

УДК 547.793:547.39.054.4

*Н.В. Сімура, О.І. Майборода, І.В. Попова***СИНТЕЗ *N*-АЛКІЛ-*N*-[5-ФУРИЛ/ТІЄНІЛ-1,3,4-ОКСАДІАЗОЛІЛ]-2-ПЕНТЕНАМІДІВ****Національний університет харчових технологій, м. Київ, Україна**

1,3,4-Оксадіазоли – п'ятичленні гетероциклічні молекули, що зарекомендували себе як біологічно активні речовини з широким спектром активності. Вони знайшли застосування як лікарські засоби, інсектициди, флуоресцентні матеріали тощо. В той же час, актуальним є дизайн сполук, що поряд з оксадіазольним циклом містять інші групи, що можуть впливати на біологічні властивості молекули, зокрема амідні угруповання, які відомі високою пестицидною активністю. В даній роботі нами розроблений зручний препаративний метод синтезу 2-фурил/тієніл-5-хлорметил-1,3,4-оксадіазолів, який дозволяє одержувати значні кількості цільових речовин з високими виходами, та показана можливість їх подальшої функціоналізації за рахунок активного хлорметильного угруповання. Шляхом взаємодії вихідних 2-фурил/тієніл-5-хлорметил-1,3,4-оксадіазолів з первинними амінами та подальшого їх ацилування хлорангідридом 4-хлор-2-пентенової кислоти було синтезовано низку нових *N*-алкіл-*N*-[5-фурил/тієніл-1,3,4-оксадіазоліл]-2-пентенамідів, що поряд з оксадіазольним циклом містять ненасичений амідний фрагмент. Ідентифікацію отриманих продуктів виконували за допомогою спектроскопії <sup>1</sup>H ЯМР, а їх склад підтверджений даними елементного аналізу. Результати даних досліджень можуть бути використані в синтетичній практиці, а синтезовані сполуки – для подальшого вивчення біологічної активності, зокрема інсектицидної.

**Ключові слова:** синтез, циклізація, 1,3,4-оксадіазол, 4-хлор-2-пентенова кислота, алкенамід.

**DOI:** 10.32434/0321-4095-2020-130-3-183-188

**Вступ**

П'ятичленне кільце 1,3,4-оксадіазолу є важливим білдинг-блоком при створенні фармацевтичних засобів, його можна розглядати як біоізостеру карбонових кислот, амідів та естерів [1]. Сполуки, що містять цей гетероциклічний фрагмент, мають широкий спектр біологічної активності, зокрема антибактеріальної, противірусної, протизапальної, анагетичної, протипухлинної тощо [2,3]. У сучасній медичній практиці вже застосовуються препарати Ралтегравир® та Зиботентан®, створені на основі похідних 1,3,4-оксадіазолу. Крім застосування у медичній хімії, сполуки знаходять використання й у сільському господарстві для захисту сільськогосподарських культур від шкідників в якості інсектицидів, фунгіцидів, тощо [4,5]. 1,3,4-Оксадіазоли інтенсивно вивчаються завдяки своїм цікавим електронним властивостям, що робить їх потенційно корисними для матеріалознавства

[6]. Останнім часом кількість робіт, присвячених синтезу та дослідженню похідних з 1,3,4-оксадіазольним кільцем, значно збільшилась, цій темі присвячені оглядові статті [7,8]. Це є свідченням того, що пошук нових синтетичних підходів до похідних 1,3,4-оксадіазолу та вивчення їх властивостей є важливим завданням для синтетичної органічної хімії.

**Експериментальна частина**

Метиліві естери карбонових кислот були одержані взаємодією їх хлорангідридів з абсолютним метанолом і використовувались без додаткового очищення. 4-Хлор-2-пентенова кислота була синтезована нами за методикою [5], її характеристики співпадали з літературними даними. Хлорангідрид 4-хлор-2-пентенової кислоти VI був синтезований з відповідної кислоти та оксалілхлориду за стандартною методикою та використовувався без додаткового очищення. Спектри <sup>1</sup>H ЯМР речовин в розчині ДМСО-*d*<sub>6</sub>

або  $\text{CDCl}_3$ , зареєстровані на приладі «Varian VXR-300», робоча частота – 300 МГц, внутрішній стандарт – ТМС. Хід реакцій контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. Для колонкової хроматографії застосовували силікагель Silica gel 60 Merck.

*Методика синтезу N'-(2-хлорацетил)-2-фурил/тієнілгідрозидів IV a, b*

До розчину 0,5 моль метилового естеру відповідної карбонової кислоти в 100 мл метанолу додавали 0,7 моль 40%-вого водного розчину гідрозин-гідрату та кип'ятили протягом 2 год. Після охолодження суміші осад гідрозидів IIa,b відфільтровували, промивали водою та висушували, застосовували без додаткового очищення (виходи кількісні).

Ацилування IIa,b хлорацетилхлоридом здійснювали за методом Шоттена-Баумана у водному розчині, в якості акцептора хлороводню використовували натрій карбонат. До 0,5 моль гідрозиду карбонової кислоти IIa,b у 500 мл холодної води (5–10°C) додавали 0,6 моль натрій карбонату та при інтенсивному перемішуванні невеликими порціями 0,6 моль хлорацетилхлориду. Реакційну колбу охолоджували, щоб температура не підіймалась вище 15°C. Після закінчення реакції осад (речовини IIIa,b) відфільтровували, промивали водою та висушували. Контроль чистоти продуктів реакції проводили за допомогою ТШХ, в подальшому їх застосовували без додаткового очищення. Виходи склали 75–82%.

*Методика синтезу 5-(2-фурил/тієніл)-2-хлорметил-1,3,4-оксадіазолів IVa,b*

До 0,4 моль сполук IIIa,b, додавали 350 мл  $\text{POCl}_3$  та нагрівали до кипіння при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Нагрівання продовжували протягом 1–1,5 год (до припинення виділення хлороводню плюс 15 хв), після чого хлороксид фосфору відганяли у вакуумі водоструменевого насоса. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім невеликими порціями виливали на 1 кг льоду при постійному перемішуванні та розтиранні грудок, що утворювались. Осад, що утворювався, відфільтровували та промивали холодною водою до нейтральної реакції та висушували у вакуум-ексикаторі над  $\text{P}_2\text{O}_5$ . Цільові оксадіазоли IVa,b – кристалічні речовини світло коричневого кольору. Характеристики продуктів та їх спектральні дані наведено в табл. 1.

*Методика синтезу алкіл-[(5-(2-фурил/тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]амінів Va-f*

До 0,01 моль 5-(2-фурил/тієніл)-2-хлорме-

тил-1,3,4-оксадіазолу IVa,b додавали при охолодженні однією порцією 0,025 моль аміну, перемішували та залишали при кімнатній температурі на 16–20 год. Контроль за реакцією здійснювали методом ТШХ (елюент метиленхлорид). Продукт з суміші екстрагували діетиловим етером, а потім очищували за допомогою колонкової хроматографії (елюент: метиленхлорид, метанол – 95/5, відповідно). Одержані речовини – в'язкі олії, їх характеристики наведено в табл. 2.

*Методика синтезу N-алкіл-N-[(5-(2-фурил/тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]-4-хлоро-2-пентенамідів VIIa-f*

До розчину 1 ммоль аміну Va-f та 1,05 ммоль етилдїзопропіламіну в 5 мл сухого метиленхлориду додавали краплями 1,03 ммоль хлорангідриду кислоти VI в 2 мл сухого метиленхлориду при перемішуванні магнітною мішалкою та охолодженні до 10–15°C, після чого температуру доводили до кімнатної та витримували протягом години. Осад, що утворювався, відфільтровували, розчинник видаляли у вакуумі водоструменевого насоса. N-алкіл-N-[(5-(2-фурил/тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]-4-хлоро-2-пентенаміди VIIa-f – в'язкі олії, які очищували за допомогою флеш хроматографії (елюент: метиленхлорид, метанол – 95/5 відповідно). Характеристики та спектральні синтезованих сполук дані наведено в табл. 2.

#### *Результати та обговорення*

Дана робота є продовженням наших досліджень, присвячених хімії дизамішених 1,3,4-оксадіазолів [9]. Виконаний нами аналіз досліджень в даній галузі показав актуальність пошуку зручних підходів до синтезу нових функціоналізованих похідних 1,3,4-оксадіазолів, що містять реакційноздатне хлорметильне угруповання та гетероциклічний фрагмент.

Ключовими сполуками є 5-(2-фурил/тієніл)-2-хлорметил-1,3,4-оксадіазоли IVa,b, які були нами синтезовані з метилових естерів фуран- та тіофенкарбонових кислот за схемою 1. Нами показано, що циклізація ацилгідрозидів фуран- та тіофенкарбонових кислот в умовах кип'ятіння з хлороксидом фосфору приводить з високими виходами до відповідних 2,5-дизамішених 1,3,4-оксадіазолів, що містять реакційноздатне хлорметильне угруповання та два різних гетероциклічних фрагмента. Перевагами застосованого методу є високі виходи цільових 1,3,4-оксадіазолів та відсутність необхідності очищення проміжних сполук.

Оскільки модифікація хімічної структури

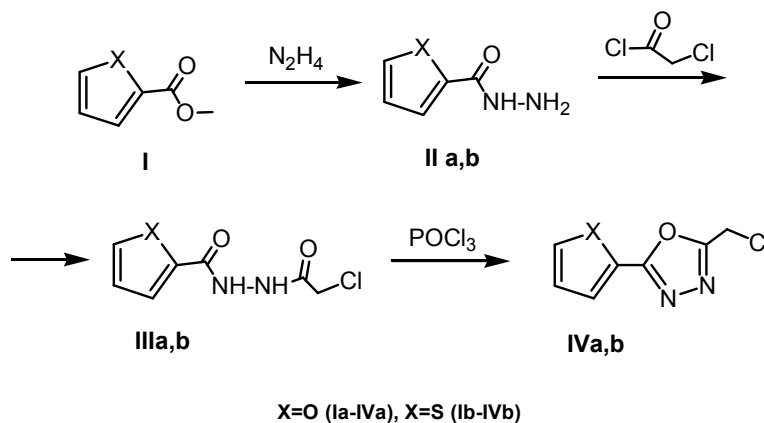


Схема 1

Таблиця 1

## Характеристики 2-фурил(тієніл)-5-хлорметил-1,3,4-оксадіазолів IVa,b

№	Брутто-формула	Температура плавлення, °C	Дані <sup>1</sup> H ЯМР спектроскопії, м.ч.	Дані елементного аналізу, %		Вихід*, %
				Знайдено	Розрахунок	
IVa	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	80–82	4,78 с., 2H (CH <sub>2</sub> Cl); 6,60–7,60 м. 3H (фурил)	C 45,65 H 2,71 Cl 19,32 N 15,16	C 45,55 H 2,73 Cl 19,21 N 15,18	65
IVb	C <sub>7</sub> H <sub>5</sub> ClN <sub>2</sub> OS	78–80	4,78 с., 2H (CH <sub>2</sub> Cl), 7,40–7,60 м., 3H (тієніл)	C 41,96 H 2,53 Cl 17,75 N 13,99 S 15,95	C 41,90 H 2,51 Cl 17,67 N 13,96 S 15,98	72

Примітка: \* – вихід у розрахунку на вихідний естер карбонової кислоти.

може значною мірою впливати на біологічні властивості сполук, нами було здійснено низку хімічних перетворень (схема 2), що призвів до невідомих раніше *N*-алкіл-*N*-[5-фурил/тієніл-1,3,4-оксадіазоліл]-2-пентенамідів VIIa-f, які поряд з оксадіазольним циклом містять ненасичений галогеновмісний амідний фрагмент. Реакцією 5-гетерил-2-хлорметил-1,3,4-оксадіазолів IVab з первинними амінами нами були синтезовані алкіл-[(5-(2-фурил/тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]аміни Va-f (схема 2), які, в свою чергу, також були застосовані як прекурсори для подальшої модифікації молекул. Нами знайдено оптимальні умови реакції алкілування, в яких виходи сполук Va-f становлять 48–66%.

Як відомо, різні типи амідів мають широкий спектр біологічної активності, а наявність атома галогену важлива для прояву інсектицидних властивостей [5]. Аміни Va-f були введені у взаємодію з хлорангідридом 4-хлор-2-пентенової кислоти. Як акцептор хлороводню при аци-

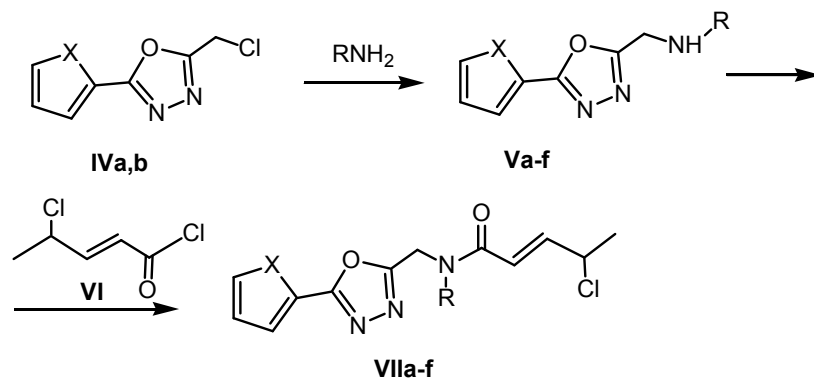
луванні застосовувалась основа Хюніга (етилдіізопропіламін), тоді як використання інших органічних основ (триетиламін, піридин, *N,N*-диметиланілін) давало суттєво гірші результати.

Аналіз величин КССВ віцинальних протонів Н-2 і Н-3 у спектрі <sup>1</sup>H ЯМР 4-хлор-2-пентенової кислоти VI ( $J=15,3$  Гц) та пентенамідів VIIa-f (13,9–15,3 Гц) свідчить, що вони знаходяться в *транс*-положенні [10].

Будову всіх одержаних сполук підтверджено спектрами ЯМР <sup>1</sup>H, а склад – даними елементного аналізу.

#### Висновки

Розроблено зручний метод одержання 2-фурил(тієніл)-5-хлорметил-1,3,4-оксадіазолів, що мають реакційноздатне хлорметильне угруповання та можуть бути зручними білдінг-блоками у дизайні більш складних молекул. Одержані похідні 1,3,4-оксадіазолів є стартовими реагентами для синтезу невідомих раніше алкіл-



X=O, R=i-Pr **Va, VIIa**; X=O, R=Bu **Vb, VIIb**; X=O, R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **Vc, VIIc**;  
 X=S, R=i-Pr **Vd, VIId**; X=S, R=Bu **Ve, VIIe**; X=S, R=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> **Vf, VIIf**

Схема 2

Таблица 2

Характеристики *N*-алкіл-оксадіазолів **Va-f** та *N*-алкіл-*N*-енамідів **VIIa-f**

№	Брутто-формула/X, R	Дані <sup>1</sup> H ЯМР спектроскопії, м.ч.	Дані елементного аналізу, %		Вихід, %
			Знайдено	Розрахунок	
1	2	3	4	5	6
Va	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> X=O, R=ізопропіл	1,05 д. (CH <sub>3</sub> ); 2,76 м. 1H (CH); 3,98 с., 2H (N-CH <sub>2</sub> ); 7,37 с. 1H, 7,42 с., 1H, 7,25 с. 1H, (фурил), 7,95 уш.с. 1H (NH)	C 57,85 H 6,39 N 20,08	C 57,95 H 6,32 N 20,28	58*
Vb	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> X=O, R=н-бутил	0,91 т. (CH <sub>3</sub> ); 1,20 м. 2H (CH <sub>2</sub> ); 1,58 м. 2H (CH <sub>2</sub> ); 2,85 м. 2H (CH <sub>2</sub> ), (бутил); 3,92 с., 2H (N-CH <sub>2</sub> ), 8,01 с., 7,34 с., 6,90 с. 3H, (фурил), 8,15 уш.с. 1H (NH)	C 59,82 H 6,90 N 18,76	C 59,72 H 6,83 N 18,98	51*
Vc	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> O <sub>2</sub> X=O, R=бензил	3,82 с. 2H (CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4,01 с., 2H (N-CH <sub>2</sub> ), 6,89 с., 7,27-7,41 м., 8,12 с. 9H, (фурил, феніл, NH)	C 65,65 H 5,21 N 16,51	C 65,87 H 5,13 N 16,46	48*
Vd	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS X=S, R=ізопропіл	1,08д. 3H (CH <sub>3</sub> ); 2,75 м. 1H (CH), 3,98 с., 2H (N-CH <sub>2</sub> ), 7,05 с., 7,37 с., 7,80 с., 3H, (тієніл), 7,90 уш.с. 1H (NH)	C 53,83 H 5,80 N 18,71 S 14,30	C 53,79 H 5,87 N 18,82 S 14,36	61*
Ve	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> OS X=S, R=н-бутил	0,90 т. 3H (CH <sub>3</sub> ); 1,18 м. 2H (CH <sub>2</sub> ); 1,55 м. (CH <sub>2</sub> ); 2,80 м. 2H (CH <sub>2</sub> ) (бутил); 3,95 с., 2H (N-CH <sub>2</sub> ), 7,07 с., 7,33 с., 7,81 с., 3H, (тієніл), 8,05 уш.с. 1H (NH)	C 55,59 H 6,31 N 17,60 S 13,46	C 55,67 H 6,37 N 17,71 S 13,51	56*
Vf	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> N <sub>3</sub> OS X=S, R=бензил	3,83 с. 2H (CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 4,0 с.; 2H (N-CH <sub>2</sub> ); 7,07 с., 7,25-7,47 м., 7,80 с. 9H, (тієніл, феніл, 7,90 уш.с. 1H (NH)	C 61,86 H 4,88 N 15,52 S 11,77	C 61,92 H 4,83 N 15,49 S 11,82	52*
VIIa	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> X=O, R=ізопропіл	1,25 д. 3H (CH <sub>3</sub> -CH); 1,71 д. 3H (CH <sub>3</sub> -CHCl); 3,83 м. 1H (CH); 3,97 1H (CHCl); 4,50 с., 2H (N-CH <sub>2</sub> ), 6,05 д. J <sub>NH</sub> =15 Гц, 1H (CH=); 6,5 с. 1H (фурил), 6,64 д.д. 1H (CH=); 6,89 с. 1H, 8,12 с. 1H (фурил)	C 55,59 H 5,65 Cl 11,01 N 12,91	C 55,65 H 5,60 Cl 10,95 N 12,98	66**
VIIb	C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub> X=O, R=н-бутил	0,98 т. 3H (CH <sub>3</sub> ); 1,32 м. 2H (CH <sub>2</sub> , бутил); 1,44 м. 2H (CH <sub>2</sub> , бутил); 1,75 д. 3H (CH <sub>3</sub> -CHCl); 3,48 м. 2H (CH <sub>2</sub> , бутил); 3,83 м. 1H (CH-CH <sub>3</sub> ); 4,50 с. 2H (N-CH <sub>2</sub> ), 6,01 д. J <sub>NH</sub> =13,9 Гц, 1H (CH=); 6,34 д.д. 1H (CH=); 6,65 с. 1H, 6,87 с., 8,12 с. 3H (фурил)	C 56,82 H 6,03 Cl 10,00 N 11,79	C 56,89 H 5,97 Cl 9,91 N 11,74	64**

Продовження таблиці 2

1	2	3	4	5	6
VIIc	$C_{19}H_{18}ClN_3O_3$ X=O, R=бензил	1,70 д. ( $CH_3-CHCl$ ); 3,88 м. 1H ( $CHCl$ ); 4,29 с. 2H ( $CH_2-C_6H_5$ ); 4,60 с., 2H ( $N-CH_2$ ), 6,03 д. $J_{HH}=14,2$ Гц, 1H ( $CH=$ ); 6,38 д.д. 1H ( $CH=$ ); 6,58 с., 6,88 с., 8,10 с. 3H (тієніл); 7,03–7,44 м. 2H ( $C_6H_5$ ); 7,31–7,42 м. 3H ( $C_6H_5$ )	C 61,41 H 4,82 Cl 9,61 N 11,36	C 61,37 H 4,89 Cl 9,53 N 11,30	61**
VIIId	$C_{15}H_{18}ClN_3O_2S$ X=S, R=ізопропіл	1,25 д. ( $CH_3-CH$ ); 1,71 д. ( $CH_3-CHCl$ ); 3,87 м. 1H ( $CH$ ); 3,99 1H ( $CHCl$ ); 4,49 с., 2H ( $N-CH_2$ ), 6,06 д. $J_{HH}=15,3$ Гц, 1H д.д. ( $CH=$ ); 6,29 с. 1H (тієніл); 6,34–6,6 д.д. 1H ( $CH=$ ); 7,37 с. 1H, 7,82 с. 1H (тієніл)	C 53,06 H 5,39 Cl 10,49 N 12,30 S 9,38	C 53,01 H 5,34 Cl 10,43 N 12,36 S 9,43	68**
VIIe	$C_{16}H_{20}ClN_3O_2S$ X=S, R=н-бутил	0,95 т. 3H ( $CH_3$ ); 1,30 м. ( $CH_2$ , бутил); 1,41 м. 2H ( $CH_2$ , бутил); 1,71 д. 3H ( $CH_3-CHCl$ ); 3,48 м. ( $CH_2$ , бутил); 3,87 м. 1H ( $CH-CH_3$ ); 4,50 с. 2H ( $N-CH_2$ ), 6,0 д. $J_{HH}=14,1$ Гц, 1H ( $CH=$ ); 6,29–6,49 м. 2H ( $CH=$ , тієніл); 7,33 с. 1H, 7,80 с. 1H (тієніл)	C 54,39 H 5,64 Cl 10,12 N 11,81 S 9,12	C 54,31 H 5,70 Cl 10,02 N 11,87 S 9,06	66**
VIIIf	$C_{19}H_{18}ClN_3O_2S$ X=S, R=бензил	1,72 д. ( $CH_3-CHCl$ ); 3,87 м. 1H ( $CHCl$ ); 4,28 с. 2H ( $CH_2-C_6H_5$ ); 4,60 с., 2H ( $N-CH_2$ ), 6,02 д. $J_{HH}=14,1$ Гц, ( $CH=$ ); 6,29–6,42 м. 2H ( $CH=$ , тієніл); 7,04–7,14 м. 2H ( $C_6H_5$ ); 7,30–7,46 м. 4H (тієніл, $C_6H_5$ ); 7,77 с. 1H, (тієніл)	C 58,80 H 4,71 Cl 9,21 N 10,80 S 8,31	C 58,83 H 4,79 Cl 9,14 N 10,83 S 8,26	70**

Примітки: \* – вихід у розрахунку на вихідні 2-фурил(тієніл)-5-хлорметил-1,3,4-оксадіазоли IVa,b; \*\* – вихід у розрахунку на алкіл-[(5-(2-фурил/тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]аміни Va-f.

[(5-(2-фурил/тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]амінів Va-f та *N*-алкіл-*N*-[(5-(2-фурил/тієніл)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]-4-хлоро-2-пентенамідів VIIa-f. Нові сполуки, одержані в ході експериментальних досліджень, перспективні для подальшого дослідження різних видів біологічної активності. Структура одержаних сполук підтверджена даними спектроскопії  $^1H$  ЯМР, а їх склад – даними елементного аналізу.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *1,2,3-Triazoles* as amide bioisosteres: discovery of a new class of potent HIV-1 Vif antagonists / Mohammed I., Kummetha I.R., Singh G., Sharova N., Lichinchi G., Dang J., Stevenson M., Rana T.M. // *J. Med. Chem.* – 2016. – Vol.59. – P.7677-7682.
2. *Oxadiazoles* in medicinal chemistry / Bostrom J., Hogner A., Llinas A., Wellner E., Plowright A.T. // *J. Med. Chem.* – 2012. – Vol.55. – P.1817-1830.
3. Husain A., Ajmal M. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties // *Acta Pharm.* – 2019. – Vol.59(2). – P.223-233.
4. Novel 1,3,4-oxadiazole-2-carbohydrazides as prospective agricultural antifungal agents potentially targeting succinate dehydrogenase / Wu Y.-Y., Shao W.-B., Zhu J.-J., Long Z.-Q., Liu L.-W., Wang P.-Y., Li Z., Yang S. // *J. Agric. Food Chem.* – 2019. – Vol.67(50). – P.13892-13903.
5. *Synthesis* and herbicidal activity of *N*-alkyl-*N*-(substituted benzyl)-4-halo-2-alkenamides / Matsunari K., Sugiyama H., Sadohara H., Motojima K. // *J. Pestic. Sci.* – 1999. – Vol.24. – P.1-6.
6. *Self-organization* of substituted 1,3,4-oxadiazoles in the solid state and at surfaces / Schulz B., Orgzall I., Freydank A., Xu C. // *Adv. Colloid Interface Sci.* – 2005. – Vol.116. – P.143-164.
7. *Review* of synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives / Patel K.D., Prajapati S.M., Panchal N.S., Patel H.D. // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol.44. – P.1859-1875.
8. *Latest* update on pharmacological activities of 1,3,4-oxadiazole derivatives / Kumar B., Kumar A., Beheraand A.K., Raj V. // *J. Cell Sci. Ther.* – 2016. – Vol.7(1). – Article No. 233.
9. Simurova N.V., Maiboroda O.I. Synthesis of mono- and disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (microreview) // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol.55. – P.604-606.
10. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J. Spectrometric identification of organic compounds. The 7th edition. – Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – 550 p.

Надійшла до редакції 07.02.2020

**SYNTHESIS OF N-ALKYL-N-[5-FURYL/THIENYL-1,3,4-OXADIAZOLYL]-2-PENTENAMIDES**

N.V. Simurova \*, O.I. Maiboroda, I.V. Popova

National University of Food Technologies, Kyiv, Ukraine

\* e-mail: n.v.simurova@gmail.com

1,3,4-Oxadiazoles are five-membered heterocyclic molecules that proved to be biologically active agents with a wide range of activities. They used as medicinal agents, insecticides, fluorescent materials, etc. At the same time, it is important to design the compounds, which, along with the oxadiazole ring, contain other groups that may affect the biological properties of a molecule, in particular, amide groups, which show high pesticidal activity. In this work, we developed a convenient preparative method for the synthesis of 2-furyl (thienyl)-5-chloromethyl-1,3,4-oxathiazoles which allows producing significant quantities of target substances with a high yields. The possibility of their further functionalization due to the active chloromethyl group is shown. Via the interaction of starting 2-furyl/thienyl-5-chloromethyl-1,3,4-oxathiazole with primary amines followed by the acylation with 4-chloro-2-pentenoic acid, a number of new N-alkyl-N-[5-furyl/thienyl-1,3,4-oxadiazolyl]-2-pentenamides were synthesized which contain an unsaturated amide fragment, along with 1,3,4-oxadiazole ring. The synthesized products were identified by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and their composition was confirmed by elemental analysis. The results of our study can be used in synthetic practice and the synthesized compounds should be further investigated in terms of their possible biological activity, particularly as insecticides.

**Keywords:** synthesis; cyclization; 1,3,4-oxadiazole; 4-chloro-2-pentenoic acid; alkenamide.

**REFERENCES**

1. Mohammed I., Kummetha I.R., Singh G., Sharova N., Lichinchi G., Dang J., Stevenson M., Rana T.M. 1,2,3-Triazoles as amide bioisosteres: discovery of a new class of potent HIV-1 Vif antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 59, pp. 7677-7682.
2. Bostrom J., Hogner A., Llinas A., Wellner E., Plowright A.T. Oxadiazoles in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 55, pp. 1817-1830.
3. Husain A., Ajmal M. Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties. *Acta Pharmaceutica*, 2009, vol. 59, pp. 223-233.
4. Wu Y.-Y., Shao W.-B., Zhu J.-J., Long Z.-Q., Liu L.-W., Wang P.-Y., Li Z., Yang S. Novel 1,3,4-oxadiazole-2-carbohydrazides as prospective agricultural antifungal agents potentially targeting succinate dehydrogenase. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2019, vol. 67, pp. 13892-13903.
5. Matsunari K., Sugiyama H., Sadohara H., Motojima K. Synthesis and herbicidal activity of N-alkyl-N-(substituted benzyl)-4-halo-2-alkenamides. *Journal of Pesticide Science*, 1999, vol. 24, pp. 1-6.
6. Schulz B., Orgzall I., Freydank A., Xu C. Self-organization of substituted 1,3,4-oxadiazoles in the solid state and at surfaces. *Advances in Colloid and Interface Science*, 2005, vol. 116, pp. 143-164.
7. Patel K.D., Prajapati S.M., Panchal S.N., Patel H.D. Review of synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Synthetic Communication*, 2014, vol. 44, pp. 1859-1875.
8. Kumar B., Kumar A., Beheraand A.K., Raj V. Latest update on pharmacological activities of 1,3,4-oxadiazole derivatives. *Journal of Cell Science & Therapy*, 2016, vol. 7, article no. 233.
9. Simurova N.V., Maiboroda O.I. Synthesis of mono- and disubstituted 1,3,4-oxadiazoles (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2019, vol. 55, pp. 604-606.
10. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J., *Spectrometric identification of organic compounds. The 7th edition.* Wiley-VCH, Weinheim, 2005. 550 p.