



Обзорная статья

УДК 547.793.4

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-2-8-33

1,3,4-ОКСАДИАЗОЛЫ: СТРАТЕГИИ СИНТЕЗА И ПРИМЕНЕНИЕ

Ю. Р. Юсифова, А. А. Фирстова

Юлия Руслановна Юсифова, студент; Анастасия Андреевна Фирстова, канд. хим. наук, доцент
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», 150023, Россия, г. Ярославль,
Московский пр., д. 88; yuyusifova@yandex.ru

Ключевые слова:

1,3,4-оксадиазолы, синтез, катализ, твердофазный синтез, дегидратирующие агенты, биологически активные вещества, хемосенсоры

Аннотация.

1,3,4-оксадиазолы представляют обширный класс гетероциклических соединений, нашедших применение в различных областях науки и техники: фармация, полимеры, флуорофоры, оптоэлектроника и другие. В настоящее время накоплен огромный материал по синтезу 1,3,4-оксадиазолов, но весь он разрознен и неспецифичен.

В обзоре представлены различные подходы к синтезу 1,3,4-оксадиазолов, описанные в литературе за последние 5-15 лет, а также приведены примеры практического применения данного класса соединений.

Для цитирования:

Юсифова Ю.Р., Фирстова А.А. 1,3,4-Оксадиазолы: стратегии синтеза и применение // От химии к технологии шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 2. С. 8-33. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6013/view>

Введение

Оксадиазолы в природе представлены в виде четырех изомеров (рис. 1), из которых 1,3,4-оксадиазол (**d**) наиболее исследован из-за доступности методов синтеза и широкого применения.

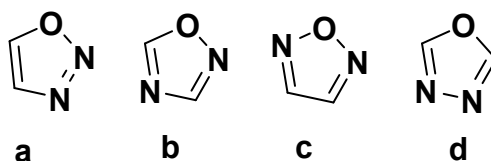


Рис.1. Природные изомеры: **a** – 1,2,3-оксадиазол, **b** – 1,2,4-оксадиазол, **c** – 1,2,5-оксадиазол, **d**– 1,3,4-оксадиазол.

Химический состав оксадиазолов, в частности 1,3,4-оксадиазолов, характеризуется их уникальной гетероциклической структурой, которая придает им важные биологические и физико-химические свойства. Эти соединения привлекают внимание исследователей благодаря разнообразию методов их синтеза и перспективам применения в медицинской и полимерной химии. В данном обзоре представлены стратегии синтеза 1,3,4-оксадиазольного фрагмента, а также применение этих гетероциклов.



Основная часть

Циклизация под действием дегидратирующих агентов. Основным методом синтеза 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов является взаимодействие гидразидов карбоновых кислот с хлорангидридами с дальнейшей циклизацией в достаточно агрессивных реагентах, например, по традиционной методике – хлорокиси фосфора [1-4]. В статье [5] описан способ, в котором предварительно получали интермедиаты – карбогидразиды – взаимодействием ацил- или арилгидразидов с карбоновыми кислотами в присутствии HATU (*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурионий гексафторфосфат) и DCC (*N,N'*-дициклогексилкарбодиимид) и последующей циклизацией в присутствии хлорокиси фосфора (Схема 1).

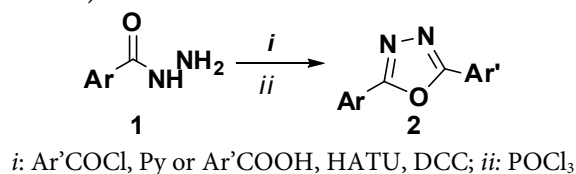
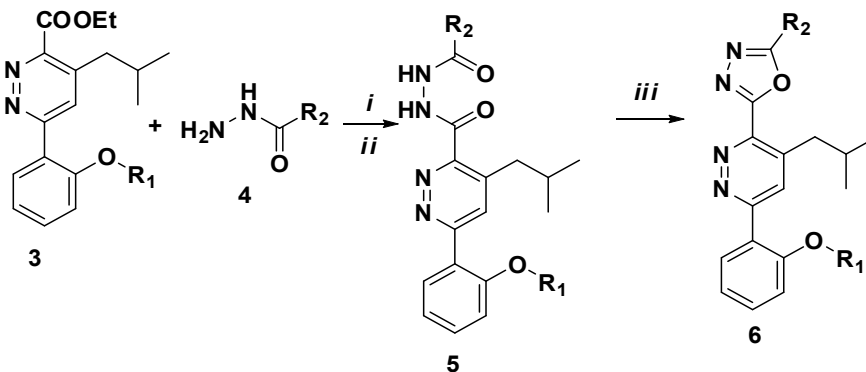


Схема 1

Также в качестве исходных субстратов возможно применение сложных эфиров карбоновых кислот. В методике, описанной Ребеком и коллегами [6], сообщается о применении в качестве исходного реагента этилового эфира **3**, его гидролизуют под действием LiOH и далее сочетают с *N*-ацилгидразидом **4** под действием EDCI/HOBt (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид / 1-гидроксibenзотриазол) с образованием промежуточных продуктов **5** с хорошим выходом. Дегидратация *N,N'*-диацилгидразидов **5** с использованием POCl₃ дает соединение **6** с α-спиральным миметическим оксадиазол-пиридазин-фенильным каркасом с выходом 45–53% (Схема 2).



$R_1, R_2 = a: Ph, i-Pr; b: Ph, Bn; c: i-Pr, i-Pr; d: i-Pr, Bn$
 $i: LiOH, THF/H_2O; ii: EDCI, HOBt, DCM; iii: POCl_3, MeCN, reflux, 12 h$

Схема 2

Еще одним методом получения 2,5-дизамещенных-1,3,4-оксадиазолов является реакция циклодегидратации при действии на гидразиды карбоновых кислот таких агентов, как серная кислота (H₂SO₄), полифосфорная кислота (ПФК), трифторуксусная кислота [7-9]. Так, в работе [10] описана реакция изотоевых ангидридов **7** с соответствующими гидразидом в уксусной кислоте, приводящая к образованию 1-(2-*R*-аминобензоил)-2-ароилгидразинов **8**, которые подвергаются циклизации в присутствии ПФК с образованием 2,5-диарилзамещенных 1,3,4-оксадиазолов **9** с выходом 35–42% (Схема 3).

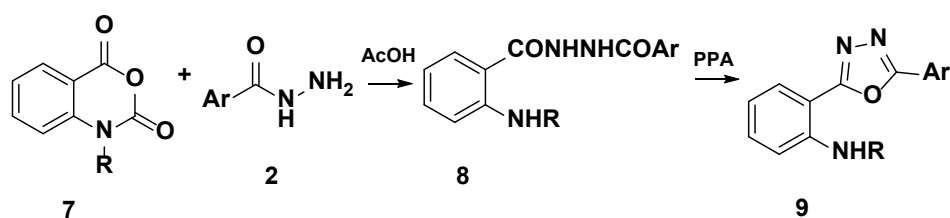


Схема 3

Примеры применения дегидрадирующих веществ описаны в работах [11, 12]. Незамещенные 1,3,4-оксадиазолы получают в две стадии: первая стадия – кипячение карбогидрокарбазида **10** в избытке муравьиной кислоты с получением 3-хлор-2-(*N*-формилгидразид)бензо[*b*]тиофена **11**, который на второй стадии подвергается внутримолекулярной циклизации под воздействием оксида фосфора (V) в ксилоле [12]. Выход продукта составил 98%.

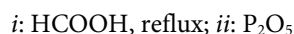
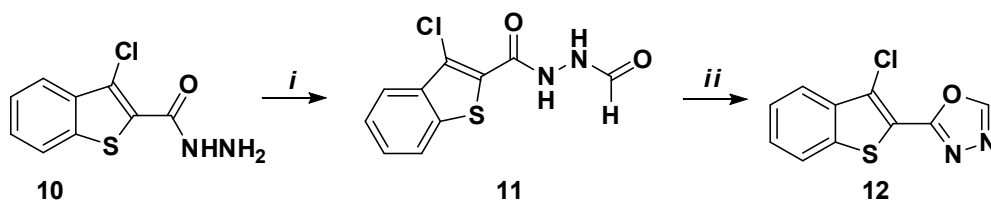


Схема 4

Синтез 2-амино-5-(*N*-карбазилметил)-1,3,4-оксадиазола **14** основан на использовании серной кислоты в качестве дегидратирующего агента при комнатной температуре, что приводит к высокому выходу продукта 82% [13].

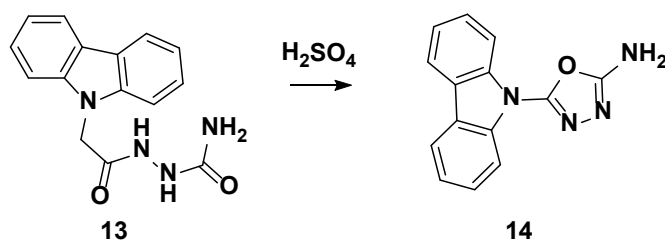


Схема 5

Другим способом создания оксадиазольного фрагмента является циклодегидратация семикарбазидов. В качестве примера можно привести окислительную циклизацию оксалилдифенилтиосемикарбазидов **17** в присутствии щелочного раствора I_2/KI [14, 15] (Схема 6).

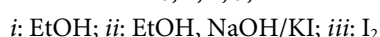
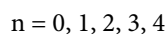
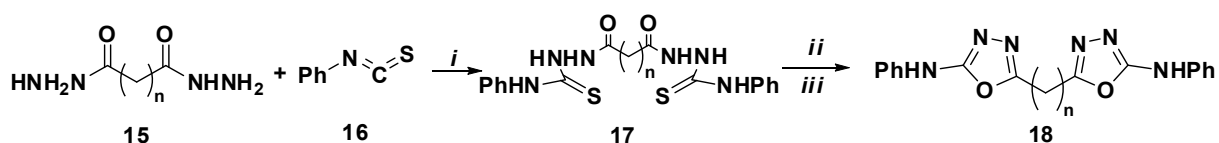


Схема 6



Аналогичные работы проведены научными группами [16, 17], которые показали возможность окислительной циклизации алкил- и/или арилтиосемикарбазидов и тиосемикарбазида в щелочном растворе йода с получением 1,3,4-оксадиазолов с выходом 43–75% для алкилтиосемикарбазидов и 53–64% для арилтиосемикарбазидов.

Азиз с коллегами [18] описали стратегию синтеза производных 1,3,4-оксадиазола, содержащих кратную связь. 1-Циннамоил-4-фенилсемикарбазид **21** синтезировали реакцией фенилизотианата **20** с гидразидом коричной кислоты **19** с последующей кислотнo-катализируемой внутримолекулярной циклизацией с серной кислотой, что приводило к получению 2-циннамоил-5-аминофенил 1,3,4-оксадиазола **22** с выходом 78% (Схема 7).

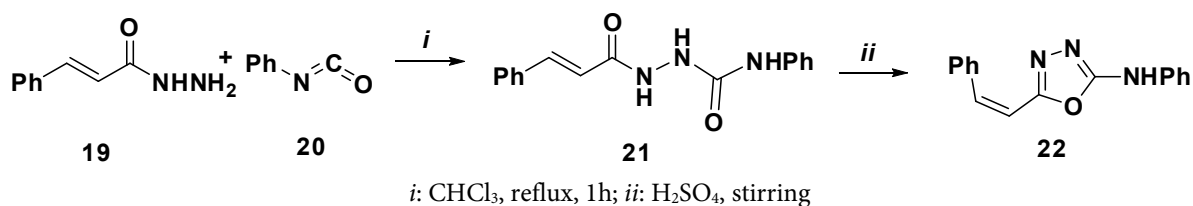


Схема 7

Замыкание кольца тиосемикарбазида **25** можно проводить в присутствии ацетата ртути (Hg(OAc)₂) в уксусной кислоте с выходом целевых продуктов 41–50% [19]. Как показано в статье [20], использование ледяной уксусной кислоты при кипячении увеличивает выход 1,3,4-оксадиазолов до 83–94% (Схема 8).

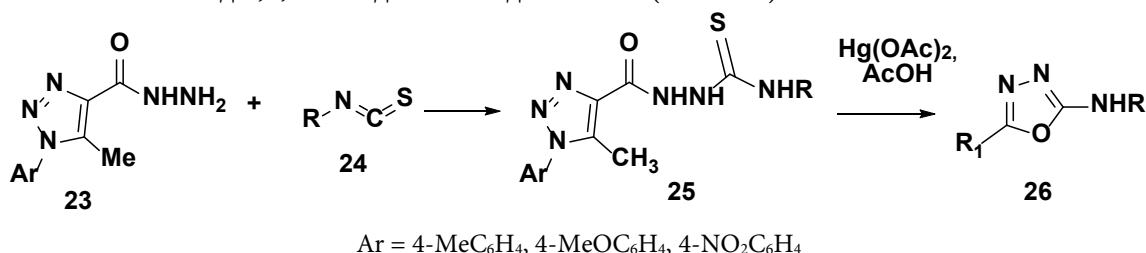


Схема 8

В работе [21] представлен способ циклизации с использованием в качестве дегидратирующего соединения – оксида ртути. Так, тиосемикарбазиды **28** получали по реакции нуклеофильного присоединения гидразида 1-(4-хлорфенил)-4-гидрокси-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты **27** с фенилизотиоцианатом **16**, и далее подвергали циклизации в 1,3,4-оксадиазол **29** путем кипячения первого (**28**) с оксидом ртути в абсолютном этаноле. Стоит отметить, что данный метод имеет недостаток – низкий выход продукта (31%) (Схема 9).

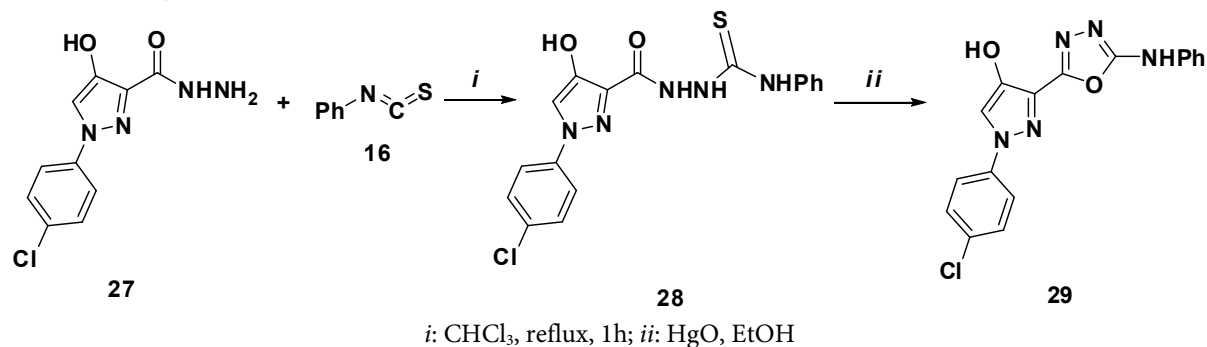


Схема 9



Еще одним примером применения дегидратирующих агентов является метод, который включает взаимодействие арилзамещенных гидразидов с альдегидами различного строения в среде уксусного ангидрида или уксусный ангидрид / уксусная кислота [21, 22].

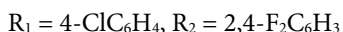
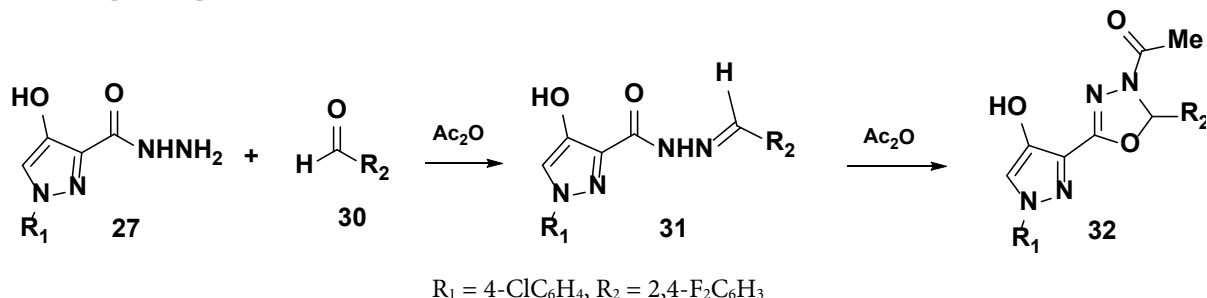


Схема 10

n-Толуолсульфохлорид может быть использован в реакции циклизации диацетилгидразида в 1,3,4-оксадиазол [23-28]. Гидразид **33** участвует в реакции нуклеофильного замещения с метилоксалилхлоридом **34** в присутствии триэтиламина, образуя промежуточный диацетилгидразид **35**, который циклизуется при действии *n*-толуолсульфонилхлорида (TsCl) в 1,3,4-оксадиазол **36** с выходом 75–94% (Схема 11).

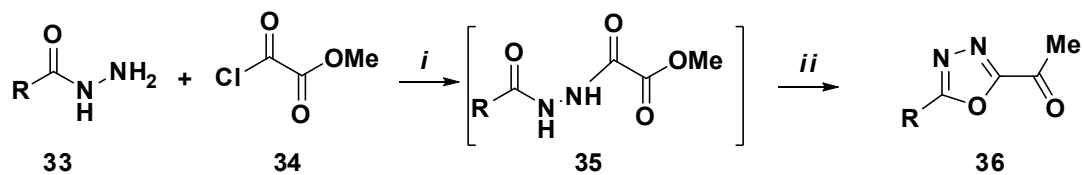


Схема 11

В работе [29] показан метод синтеза, основанный на образовании основания Шиффа **39** при взаимодействии ароматических альдегидов **38** с гидразидами карбоновых кислот **37**, которые в дальнейшем подверглись циклизации в 1,3,4-оксадиазолы **40** в присутствии йодбензолдиацетата с выходом 70-75% (Схема 12).

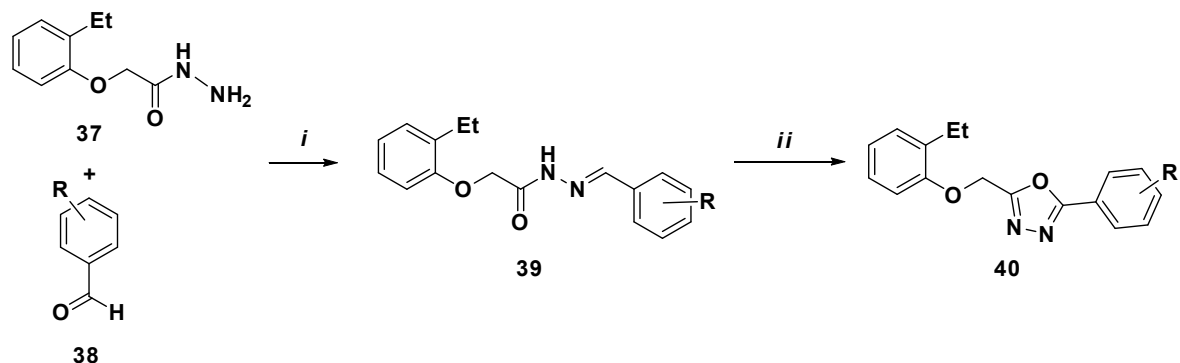
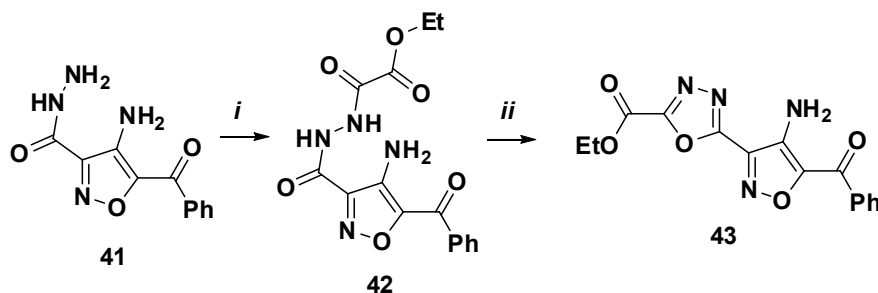


Схема 12

На схеме 13 представлена возможность применения в качестве циклизующего агента тионилхлорида [30]: соединение **41** обрабатывали этилоксалилхлоридом в безводном пиридине с получением соединения **42**, которое циклизовали в кислой среде



с тионилхлоридом в этил-5-(4-амино-5-бензоилизоксазол-3-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-карбоксилат **43** (выход 68%).

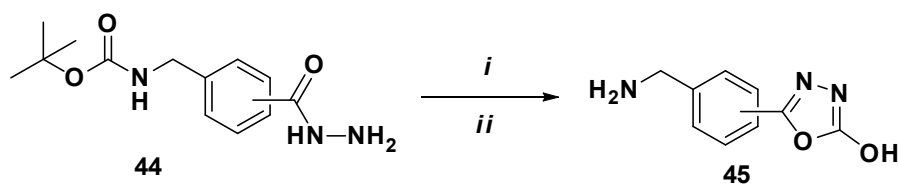


i: ClC(=O)OEt; *ii*: SOCl₂

Схема 13

Циклизация другими методами. Описаны различные способы циклизации без использования дегидратирующих реагентов. Эти методы обладают следующими достоинствами: менее токсичные реактивы, более простые условия реакций, более высокий выход продукта, простота выделения продуктов и др.

Так, Десфоржес [31] с соавторами предложили метод циклизации гидразидов **44** в 1,3,4-оксадиазолы **45** в ДМФА/Et₃N при 0 °С с введением *N,N'*-карбонилдиимидазола (CDI) и последующим снятием *Вос*-защиты. Данный метод позволяет получать целевые продукты с превосходным выходом 88-91% (Схема 14).



a: 2-CONHNH₂, b: 3-CONHNH₂, c: 4- CONHNH₂

i: CDI, Et₃N, DMF, rt, 16h; *ii*: HCl

Схема 14

Альтернативным методом синтеза 2,5-бис(арил)-1,3,4-оксадиазолов **47** является термическая циклодегидратация гидразида 1,4-бис(4-арил)-гидразида **46** в *N*-циклогексил-2-пирролидоне (CHP) с выходом 70–88% (Схема 15) [32].

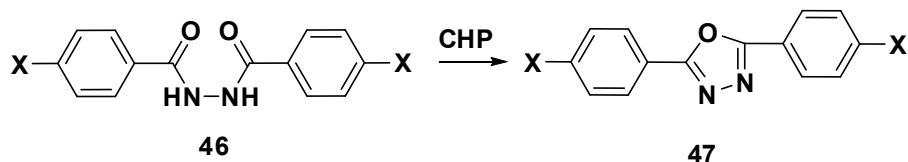
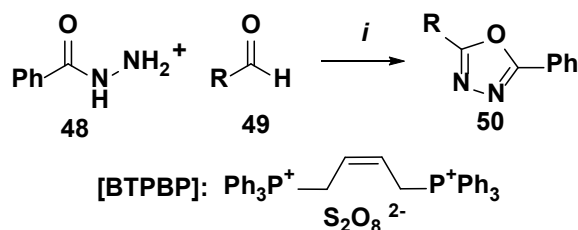


Схема 15

Известен эффективный, одностадийный синтез 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов с высоким выходом [32]. Целевые продукты получают непосредственно из ацилгидразида **48** и ароматических альдегидов **49** с использованием 1,4-бис(трифенилфосфоний)-2-бутенпероксодисульфата (ВТРВР) в качестве окислителя в неводных и апротонных растворителях (схема 16).

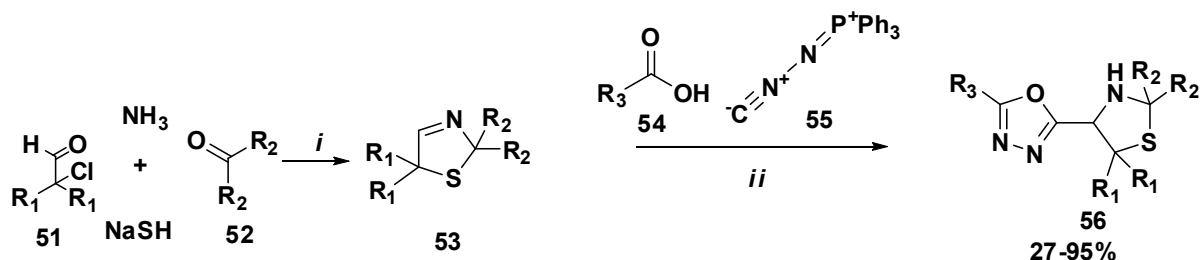


R = Ph, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 4-IC₆H₄, 4-BrC₆H₄,
3-NO₂C₆H₄, 3-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃

i: [BTPBP], CHCl₃, reflux

Схема 16

В 2014 году Мартенс и коллеги [34] разработали синтез тиазолидин-4-ил-1,3,4-оксадиазолов **56**, который включает внутримолекулярную аза-Виттиг-циклизацию в мягких условиях, выход продуктов от удовлетворительных до хороших (Схема 17).

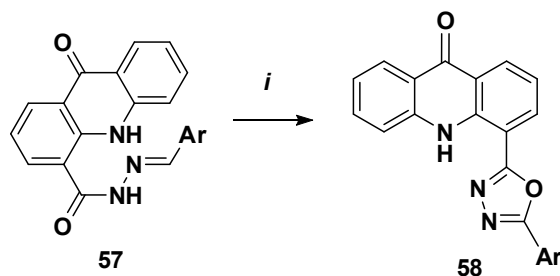


i: CHCl₃, 5 °C to rt; *ii*: THF, rt, 15h

Схема 17

Этот синтетический метод включает взаимодействие продуктов Азингера **53**, карбоновых кислот **54** и (изоцианоимино)трифенилфосфорана **55** (синтез данного реагента описан в работе [35]). Эту реакцию отличает то, что вместо перегруппировки Мумма, которая характерна для ацилимидазатов, происходит внутримолекулярная аза-Виттиг-циклизация.

Одним из способов формирования 1,3,4-оксадиазольного цикла является реакция окислительной циклизации арилиденгидразидов под воздействием таких окислителей, как Br₂, HgO, KMnO₄ [36]. При взаимодействии арилиденгидрида **57** с бромом в среде уксусной кислоты в присутствии ацетата натрия были получены соединения **58** с выходом от 60% (Схема 18).



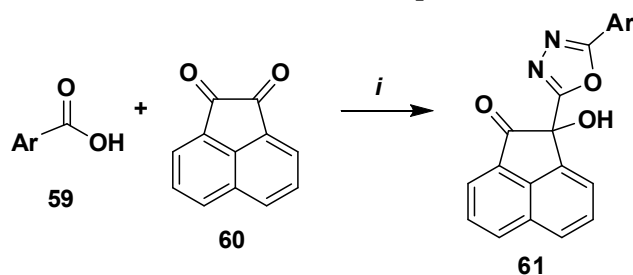
i: AcONa, Br₂, AcOH, 100 °C, 24h

Схема 18

Еще одним из описанных способов получения 1,3,4-оксадиазолов является использование ультразвукового облучения ароматических карбоновых кислот **59**



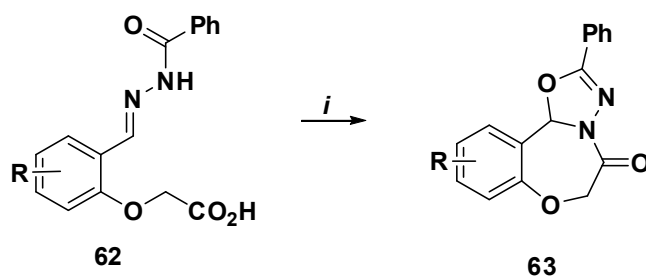
и аценафтенхинона **60** [37]. Реакция проводилась в присутствии (*N*-изоцианимино)трифенилфосфорана и ацетонитрила в качестве растворителя. Общий выход составил 67-85% (Схема 19). Сравнение процедур с использованием и без использования ультразвука показало значительное сокращение времени: 15 мин с использованием ультразвука по сравнению с 24 ч без использования ультразвука. Полученные соединения **61** применяются в качестве лекарственных препаратов от тропических паразитических болезней, таких как трипаносомоз и лейшманиоз.



i: (*N*-isocyanimino)triphenylphosphorane, CH₃CN, ultrasound, 25 °C, 15 min

Схема 19

Гидразонкарбоновые кислоты **62** подвергаются внутримолекулярной циклизации в присутствии пивалоилхлорида, *i*-Pr₂NEt и каталитических количеств DABCO с образованием ряда замещенных конденсированных трициклических 2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазолов **63** с высоким выходом (Схема 20) [38].



R = H; 4-Me; 4-MeO; 4-Cl; 2-Br; 3-Br

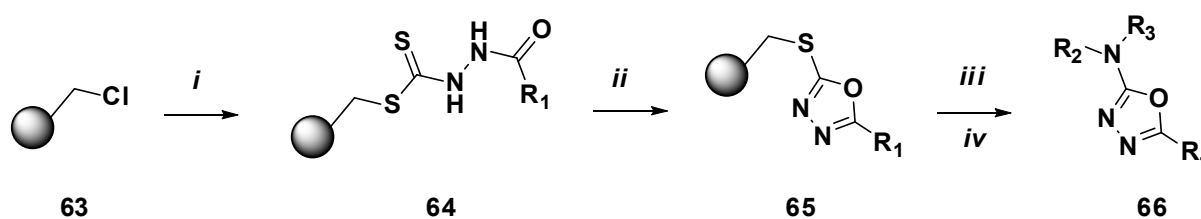
i: *i*-Pr₂NEt; DABCO; *t*-BuCOCl

Схема 20

Синтез 1,3,4-оксадиазолов на твердом полимерном носителе. Твердофазный синтез представляет собой сложный подход к получению разнообразных органических соединений на нерастворимых носителях. Соединения, синтезированные на твердых носителях, могут быть высвобождены без следа линкера, который использовался для связывания промежуточных продуктов во время синтеза. Разработано большое количество синтетических стратегий для получения продуктов твердофазным способом на носителе. Преимущества синтеза на твердом носителе: достаточно легкое выделение, отсутствие необходимости применения растворителей, возможность параллельных синтезов, отсутствие проблем с растворимостью промежуточных и конечных продуктов [39, 40]. Сегодня методы твердофазного синтеза широко используются в органическом синтезе, особенно в области создания лекарств, где эффективные по времени синтезы библиотек соединений для высокопроизводительных скринингов, а также специализированные библиотеки для оптимизации соединения-лидера необходимы [41-43].



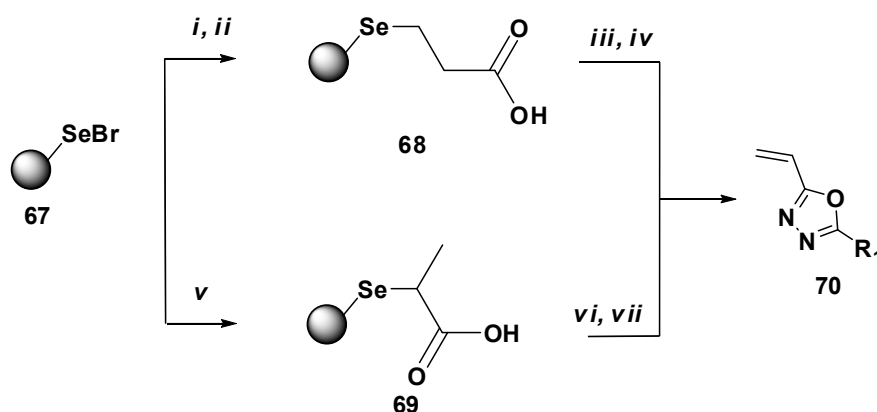
Примером применения твердофазного синтеза является получение 1,3,4-оксадиазолов на дитиокарбазатном линкере [44], что позволяет получать целевые продукты с высоким выходом. Сначала получают твердый носитель (смола Меррифилда) **63**, который преобразуют в ацилдитиокарбазаты **64** реакцией с различными гидразидами и дисульфидом углерода (Схема 21). Эти промежуточные продукты подвергаются дегидратационной циклизации с получением связанных с носителем 1,3,4-оксадиазолов **65**. Далее проводят удаление твердого носителя с образованием продукта **66**. Данный метод позволяет получать целевые гетероциклы с высоким выходом, исключением является применение дибензиламина, который стерически затруднен и менее нуклеофилен. Этот синтетический подход позволяет использовать возможность преобразовывать промежуточное соединение **64** в различные гетероциклы, в зависимости от реагентов [45-49].



$R_1 = \text{Ph}, 3\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-tert-BuC}_6\text{H}_4$; $R_2R_3\text{N} = \text{piperidinio, morpholino, cyclohexylamino}$
i: $R_1\text{CONHNH}_2$, CS_2 , NaH, NMP, rt, 12h; *ii*: TsCl, TEA, DCE, 60 °C, 24 h; *iii*: *m*-CPBA, 1 N aq NaOH, 1,4-dioxane, rt, 6 h; *iv*: $R_2R_3\text{NH}$, 1,4-dioxane, 100 °C, 24 h

Схема 21

В работе группы Шэна [50] и более ранних работах [51] представлен синтез винилзамещенных 1,3,4-оксадиазолов **70** с использованием полимерно-связанной α -селенопропионовой кислоты **67**. В этом методе активированная карбоксильная группа реагировала с гидразидом, и активированный ациклический предшественник подвергался циклизации под действием POCl_3 , с получением целевых продуктов **70**.

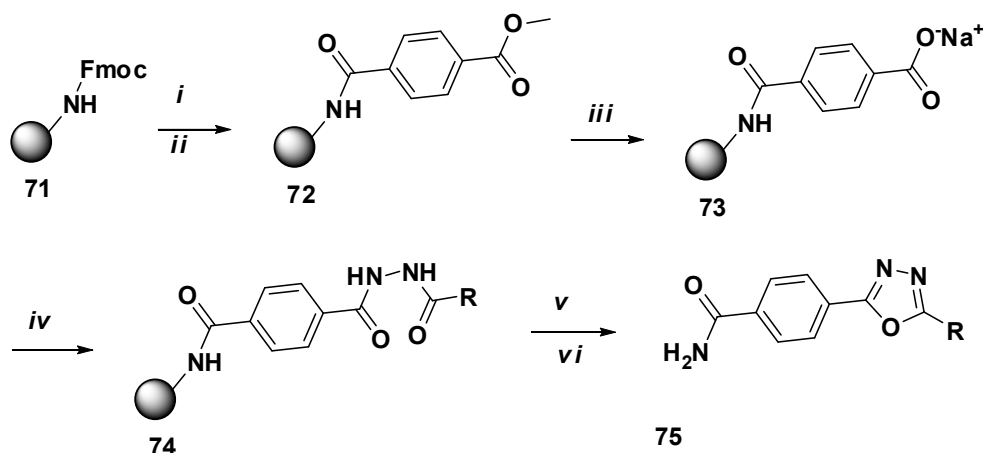


$R = \text{Ph}, i\text{-C}_3\text{H}_7, \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$
i: NaBH_4 , THF/DMF, rt, 10h; $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{COOEt}$, rt, 5h; *ii*: LiOH, THF, H_2O , rt, 24h;
iii: DCC, $R_1\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, dioxane, 50 °C, 15h, then 95 °C, 5 h;
iv: H_2O_2 , THF, 0 °C, 10 min, then rt, 1.5h; *v*: LiBH_4 , THF, rt, 1 h, then MeCHBrCOOH , rt, 6 h;
vi: EDC, $R_2\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NOH}$, DMF, 65 °C, then 115 °C, 5 h; *vii*: H_2O_2 , THF, 0 °C, 30 min, then rt, 20 min.

Схема 22



Также можно использовать в качестве твердого носителя кислотнo чувствительную смолу Ринка [52]. На схеме 23 представлен синтез 1,3,4-оксадиазолов, который включает присоединение монометилтерефталата к смоле Ринка **71** с удалением защиты аминogруппы в присутствии гексафторфосфата бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония (PyBOP) и *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA), что привело к образованию метилового эфира **72**.

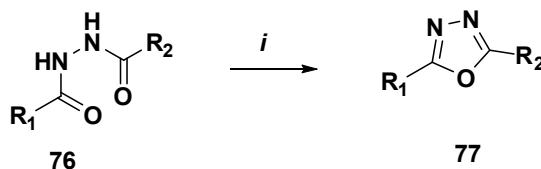


i: 20 % piperidine in DMF; *ii*: monomethyl terephthalate, PyBOP, DIPEA, DMF; *iii*: 2M NaOH, THF;
iv: RCONHNH₂, PyBOP, DIPEA, DMF; *v*: DIC, DMF; 100 °C, 18 h; *vi*: TFA:DCM (1:1).

Схема 23

Затем метиловый эфир **72** подвергался основному гидролизу и образовывал карбоксилатный анион **73**, который вступал в реакцию с соответствующими ацилгидразинами с образованием 1,2-диацилгидразина **74**, нагревание которого в присутствии DIC (*N,N'*-диизопропилкарбодиимид) и ДМФА и последующее отщепление от твердого носителя трифторуксусной кислотой в дихлорметане приводило к получению 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов **75** с хорошим выходом (> 60%, общий выход за шесть стадий) и чистотой (> 71%).

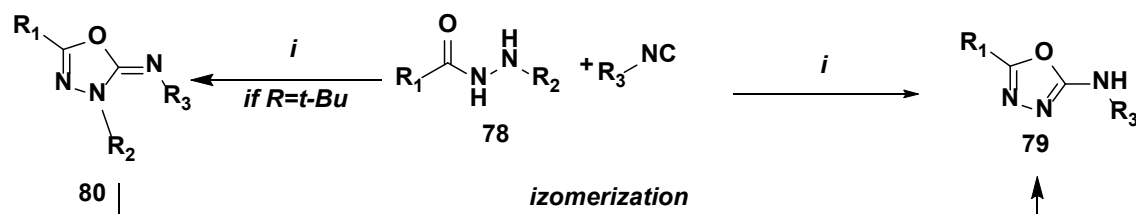
Катализируемая переходными металлами конденсация. Кутюрье и коллеги [53] описали способ получения 1,3,4-оксадиазольного кольца из *N,N'*-ацилгидразинов **76** под действием каталитических количеств палладия (Схема 24). Выход продуктов составил 30-71%.



$R_1 = R_2 = \text{Ph, Me, Et, 4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$
i: 3 % Pd(PPh₃)₄, 0.9 equiv PPh₃, 1.2 equiv (PhCO)₂O, decalin, 175 °C

Схема 24

В статье [54] предложена стратегия трансметаллического катализа палладием реакции между гидразидом и изоцианидами. Выход целевых соединений от удовлетворительных до хороших при использовании бензоилгидразидов с ацетильным фрагментом в качестве уходящей группы.



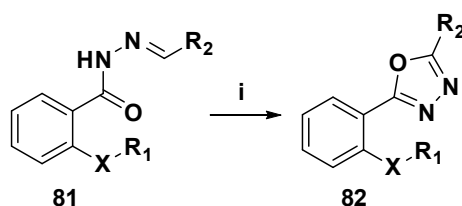
$R_1 = \text{Ar, Het, Alk}; R_2 = \text{H, Ac, } R_3 = t\text{-Bu, cyclohexyl}$

$i: \text{Pd}(\text{OAc})_2, (5\% \text{mol}), \text{toluene}, 80^\circ\text{C}, \text{O}_2$

Схема 25

Переходные металлы (4d- и 5d-элементы) доказали свою эффективность в активации связей $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{-H}$, приводящей к функционализированным соединениям при образовании связей $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{-C}^{\text{sp}^3}$ и $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{-гетероатом}$. Одним из ярких примеров являются реакции на палладиевых катализаторах. Для промышленных целей разработка таких процессов с участием менее дорогих и более распространенных металлов является высоко востребованной. В этом контексте медь получила особый интерес в последнее десятилетие, демонстрируя свою способность к различным типам преобразований [55-57].

Одним из примеров применения медных нанокатализаторов является использование в синтезе замещенных оксадиазолов, которые были получены путем аэробной функционализации имина $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{-H}$ из *N*-ароил-*N*-арилиденгидразинов [58]. Методика синтеза позволяет получать индивидуальные продукты с высоким выходом (75-90%) при умеренных условиях нагрева (80°C) (Схема 26). После трех каталитических прогонов реакции медные катализаторы продемонстрировали ту же морфологию (анализы СЭМ и ТЭМ) и структуру (данные рентгеновской дифракции), что и те, которые наблюдались до использования, но показали небольшое снижение выхода. Данные исследования показали возможность циклического применения более дешевых катализаторов (в сравнении с палладиевыми) для синтеза гетероциклических структур.

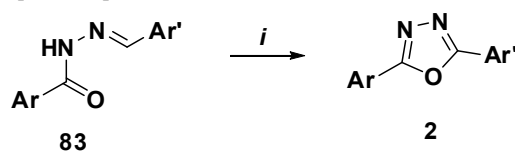


$R_1 = \text{allyl, benzyl}; R_2 = \text{Py, } 2,6\text{-F}_2\text{C}_6\text{H}_3, \text{C}_6\text{F}_5$

$i: \text{CuONPS}; \text{Cs}_2\text{CO}_3; \text{DMSO, air}, 80^\circ\text{C}$

Схема 26

В качестве катализатора можно использовать соли меди (II), реакция характерна для получения диарилпроизводных 1,3,4-оксадиазолов (Схема 27), селективна и дает хороший выход (54-93%) [59, 60]:

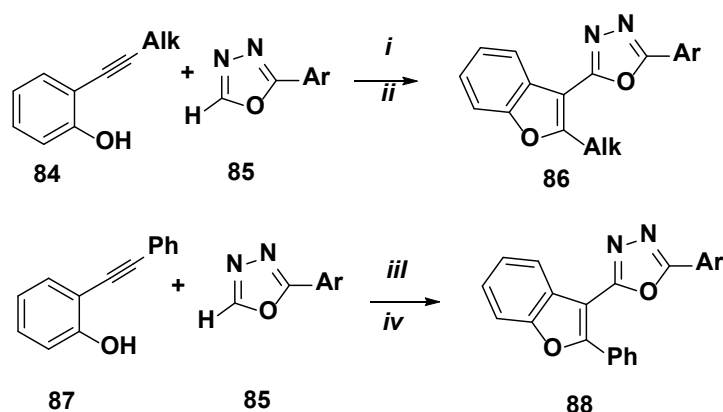


$i: 10\% \text{Cu}(\text{OTf})_2, \text{air}, 1 \text{equiv } \text{Cs}_2\text{CO}_3$

Схема 27



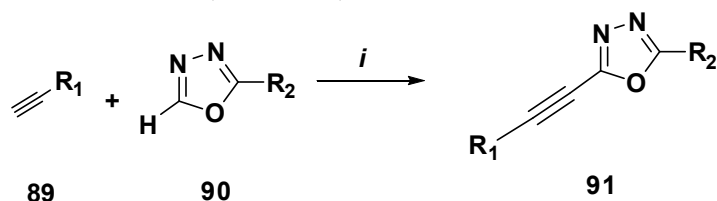
Также можно проводить реакцию получения 2,5-замещенных 1,3,4-оксадиазолов на медных катализаторах. Миура с коллегами [61, 62] сообщили о синтезе биарильных гетероциклов **86**, **88** посредством тандемного процесса оксипирации/окислительного сочетания (Схема 28). Например, 2-алкинилфенолы **84**, **87** реагируют с 1,3,4-оксадиазолами **85** с использованием 1,10-фенантролина, CuF_2 и основания при комнатной температуре, что позволяет получить бигетероарильные продукты с хорошим или умеренным выходом (Схема 28). Было обнаружено, что соотношение 2:1 медь/лиганд имеет решающее значение для эффективности реакции. Для проведения данной реакции необходим кислород, поскольку реакция в атмосфере азота дает плохой выход целевых веществ.



i: 2 equiv CuF_2 , 4equiv 1,10-phenanthroline; *ii*: 3 equiv K_3PO_4 , air, DMF, rt, 4-48 h; *iii*: 20% mol equiv CuF_2 2 equiv 1,10-phenanthroline 2 equiv MnO_2 ; *iv*: 3 equiv K_3PO_4 , air, DMF, rt, 8-12 h

Схема 28

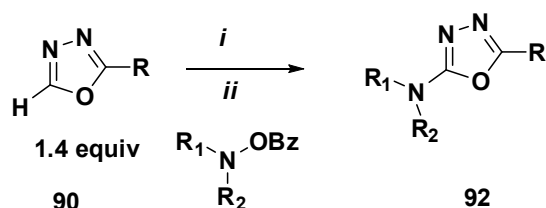
Еще один пример прямого перекрестного сочетания алкинов и азолов при катализе хлоридом меди (II) в атмосфере кислорода представлен в работе [63]. 1,3,4-Оксадиазолы **90** реагируют с терминальными алкинами **89**, что позволяет получить гетеросвязанный продукт **91** с хорошим выходом (Схема 29).



$\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, 4-tolyl, PhCH_2CH_2 , 4- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 =$ 4-tolyl, *t*-Bu, cyclohexenyl
i: 1 equiv CuCl_2 , 2 equiv Na_2CO_3 , 1 atm O_2 , DMAc, 120 °C

Схема 29

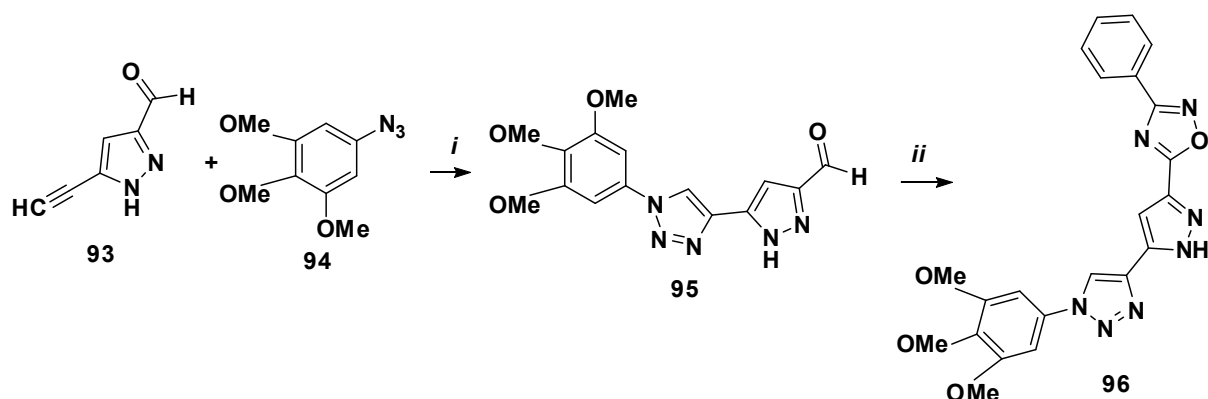
В 2020 году Кнохель и коллеги [64] сообщили, что стратегия синтеза методом цинкования/катализ солями меди может быть применена к 1,3,4-оксадиазолам. 1,3,4-Оксадиазолы **90** могут быть введены в реакцию с цинком с образованием соответствующих дигетероарилцинковых производных, которые далее подвергаются электрофильному аминированию (Схема 30). Этот метод продемонстрировал очень хорошую толерантность к функциональным группам, в частности, со сложными эфирами, галогенидами и NH-амидами.



i: $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (0.75 equiv), THF, rt; *ii*: $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, (15 mol%), THF, rt

Схема 30

Разработан метод получения 1,3,4-оксадиазол/1,2,3-тиазольного гибрида **96** [65]. При взаимодействии 5-этил-1*H*-пиразол-3-карбальдегида **93** с 5-азидо-1,2,3-триметоксибенzenом **94** и иодидом меди (II) в водно-спиртовой среде был получен триазол **95**, который в дальнейшем вступал во взаимодействие с арилнитрилами в среде гидроксиламина, что приводило к образованию целевого продукта **96** (Схема 31).



i: CuI , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 60°C , 6h; *ii*: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$, $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, Et_3N , *t*-BuOH, 80°C , 18 h

Схема 31

Однореакторный синтез. Эйнсворт [66] впервые сообщил об однореакторном синтезе производных 1,3,4-оксадиазолов при взаимодействии гидразидов кислот **97** с ортоформиатами **98**. Недостатком данной реакции является высокий избыток ортоформиата и длительное время проведения. Согласно Эйнсворту, процесс включает конденсацию гидразида кислоты с ортоэфиром с образованием производного 1-алкоксиметилен-2-арилгидразида **99**, которое циклизуется через енольную форму **100** в соответствующее оксадиазольное кольцо **101** (схема 32).

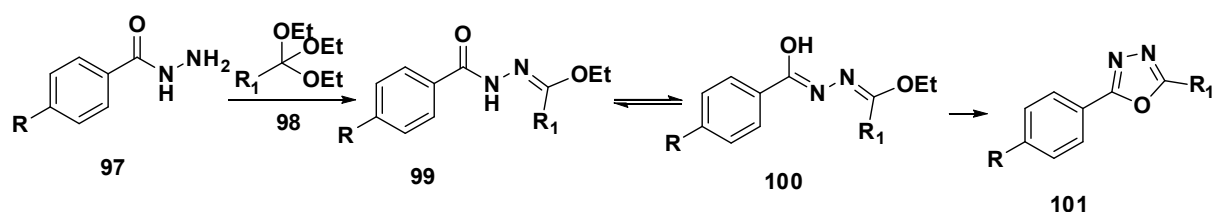
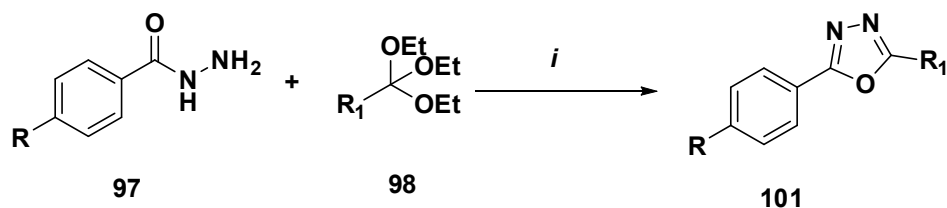


Схема 32

Недавно Полшеттивар с коллегами [67] сообщили об однореакторном синтезе различных производных 1,3,4-оксадиазолов по методике, разработанной Эйнсвортом при микроволновом облучении с использованием полимерных мембранных материалов марки «Нафлон» (Nafion NR50) в качестве катализатора, реакцию проводили без



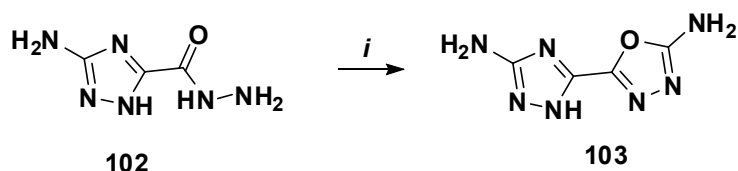
растворителя (Схема 33). Взаимодействие различных замещенных гидразидов бензойных кислот **97** с ортоэфирами **98**, проведенные при 80 °С под микроволновым облучением, дали отличный выход (80-90%) 1,3,4-оксадиазолов **101** всего за 10 мин.



i: Nafion NR50; MW, 80 °C

Схема 33

В работе [68] представлен одностадийный метод синтеза производных 2-(1,2,4-триазол-5-ил)-1,3,4-оксадиазола **103** действием на гидразиды карбоновых кислот **102** бромцианида:



i: BrCN

Схема 34

Применение. Производные 1,3,4-оксадиазолов являются важным классом биоактивных гетероциклов с широким спектром фармацевтической и биологической активности: антибактериальной [69-71], противораковой [72-75], противотуберкулезной [76, 77], а также являются ингибиторами большого спектра ферментов [78, 79]. Известны примеры коммерческих лекарственных препаратов с 1,3,4-оксадиазольным фрагментом: тиодазозин [80] и несипидил [81], которые являются антигипертензивными средствами, и антибиотики, такие как фурамизол [82], содержат ядро оксадиазола. 2-Амино-1,3,4-оксадиазолы продемонстрировали биологическую активность в качестве миорелаксантов и антимитотических средств [83, 84]. Примеры структур и применения 1,3,4-оксадиазолов с фармацевтической активностью представлены ниже.

Научная группа Чавеса [85] синтезировала комплекс золота (I), содержащий 1,3,4-оксадиазол (рис. 2), который показал благоприятную активность против мышинной меланомы.

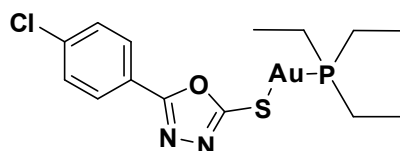


Рис. 2. Действующее вещество против мышинной меланомы

В [86] показан синтез 4-{5-[(пиридин-4-ил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}фенола, который проявляет анальгетическую активность. Показано, что в сравнении с аспирином эффект от препарата, представленного на рис. 3, превосходит известный.

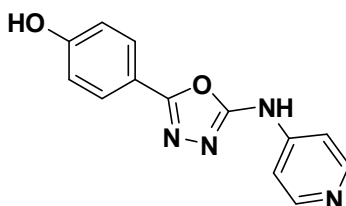


Рис. 3. Структурная формула 4-{5-[(пиридин-4-ил)амино]-1,3,4-оксадиазол-2-ил}фенола

Органические π -сопряженные молекулы с полупроводниковыми и/или люминесцентными свойствами имеют потенциальные применения в качестве излучающих/переносящих заряд слоев в таких устройствах, как органические светодиоды (OLED), органические полевые транзисторы (OFET), органические тонкопленочные транзисторы (OTFT) и фотоэлектрические элементы [87, 88].

В работе [89] авторы исследовали 44 симметричных оксадиазолов с точки зрения переноса заряда, используя методы компьютерного моделирования. Для этого использовали данные о структуре молекул в твердом состоянии, полученные из базы кристаллографических данных (CSD). Было проанализировано два типа молекул: плоские и неплоские, причем среди них выделяли малые и большие молекулы [90].

У малых плоских молекул наблюдаются высокие энергии реорганизации для переноса как дырок, так и электронов. Это связано с равномерным распределением электронной плотности по всей молекуле (делокализация). Из-за плотной упаковки такие молекулы имеют большие значения интеграла переноса заряда, что способствует эффективному переносу заряда.

У больших плоских молекул оксадиазола энергии реорганизации ниже, благодаря лучшей делокализации электронных состояний. Высокая плотность упаковки в твердом состоянии обеспечивает большие интегралы переноса, способствуя балансу в переносе заряда (рис. 4).

Такие методики исследования применяются для разработки новых компонентов OLED-материалов, улучшая их эффективность переноса заряда.

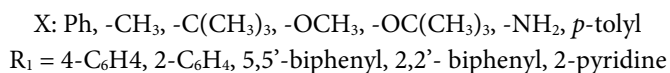
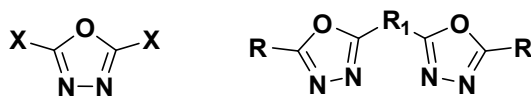
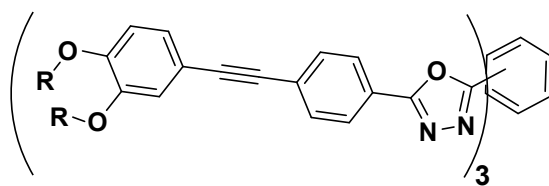


Рис. 4. Некоторые исследуемые структуры

Авторы [91] синтезировали и исследовали две молекулы на основе 1,3,4-оксадиазола — FD16 и FD12 (рис. 5). Они формируют столбчатые мезофазы в широком температурном диапазоне. Соединение FD12 при охлаждении образует прозрачную стекловидную пленку с сохраненным жидкокристаллическим порядком и ярко-синей люминесценцией (квантовый выход 26%), что делает ее перспективной для OLED и дисплеев. Обе молекулы образуют люминесцентные гели в декане с колончатым расположением молекул. Оптические свойства гелей зависят от длины алкильной цепи: гель из FD12 имеет синюю эмиссию, а из FD16 — голубовато-зеленую. Изменение молекулярной структуры влияет на макроскопические свойства, демонстрируя



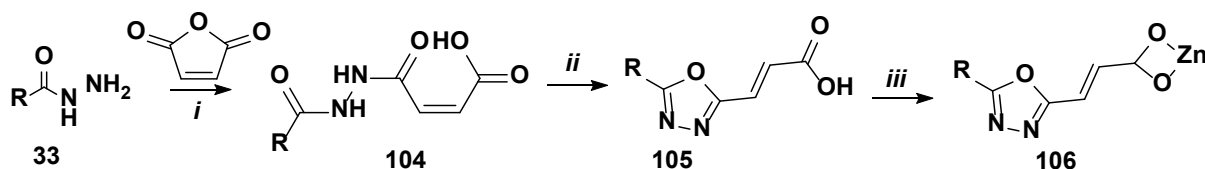
потенциал для точной настройки оптических характеристик в мягких органических материалах.



FD12: $R=C_{12}H_{25}$; FD16: $R=C_{16}H_{33}$

Рис. 5. Структура молекул FD12 и FD16 на основе 1,3,4-оксадиазола

Известно применение производных 1,3,4-оксадиазолов в создании материалов, излучающих глубокий синий цвет [92]. Были получены *o*-гидроксифенилзамещенные 1,3,4-оксадиазолы, которые способны образовывать устойчивые металлоорганические комплексные соединения, применяемые в качестве органических светодиодов. Полученные комплексные соединения были изучены с помощью УФ-спектроскопии. Исследования показали, что полученные соединения излучают в сине-зеленой области с аномально высоким сдвигом Стокса ($6546\text{--}14053\text{ см}^{-1}$).



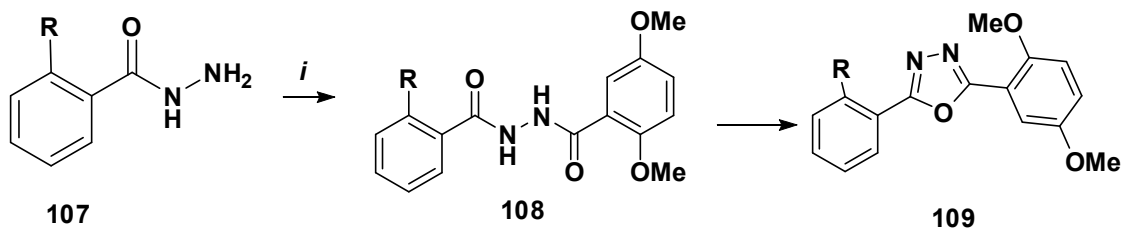
$R = 4\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4; 3,4,5\text{-(MeO)}_3\text{C}_6\text{H}_2$

i: AcOH; *ii*: POCl₃, DMF; *iii*: KOH, Zn(OCOCH₃)₂

Схема 35

Также было изучено влияние свойств растворителя и введенных групп в замещенную молекулу 1,3,4-оксадиазола [93]. Спектры люминесценции в толуоле и ацетонитриле показали пик в длинноволновой области с аномально большим сдвигом Стокса ($10471\text{--}10799\text{ см}^{-1}$), возникающий в результате внутримолекулярного переноса протона в возбужденном состоянии (ESIPT) от фенольной и гидроксильной группы к ближайшему атому азота в гетероцикле. Однако в высокополярном ДМСО спектр имеет пик в коротковолновой области с нормальным сдвигом Стокса, что показывает ингибирующее воздействие высокополярного ДМСО на полученные структуры.

Использование апротонных растворителей позволяет использовать полученные соединения в качестве люминофоров в коротковолновой области.



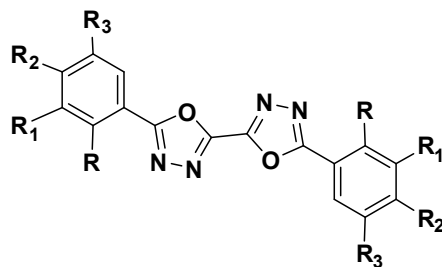
$R = \text{H, OH, OCH}_3$

i: 2, 6 - (MeO)₂C₆H₃COCl, NEt₃

Схема 36



Ученые [94] также изучали влияние метоксигрупп на гетероциклическое ядро. Было рассмотрено несколько структур: как симметрично замещенных, так и нет. Был сделан вывод о том, что введение метоксигруппы в симметричные фенилзамещенные производные би-1,3,4-оксадиазола может эффективно приводить к появлению люминесцентных свойств соединения: появление красных сдвигов. Более того, все монозамещенные соединения демонстрируют более высокие квантовые выходы в различных растворителях, чем полизамещенные соединения. Все экспериментальные данные доказаны теоретическими квантовыми расчетами.



1. $R=R_1=R_2=R_3=H$; 2. $R_1=R_3=OCH_3$, $R=R_2=H$; 3. $R_1=R_2=R_3=OCH_3$, $R=H$

Рис. 6. Метоксизамещенные производные 1,3,4-оксадиазола

Теми же исследователями были рассмотрены структуры, содержащие дополнительное бензольное кольцо [95]. Молекула С показывает увеличение флуоресценции с увеличением полярности растворителя. Также она более способна и устойчива к переносу заряда из-за геометрии молекулы, что подтверждено теоретическим анализом карты электронной плотности и заряда.

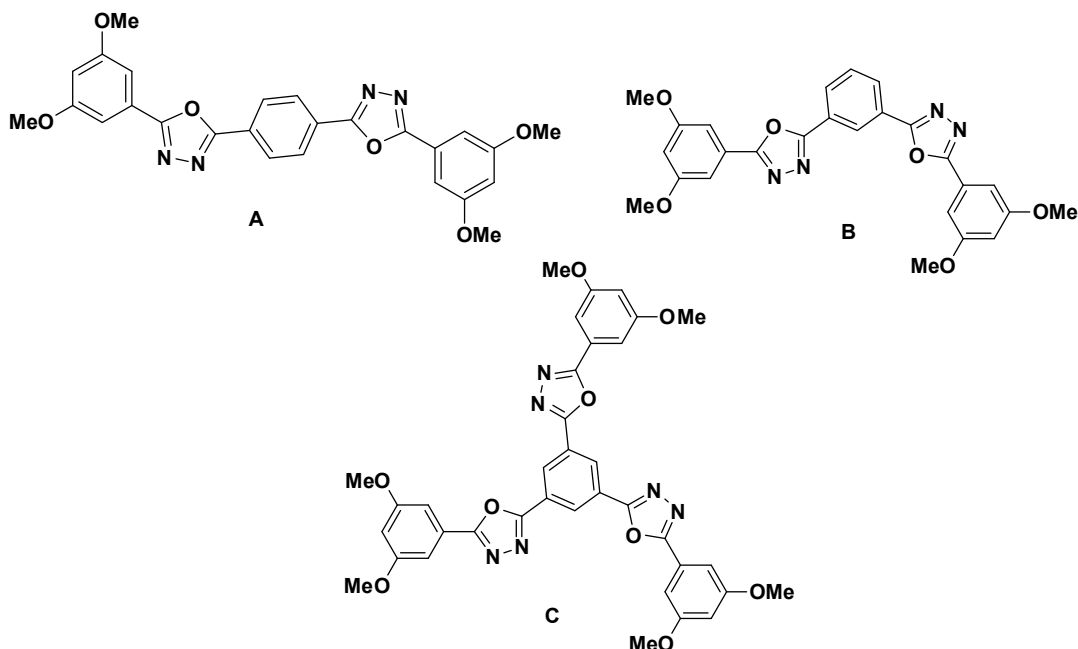


Рис. 7. Метоксифенильные замещенные 1,3,4-оксадиазола

Учеными [96] был синтезирован ряд из пяти донорно-п-акцепторных излучающих материалов, состоящих из акцепторного фрагмента 1,3,4-оксадиазола, который был симметрично или асимметрично замещен дендритными карбазольными донорами



(TTAC и terCBz). Было доказано, что все материалы, содержащие доноры TTAC, демонстрируют TADF с излучением от голубого до зеленого в твердом состоянии.

В источнике [97] описывается разработка нового флуоресцентного хемосенсора на основе оксадиазола: 2-(2-гидроксифенил)-5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол (HMOD). Свойства флуоресценции были изучены у комплексного соединения с цинком (II) в растворе этанол : буфер (pH=7.0) = 9:1. Излучение флуоресценции усилилось при длине волны $\lambda=430$ нм после добавления цинка в раствор. Результаты показали, что HMOD является высокоселективным и чувствительным хемосенсором для определения Zn^{2+} в присутствии ионов других металлов. Этот флуоресцентный зонд может быть использован в качестве потенциального кандидата в различных биологических средах.

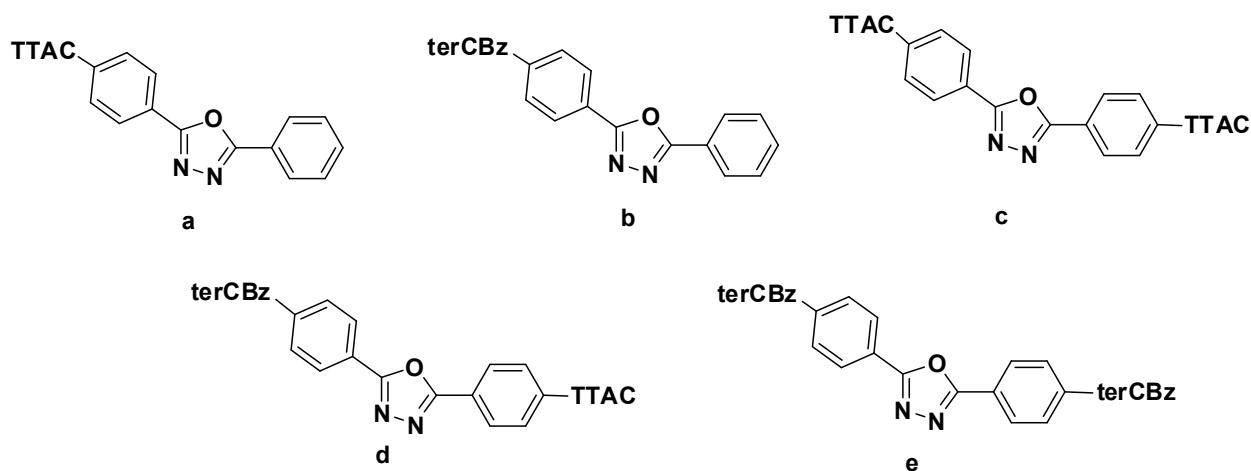


Рис. 8. Донорно-π-акцепторные излучающие материалы, состоящие из акцепторного фрагмента 1,3,4-оксадиазола

Авторами [97] были использованы методы *ab initio* HF и DFT для исследования свойств основного и возбужденного состояний ряда производных хиноидов 1,3,4-оксадиазола. По мере увеличения электронодонорной способности замещенных групп больше отрицательных зарядов переносилось на центрированную оксадиазольную единицу внутримолекулярным путем, в результате чего зазор HOMO–LUMO уменьшается, а пики поглощения и излучения смещаются в красную сторону. Свойства: энергия возбуждения, энергия излучения, смещение растворителя и относительная интенсивность пиков поглощения в различных растворителях были определены расчетами TDDFT, которые были согласованы с экспериментальными результатами.

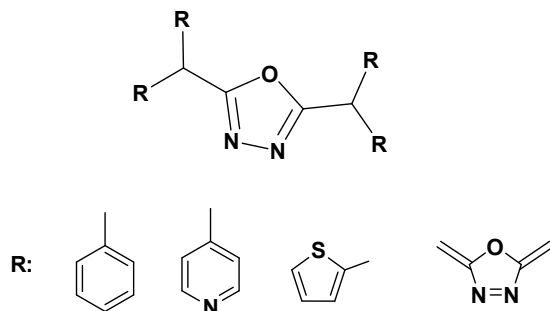


Рис. 9. Молекулярная структура для расчетной модели



В исследовании [98] были рассмотрены молекулы **a** и **b** для применения различных квантовых химических расчетов (рис. 10). Применяли методы DFT и TD-DFT. После выполнения расчетов был сделан вывод о том, что молекула **b** с симметричным строением имеет потенциал для использования его в качестве излучателя глубокого синего цвета.

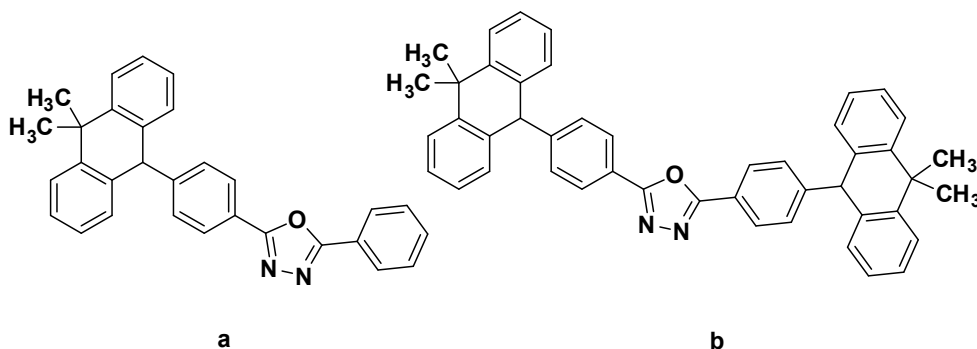


Рис. 10. Молекулы, используемые в исследованиях [100]

В статье [99] описывали синтез и люминесцентные свойства соединения, представленного на (рис. 11). Хемосенсор может взаимодействовать с Zn^{2+} в соотношении 1:1 и демонстрировать высокоселективную и чувствительную флуоресцентную реакцию на Zn^{2+} по сравнению с ионами других металлов в водном растворе ацетонитрила.

Было обнаружено, что процесс повышения флуоресценции в основном обусловлен стабильной электрофильной атакой иона Zn^{2+} на фенольный атом кислорода, обладающий свойствами обогащения электронами и эффективным предотвращением крутильных движений двух арильных фрагментов в 2-гидрокси-фенил-1,3,4-оксадиазольной группе, сопровождающих образование нового комплекса с жесткой плоской структурой и блокированием неизлучающих переходов.

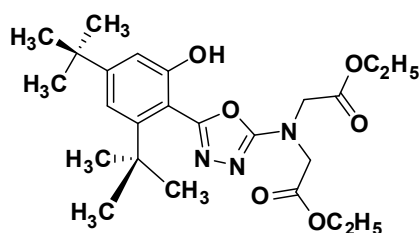


Рис. 11. Хемосенсор

В исследованиях [100] рассматривается влияние тиофеновых звеньев на 1,3,4-оксадиазольное кольцо и его флуоресцентные свойства. Количество тиофеновых звеньев показывает смещение спектров в длинноволновую область.

Исследования показали, что данные соединения (рис. 12) обладают фотолюминесценцией, излучая свет от синего до зелёного в растворе ТГФ с максимумом излучения в диапазоне от 434 до 537 нм. Это свойства они сохраняют и в твердом агрегатном состоянии, как в прототипах OLED-устройств «хозяин-гость», что дает им перспективу в создании новых компонентов.

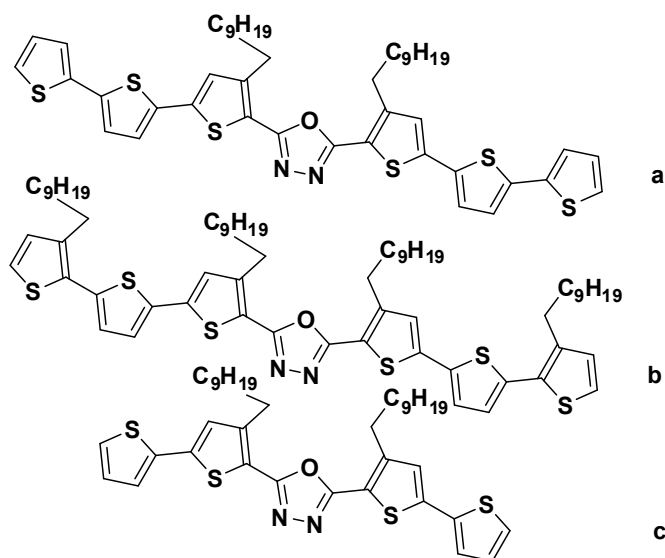


Рис. 12. Тиофензамещенные 1,3,4-оксадиазола

Авторы [101] синтезировали жидкокристаллический дендример, содержащий в своей структуре оксадиазольный гетероцикл. Свойства жидких кристаллов в дендримерах значительно улучшены по сравнению с мезогенными предшественниками. Рентгеновские исследования выявили интересные структурные детали, касающиеся упаковки этих соединений в их мезофазах. На основе результатов экспериментов были предложены некоторые супрамолекулярные модели. В частности, наблюдается взаимодействие между соседними слоями или колоннами, степень которого зависит от длины промежутка и изомера оксадиазола.

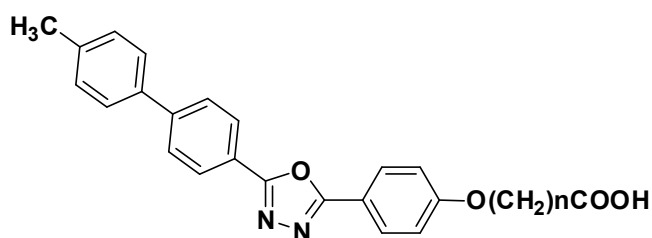


Рис. 13. Жидкокристаллический дендример на основе 1,3,4-оксадиазола

Выводы

Производные 1,3,4-оксадиазолов являются перспективными соединениями для получения лекарственных препаратов. Соединения, имеющие в своей структуре оксадиазольный фрагмент, применяются для лечения артрита, астмы, воспаления кишечника, а также для лечения рака и вирусов. Они обладают широким спектром биологической активности, включая антибактериальное, противосудорожное и анальгетическое действие, кроме того, являются антагонистами гистаминового рецептора H_4 и обладают цитотоксическим действием.

Несмотря на большое разнообразие применяемых в практической медицине лекарственных препаратов, эффективность их действия снижается из-за появления резистентных форм опухолей и микроорганизмов, наличия побочных эффектов. По этой



причине создание новых лекарственных препаратов и активных фармацевтических субстанций остается актуальной задачей для развития химии 1,3,4-оксадиазолов.

Кроме того, 1,3,4-оксадиазолы применяются в производстве красителей и полимеров, фотоизлучающей технике, в качестве исходных соединений для термоустойчивых фотопленок, для ингибирования коррозии, создания хиральных катализаторов и металлоселективных хемодатчиков.

Такое обширное применение производных 1,3,4-оксадиазолов доказывает актуальность разработок в данной области химии и универсальность применения данных соединений.

Список источников

1. Несынов Е. П., Греков А.П. Химия производных 1,3,4-оксадиазола. *Успехи химии*, 1964, 10, 1184-1197.
2. Beal D.M., Bryans J.S., Johnson P.S., Newman J., Pasquinet C., Peakman T.M., Ryckmans T., Wheeler S. Preparation of triazolobenzodiazepine derivatives as Vasopressin V1a antagonists. *Tetrahedron Lett.*, 2011, 52(45), 5913-5917. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.08.011.
3. Tran T.P., Patel N., Samas B., Schwarz J.B. Robust preparation of novel imidazo[5,1-b][1,3,4]oxadiazoles. *Org. Biomol. Chem.*, 2009, 7(24), 5063-5066. DOI: 10.1039/B916188K.
4. El-Ziaty A., Abdalh A., Hamed A., Shiba S., Abdullha A. Synthesis of Novel 2-Propenoyl Amides, Esters, Heterocyclic Compounds and Their Screening as Antifungal and Antibacterial Agents. *Eur. J. Chem.*, 2012, 3(1), 65-70. DOI: 10.5155/eurjchem.3.1.65-70.518.
5. Mutchu B.R., Kotra V., Onteddu S.R., Boddapati S.N.M., Bollikolla H.B. Synthesis, Cytotoxicity and Antimicrobial Evaluation of Some New 2-Aryl,5-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles and 1,3,4-Thiadiazoles. *Chemistry Africa*, 2019, 2, 15-20. DOI: 10.1007/s42250-018-00034-x.
6. Volonterio A., Moisan L., Rebek J. Catalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines via Dynamic Kinetic Resolution. *J. Org. Lett.*, 2007, 9(19), 3733-3736. DOI: 10.1021/ol701487g.
7. Baxendale I.R., Ley S.V., Martinelli M. The Synthesis of Heterocyclic Compounds Using Flow Chemistry. *Tetrahedron*, 2005, 61(22), 5323-5349. DOI: 10.1016/j.tet.2005.03.062.
8. Brown B.J., Clemens I.R., Neesom J.K. Diisopropylcarbodiimide: A novel reagent for the synthesis of 1,3,4-oxadiazoles on solid-phase. *Synlett*, 2000, 131-133. DOI: 10.1002/9780470187975.ch3.
9. Brain C.T., Brunton S.A. A new convenient synthesis of 5-aryl-2-(arylamino)-1,3,4-oxadiazole derivatives. *Synlett*, 2001, 2001(3), 0382-0384. DOI: 10.1055/s-2001-11404.
10. Wang Y., Sauer D.R., Djuric S.W. Novel Approaches to the Synthesis of Benzodiazepine Derivatives. *Tetrahedron Lett.*, 2006, 47(1), 105-108. DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.10.131.
11. Reddy C.H.K., Reddy P.S.N., Ratnam C.V. A Facile Synthesis of 2-Aryl-3,4-dihydro-5H-1,3,4-benzotriazepin-5-ones. *Synthesis*, 1983, 10, 842-844. DOI: 10.1055/s-1983-30538.
12. Sharba A.H.K., Al-Bayati R.H., Aouad M. Synthesis of oxadiazoles, triazoles and triazole derived from Benzo[b]thiophene. *Molecules*, 2005, 10(9), 1161-1168. DOI: 10.3390/10091161.
13. Deepak S., Rakshit A., Ritu V. Microwave-Assisted Synthesis of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives and Evaluation of Their Antibacterial and Antifungal Activity. *Org. Chem. Int.* 2014, 1, 694060. DOI: 10.1155/2014/694060.
14. Kaur H., Kumar S., Vishwakarma P., Sharma M. Synthesis and antipsychotic and anticonvulsant activity of some new substituted oxa/thiadiazolylazetidinyll/thiazolidinonylcarbazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45(7), 2777-2783. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.02.060.
15. Majumdar P., Pati A., Patra M., Kanta R., Behera A.K., Behera R.K. Acid Hydrazides, Potent Reagents for Synthesis of Oxygen-, Nitrogen-, and/or Sulfur-Containing Heterocyclic Rings. *Chem. Rev.*, 2014, 114(5), 2942-2977. DOI: 10.1021/cr300122t.



16. Kucukguzel G.S., Kucukguzel I., Tatar E., Rollas S., Sahin F., Gulluce M., De Clercq E., Kabasakal L. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from diflunisal hydrazide as potential anti-infective and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2007, 42(7), 893-901. DOI: 10.1016/j.ejmech.2006.12.038.
17. Metwally M.A., Bondock S., El-Azap H., Ez-Eldin Kandeel M. Thiosemicarbazides: synthesis and reactions. *J. Sulfur Chem.*, 2011, 32(5), 489-519. DOI: 10.1080/17415993.2011.601869.
18. Asghar S. F., Yasin K. A., Habib-ur-Rehman, Aziz S. Synthesis and cyclisation of 1,4-disubstituted semicarbazides. *Nat. Prod. Res.*, 2010, 24(4), 315-325. DOI: 10.1080/14786410802435935.
19. Azab M.E., Kassab E.A., El-Hashash M.A., Ali R.S. New Heterocyclic Compounds Containing Phosphorus and Sulfur. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 2009, 184(3), 610-625. DOI: 10.1080/10426500802243182.
20. Sun X.W., Liang H.-T., Zhang Z.-Y. Synthesis and antibacterial activity of 4-aryl-1-(1-pchlorophenyl-5-methyl-1,2,3-triazol-4-carbonyl)thiosemicarbazides and their related heterocyclic derivatives. *Indian J. Chem.*, 1999, 38B, 679-683.
21. Li Z., Wang X. Synthesis and Biological Evaluation of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Indian J. Chem.*, 2003, 42B, 941-944.
22. Rostom S.A.F., Shalaby M.A., El-Demellawy M.A. Design and Synthesis of Novel Anticancer Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2003, 38(11-12), 959-974. DOI: 10.1016/j.ejmech.2003.08.003.
23. Vasoya S.L., Patel M.R., Dobarra S.V., Joshi H.S. Microwave-Assisted Synthesis of Thiazole Derivatives. *Indian J. Chem.*, 2005, 44B, 405-409.
24. Kocyigit-Kaymakcoglu B., Oruc-Emre E.E., Unsalan S., Tabanca N., Khan S.I., Wedge D.E., Iscan G., Demirci F., Rollas S. Synthesis and biological activity of hydrazide-hydrazones and their corresponding 3-acetyl-2,5-disubstituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazoles. *Med. Chem. Res.*, 2012, 21, 3499-3508. DOI: 10.1007/s00044-011-9882-z
25. Joshi S.D., Vagdevi H.M., Vaidya V.P., Gadaginamath G.S. Synthesis and Antitubercular Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43(9), 1989-1996. DOI: 10.1016/j.ejmech.2007.11.016.
26. Leung D., Du W., Hardouin C., Cheng H., Hwang I., Cravatt B.F., Boger D.L. Discovery of an exceptionally potent and selective class of fatty acid amide hydrolase inhibitors enlisting proteome-wide selectivity screening: concurrent optimization of enzyme inhibitor potency and selectivity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15(5), 1423-1428. DOI: 10.1016/j.bmcl.2004.12.085.
27. Garfinkle J., Ezzili C., Rayl T.J., Hochstatter D.G., Hwang I., Boger D.L. Optimization of the central heterocycle of alpha-ketoheterocycle inhibitors of fatty acid amide hydrolase. *J. Med. Chem.*, 2008, 51(15), 4392-4403. DOI: 10.1021/jm800136b.
28. Campbell E.L., Zuhl A.M., Liu C.M., Boger D.L. Total synthesis of (+)-fendleridine (aspidobidine) and (+)-1-acetylaspidobidine. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(9), 3009-3012. DOI: 10.1021/ja908819q.
29. Nayak A.S., Baby G., Bhavani P.D., Madhukar G., Niharikha B., Sudha K. Design, microwave assisted synthesis and characterization of oxadiazoles. *World J. Pharm. Res.*, 2023, 12(13), 991-995. DOI: 10.20959/wjpr202313-29065.
30. Wagner E., Al-Kadasi K., Zimecki M., Sawka-Dobrowolska W. Antiproliferative Activity of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 43(11), 2498-2504. DOI: 10.1016/j.ejmech.2008.01.035.
31. Desforges G., Bombrun A., Quattropiani A. Solid-Phase Synthesis of Heterocyclic Libraries. *J. Comb. Chem.*, 2008, 10(5), 671-680. DOI: 10.1021/cc800083h.
32. Hedrick J.L., Twieg R. Design of High-Performance Polymers for Electronic Applications. *Macromolecules*, 1992, 25(7), 2021-2025. DOI: 10.1021/ma00033a028.
33. Badri R., Gorjizadeh M. Synthesis of Phosphorus-Containing Heterocycles. *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, 2010, 185(3), 544-549. DOI: 10.1080/10426500902840887.
34. Brockmeyer F., van Gerven D., Saak W., Martens J. Two sequential multicomponent reactions: synthesis of thiazolidin-4-yl-1,3,4-oxadiazoles under mild conditions. *Synthesis*, 2014, 46(12), 1603-1612. DOI: 10.1055/s-0033-1341043.
35. Bio M.M., Javadi G., Song Z.J. An improved synthesis of N-isocyanoiminotriphenylphosphorane and its use in the preparation of diazoketones. *Synthesis*, 2005, (1), 19-21. DOI: 10.1055/s-2004-834928.



36. Frohlichova Z., Tomascikova J., Imrich I., Kristian P., Danihel I., Bohm S., Sabolova D. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acrididine/acridone moieties. *Heterocycles*, 2009, 77(2), 1019-1035. DOI: 10.3987/COM-08-S(F)80.
37. Pitasse-Santos P., Sueth-Santiago V., Marco E.F. Lima. 1,2,4- and 1,3,4-Oxadiazoles as Scaffolds in the Development of Antiparasitic Agents. *Sociedade Brasileira de Química*, 2018, 29(3), 435-456. DOI: 10.21577/0103-5053.20170208.
38. Ida Angel Priya Samuel Rajan, Saravanakumar Rajendran. DABCO-catalyzed esterification of N-pivaloyl-activated amides. *Org. Biomol. Chem.*, 2024, 22, 5170-5180. DOI: 10.1039/D4OB00752B.
39. Lam K.S., Salmon S.E., Hersh E.M., Hruby V.J., Kazmierski W.M., Knapp R.J. A New Type of Synthetic Peptide Library for Identifying Ligand-Binding Activity. *Nature*, 1991, 354, 82-84.
40. DeWitt S.H., Kiely J.S., Stankovic C.J., Schroeder M.C., Cody D.M.R., Pavia M.R. Diversomers - An Approach to Nonpeptide, Nonoligomeric Chemical Diversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1993, 90, 6909-6913. DOI 10.1073/pnas.90.15.6909.
41. Van Hattum H., Waldmann H. Biology-Oriented Synthesis: Harnessing the Power of Evolution. *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, 136, 11853-11859. DOI: 10.1021/ja505861d.
42. Wilk W., Zimmermann T.J., Kaiser M., Waldmann H. Principles, Implementation, and Application of Biology-Oriented Synthesis (BIOS). *Biol. Chem.*, 2010, 391, 491-497. DOI: 10.1515/BC.2010.013.
43. Cankarova N., Krchnak V. Solid-Phase Synthesis Enabling Chemical Diversity. In *Diversity-Oriented Synthesis: Basics and Applications in Organic Synthesis, Drug Discovery, and Chemical Biology*; Trabocchi, A., Ed.; Wiley: New York, 2013; pp 201-252. DOI: 10.1002/9781118618110.ch7.
44. Hwang J.Y., Choi H.S., Lee D.H., Gong Y.D. Solid-Phase Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Selective, Reagent-Based Cyclization of Acyldithiocarbamate Resins. *J. Comb. Chem.*, 2005, 7, 816-819. DOI: 10.1021/cc0500957.
45. Abdildinova A., Gong Y.D. Current Parallel Solid-Phase Synthesis of Drug-like Oxadiazole and Thiadiazole Derivatives for Combinatorial Chemistry. *ACS Comb. Sci.*, 2018, 20, 309-329. DOI: 10.1021/acscmbosci.8b00044.
46. Yang S.J., Choe J.H., Abdildinova A., Gong Y.D. A Highly Efficient Diversification of 2-Amino/Amido-1,3,4-oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Reagent-Based Cyclization of Thiosemicarbazide Intermediate on Solid-Phase. *ACS Comb. Sci.*, 2015, 17, 732-741. DOI: 10.1021/acscmbosci.5b00140.
47. Yang S.J., Choe J.H., Gong Y.D. Solid-Phase Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives via Desulfurative Cyclization of Thiosemicarbazide Intermediate Resin. *ACS Comb. Sci.*, 2016, 18, 499-506. DOI: 10.1021/acscmbosci.6b00071.
48. Ha J.E., Yang S.J., Gong Y.D. Construction of 1,3,4-Oxadiazole and 1,3,4-Thiadiazole Library with a High Level of Skeletal Diversity Based on Branching Diversity-Oriented Synthesis on Solid-Phase Supports. *ACS Comb. Sci.*, 2018, 20, 82-97. DOI: 10.1021/acscmbosci.7b00174.
49. Kwon H.J., Kim Y.J., Han S.Y., Gong Y.D. Design and Solid-Phase Parallel Synthesis of 2,4,5-Trisubstituted Thiazole Derivatives via Cyclization Reaction with a Carbamimidothioate Linker. *ACS Comb. Sci.*, 2019, 21, 482-488. DOI: 10.1021/acscmbosci.9b00039.
50. Fu G.Y., Sheng S.R., Liu X.L., Cai M.Z., Huang X. Solid-Phase Organic Synthesis of Vinyl-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles Using Polymer-Bound α -Selenopropionic Acid. *Synth. Commun.*, 2008, 38, 4240-4249. DOI: 10.1080/00397910802324518.
51. Wang Y.G., Xu W.M., Huang X. Selenium-Based Safety-Catch Linker: Solid-Phase Synthesis of Vinyl-Substituted Oxadiazoles and Triazoles. *J. Comb. Chem.*, 2007, 9, 513-519. DOI: 10.1021/cc0700187.
52. Brown B.J., Clemens I.R., Neesom J.K. Diisopropylcarbodiimide: A Novel Reagent for the Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles on Solid-Phase. *Synlett*, 2000, 1, 131-133. DOI: 10.1002/9780470187975.ch3.
53. Lutun S., Hasiak B., Couturier D. Efficient Synthesis of 1,3,4-Oxadiazoles under Mild Conditions. *Synth. Commun.*, 1999, 29(1), 111-116. DOI: 10.1080/00397919908085741.
54. Fang T., Tan Q.T., Ding Z.W., Liu B.X., Xu B. Pd-Catalyzed Oxidative Annulation of Hydrazides with Isocyanides: Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles. *Org. Lett.*, 2014, 16, 2342-2345. DOI: 10.1021/ol5006449.
55. Liu T., Fu H. Copper-Catalyzed Synthesis of N-Heterocyclic Compounds. *Synthesis*, 2012, 44, 2805-2824. DOI: 10.1055/s-0032-1316763; Art ID: SS-2012-E0420-R.



56. **Giri R., Thapa S.** Copper-Catalyzed Cross-Couplings of Organometallic Reagents with and without Assistance from PN Ligands. *Synlett*, 2015, 11, 709–715. DOI: 10.1055/s-0034-1380121.
57. **Daugulis O., Do H.-Q., Shabashov D.** Palladium- and Copper-Catalyzed Arylation of Carbon-Hydrogen Bonds. *Acc. Chem. Res.*, 2009, 42, 1074–1086. DOI: 10.1021/ar9000058.
58. **Murty M.S.R., Penthala R., Buddana S.K., Prakasham R.S., Das P., Polepalli S., Jain N., Bojja S.** *Med. Chem. Res.*, 2014, 23, 4579–4594. DOI: 10.1007/S00044-014-1025-X.
59. **Guin S., Ghosh T., Rout S.K., Banerjee A., Patel B.K.** Cu(II) Catalyzed Imine C-H Functionalization Leading to Synthesis of 2,5-Substituted 1,3,4-Oxadiazoles. *Org. Lett.*, 2011, 13(22), 5976–5979. DOI: 10.1021/ol202409r.
60. **Hachiya H., Hirano K., Satoh T., Miura M.** Nickel-Catalyzed Direct CH Arylation and Alkenylation of Heteroarenes with Organosilicon Reagents. *Angew. Chem.*, 49(12), 2202–2205 DOI: 10.1002/anie.200906996.
61. **Zhang C., Jiao N.** Pd-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Unprotected Indoles Activated by Bronsted Acids. *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, 132(26), 8909–8911. DOI: 10.1021/ja103668q.
62. **Hachiya H., Hirano K., Satoh T., Miura M.** Copper-Mediated Annulative Direct Coupling of o-Alkynylphenols with Oxadiazoles: A Dehydrogenative Cascade Construction of Biheteroaryls. *Org. Lett.*, 2011, 13(12), 3076–3079. DOI: 10.1021/ol200975j
63. **Bouarfa S., Graßl S., Ivanova M., Langlais T., Bentabed-Ababsa G., Lassagne F., Erb W., Roisnel T., Dorcet V., Knochel P., Mongin F.** Copper- and Cobalt-Catalyzed Syntheses of Thiophene-Based Tertiary Amines. *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, 2019(20), 3244–3258. DOI: 10.1002/ejoc.201900276
64. **Schwärzer K., Tüllmann C.P., Graßl S., Górski B., Brocklehurst C.E., Knochel P.** Functionalization of 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles via Selective Zincation or Magnesiumation Using 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl Bases. *Org. Lett.*, 2020, 22, 1899–1902. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00238.
65. **Kushwaha D., Tiwari V.K.** Click Inspired Synthesis of 1,2,3-Triazole-linked 1,3,4-Oxadiazole Glycoconjugates. *J. Heterocycl. Chem.*, 2017, 54(4), 2454–2462. DOI: 10.1002/slct.201700347.
66. **Ainsworth C.** The Chemistry of Isocyanates. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 77(5), 1148–1150. DOI: 10.1021/ja01610a019.
67. **Polshettiwar V., Varma R.S.** Greener and expeditious synthesis of bioactive heterocycles using microwave irradiation. *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 879–883. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.11.165.
68. **Dong Z., Wu Z., Zhang Q., Xu Y., Lu G.P.** 2-(1,2,4-Triazole-5-Yl)-1,3,4-Oxadiazole as a Novel Building Block for Energetic Materials. *Front. Chem.*, 2022, 10, 1–11. DOI: 10.3389/fchem.2022.996812.
69. **Frederico Rozada A.M., Maçon C., Santos J.L.A., Ferreira R.M., da Motta Dacome M.L.F., Mendes R.P., Vicente Seixas F.A., Caleffi K., Basso E.A., de Freitas Gauze Bandoch G.** Synthesis and antimicrobial evaluation of hybrids methoxynaphthalene-N-acylhydrazones/1,3,4-oxadiazoles. *Future Med. Chem.*, 2025, 17(8), 885–898. DOI: 10.1080/17568919.2025.2491292.
70. **Andriato P.M., Baldin V.P., de Almeida A.L., Sampiron E.G., de Vasconcelos S.S.N., Caleffi-Fercioli K.R., Scodro R.B.L., Meneguello J.E., Maigret B., Kioshima É.S., Cardoso R.F.** 1,3,4-oxadiazoles with effective anti-mycobacterial activity. *Lett. Appl. Microbiol.*, 2025, 78(3), ova029. DOI: 10.1093/lambio/ova029.
71. **Giray B., Kaya N., Fiabane M., Buyuk A.S., Küçük H.B., Sardas S., Mori M.** Biological Evaluation and Computational Modelling Studies on N-acyl Hydrazone and 2,5-Substituted 1,3,4-Oxadiazole Derivatives as Non-toxic Antimicrobial Agents. *Curr. Pharm. Des.*, 2025, Feb 6. DOI: 10.2174/0113816128361524250131110036.
72. **Wang G., Tan Y., Zou H., Sui X., Wang Z., Satz A.L., Kuai L., Su W., Zhang Q.** DNA-Compatible Cyclization Reaction to Access 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles. *Org. Lett.*, 2024, 26(7), 1353–1357. DOI: 10.1021/acs.orglett.3c04240.
73. **Le H.T., Do K.M., Nguyen Q.P., Doan C.N.M., Nguyen N.A., Phan T.T., Tran X.T.C., Ha Q.T.K., Tran Q., Morita H., Bui H.T.B.** Syntheses and Cytotoxicities of Quinazolinone-Based Conjugates. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 2024, 72(1), 61–67. DOI: 10.1248/cpb.c23-00674.
74. **Kumar G., Kumar R., Mazumder A., Salahuddin, Kumar U.** 1,3,4-Oxadiazoles as Anticancer Agents: A Review. *Recent Pat. Anticancer Drug Discov.*, 2024, 19(3), 257–267. DOI: 10.2174/1574892818666230727102928.
75. **Ilovaisky A.I., Scherbakov A.M., Miciurov D., Chernoburova E.I., Merkulova V.M., Bogdanov F.B., Salnikova D.I., Sorokin D.V., Krasil'nikov M.A., Bozhenko E.I., Zavarzin I.V., Terent'ev A.O.** Secosteroid



- 1,3,4-oxadiazole hybrids: Synthesis and evaluation of their activity against hormone-dependent breast cancer cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2025, 251, 106745. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2025.106745.
76. Kayukova L., Bismilda V., Turgenbayev K., Uzakova A., Baitursynova G., Jussipbekov U., Mukanova M., Chingissova L., Dyussembayeva G., Borsynbayeva A., Yerlanuly A., Auyezov A. β -Aminopropioamidoximes derivatives as potential antitubercular agents against anthroponozoonotic infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. *Vet. World*, 2025, 18(3), 731–745. DOI: 10.14202/vetworld.2025.731-745.
77. Volynets G.P., Gudzera O.I., Usenko M.O., Gorbatiuk O.B., Bdzhola V.G., Kotey I.M., Balanda A.O., Prykhod'ko A.O., Lukashov S.S., Chuk O.A., Skydanovych O.I., Yaremchuk G.D., Yarmoluk S.M., Tukalo M.A. Probing the Molecular Basis of Aminoacyl-Adenylate Affinity with *Mycobacterium tuberculosis* Leucyl-tRNA Synthetase Employing Molecular Dynamics, Umbrella Sampling Simulations and Site-Directed Mutagenesis. *J. Mol. Recognit.*, 2025, 38(2), e3110. DOI: 10.1002/jmr.3110.
78. Babaei D., Saeedian Moghadam E., Navidpour L., Amini M. The Most Up-to-Date Advancements in the Design and Development of Urease Inhibitors (January 2020-March 2024). *J. Agric. Food Chem.*, 2025, 73(7), 3795–3815. DOI: 10.1021/acs.jafc.4c07972.
79. Erdogan A., Ozhan Y., Sipahi H., Gurdal E.E., Sippl W., Koksall M. iNOS/PGE2 inhibitors as a novel template for analgesic/anti-inflammatory activity: Design, synthesis, in vitro biological activity and docking studies. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 2024, 357(12), e2400238. DOI: 10.1002/ardp.202400238.
80. Vardan S., Smulyan H., Mookherjee S., Eich R. Pharmacological Properties of New Vasodilators. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983, 34(3), 290–6. DOI: 10.1038/clpt.1983.170.
81. Schlecker R., Thieme P.C. The synthesis of antihypertensive 3-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenoxypropanolamines. *Tetrahedron*, 1988, 44, 3289–3294. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)85962-7.
82. Ogata M., Atobe H., Hushida H., Yamamoto K. New Antibiotics from *Streptomyces* Species. *J. Antibiot.*, 1971, 24, 443–451. DOI: 10.7164/antibiotics.24.443.
83. Liu F., Luo X.Q., Song B.A., Bhadury P.S., Yang S., Jin L.H., Xue W., Hu D.Y. Synthesis and antifungal activity of novel sulfoxide derivatives containing trimethoxyphenyl substituted 1,3,4-thiadiazole and 1,3,4-oxadiazole moiety. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, 16(7), 3632–3640. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.02.006
84. Ajani O.O., Iyaye K.T. Recent advances on oxadiazole motifs: Synthesis, reactions and biological activities. *Mediterr. J. Chem.*, 2020, 10(5), 418–452. DOI: 10.13171/mjc105020051212000oa.
85. Chaves J.D.S., Tunes L.G., Franco C.H., Francisco T.M., Corrêa C.C., Murta S.M.F. Novel gold(I) complexes with 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-thione and phosphine as potential anticancer and antileishmanial agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2017, 127, 727–739. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.10.052.
86. Biju C.R., Ilango K., Prathap M., Rekha K. Design and Microwave-assisted Synthesis of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives for Analgesic and Antiinflammatory Activity. *J. Young Pharm.*, 2012, 4, 33–37. DOI: 10.4103/0975-1483.93576.
87. Lin Y., Li Y., Zhan X. Small Molecule Semiconductors for High-Efficiency Organic Photovoltaics. *Chem. Soc. Rev.*, 2012, 41, 4245–4272. DOI: 10.1039/c2cs15313k.
88. O'Neill M., Kelly S.M. Ordered Materials for Organic Electronics and Photonics. *Adv. Mater.*, 2011, 23, 566–584. DOI: 10.1002/adma.201002884.
89. Priyanka B., Anusha V., Bhanuprakash K. Toward Designing Efficient Multifunctional Bipolar Molecules: DFT Study of Hole and Electron Mobilities of 1,3,4-Oxadiazole Derivatives. *J. Phys. Chem. C*, 2015, 119(22), 12251–12261. DOI: 10.1021/acs.jpcc.5b04504.
90. Prabhu D.D., Kumar N.S.S., Sivadas A.P., Varghese S., Das S. Trigonal 1,3,4-Oxadiazole-Based Blue Emitting Liquid Crystals and Gels. *J. Phys. Chem. C*, 2012, 116(43), 13070–13080. DOI: 10.1021/jp305349h.
91. Mikhailov I.E., Popov L.D., Tkachev V.V. Synthesis and crystal structure of novel fluorescent 1,3,4-oxadiazole-containing carboxylate ligands. *J. Mol. Struct.*, 2018, 1157, 374–380. DOI: 10.1016/j.molstruc.2017.12.043.
92. Михайлов И.Е., Артюшкина Ю.М., Душенко Г.А., Михайлова О.И., Ревинский Ю.В., Минкин В.И. Спектрально-люминесцентные свойства 2-арил-5-(2,6-диметоксифенил)-1H-1,3,4-оксадиазолов. *ЖОХ*, 2018, 88(2), 342–345. DOI: 10.1134/S107036321802024X.
93. Chen F., Zhang W., Tian T., Bai B., Wang H. Substituent Effects on Intramolecular Charge Transfer of Symmetric Methoxy-Substituted Bi-1,3,4-oxadiazole Derivatives. *J. Phys. Chem. C*, 2017, 121, 8399–8407. DOI: 10.1021/acs.jpcc.7b08845.



94. **Chen F., Zhang W., Tian T., Bai B.** The effect of molecular structure on intramolecular charge-transfer in 1,3,4-oxadiazole derivatives. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, 2019, 377, 309–317. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2019.04.011.
95. **Mayder D.M., Tonge C.M., Hudson Z.M.** Thermally Activated Delayed Fluorescence in 1,3,4-Oxadiazoles with π -Extended Donors. *J. Org. Chem.*, 2020, 85(17), 11094–11103. DOI: 10.1021/acs.joc.0c00908.
96. **Lin L., Wang D., Chen S.-H., Wang D.-J.** A highly sensitive fluorescent chemosensor for selective detection of zinc (II) ion based on the oxadiazole derivative. *Spectrochim. ActaPart A*, 2016, 4, 856–889. DOI: 10.1016/j.saa.2016.11.053.
97. **Liang Y., Zhang R., Jiang F.** Theoretical study on the structures and electronic spectra of novel quinoid 1,3,4-oxadiazole derivatives. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM*, 2008, 848(1-3), 1–8. DOI: 10.1016/J.THEOCHEM.2007.09.011.
98. **Kwon D.Y., Lee G.H., Kim Y.S.** Study of an Oxadiazole Derivative for a Blue Thermally Activated Delayed Fluorescence Emitter. *J. Nanosci. Nanotechnol.*, 2015, 15, 7828–7831. DOI: 10.1166/jnn.2015.11192.
99. **Zhou J.-A., Tang X.-L., Cheng J., Ju Z.-H.** An 1,3,4-oxadiazole-based OFF–ON fluorescent chemosensor for Zn^{2+} in aqueous solution and imaging application in living cells. *Dalton Trans.*, 2012, 41, 10626–10632. DOI: 10.1039/c2dt30852e.
100. **Kurowska A., Zassowski P., Kostyuchenko A., ZheleznovaYu.** Effect of donor to acceptor ratio on electrochemical and spectroscopic properties of oligoalkylthiophene 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, 19, 30261–30276. DOI: 10.1039/C7CP05155G.
101. **Hernandez-Ainsa S., Barbera J., Marcos M., Serrano J.L.** Liquid Crystalline Ionic Dendrimers Containing Luminescent Oxadiazole Moieties. *Macromolecules*, 2012, 45, 1006–1015. DOI: 10.1021/ma202051c.

Поступила в редакцию 12.05.2025

Одобрена после рецензирования 26.05.2025

Принята к опубликованию 11.06.2025