), 142.04 ($C_{пиридин}$), 151.08 ($2C_{пиридин}$), 169.07 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 175.37 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 72.30; H 4.48; N 16.90. $C_{15}H_{11}N_3O$. Вычислено, %: C 72.28; H 4.45; N 16.86.

(*E*)-3-Фенил-5-(2-(пиридин-3-ил)винил)-1,2,4-оксадиазол (3c). Выход 132 мг (26%), желтое кристаллическое вещество, Т пл. 105-107 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.49 (с, 1H, $C_5H_4N_{пиридин}$), 7.59 (т, 4H, CH_{Ar}, Het-CH=, *J* 7.8), 7.97 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.3), 8.05 (д, 2H, CH_{Ar}, *J* 6.8), 8.30 (д, 1H, $C_5H_4N_{пиридин}$, *J* 7.9), 8.62 (с, 1H, $C_5H_4N_{пиридин}$), 8.99 (с, 1H, $C_5H_4N_{пиридин}$). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 112.85 (Het-CH=), 124.66 ($C_{пиридин}$), 126.88 (C_{Ar}), 127.71 ($2C_{Ar}$), 129.95 ($2C_{Ar}$), 130.81 (C_{Ar}), 132.29 ($C_{пиридин}$), 135.29 ($C_{пиридин}$), 140.27(Ph-CH=), 150.66 ($C_{пиридин}$), 151.76 ($C_{пиридин}$), 168.76 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 175.73 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 72.31; H 4.47; N 16.89. $C_{15}H_{11}N_3O$. Вычислено, %: C 72.28; H 4.45; N 16.86.

5-[(1*E*)-2-(4-Нитрофенил)этенил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (3d). Выход 187 мг (64%), белое кристаллическое вещество, Т пл. 142-144 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.49 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.2), 7.67 – 7.54 (м, 3H, C_6H_5), 7.77 – 7.68 (м, 1H, C_6H_5), 7.85 (т, 1H, $C_6H_4NO_2$ *J* 7.3), 8.09 – 8.02 (м, 2H, C_6H_5), 8.13 (т, 2H, $C_6H_4NO_2$ *J* 8.0), 8.23 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 115.24 (Het-CH=), 125.58 (C_{Ar}-Het), 126.76 ($C_6H_4NO_2$), 127.77 ($2C_{Ar}$), 129.97 ($2C_{Ar}$), 130.75 ($C_6H_4NO_2$), 131.87 ($C_6H_4NO_2$), 132.37 ($C_6H_4NO_2$), 134.69 ($C_6H_4NO_2$), 138.53($C_6H_4NO_2$), 141.65 (C_{Ar}), 148.95 (Ph-CH=), 168.86 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 175.40 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 65.57; H 3.80; N 14.35. $C_{16}H_{11}N_3O_3$. Вычислено, %: C 65.53; H 3.78; N 14.33.

5-[(1*E*)-2-(4-Фторфенил)этенил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (3e) [20]. Выход 95 мг (35%), белое кристаллическое вещество, Т пл.130-132 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.29 (т, 2H, CH_{Ar}, *J* 8.7), 7.38 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.4), 7.57 (д, 3H, CH_{Ar}, *J* 6.9), 7.96 – 7.87 (м, 3H, CH_{Ar}, Ar-CH=), 8.07 – 8.00 (м, 2H, CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 110.73 (Het-CH=), 116.69 (д, 2C, Ph-F, *J* 21.7), 126.97 (C_{Ar}), 127.68 ($2C_{Ar}$), 129.88 ($2C_{Ar}$), 131.42 (д, 2C, Ph-F, *J* 8.5), 131.89 (д, C, Ph-F, *J* 59.6), 142.25 (Ph-CH=), 164.06 (д, C, Ph-F, *J* 249.2), 168.66 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 176.01 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 72.19; H 4.86; N 10.54. $C_{16}H_{11}FN_2O$. Вычислено, %: C 72.17; H 4.84; N 10.52.

(*E*)-4-(2-(3-Фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этенил)-*N*,*N*-диметиланилин (3f). Выход 79 мг (27%), желтое кристаллическое вещество, Т пл.139-141 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 2.98 (с, 6H, $2CH_3$), 6.73 (д, 2H, C_6H_4N, *J* 8.4), 7.05 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.1), 7.57 (д, 3H, CH_{Ar}, *J* 6.4), 7.64 (д, 2H, C_6H_4N, *J* 8.4), 7.79 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.2), 8.04 (д.д, 2H, CH_{Ar}, *J* 7.3, 2.8). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 104.44 (Het-CH=), 111.82 (NCH_3), 112.45 (2C C_6H_4N), 122.25 (C_6H_4N), 127.34 (C_{Ar}), 127.65($2C_{Ar}$), 129.84 ($2C_{Ar}$), 130.75 (2C C_6H_4N), 132.01(C_{Ar}), 133.41 (NCH_3), 144.11 (Ph-CH=), 152.54 (C_6H_4N), 168.45 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 176.95 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 74.50; H 5.90; N 14.47. $C_{18}H_{17}N_3O$. Вычислено, %: C 74.20; H 5.88; N 14.42.

(*E*)-5-(2-(5-Бромтиофен-2-ил)этенил)-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (3g). Выход 193 мг (58%), бежевое кристаллическое вещество, Т пл. 108-110 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.08 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.1), 7.34 (д, 1H, $CH_{тиенил}$, *J* 3.8), 7.51 (д, 1H, $CH_{тиенил}$, *J* 3.9), 7.65 – 7.57 (м, 3H, CH_{Ar}), 8.08 – 8.00 (м, 3H, CH_{Ar}, Ar-CH=). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 109.71 (Het-CH=), 116.81 ($C_{тиенил}$), 126.92 ($C_{тиенил}$), 127.68 ($2C_{Ar}$), 129.93 ($2C_{Ar}$), 132.26 (C_{Ar}), 132.71 ($C_{тиенил}$), 133.61 ($C_{тиенил}$), 135.29 (C_{Ar}), 141.58 (Het-CH=), 168.69 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 175.66 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 50.49; H 2.75; N 8.45. $C_{14}H_9BrN_2OS$. Вычислено, %: C 50.47; H 2.72; N 8.41.

5-[(1*E*)-2-(3,4-Дихлорфенил)этенил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (3h). Выход 218 мг (69%), белое кристаллическое вещество, Т пл. 164-166 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.59 (к, 4H, C_6H_5, Het-CH=, *J* 9.3, 7.8), 7.72 (д, 1H, C_6H_3, *J* 8.4), 7.85 (д.д, 1H, C_6H_3, *J* 8.3, 2.1), 7.91 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.4), 8.04 (д.д, 2H, C_6H_5, *J* 7.5, 2.1), 8.19 (с, 1H, C_6H_3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 113.12 (Het-CH=), 126.85 (C_{Ar}), 127.70 ($2C_{Ar}$), 129.06 (C_6H_3), 129.95 ($2C_{Ar}$), 130.71 (C_6H_3), 131.75 (C_{Ar}), 132.30 (C_6H_3), 132.57 (C_6H_3), 133.51 (C_6H_3), 135.77 (C_6H_3), 140.83 (Ph-CH=), 168.77 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 175.70 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 60.62; H 3.21; N 8.85. $C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$. Вычислено, %: C 60.59; H 3.18; N 8.83.

5-[(1*E*)-2-(3,4-Диметоксифенил)этенил]-3-фенил-1,2,4-оксадиазол (3i). Выход 170 мг (55%), белое кристаллическое вещество, Т пл. 110-113 °С. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.81 (с, 3H, OCH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 7.02 (д, 1H, C_6H_3, *J* 8.3), 7.39 – 7.30 (м, 2H, C_6H_3, Het-CH=),7.50 (д, 1H, C_6H_3, *J* 2.0), 7.64 – 7.53 (м, 3H, CH_{Ar}), 7.85 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.3), 8.05 (д.д, 2H, CH_{Ar}, *J* 7.3, 2.3). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 56.25 (OCH_3), 56.34 (OCH_3), 108.35 (Het-CH=), 110.90 (C_6H_3), 112.19 (C_6H_3), 123.95 (C_6H_3), 127.13 (C_{Ar}), 127.66 ($2C_{Ar}$), 127.79 (C_6H_3), 129.89 ($2C_{Ar}$), 132.14 (C_{Ar}), 143.70 (Ph-CH=), 149.75 (C_6H_3), 151.89 (C_6H_3), 168.58 (N-C=$N_{оксадиазол}$),

176.49 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 70.14; H 5.25; N 9.13. $C_{18}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: C 70.12; H 5.23; N 9.09.

(*E*)-4-(2-(3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этенил)фенол (3j). Выход 263 мг (73%), желтое кристаллическое вещество, Т пл. 198-200 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.85 (д, 2H, C_6H_4OH, *J* 8.1), 7.18 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.1), 7.65 (д, 2H, C_6H_4Cl, *J* 7.9), 7.69 (д, 2H, C_6H_4OH, *J* 8.1), 7.85 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.3), 8.05 (д, 2H, C_6H_4Cl, *J* 7.9), 10.13 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 106.90 (Het-CH=), 116.54 (2C_{Ar}), 126.01 (C_{Ar}), 128.12 (C_{Ar}), 129.47 (2C_{Ar}), 130.09 (2C_{Ar}), 131.20 (2C_{Ar}), 136.86 (2C_{Ar}), 144.01 (Ph-CH=), 160.81 (C_{Ar}), 167.76 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 176.82 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 64.35; H 3.74; N 9.41. $C_{16}H_{11}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 64.33; H 3.71; N 9.38.

(*E*)-2-(2-(3-(4-Хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этенил)фенол (3k). Выход 277 мг (77%), белое кристаллическое вещество, Т пл. 193-195 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 6.88 (т, 1H, C_6H_4OH, *J* 7.5), 6.96 (д, 1H, C_6H_4OH, *J* 8.3), 7.28 (т, 1H, C_6H_4OH, *J* 8.4), 7.38 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.5), 7.63 (д, 2H, C_6H_4Cl, *J* 8.5), 7.73 (д, 1H, C_6H_4OH, *J* 7.8), 8.05 (д, 2H, C_6H_4Cl, *J* 8.5), 8.10 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.4), 10.47 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 105.83 (Het-CH=), 115.00 (C_{Ar}), 119.68 (C_{Ar}), 121.82 (C_{Ar}), 126.30 (C_{Ar}), 129.48 (2C_{Ar}), 130.01 (2C_{Ar}), 130.85 (C_{Ar}), 132.59 (C_{Ar}), 136.65 (C_{Ar}), 142.76 (Ph-CH=), 161.73 (C_{Ar}), 167.60 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 178.07 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 64.36; H 3.73; N 9.42. $C_{16}H_{11}ClN_2O_2$. Вычислено, %: C 64.33; H 3.71; N 9.38.

(*E*)-5-(2-(1*H*-индол-3-ил)этенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (3l). Выход 184 мг (48%), бежевое кристаллическое вещество, Т пл. 185-187 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 7.07 (д, 1H, Het-CH=, *J* 16.4), 7.29 – 7.17 (м, 2H, Ind), 7.54 – 7.47 (м, 1H, Ind), 7.69 – 7.62 (м, 2H, C_6H_4), 8.11 – 8.01 (м, 4H, C_6H_4, Ind), 8.15 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.3), 11.91 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 108.53 (Het-CH=), 118.04 (д, *J* 26.7, C_{Ind}), 124.17 (C_{Ind}), 125.79 (C_{Ind}), 126.90 (C_{Ar}), 128.47 (C_{Ind}), 130.49 (C_{Ind}), 131.28 (C_{Ind}), 134.46 (2C_{Ar}), 135.07 (2C_{Ar}), 138.19 (C_{Ar}), 141.74 (C_{Ind}), 143.09 (C_{Ind}), 143.42 (Ph-CH=), 164.14 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 172.61 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 67.21; H 3.79; N 13.10. $C_{18}H_{12}ClN_3O$. Вычислено, %: C 67.19; H 3.76; N 13.06.

(*E*)-5-(2-(1-Метил-1*H*-пиррол-2-ил)этенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (3m). Выход 74 мг (21%), бежевое кристаллическое вещество, Т пл. 105-107 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 3.78 (с, 3H, CH_3), 6.21 – 6.15 (м, 1H, Pyr), 7.00 – 6.90 (м, 2H, Het-CH=, Pyr), 7.07 (т, 1H, Pyr, *J* 2.1), 7.68 – 7.60 (м, 2H, C_6H_4), 7.78 (д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.0), 8.07 – 8.01 (м, 2H, C_6H_4). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6), δC, м.д.: 34.66 (N-CH_3), 109.65 (C_{Pyr}), 110.14 (C_{Pyr}), 113.72 (C_{Pyr}), 117.91 (Het-CH=), 126.10 (C_{Ar}), 129.46 (2C_{Ar}), 129.70 (C_{Pyr}), 130.05 (2C_{Ar}), 131.78 (Ph-CH=),136.79 (C_{Ar}), 167.68 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 177.08 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 63.08; H 4.25; N 14.74. $C_{15}H_{12}ClN_3O$. Вычислено, %: C 63.05; H 4.23; N 14.71.

(*E*)-5-(2-Циклогексилэтенил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол (3n). Выход 92 мг (26%), белое кристаллическое вещество, Т пл. 68-70 °C. Спектр ЯМР ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6), δ, м.д.: 1.40 – 1.02 (м, 5H, C_6H_{11}), 1.65 (д, 1H, C_6H_{11} *J* 11.7), 1.84 – 1.68 (м, 4H,

C_6H_{11}), 2.35 – 2.26 (м, 1H, C_6H_{11}), 6.55 (д.д, 1H, CH=, *J* 16.3, 1.5), 7.11 (д.д, 1H, Ar-CH=, *J* 16.2, 6.8), 7.63 (д, 2H, C_6H_4, *J* 8.2), 8.01 (д, 2H, C_6H_4, *J* 8.2). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО-*d6*), δC, м.д.: 25.84 ($2C_{циклогексан}$), 26.08 ($C_{циклогексан}$), 31.67 ($2C_{циклогексан}$), 41.05 ($C_{циклогексан}$), 111.57 (Het-CH=), 125.81 (C_{Ar}), 129.45 ($2C_{Ar}$), 130.05 ($2C_{Ar}$), 136.91 (C_{Ar}), 154.00 (Ph-CH=), 167.68 (N-C=$N_{оксадиазол}$), 175.96 (N=$CO_{оксадиазол}$). Найдено, %: C 66.58; H 5.97; N 9.73. $C_{16}H_{17}ClN_2O$ Вычислено, %: C 66.55; H 5.93; N 9.70.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 25-23-20245).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в финансовой или какой-либо иной сфере.

Источники:

1. **Byrne P.A., Gilheany D.G.** The modern interpretation of the Wittig reaction mechanism. *Chem. Soc. Rev*., 2013, 42(**16**), 6670-6696. DOI: 10.1039/c3cs60105f
2. **Ryu H., Seo S., Cho S.-H., Kim H.S., Jung A., Kang D.W., Son K., Cui M., Hong S.-h., Sharma P.K., Choi S., Blumberg P.M., Frank-Foltyn R., Bahrenberg G., Stockhausen H., Schiene K., Christoph T., Frormann S., Lee J.** 2-Alkyl/alkenyl substituted pyridine C-region analogues of 2-(3-fluoro-4-methylsulfonylaminophenyl)propanamides as highly potent TRPV1 antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett*., 2014, 24(**16**), 4039-4043. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.05.074
3. **Girgis A.S., Panda S.S., Srour A.M., Abdelnaser A., Nasr S., Moatasim Y., Kutkat O., El Taweel A., Kandeil A., Mostafa A., Ali M.A., Fawzy N.G., Bekheit M.S., Shalaby E.M., Gigli L., Fayad W., Soliman A.A.F.** 3-Alkenyl-2-oxindoles: Synthesis, antiproliferative and antiviral properties against SARS-CoV-2. *Bioorg. Chem*., 2021, 114, 105131. DOI: 10.1016/j.bioorg.2021.105131
4. **Varela M.T., Lima M.L., Galuppo M.K., Tempone A.G., de Oliveira A., Lago J.H.G., Fernandes J.P.S.** New alkenyl derivative from Piper malacophyllum and analogues: Antiparasitic activity against Trypanosoma cruzi and Leishmania infantum. *Chem. Biol. Drug Des*., 2017, 90(**5**), 1007-1011. DOI: 10.1111/cbdd.12986
5. **Wang J., Wu Y., Wang P.** Modular and diverse synthesis of oxaheterocycles via Pd-catalyzed migratory 1,n-cycloannulation of alkenes. *Chem. Sci*., 2025, 16, 20292-20299. DOI: 10.1039/d5sc06539a
6. **Zhang Z., Li B., Liu Y., Li Y., Xiao Y., Wu H., Zhang Y.** Synergistic In/amine-catalyzed cascade Michael-Aldol reactions of alkenyl pyridines with diverse 1,4-dipoles. *J. Org. Chem*., 2025, 90(**38**), 13573-13588. DOI: 10.1021/acs.joc.5c01612
7. **Marshall C.M., Federice J.G., Bell C.N., Cox P.B., Njardarson J.T.** An update on the nitrogen heterocycle compositions and properties of U.S. FDA-approved pharmaceuticals (2013–2023). *J. Med. Chem*., 2024, 67(**14**), 11622-11655. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c00841
8. **Cherkasova A., Astolfi R., Nawrozkij M., Gladkikh B., Proia E., Giuliani L., Rotili D., Ragno R., Ivanov R.** 1,2,4-Oxadiazoles in medicinal chemistry: trends of the last years. *Eur. J. Med. Chem*., 2025, 297, 117935. DOI: 10.1016/j.ejmech.2025.117935
9. **Avanzo R. E., Padrón J. M., D'Accorso N. B., Fascio M. L**. Synthesis and in vitro antiproliferative activities of (5-aryl-1,2,4-oxadiazole-3-yl) methyl d-ribofuranosides. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 2017, 27, 3674–3677. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.07.015
10. **Kulkarni R., Manjunatha K., Joy M. N**. et al. Exploration of NMI-MsCl mediated amide bond formation for the synthesis of novel 3,5-substituted-1,2,4-oxadiazole derivatives: synthesis, evaluation of anti-inflammatory activity and molecular docking studies. *Mol.Div*., 2023, 27, 1867–1878. DOI: 10.1007/s11030-022-10536-z

11. **Rangaswamy S., Sreenivasulu R., Babu V. R. et al**. Design, synthesis, anticancer evaluation, and molecular docking studies of oxazole-incorporated naphthyridine derivatives. *Chem. Biodivers*, 2023, 20, e202300466. DOI: 10.1002/cbdv.202300466
12. **Стеблецова И.А., Ларин А.А., Ферштат Л. Л.** Последние достижения в синтезе фармакологически активных соединений-лидеров на основе 1,2,3-, 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазолов. *Успехи химии*, 2025, 94(**10**), 1-60 RCR5185. DOI: 10.59761/RCR5185
13. **Varaprasadu B. D., Haridasyam S. B., Koppula S. K.** Synthesis of novel pyrido[3,4-d] pyrimidine-thiazolidione-1,2,4-oxadiazoles as potent EGFR targeting anticancer agents. *J. Heterocycl. Chem*., 2024, 61(**5**), 789-798. DOI: 10.1002/jhet.4859
14. **Vasil'eva E.A., Alexeev M.A., Tarasenko M.V., Ivanovskiy S.A., Blumina M. V., Shetnev A.A.** Wittig Olefination with Novel 1,2,4-Oxadiazole-Substituted Triphenylphosphonium Ylides. *Russ J. Gen. Chem*., 2026, 96, 162. DOI: 10.1134/S1070363225608075
15. **Яновская Л.А., Юфит С.С.** Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия, 1982, 184 с.
16. **Mohamadi F., Still W. C.** Dichlorocarbene cyclopropanation of allylic alcohols. *Tetrahedron Lett.,*1986, 27(**8**), 893-896. DOI: 10.1016/s0040-4039(00)84130-1
17. **Fedorynski M., Ziolkowska W., Jonczyk A.** Tetramethylammonium salts: highly selective catalysts for the preparation of gem-dichlorocyclopropanes from electrophilic alkenes and chloroform under phase-transfer catalysis conditions. *J. Org. Chem.,* 1993, 58(**22**), 6120-6121. DOI: 10.1021/jo00074a047
18. **Blois, M.** Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical. *Nature*, 1958, (**181**), 1199-1200. DOI: 10.1038/1811199a0
19. **Yu L., Yang K., Yao L., Wang N., Kang H., Yao G., Li X., Qin B.** Synthesis and Antifungal Activity of 1,2,4-Oxadiazole Derivatives. *Molecules,* 2025, 30(**8**), 1851. DOI: 10.3390/molecules30081851
20. **Kumar S., Wadhwa P.** Synthesis, molecular docking and biological evaluation of 1,2,4-oxadiazole based novel non-steroidal derivatives against prostate cancer. *Bioorg. Chem.*, 2024, 143, 107029. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.107029

Поступила в редакцию 28.06.2026
Одобрена после рецензирования 22.07.2026
Принята к опубликованию 20.08.2026