

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ АРИЛ- И ПИРИД-2-ИЛ-ЗАМЕЩЕННЫХ АЦИЛТИОМОЧЕВИН С ГИДРОКСИЛАМИНОМ

Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицкий, В.В.Коваленко, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков*,
В.А.Савелова, В.А.Михайлов

Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины
83114, г. Донецк, ул. Р.Люксембург, 70. E-mail: boboshko_lg@ukr.net

* Московский государственный университет им. Ломоносова

Ключевые слова: ацилтиомочевини; гидроксилламин; кристаллическая и молекулярная структура 3-амино-1,2,4-оксадиазолов; кристаллическая и молекулярная структура 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов

Обнаружены кардинальные отличия в реакциях N-арил- и N-пирид-2-ил-N'-ацилтиомочевин с гидроксилламином, приводящих к 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолам и 2-ациламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинам, соответственно. Расшифрована кристаллическая и молекулярная структура основных продуктов.

INTERACTION OF N-ARYL- AND N-PYRID-2-YL SUBSTITUTED ACYLTHIOUREAS WITH HYDROXYLAMINE

L.G.Boboshko, M.Yu.Zubritsky, V.V.Kovalenko, A.F.Popov, V.B.Rybakov, V.A.Savolova, V.O.Mikhaylov

Radical differences in hydroxylamine interactions with aryl- and pyrid-2-yl substituted acylthioureas have been found. Reactions of hydroxylamine with N-aryl-N'-acyl thioureas lead to 3-arylamino-5-R-1,2,4-oxadiazoles; reactions with N-pyrid-2-yl-N'-acyl thioureas lead to 2-acylimino-[1,2,4]thiadiazolo[2,3-a]pyridines, respectively. Molecular and crystalline structures of the main products have been revealed.

ВЗАЄМОДІЯ АРИЛ- ТА ПІРИД-2-ИЛ- ЗАМІЩЕНИХ АЦИЛТІОСЕЧОВИН З ГІДРОКСИЛАМІНОМ
Л.Г.Бобошко, М.Ю.Зубрицький, В.В.Коваленко, А.Ф.Попов, В.Б.Рыбаков, В.А.Савьолова, В.О.Михайлов

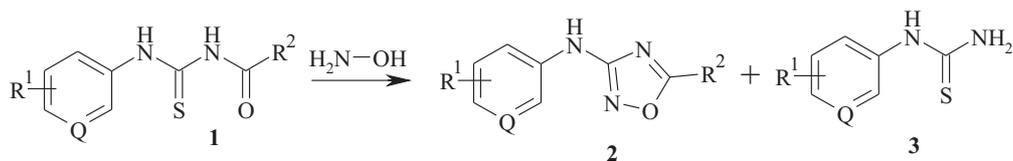
Виявлені кардинальні відмінності в реакціях N-арил- та N-пірид-2-ил-ацилтіосечовин з гідроксилламіном, що приводять до 3-ариламіно-1,2,4-оксадіазолів та 2-ациламіно-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридинів, відповідно. Розшифрована кристалічна та молекулярна структура основних продуктів.

Производные 1,2,4-оксадиазолов проявляют разнообразную биологическую активность (см. обзоры [1, 2, 3, 4, 5]) и другие полезные свойства [6]. Синтез 1,2,4-оксадиазолов хорошо разработан (см. обзоры [1, 2, 7, 8, 9, 10]), в том числе биологически активных аминопроизводных: 3-амино- [11], 3-алкиламино- [12] и 5-ариламино-1,2,4-оксадиазолов [13]. Однако потенциально активные 3-ариламино замещенные 1,2,4-оксадиазолы изучены в гораздо меньшей степени, хотя и предоставляют обширные возможности для структурной модификации и молекулярного тюнинга к биомишеням; только в одной работе сообщалось о высокой активности и селективности некоторых 3-ариламино замещенных 1,2,4-оксадиазолов по отношению к инозитмонофосфатдегидрогеназам [14]. Возможно, такая ограниченность данных связана с отсутствием надежных методов синтеза соединений этого структурного подтипа. Ранее мы упоминали о нескольких примерах получения 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов в реакции ароилтиомочевин с гидроксилламином [15]; в отсутствие иных синтетических подходов эта

реакция может служить приемлемым способом их получения. Гидроксилламин известен как амбидентный нуклеофил [16], и селективность реакции с ароилтиомочевинами (образование только и именно 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов) не выглядит самоочевидной. Поэтому целью настоящей работы было надежное установление строения продуктов гетероциклизации, а также выявление возможных ограничений. Так, в реакции N-пирид-2-ил замещенных N'-ароил тиомочевин с гидроксилламином образуются другие продукты – производные [1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина [17] и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина. Химия этих соединений мало изучена (см., напр., обзор [18]), и примеры биологической активности известны лишь для нескольких веществ [19, 20, 21]. Однако структурное подобие пуриновым основаниям позволяет рассчитывать на ее выявление.

Реакция N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидроксилламином.

При взаимодействии N-арил-N'-ацилтиомочевин **1** с гидроксилламином образуются в основном



Q=CH; R²=CH₃, R¹=3,4-(CH₃)₂ (а), 3-NO₂ (б); R²=C₆H₅, R¹=2-CH₃ (в), 4-CH₃ (г), 4-F (д), 2-Cl (е), 2,3-Cl₂ (ж), 2,4-Cl₂ (з), 2,5-Cl₂ (и), 3-NO₂ (к), 2-CF₃ (л), 2,4-(OCH₃)₂ (м), 4-N(C₂H₅)₂ (н); Q=N; R²=4-CH₃-C₆H₄, R¹=H (о).

Схема 1

Таблица 1

Условия получения и характеристики продуктов 2

Соединение	R ¹	Q	R ²	Метод синтеза	Содержание продукта 2 в реакционной массе*, %	Выход, %	T _{пл} , °C
2а	3,4-(CH ₃) ₂	CH	CH ₃	Б	34	3	105-107
2б	3-NO ₂	CH	CH ₃	А	68	47	173-175
2в	2-CH ₃	CH	C ₆ H ₅	А	65	27	80-82
2г	4-CH ₃	CH	C ₆ H ₅	Б	-	21	124-126
2д	4-F	CH	C ₆ H ₅	А	58	22	150-152
2е	2-Cl	CH	C ₆ H ₅	А	80	27	110-111
2ж	2,3-Cl ₂	CH	C ₆ H ₅	А	68	33	155-157
2з	2,4-Cl ₂	CH	C ₆ H ₅	А	76	34	184-186
2и	2,5-Cl ₂	CH	C ₆ H ₅	А	90	29	162-164
2к	3-NO ₂	CH	C ₆ H ₅	Б	77	29	203-205
2л	2-CF ₃	CH	C ₆ H ₅	А	71	9	102-104
2м	2,4-(OCH ₃) ₂	CH	C ₆ H ₅	Б	85	32	99-101
2н	4-N(C ₂ H ₅) ₂	CH	C ₆ H ₅	Б	79	4	214-216
2о	H	N	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	А	67	53	210-212

* – по данным ВЭЖХ.

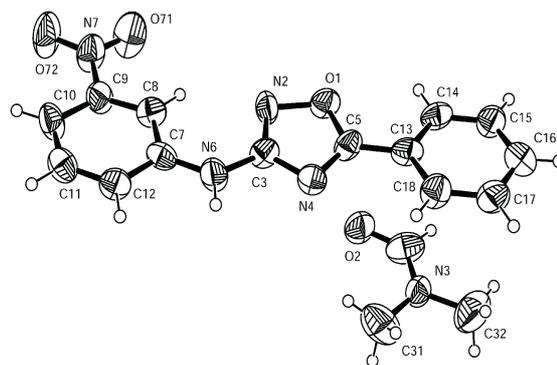
производные 3-амино-1,2,4-оксадиазола **2** и соответствующие тиомочевинны **3** (схема 1, табл. 1). По данным ВЭЖХ содержание оксадиазолов **2** в реакционной массе колеблется от хорошего (90%) до удовлетворительного (35%). Однако из-за сложной процедуры очистки, ведущей к потерям, выходы продуктов циклизации заметно снижаются.

Обычно в реакционной массе присутствует также гамма побочных минорных продуктов. Почти всегда обнаруживается молекулярная сера; в ряде случаев были выделены N-арил-N'-бензоилмочевинны (оксо-аналоги исходных N-арил-N'-ацилтиомочевин **1**; см. эксп. часть).

Ранее мы обнаружили, что наилучшие выходы оксадиазолов **2** достигаются при длительном кипячении в водно-органических смесях (в слабкокислой или нейтральной среде) и в диметилформамиде [15]. Строение продуктов циклизации подтверждено результатами элементного анализа, ПМР-, ИК-, масс-спектроскопии; полученные данные представлены в табл. 2 и 3. Неоднократно указывалось, что отнесение структуры amino-

1,2,4-оксадиазолов на основании одних лишь косвенных данных чревато ошибкой [22]. Поэтому структура одного соединения – 3-(3'-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2к** была установлена рентгеноструктурным методом (847302 в Кембриджском банке данных), рис. 1.

Образование 3-ариламино-1,2,4-оксадиазола – только одного из возможных изомеров, указы-

Рис. 1. Структура 3-(3'-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2к**.

Таблиця 2

Результаты элементного анализа полученных 3-ариламино-5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов 2

Соединение	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %		
		C	H	N	C	H	N
2а	C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O	65,01	6,45	20,67	65,23	6,32	20,75
2б	C ₉ H ₈ N ₄ O ₃	49,09	3,66	25,44	49,00	3,81	25,65
2в	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	71,70	5,21	16,72	71,53	5,35	16,80
2г	C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O	71,70	5,21	16,72	71,75	5,30	16,63
2д	C ₁₄ H ₁₀ FN ₃ O	-	-	16,46	-	-	16,27
2е	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O	61,89	3,71	N=15,47 Cl=13,05	62,05	3,63	N=15,58 Cl=12,94
2ж	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃ O	54,93	2,96	N=13,73 Cl=23,16	54,86	3,05	N=13,78 Cl=23,37
2з	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃ O	54,93	2,96	N=13,73 Cl=23,16	54,80	2,87	N=13,65 Cl=23,26
2и	C ₁₄ H ₉ Cl ₂ N ₃ O	54,93	2,96	N=13,73 Cl=23,16	55,01	3,12	N=13,80 Cl=22,97
2к	C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O ₃	59,57	3,57	19,85	59,64	3,50	19,70
2л	C ₁₅ H ₁₀ F ₃ N ₃ O	-	-	13,77	-	-	13,60
2м	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₃	64,64	5,09	14,13	64,80	5,15	14,03
2н	C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O	70,11	6,54	18,17	70,15	6,45	18,27
2о	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O	66,66	4,79	22,21	66,52	4,85	22,0

Таблиця 3

¹H ЯМР, ИК-, масс-спектры полученных 3-ариламино-5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов 2

Соединение	Химический сдвиг, м.д.	Наиболее интенсивные полосы в ИК-спектре, см ⁻¹	m/e (м.в.*)
1	2	3	4
2а	2,15 с (3H, CH ₃), 2,2 с (3H, CH ₃), 2,5 с (3H, CH ₃), 6,95 д (1H, ³ J 8 Гц), 7,15 д (1H, ³ J 8 Гц), 7,25 с (1H), 9,3 с (1H, NH)	-	203 (203,25)
2б	2,52 с (3H, CH ₃), 7,46 т (1H, ³ J 8 Гц), 7,68 дд (1H, ³ J 8 Гц, ⁴ J 2 Гц), 7,78 дд (1H, ³ J 8 Гц, ⁴ J 2 Гц), 8,36 т (1H, ⁴ J 2 Гц), 10,15 с (1H, NH)	660, 720, 780, 900, 1240, 1270, 1330 (сильн.), 1420, 1500 (сильн.), 1550 (сильн.), 3100, 3260	220 (220,19)
2в	2,35 с (3H, CH ₃), 6,9 т (1H, ³ J 8 Гц), 7,15 т (2H, ³ J 8 Гц), 7,36-7,66 м (3H), 7,73 д (1H, ³ J 8 Гц), 8,08 д (2H, ³ J 8 Гц), 8,5 шс (1H, NH)	680, 730, 1330, 1440, 1520, 1550 (сильн.), 3430	251 (251,29)
2г	2,4 с (3H, CH ₃), 7,1 д (2H, ³ J 8 Гц), 7,5 д (2H, ³ J 8 Гц), 7,6-7,8 м (3H), 8,2 д (2H, ³ J 8 Гц), 9,75 с (1H, NH)	700, 740, 820, 1340, 1420, 1450, 1480, 1530-1560-1600 (сильн.), 3350	251 (251,29)
2д	6,98 т (2H, ³ J 8 Гц), 7,45-7,63 м (5H), 8,08 дд (2H, ⁴ J 2 Гц), 9,75 с (1H, NH)	700, 740, 840, 1220 (сильн.), 1420, 1510, 1560 (сильн.), 3410	255 (255,25)
2е	7,03 т (1H, ³ J 8 Гц), 7,26-7,45 м (2H), 7,5-7,74 м (3H), 7,95 д (1H, ³ J 8 Гц), 8,07 д (2H, ³ J 7 Гц), 8,58 шс (1H, NH)	488, 688, 738, 747, 1341, 1445, 1486, 1522, 1564 (сильн.), 1590 (сильн.), 3407	271 (271,71)
2ж	7,13 д (1H, ³ J 8 Гц), 7,25 т (1H, ³ J 8 Гц), 7,48-66 м (3H), 7,96 д (1H, ³ J 8 Гц), 8,06 д (1H, ³ J 8 Гц), 8,5 шс (1H, NH)	740, 780, 920, 1330, 1400, 1440, 1470, 1500, 1560 (сильн.), 3400	305, 307, 309 (306,15)
2з	7,29 дд (1H, ³ J 8 Гц, ⁴ J 2 Гц), 7,4 д (1H, ⁴ J 2 Гц), 7,5-7,68 м (3H), 8,03 д (1H, ³ J 8 Гц), 8,1 д (2H, ³ J 8 Гц), 8,35 шс (1H, NH)	690, 740, 820, 860, 1340, 1390, 1520, 1590 (сильн.), 3400	305, 307, 309 (306,15)
2и	6,96 дд (1H, ³ J 8 Гц, ⁴ J 2 Гц), 7,35 д (1H, ³ J 8 Гц), 7,5-7,69 м (3H), 8,06-8,15 м (3H), 8,3 с (1H, NH)	670, 720, 1020, 1080, 1250, 1320, 1400, 1440, 1470, 1500, 1540 (сильн.), 1570 (сильн.), 3380	305, 307, 309 (306,15)

1	2	3	4
2к	7,51τ (1H, ³ J 8 Гц), 7,54-7,67 м (3H), 7,74 д (1H, ³ J 8 Гц), 7,86 д (1H, ³ J 8 Гц), 8,07 д (2H, ³ J 8 Гц), 8,45 с (1H), 10,47 с (1H, NH)	510, 692, 739, 1339 (сильн.), 1448, 1528 (сильн.), 1561 (сильн.), 1600, 3413	282 (282,26)
2л	7,2 τ (1H, ³ J 8 Гц), 7,5-7,68 м (5H), 7,88 шс (1H), 8,0-8,14 м (3H)	720, 740, 1020, 1070 (сильн.), 1160, 1260, 1290 (сильн.), 1320 (сильн.), 1440 (сильн.), 1520, 1550 (сильн.), 1580, 3450	305 (305,26)
2м	3,76 с (3H, OCH ₃), 3,87 с (3H, OCH ₃), 6,47 дд (1H, ³ J 9 Гц, ⁴ J 2 Гц), 6,57 д (1H, ⁴ J 2 Гц), 7,45-7,75 м (4H), 7,85 с (1H), 8,05 д (2H, ³ J 6 Гц)	506, 695, 740, 820, 933, 1040 (сильн.), 1201-1216, 1298, 1353, 1451, 1523 (сильн.), 1583 (сильн.), 1608 (сильн.), 3423	297 (297,32)
2н	1,1 τ (6H, 2 CH ₃ , ³ J 8 Гц), 3,4 κ (4H, 2 CH ₂ , ³ J 8 Гц), 7,4-7,7 м (7H), 8,09 д (2H, ³ J 8 Гц), 10,0 с (1H, NH)	-	308 (308,39)
2о	2,45 с (3H, CH ₃), 7,15-7,25 м (1H), 7,32 д (2H, ³ J 8 Гц), 7,94 д (3H, ³ J 8 Гц), 8,06 д (1H, ³ J 5 Гц), 8,65 д (1H, ⁴ J 2 Гц), 10,0 с (1H, NH)	490, 695, 750, 775, 1100, 1350, 1410 (сильн.), 1470, 1550 (сильн.), 1580, 2900	252 (252,28)

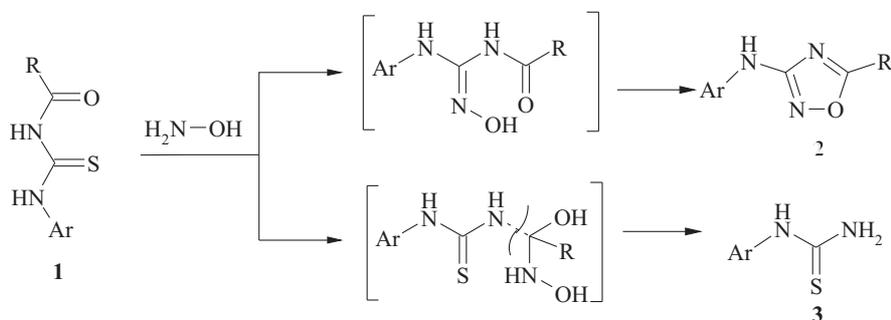


Схема 2

вает на то, что продукты циклизации образуются вследствие первичной атаки аминогруппы нуклеофила на тиокарбонильную группу с последующим замыканием гетероцикла. Можно предположить, что при первичной атаке на карбонильную группу продуктом взаимодействия является соответствующая арил(гетерил)тиомочевина (схема 2).

Наличие арильного(гетерильного) заместителя в исходной ацилтиомочевине является необходимым условием для этой реакции. Во взаимодействие могут быть введены бензоильные и ацетильные производные с донорными и акцепторными группами в ариле. В случае аралкильных производных – N-(фенилметил)-N'-бензоилтиомочевины и N-(пирид-3-илметил)-N'-бензоилтио-

мочевины из реакционной массы были выделены только исходные соединения (после их длительного нагревания с гидроксиламином – 70 ч и 30 ч соответственно).

Взаимодействие с гидроксиламином может затрагивать электрофильные группы в ариламинофрагменте. Например, реакция N-(3'-ацетилфенил)-N'-бензоилтиомочевины с гидроксиламином происходит в первую очередь по ацетильной группе; при этом с хорошим выходом (65%) была получена N-(3'-(1''-гидроксиминоэтил)-фенил)-N'-бензоилтиомочевина. Взаимодействие N-(2'-метоксикарбонилфенил)-N'-бензоилтиомочевины с гидроксиламином, по-видимому, идет и по метоксикарбонильной группе. В результате была получена трудноразделимая смесь продуктов, од-



R²=CH₃, R¹=H (4а, 5а, 6а); R²=C₆H₅, R¹=H (4б, 5б, 6б); R¹=3-CH₃ (4в), 8-CH₃ (5в, 6в); R¹=4-CH₃ (4г), 7-CH₃ (5г, 6г); R¹=5-Cl (4д), 6-Cl (5д, 6д); R²=4-CH₃-C₆H₄, R¹=H (4е, 5е, 6е).

Схема 3

Таблиця 4

Условия получения и характеристики продуктов 5

Соединение	R ¹	R ²	Метод синтеза	Содержание в реакционной массе*, %		Выход 5, %	T _{пл} 5, °C
				триазоло-пиридин 5	тиадиазоло-пиридин 6		
5а	H	CH ₃	Г	50	<1	43	224-226
5б	H	C ₆ H ₅	Г	47	44	13	194-196
5в	8-CH ₃	C ₆ H ₅	Г	73	19	11	177-179
5г	7-CH ₃	C ₆ H ₅	В	38	21	12	246-248
5д	6-Cl	C ₆ H ₅	В	61	<1	37	249-251
5е	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	В	82	5	8	119-121

* – по данным ВЭЖХ.

ним из которых, судя по характерным сигналам в масс-спектре и в спектре ПМР, является соответствующий оксадиазол.

Смеси неидентифицированных легко растворимых продуктов были получены в реакциях бензоилтиосемикарбазида и N-(пиримидил)-N'-бензоилтиомочевин с гидроксиламином.

Реакция N-(пирид-2-ил)-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином.

При взаимодействии N-пирид-2-ил-N'-ацилтиомочевин 4 с гидроксиламином образуются аминопроизводные [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина 5 и иминопроизводные [1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина 6. В качестве побочных продуктов образуются бензойные кислоты, молекулярная сера и другие продукты, строение которых пока не удалось установить (схема 3, табл. 4).

Иминопроизводные [1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина 6 могут быть получены легко и с хорошими выходами иным путем – при взаимодействии ацилтиомочевин 4 с окислителями: перекисью водорода, бромом, йодом [17]. Поэтому в настоящей работе мы сосредоточили усилия на получении аминопроизводных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина 5. Содержание соединений 5 в реакционной массе, по данным ВЭЖХ, составляет 40-80%.

Таблиця 5

Содержание продуктов в реакционных массах при проведении реакции N-(пирид-2-ил)-N'-бензоилтиомочевин 4б с гидроксиламином в различных растворителях

Растворитель	Время нагревания	Содержание веществ в реакционной массе*, %			
		46	A	56	66
Вода	20 мин	13	47	10	12
Метанол	1 час	<1	28	50	22
Ацетонитрил	1 час	<1	16	41	34
1,4-Диоксан	1 час	<1	8	44	47
DMF	5 мин	<1	<1	47	43

* – по данным ВЭЖХ.

A – продукты с малым временем удерживания.

56 – 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин.

66 – 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридин.

Но в процессе разделения и очистки продуктов выходы [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов 5 снижаются.

Реакцию можно проводить в различных растворителях, смешивающихся с водой, либо способных растворять гидроксид гидроксиламина (см. эксперимент, табл. 5).

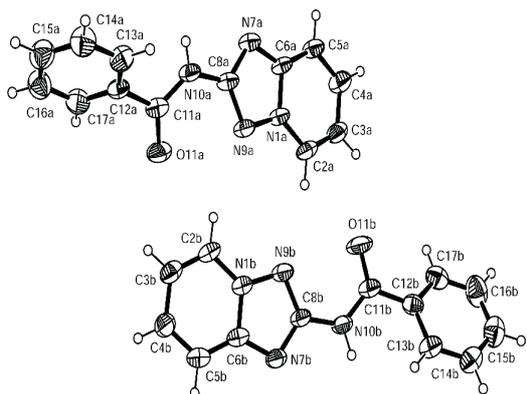
Таблиця 6

Результаты элементного анализа полученных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов 5

Соединение	Брутто-формула	Вычислено, %			Найдено, %		
		C	H	N	C	H	N
5а	C ₈ H ₈ N ₄ O	54,54	4,58	31,80	54,32	4,63	32,00
5б	C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O	65,54	4,23	23,52	65,71	4,17	23,60
5в	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	66,66	4,79	22,21	66,60	4,85	22,32
5г	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	66,66	4,79	22,21	66,75	4,79	22,17
5д	C ₁₃ H ₉ ClN ₄ O	57,26	3,33	N=20,55 Cl=13,00	57,30	3,42	N=20,42 Cl=12,94
5е	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₃	66,66	4,79	22,21	66,70	4,87	22,26

^1H ЯМР, ИК-, масс-спектры полученных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов **5**

Соединение	Химический сдвиг, м.д.	Наиболее интенсивные полосы в ИК-спектре, см^{-1}	m/e (м.в. ^а)
5а	2,15 с (3H, CH_3), 7,02-7,12 м (1H), 7,54-7,62 м (2H), 8,76 д (1H, ^3J 7 Гц), 10,65 с (1H, NH)	766, 1257, 1402 (сильн.), 1509, 1571, 1681, 3152	176 (176,18)
5б	7,1 т (1H, ^3J 8 Гц), 7,4-7,72 м (5H), 8,05 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,85 д (1H, ^3J 8 Гц), 11,1 с (1H, NH)	682, 708, 767, 1247, 1292 (сильн.), 1324 (сильн.), 1522 (сильн.), 1554, 1570 (сильн.), 1604, 1681, 1708, 3293	238 (238,25)
5в	2,5 с (3H, CH_3), 7,07 т (1H, ^3J 8 Гц), 7,48-7,64 м (4H), 8,02 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,73 д (1H, ^3J 8 Гц), 11,24 с (1H, NH)	680, 1220, 1280, 1310, 1510 (сильн.), 1550, 1690 (сильн.), 3050, 3250	252 (252,28)
5г	2,4 с (3H, CH_3), 7,0 д (1H, ^3J 8 Гц), 7,48-7,55 м (3H), 7,6 д (1H, ^3J 8 Гц), 8,0 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,75 д (1H, ^3J 8 Гц), 11,15 с (1H, NH)	690, 790, 1240, 1480, 1540, 1630, 1670, 3040, 3180	252 (252,28)
5д	7,5 т (2H, ^3J 7 Гц), 7,6 т (1H, ^3J 7 Гц), 7,72 д (1H, ^3J 9 Гц), 7,78 д (1H, ^3J 9 Гц), 8,0 д (2H, ^3J 7 Гц), 9,3 с (1H), 11,3 с (1H, NH)	720, 800, 850, 960, 1000, 1030, 1220, 1240, 1410 (сильн.), 1560 (сильн.), 1660(сильн.), 3060, 3190	272 (272,70)
5е	2,37с (3H, CH_3), 7,16 т д (1H, ^3J 7 Гц, ^4J 2 Гц), 7,30 д (2H, ^3J 8 Гц), 7,55-7,78 м (2H), 7,92 д (2H, ^3J 8 Гц), 8,90 д (1H, ^3J 7 Гц), 11,1 с (1H, NH)	720, 1240, 1480, 1540, 1680, 3000, 3080	252 (252,28)

Рис. 2. Структура 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б**.

Соотношение реагентов, необходимое для полной конверсии исходного, составляет при проведении реакции в диметилформамиде 1:1, в 1,4-диоксане и ацетонитриле – 1:2. Дальнейшее увеличение количества гидросиламина приводит к увеличению содержания в реакционной массе побочных продуктов.

Состав и строение полученных 2-ациламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов **5** установлены на основании результатов элементного анализа, ПМР-, ИК-, масс-спектроскопии (табл. 6 и 7). Структура одного соединения – 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б** была расшифрована рентгеноструктурным методом (847301 в Кембриджском банке данных), рис. 2. Структура 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина **6б** расшифрована ранее [17].

В реакцию вступают производные бензойной и уксусной кислот (и, вероятно, других кислот ароматического и жирного ряда). Заместители (метил, галоген) в различных положениях пиридинового кольца не оказывают большого влияния на выход триазоло[1,5-а]пиридинов **5**. Заместители в ацильном фрагменте тиомочевин **4** могут оказать существенное влияние на соотношение продуктов **5** и **6**; так, при взаимодействии N-пирид-2-ил-N'-(4-нитробензоил)тиомочевин с гидросиламином были выделены только 2-(4'-нитробензоилимино)-[1,2,4]тиадиазоло

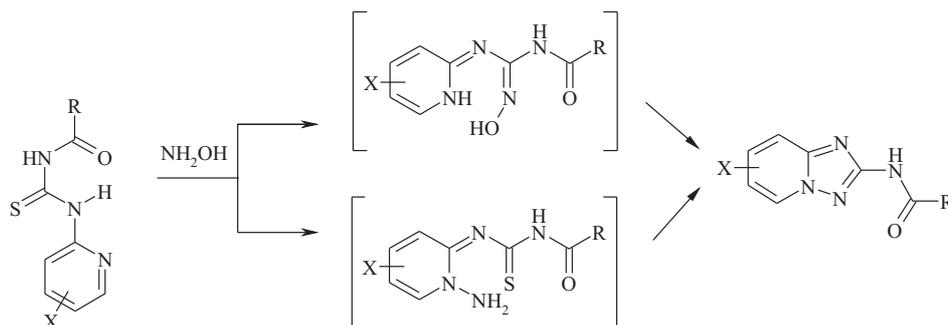


Схема 4

[2,3-а]пиридин и ряд продуктов неустановленного строения.

Можно предположить, что производные [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5** образуются либо вследствие атаки атомом азота гидроксилamina по тиокарбонильной группе ацилтиомочевин **4** и дальнейшего замыкания цикла, либо вследствие прямого аминирования пиридинного азота (схема 4).

Гидроксилamin в реакции с N-пирид-2-ил-N'-ацилтиомочевинами **4** проявляет свои окислительные свойства, давая иминопроизводные [1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина **6**. Кислоты и соответствующие тиомочевины образуются, вероятно, вследствие гидролиза исходных ацилтиомочевин.

Молекулярная структура 3-(3'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2к**.

Для кристаллосольвата 3-(3'-нитрофенил)амино-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2к** с диметилформамидом расшифрована кристаллическая и молекулярная структура. Геометрия центрального гетероцикла (длины связей, углы) – обычная для 1,2,4-оксадиазолов. Плоский бензольный цикл повернут относительно кольца оксадиазола на небольшой угол ($7,4^\circ$), как и в структурах других 3-амино-1,2,4-оксадиазолов (см., напр., 3-(1'-метил-3'-оксо-4',4',4'-трифторбут-2'-енил)амино-5-фенил-1,2,4-оксадиазол [23]). Связывание с молекулой диметилформамида обеспечивается за счет водородных связей N-H...O=C и C-H...N (гетероцикл). В кристаллах молекулы связаны водородными связями C(фенил)-H...O(оксадиазол).

Молекулярная структура 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б**.

Структурный фрагмент [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина представлен небольшим количеством структур в Кембриджском банке структурных данных. Длины связей и углы в этом фрагменте весьма близки к ранее найденным в наиболее близком по структуре 2-изопропил-6-формил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридине [24]. Все атомы сочлененных гетероциклов (триазола и пиридина) лежат в одной плоскости. Карбонильная группа заметно отклоняется от этой плоскости (угол C(11)-N(10)-C(8)-N(9) равен 23°). Плоский бензольный цикл повернут как относительно карбонильной группы (угол O(11)-C(11)-C(12)-C(17) равен 42°), так и относительно плоскости триазольного цикла (угол C(17)-C(12)-C(8)-N(9) равен 77°). В результате расстояние между атомами кислорода карбонильной группы и триазольного атома азота превышает сумму ван-дер-ваальсовых радиусов. Этим молекула 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б** резко отличается от близкого по структуре 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина **6б**, в совершенно плоской молекуле которого проявляется сильное нековалент-

ное взаимодействие сера – кислород с рекордно низким значением межатомного расстояния S...O $2,167\text{\AA}$ [17]. В кристалле молекулы 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б** образуют сетку N(10)-H(10)...N(7), C(2)-H(2)...N(9) и C(5)-H(5)...π(фенил) связей.

ИК-спектры полученных соединений (табл. 3, 7).

ИК-спектры 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **2** содержат обычные для ароматических соединений полосы в коротковолновой ($3000-3400\text{ см}^{-1}$) и в средневолновой ($1600-600\text{ см}^{-1}$) частях спектра. В спектрах 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов **5** хорошо различимы полосы карбонильной группы в области $1650-1700\text{ см}^{-1}$, отсутствующие в спектрах оксадиазолов **2**; это позволяет уверенно отличать соединения **5** от изомерных (не образующихся в этом синтезе) 3-(пирид-2-ил)амино-1,2,4-оксадиазолов. В спектрах 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридинов **6** полосы карбонильной группы, по-видимому, смещены в длинноволновую область вследствие нековалентного взаимодействия «сера – кислород».

Спектры ЯМР ^1H 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **2** и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов **5** (табл. 3, 7).

Спектры ПМР 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **2** разрешены гораздо лучше спектров соответствующих 3-ариламино-1,2,4-триазолов (ввиду отсутствия прототропии в гетероцикле), однако имеют общие с ними черты. Так, сигналы 5-фенильного заместителя проявляются в виде слабых мультиплетов *орто*-протонов в области 8 м.д. и сигналов *мета*- и *пара*-протонов в области 7,4 м.д. Вероятно, в растворах всех 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **2** бензольное кольцо находится в одной плоскости с оксадиазольным (как и в кристалле, см. рис. 1), и *орто*-протоны фенила попадают в зону действия кольцевого тока гетероцикла. В ариламино-фрагменте 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **2** протон в положении 4' резонирует в самом сильном поле; в самом слабом поле резонирует протон в положении 2' (он также попадает в зону действия кольцевого тока оксадиазола). Сигнал протона вторичной аминогруппы проявляется в районе 8-10 м.д.

В спектрах ПМР 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов **5** сигналы *орто*-протонов фенила находятся в области 8 м.д., а сигналы *мета*- и *пара*-протонов располагаются единым мультиплетом в области 7,5 м.д. Сигнал протона NH группы проявляется в районе 11 м.д.

Для несимметрично замещенных ароматических структур нельзя исключить неточности в дифференциации сигналов высокой мультиплетности, например, отличить триплет от дублета дублетов. В ряде случаев мультиплетность сигнала

ла может не соответствовать истинной. Поэтому величины констант спин-спиновой взаимодействия, полученные из рутинных спектров, могут несколько отличаться от истинных.

В **масс-спектрах** всех полученных соединений **2** и **5** (табл. 3, 7) уверенно регистрируется молекулярный ион.

Экспериментальная часть

Все растворители перед использованием перегоняли. Анализ состава реакционных масс и контроль чистоты продуктов проводили методом ВЭЖХ (подвижная фаза – ацетонитрил : вода 7:3, фосфорная кислота до pH=3 и додецилсульфат натрия 0,1%; неподвижная фаза Separon C18, колонка 150×3 мм, размер зерна 5 мкм; детектор – фотоколориметр LCD 2567, фильтр с максимумом пропускания 254 нм).

Спектры ЯМР записывали в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-d₆) и смеси DMCO-d₆ с четыреххлористым углеродом на спектрометре Gemini 200, напряженность поля – 1,4 Тл (200 МГц для протонов), внутренний стандарт ТМС и на спектрометре Bruker Avance II, напряженность поля – 2,8 Тл (400 МГц для протонов). ИК-спектры записывали на спектрофотометрах Perkin-Elmer BS и Spеcord 75 IR. Масс-спектры записывали на спектрометре Finnigan (EI при 70 eV), а также с использованием метода хроматомасс-спектрометрии: газовый хроматограф «Хроматэк-Кристалл 5000.2», колонка Thermo TR-5 мс 15 м×0,25 мм ID×0,25 мкм, газ-носитель – гелий 1,1 мл/мин, температура инжектора – 250°C, температурная программа колонок – от 70°C до 280°C со скоростью 20°C/мин; квадрупольный масс-спектрометр «DSQ II», температура источника ионов – 230°C, температура ГХ/МС-интерфейса – 270°C, ток эмиссии – 100 мкА, расщепление потоков в соотношении 1:20 (EI при 70 eV).

Образцы для элементного анализа всех синтезированных соединений приготовлены перекристаллизацией из ацетонитрила, температуры плавления приведены в табл. 1 и 4. Исходные ацилтиомочевинины **1** и **4** были получены по известной методике [25]; их температуры плавления соответствуют приведенным в литературе [25].

Реакция N-(3'-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевинины **1к с гидроксиламином в 1,4-диоксане (типичный синтез по процедуре А).**

К раствору N-(3'-нитрофенил)-N'-бензоилтиомочевинины **1к** (5 г, 1,65×10⁻² Моль) в 1,4-диоксане (40 мл) добавили свежеприготовленный раствор гидроксиламина (гидроксилламин солянокислый (19,2 г, 0,249 Моль), гидроксид натрия (9,2 г, 0,23 Моль), вода (30 мл)). Реакционную массу нагревали до кипения 8 ч, после чего прилили еще порцию раствора гидроксиламина (гидроксилламин

солянокислый (19,2 г, 0,249 Моль), гидроксид натрия (9,2 г, 0,23 Моль), вода (15 мл), 1,4-диоксан (15 мл)) и нагревали до кипения еще 6 ч. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 77% 3-(3'-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2к**, исходной бензоилтиомочевинины **1к** – менее 2%. Реакционную массу профильтровали (для удаления молекулярной серы), разбавили водой (200 мл) и поместили на 6 ч в морозильную камеру. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой и метанолом (20 мл). Получили 3-(3'-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол **2к** (1,4 г, 4,9×10⁻³ Моль). Выход – 29%.

Реакция N-(2',4'-диметоксифенил)-N'-бензоилтиомочевинины **1м с гидроксиламином в диметилформамиде (типичный синтез по процедуре Б).**

Раствор N-(2',4'-диметоксифенил)-N'-бензоилтиомочевинины **1м** (3 г, 9,5×10⁻³ Моль) и гидроксилламина солянокислого (1,46 г, 1,9×10⁻² Моль) в диметилформамиде (15 мл) нагревали до кипения 35 мин. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 85% 3-(2',4'-диметоксифениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2м**, исходной бензоилтиомочевинины **1м** – менее 1%. Из реакционной массы в небольшом количестве выпадет желтый осадок – молекулярная сера. Реакционную массу профильтровали, фильтрат разбавили водой (200 мл), осадок отфильтровали и промыли водой. После перекристаллизации из воды (20 мл) получили 3-(2',4'-диметоксифениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол **2м** (1,1 г, 3,6×10⁻³ Моль). Выход – 38%.

Детали синтеза других оксадиазолов **2** приведены в табл. 1.

Реакции N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином, в которых были выделены побочные продукты.

Реакция N-(4'-фторфенил)-N'-бензоилтиомочевинины **1д с гидроксиламином в 1,4-диоксане.**

К раствору N-(4'-фторфенил)-N'-бензоилтиомочевинины **1д** (5,5 г, 2×10⁻² Моль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавили свежеприготовленный раствор гидроксиламина (гидроксилламин солянокислый (6 г, 7,75×10⁻² Моль), гидроксид натрия (2,4 г, 6×10⁻² Моль), вода (10 мл)). Реакционную массу нагревали до кипения 6 ч, после чего прилили еще порцию раствора гидроксиламина (гидроксилламин солянокислый (6 г, 7,75×10⁻² Моль), гидроксид натрия (2,4 г, 6×10⁻² Моль), вода (10 мл)). Смесь нагревали до кипения еще 6 ч. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 58% 3-(4'-фторфениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2д**, исходной бензоилтиомочевинины **1д** – менее 1%.

Из реакционной массы при остывании выпал желтый осадок. Он горит с характерным запахом диоксида серы и дает типичный для элементар-

ной серы масс-спектр (в условиях электронного удара): 256 M⁺, 224, 192, 160, 128, 96, 64.

Реакционную массу профильтровали, фильтрат упарили до объема 25 мл, разбавили водой (100 мл). Выпавший осадок отфильтровали и промыли водой. После перекристаллизации из изопропилового спирта (30 мл) получили 3-(4'-фторфениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазол **2д** (1,15 г, $4,5 \times 10^{-3}$ Моль). Выход – 22%. Нерастворившийся в изопропиловом спирте остаток перекристаллизовали из ацетонитрила, получили N-(4'-фторфенил)-N'-бензоилмочевину (0,4 г, $1,5 \times 10^{-3}$ Моль). Выход – 8%. Т. пл. – 210-212°C. Элементный анализ. Найдено, %: N 10,98. Вычислено, %: N 10,85. Спектр ЯМР ¹H, σ, м.д.: 7,20 тр (2H), 7,54 м (2H), 7,64 м (3H), 8,01 д (2H), 10,79 с (1H, NH), 11,04 с (1H, NH). Масс-спектр: 258 M⁺.

Аналогичным образом из реакционной массы N-(2'-метилфенил)-N'-бензоилтиомочевина **1в** с гидроксиламином в 1,4-диоксане была выделена N-(2'-метилфенил)-N'-бензоилмочевина, Т. пл. – 216-218°C. Элементный анализ. Найдено, %: C 70,93; H 5,30; N 11,18. Вычислено, %: C 70,85; H 5,55; N 11,02. Спектр ЯМР ¹H, σ, м.д.: 2,31 с (3H, CH₃), 7,06 тр (1H), 7,25 м (2H), 7,55 м (2H), 7,65 м (1H), 8,03 м (3H), 10,84 с (1H, NH), 11,09 с (1H, NH). Масс-спектр: 254 M⁺.

Реакция N-(3'-нитрофенил)-N'-ацетилтиомочевина **1б** с гидроксиламином в 1,4-диоксане.

Раствор N-(3'-нитрофенил)-N'-ацетилтиомочевина **1б** (9,6 г, 4×10^{-2} Моль) в 1,4-диоксане (100 мл) нагревали до кипения в течение 6 ч, через равные промежутки времени добавляя свежеприготовленный раствор гидроксиламина. В сумме добавили: гидроксилламин солянокислый (8,4 г, $1,1 \times 10^{-1}$ Моль), гидроксид натрия (2,4 г, 6×10^{-2} Моль), воду (10 мл). По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 66% 3-(3'-нитрофениламино)-5-метил-1,2,4-оксадиазола **2б**, 25% N-(3-нитрофенил)тиомочевина, исходной бензоилтиомочевина **1б** – менее 2%. Из реакционной массы в небольшом количестве выпадет желтый осадок – молекулярная сера. Реакционную массу профильтровали, из фильтрата отогнали 1,4-диоксан (до объема 60 мл), разбавили водой (100 мл) и снова отогнали растворитель (до объема 70 мл). Выпавший осадок отфильтровали, многократно промыли горячей водой. Остаток перекристаллизовали из ацетонитрила (20 мл), получили 3-(3'-нитрофениламино)-5-метил-1,2,4-оксадиазол **2б** (4,2 г, $1,9 \times 10^{-2}$ Моль). Выход – 47%.

Из водного экстракта выпадает осадок. Его отфильтровали и нагрели с разбавленной соляной кислотой (2 мл концентрированной соляной кислоты и 25 мл воды), эту смесь профильтровали в горячем виде. Из кислого экстракта выпадает желтый осадок, его отфильтровали и промыли водой. Получили N-(3-нитрофенил)тиомочевину (0,45 г,

$2,3 \times 10^{-3}$ Моль). Выход – 6%. Т. пл. – 157-158°C; лит. Т. пл. – 156-158°C [26].

Для реакций других N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином наличие в реакционной массе соответствующих тиомочевин фиксировалось хроматографически (путем сравнения времени удерживания с образцами, полученными иным путем N-арилтиомочевинами).

Подбор растворителя для реакций N-пирид-2-ил-N'-бензоилтиомочевин с гидроксиламином.

Раствор N-пирид-2-ил-N'-бензоилтиомочевина **4б** (0,3 г; $1,17 \times 10^{-3}$ Моль) в 2 мл растворителя смешивали со свежеприготовленным раствором гидроксиламина (гидроксилламин солянокислый (0,3 г; ω=90%; $3,88 \times 10^{-3}$ Моль), гидроксид натрия (0,16 г; ω=90%; $3,6 \times 10^{-3}$ Моль), вода (0,4 мл)) и нагревали до кипения. Содержание продуктов в реакционных массах приведено в табл. 5. В отсутствие щелочи N-пирид-2-ил-N'-бензоилтиомочевина **4б** не реагирует с гидроксидом гидроксиламина в воде, диоксане, ацетонитриле, но реагирует в диметилформамиде; в этаноле образуется тиомочевина и триазолопиридин **5б**.

Реакцию в диметилформамиде проводили без добавления воды и едкого натра: к смеси N-пирид-2-ил-N'-бензоилтиомочевина **4б** (0,3 г; $1,17 \times 10^{-3}$ Моль) и гидроксиламина солянокислого (0,3 г; ω=90%; $3,88 \times 10^{-3}$ Моль) прилили 2 мл диметилформамида, смесь нагревали до кипения.

Реакция N-(пирид-2-ил)-N'-бензоилтиомочевина **4б** с гидроксиламином солянокислым в 1,4-диоксане (типичный синтез по процедуре В).

К раствору N-пирид-2-ил-N'-бензоилтиомочевина **4б** (5,2 г; 2×10^{-2} Моль) в 1,4-диоксане (20 мл) прилили свежеприготовленный раствор гидроксиламина (гидроксилламин солянокислый (3 г; $3,75 \times 10^{-2}$ Моль), гидроксид натрия (1,25 г; $3,1 \times 10^{-2}$ Моль), вода (5 мл)).

Смесь нагревали до кипения 3 ч. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 44% 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б**, 47% 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина, исходной бензоилтиомочевина **4б** – менее 1%. Из горячей реакционной массы в небольшом количестве выпадет осадок молекулярной серы. Реакционную массу профильтровали в горячем виде и дали остыть. Выпавший осадок отфильтровали, промыли горячим 1,4-диоксаном (5 мл), в остатке получили 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридин (0,92 г, $3,6 \times 10^{-3}$ Моль). Выход – 18%.

Фильтрат реакционной массы разбавили водой (200 мл), профильтровали, к фильтрату прилили уксусную кислоту (20 мл). Через 4 ч выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (40 мл), медленно нагрели в вакууме масляно-

го насоса. Во время этой операции возогналась бензойная кислота (50 мг). Т. пл. – 121°C. Спектр ЯМР ^1H , σ , м.д.: 7,55 м (3H), 8,0 д (2H), 12,7 ш с (1H, COOH). Масс-спектр: 122 (M^+).

В остатке, получившемся после возгонки бензойной кислоты, содержится хроматографически гомогенный 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин **5б** (1,2 г, $5,04 \times 10^{-3}$ Моль). Выход – 25%.

Аналогично из реакционной массы N-(пирид-2-ил)-N'-(4'-метилбензоил)тиомочевини **4е** с гидроксиламином в 1,4-диоксане была выделена 4-метилбензойная кислота. Т. пл. – 180-182°C; лит. Т. пл. – 182°C [26]. Спектр ЯМР ^1H , σ , м.д.: 2,4 с (CH_3), 7,2 д (2H), 7,85 д (2H), 12,0 ш с (1H, COOH).

Реакция N-(пирид-2-ил)-N'-бензоилтиомочевини **4б с гидроксиламином в диметилформамиде (типичный синтез по процедуре Г).**

Раствор N-(2-пиридил)-N'-бензоилтиомочевини (12 г, $4,66 \times 10^{-2}$ Моль), гидроксиламина солянокислого (3,6 г, $4,66 \times 10^{-2}$ Моль) и диметилформамида (36 мл) нагревали до кипения 10 мин. По данным ВЭЖХ в реакционной массе содержится 47% 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б**, 43% 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина, исходной бензоилтиомочевини **4б** – менее 1%. Реакционную массу профильтровали для удаления молекулярной серы, фильтрат охладил в морозильной камере. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой (30 мл), горячим этанолом (2×5 мл), в остатке получили 2-бен-

зоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридин (2,0 г, $7,68 \times 10^{-3}$ Моль). Выход – 16%. Фильтрат реакционной массы разбавили водой (300 мл); после этого выпал небольшой осадок смеси 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б** и 2-бензоилимино-[1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина. Этот осадок отфильтровали, фильтрат упарили до объема 30 мл, после чего прилили этанол (10 мл). Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, получили 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин **5б** (1,5 г, $6,1 \times 10^{-3}$ Моль). Выход – 13%.

Молекулярная сера была замечена при перекристаллизации всех синтезированных 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов **2** и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридинов **5** из ацетонитрила.

Кристаллы 3-(3'-нитрофениламино)-5-фенил-1,2,4-оксадиазола **2к** и 2-бензоиламино-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина **5б** для рентгеноструктурного анализа были выращены медленным упариванием растворов в 1,4-диоксане.

Выводы

1. Взаимодействие N-арил-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином приводит к образованию 3-ариламино-1,2,4-оксадиазолов.

2. Взаимодействие N-пирид-2-ил-N'-ацилтиомочевин с гидроксиламином приводит к образованию ациламинопроизводных [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина и ацилиминопроизводных [1,2,4]тиадиазоло[2,3-а]пиридина.

Литература

1. Pace A., Pierro P. // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – Vol. 7, №21. – P. 4337-4348.
2. Jakopin Ž., Dolenc M.S. // *Current Org. Chemistry.* – 2008. – Vol. 12, №10. – P. 850-898.
3. Rosen H., Gonzalez-Cabrera P.J., Sanna M.G., Brown S. // *Annual Rev. of Biochemistry.* – 2009. – Vol. 78. – P. 743-768.
4. Hee Jeong Seo, Min Ju Kim, Kwang-Seop Song et al. // *Future Medicinal Chemistry.* – 2009. – Vol. 1, №5. – P. 947-967.
5. Buzard D.J., Thatte J., Lerner M. et al. // *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* – 2008. – Vol. 18, №10. – P. 1141-1159.
6. Cassidy P.E., Fawcett N.C. // *Polymer Rev.* – 1979. – Vol. 17, Iss. 2. – P. 209-266.
7. Eloy F. A review of the chemistry of 1,2,4-oxadiazoles. In: *Topics in Current Chemistry / Fortschritte der Chemischen Forschung.* – Springer, 1963. – Vol. 4/1. – P. 807-876.
8. Pace A., Buscemi S., Vivona N. // *Org. Prep. Proc. Int.* – 2005. – Vol. 37, №5. – P. 447-506.
9. Kayukova L.A. // *Pharm. Chem. J.* – 2005. – Vol. 39, №10. – P. 539-547.
10. Ābele E., Lukevics E. Synthesis of heterocycles from oximes. In: *The chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids. Part 2.* / Ed. by Z.Rappoport and J.F.Liebman. – John Wiley & Sons, 2009. – P. 233-302.
11. Gregory G.I., Seale P.W., Warburton W.K., Wilson M.J. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1973. – №1. – P. 47-51.
12. Makara G.M., Schell P., Hanson K., Moccia D. // *Tetr. Lett.* – 2002. – Vol. 43, Issue. 29. – P. 5043-5045.
13. Kumita I., Niwa A. // *J. Pesticide Sci.* – 2001. – Vol. 26, №1. – P. 60-66.
14. Dhar T.G.M., Liu C., Pitts W.J. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – Vol. 12, №21. – P. 3125-3128.
15. Бобошко Л.Г., Зубрицкий М.Ю., Коваленко В.В. и др. // *ЖОФХ.* – 2007. – Т. 5, вып. 2. – С. 61-70.

16. *The chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids. Part 2 / Ed. by Z.Rappoport, J.F.Liebman. – John Wiley & Sons, 2009. – 1038 p.*
17. Рыбаков В.Б., Бобошко Л.Г., Бураков Н.И. и др. // *Кристаллография. – 2003. – Т. 48, №4. – С. 627-633.*
18. Jones G., Sliskovic D.R. *The chemistry of triazolopyridines. In: Advances in Heterocyclic Chemistry / Ed. A.Katritsky. – N.Y.: Academic Press, Inc., 1983. – Vol. 34. – P. 79-144.*
19. East S.P., White C.B., Barker O. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19, №3. – P. 894-899.*
20. Guba W., Nettekoven M., Pullmann B. et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2004. – Vol. 14, Issue 12. – P. 3307-3312.*
21. Schneider G., Nettekoven M. // *J. Comb. Chem. – 2003. – Vol. 5, №3. – P. 233-237.*
22. Dimsdale M.J. // *J. of Heterocyclic Chemistry. – 1981. – Vol. 18, Issue 1. – P. 37-41.*
23. Piccionello A.P., Pace A., Buscemi S. et al. // *Tetrahedron. – 2008. – Vol. 64, №18. – P. 4004-4010.*
24. McClure K.F., Abramov Yu.A., Laird E.R., Barberia J.T. // *J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48, №18. – P. 5728-5737.*
25. Rasmussen C.R., Villani F.J., Weaner L.E. et al. // *Synthesis. – 1988. – P. 456-459.*
26. Вельтман Р.П. // *Укр. хим. журн. – 1956. – Т. 23, вып. 3. – С. 363-367.*

Надійшла до редакції 20.01.2012 р.