

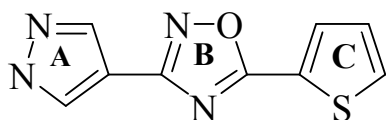
© Панасенко Н. В.¹, Братенко М. К.¹, Вовк М. В.², 2016¹Буковинський державний медичний університет, Чернівці²Інститут органічної хімії НАН України, Київ

СИНТЕЗ ГІБРИДНИХ СТРУКТУР ІЗ ПІРАЗОЛЬНИМ, 1,2,4-ОКСАДІАЗОЛЬНИМ ТА ТІОФЕНОВИМ ЦИКЛАМИ

Циклоконденсацією 4-піразоліламідооксимів із *N*-ціаноацетил-3,5-диметилпіразолом синтезовані 3-(4-піразоліл)-5-(1,2,4-оксадіазоліл)ацетонітрили, взаємодією яких із сіркою та циклоалканами в умовах реакції Гевальда отримані гібридні структури із піразольним, 1,2,4-оксадіазольним та амінотіофеновим циклами.

Ключові слова: гібридні структури, 4-піразоліламідооксими, 3-(4-піразоліл)-5-(1,2,4-оксадіазоліл)ацетонітрили, 4-піразоліл-5-(1,2,4)-оксадіазоліл-3-тієніламіни, циклоконденсація

Поєднання декількох ковалентно зв'язаних структурних фрагментів в одній сполуці дуже часто модулює їх характеристики або приводить до появи нових властивостей. Привабливою рисою такого підходу є забезпечення значного числа варіантів генерування широкого сегменту нових молекул для медичних досліджень та матеріалознавства. Отримані в такий спосіб сполуки прийнято називати гібридними і в останні роки вони ефективно застосовуються для дизайну біоактивних скафолдів [1, 2]. В силу викладеного вище доцільним є поєднання в одній гібридній структурі трьох фармакофорних циклічних фрагментів: піразольного (А) [3-5], 1,2,4-оксадіазольного (В) [6,7] та тіофенового (С) [8-11].



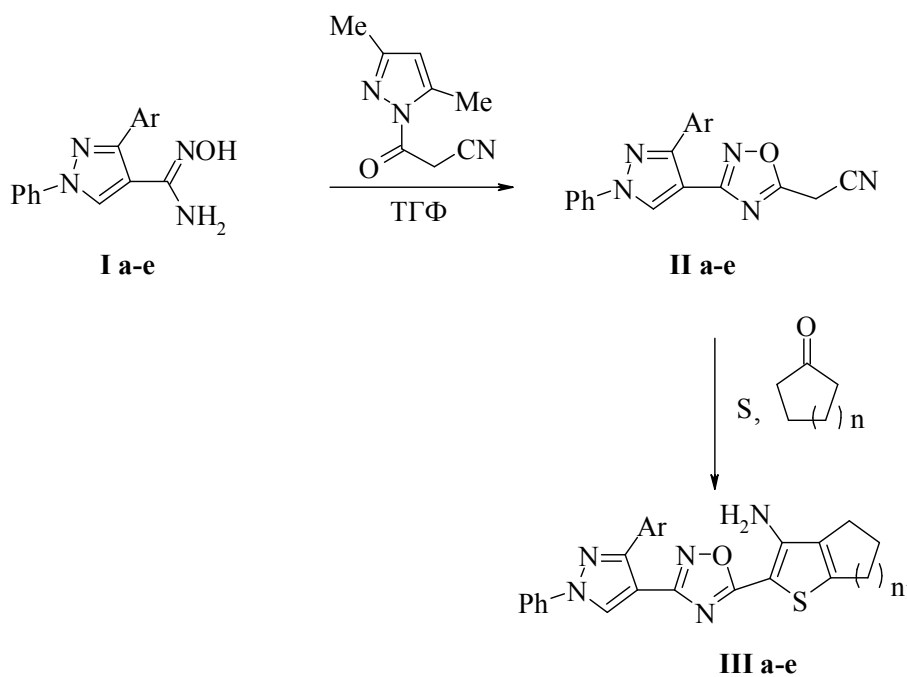
Ключовими об'єктами для побудови такого типу систем були обрані нещодавно синтезовані нами 4-піразоліламідооксими **Ia-e** [12]. Їх взаємодія із 2,5-диметил-1-ціаноацетилпіразолом, як еквівалентом одноуглецевого електрофільного синтона, впродовж 3 годин в киплячому тетрагідрофурані дозволяє сформувати 1,2,4-оксадіазольний цикл і отримати 3-(4-піразоліл)-5-(1,2,4-оксадіазоліл)ацетонітрили **IIa-e** із виходами 63-76 %. Принагідно зазначимо, що раніше конденсацією амідооксимів типу **I** із ангідридами карбонових кислот ми здійснили успішний синтез 5-заміщених 1,2,4-оксадіазолів [12].

Відомо, що 1,2,4-оксадіазольний фрагмент часто використовуються в дизайні сполук-лідерів як важливий біоізомер естерів та амідів для досягнення бажаних фармакокіне-

тичних параметрів [13]. Похідні 1,2,4-оксадіазолу запропоновані як агоністи мускарінінових [14,15] та бензодіазепінових [16] рецепторів, а також як антагоністи гістамін H₃ рецепторів [17]. Детальний патентний пошук [18-20] засвідчив високу інгібуючу дію 1,2,4-оксадіазолів, екзофункціоналізованих амінотіофеновим фрагментом, по відношенню до білокзв'язуючих жирних кислот. Саме тому подальша структурна модифікація 5-го положення 3-піразоліл 1,2,4-оксадіазольного ядра такого типу угрупованням видається зручним підходом до нових трициклічних гібридних структур.

З цією метою ацетонітрили **IIa-e** вводились у реакцію Гевальда із циклоалканами та сіркою у присутності морфоліну. В результаті були одержані 4-піразоліл-5-(1,2,4-оксадіазоліл)-3-тієніламіни **IIIa-ж** із виходами 71-92 %.

Склад та будова синтезованих сполук (табл. 1-3) підтверджені результатами вимірів їх хроматомас-, ІЧ- та ЯМР-спектрів. Зокрема, ІЧ-спектри проміжних ацетонітрилів **IIa-e** характеризуються смугами поглинання груп CN низької інтенсивності в діапазоні 2192-2197 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H наявні синглети екзоциклічної метиленової групи в інтервалі 4.78-4.82 м.ч. В ІЧ спектрах цільових продуктів **IIIa-ж** фіксуються широкі смуги поглинання аміногруп при 3435-3445 см⁻¹. Наявність у їх структурі 1,2,4-оксадіазольного та тієнільного циклів узгоджується із спектрами ЯМР ¹³C із відповідними сигналами атомів карбону: 149-150 м.ч. (C³ оксадіазол), 171 м.ч. (C⁵ оксадіазол), 93-96 м.ч. (C³ тіофен), 108-109 м.ч. (C⁴ тіофен), 117-118 м.ч. (C⁵ тіофен), 161-162 м.ч. (C² тіофен).



I, II, Ar = 3-MeOC₆H₄ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-BrC₆H₄ (в), 4-EtC₆H₄ (г), 4-F₂HCOC₆H₄ (д), тієніл-2 (е);
 III, Ar = 3-MeOC₆H₄, n=2 (а); 4-ClC₆H₄, n=2 (б); 4-BrC₆H₄, n=1 (в), 2 (г); 4-EtC₆H₄ n=1 (д), 2 (е);
 4-F₂HCOC₆H₄, n=2 (е); тієніл-2, n=2 (ж)

Таблиця 1

Характеристики сполук II а-е та III а-ж

Сполука	Формула	$[M+1]^+$	Знайдено, % Виразувано, %			$T_{\text{топл.}}, ^\circ\text{C}$	Вихід, %
			C	H	N		
II а	C ₂₀ H ₁₅ N ₅ O ₂	358	<u>66.92</u> 67.22	<u>4.13</u> 4.23	<u>19.78</u> 19.60	103-104	74
II б	C ₁₉ H ₁₂ ClN ₅ O	362	<u>62.84</u> 63.08	<u>3.25</u> 3.34	<u>19.60</u> 19.36	131-133	68
II в	C ₁₉ H ₁₂ BrN ₅ O	407	<u>55.91</u> 56.18	<u>3.09</u> 2.98	<u>17.47</u> 17.24	135-137	76
II г	C ₂₁ H ₁₇ N ₅ O	356	<u>71.24</u> 70.97	<u>4.93</u> 4.82	<u>19.47</u> 19.71	108-109	71
II д	C ₂₀ H ₁₃ F ₂ N ₅ O ₂	394	<u>61.36</u> 61.07	<u>3.21</u> 3.33	<u>17.56</u> 17.80	112-113	67
II е	C ₁₇ H ₁₁ N ₅ OS	334	<u>61.55</u> 61.25	<u>3.25</u> 3.33	<u>21.18</u> 21.01	123-125	63
III а	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ O ₂ S	470	<u>66.32</u> 66.51	<u>4.85</u> 4.94	<u>15.16</u> 14.91	187-189	83
III б	C ₂₅ H ₂₀ ClN ₅ OS	474	<u>63.64</u> 63.35	<u>4.16</u> 4.25	<u>14.54</u> 14.78	182-184	89
III в	C ₂₄ H ₁₈ BrN ₅ OS	505	<u>56.87</u> 57.15	<u>3.68</u> 3.60	<u>14.09</u> 13.88	173-175	81
III г	C ₂₅ H ₂₀ BrN ₅ OS	519	<u>58.18</u> 57.92	<u>3.77</u> 3.89	<u>13.69</u> 13.51	191-193	87
III д	C ₂₆ H ₂₃ N ₅ OS	454	<u>68.56</u> 68.85	<u>5.20</u> 5.11	<u>15.21</u> 15.44	165-167	92
III е	C ₂₇ H ₂₅ N ₅ O ₂ S	484	<u>67.24</u> 67.06	<u>5.29</u> 5.21	<u>14.27</u> 14.48	156-158	71
III є	C ₂₆ H ₂₁ F ₂ N ₅ O ₂ S	506	<u>61.56</u> 61.77	<u>4.28</u> 4.19	<u>13.62</u> 13.85	164-166	85
III ж	C ₂₃ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	446	<u>61.71</u> 62.00	<u>4.38</u> 4.30	<u>15.51</u> 15.72	148-149	79

Спектри ІЧ та ЯМР ^1H сполук **II а-е**

Сполука	ІЧ спектри, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , δ , м.ч. (J Гц)
	C \equiv N	NH $_2$	
IIa	2192		3.80 с (3H, CH $_3$), 4.79 с (2H, CH $_2$), 7.00-7.55 м (7H $_{\text{аром.}}$), 8.02 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.18 с (1H, H 5)
IIб	2197		4.78 с (2H, CH $_2$), 7.39-7.57 м (5H $_{\text{аром.}}$), 7.82 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.6), 8.03 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.6), 9.21 с (1H, H 5)
IIв	2196		4.78 с (2H, CH $_2$), 7.38-7.51 м (3H $_{\text{аром.}}$), 7.65 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.4), 7.77 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.4), 8.02 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.21 с (1H, H 5)
IIг	2195		1.20 т (3H, CH $_3$, J 7.2), 2.66 к (2H, CH $_2$, J 7.2), 4.78 с (2H, CH $_2$), 7.29 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.0), 7.39 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 8.0), 7.55 т (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 7.72 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 8.02 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.16 с (1H, H 5 піразол)
IIд	2195		4.78 с (2H, CH $_2$), 7.27 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.1), 7.33 т (1H, CHF $_2$, J 7.6), 7.39 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 7.55 т (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 7.87 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.0), 8.02 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.0), 9.19 с (1H, H 5 піразол)
IIe	2194		4.82 с (2H, CH $_2$), 7.17-7.65 м (4H $_{\text{аром.}}$), 7.95-8.07 м (3H $_{\text{аром.}}$), 9.20 с (1H, H 5)
IIIa		3435	1.71-1.75 м (4H, 2CH $_2$), 2.53-2.58 м (2H, CH $_2$), 2.71-2.73 м (2H, CH $_2$), 3.80 с (3H, CH $_3$ O), 7.01 д (1H $_{\text{аром.}}$, J 8.0), 7.36-7.62 м (8H, 6H $_{\text{аром.}}$ +NH $_2$), 8.01 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.36 с (1H, H 5 піразол)
IIIб		3438	1.70-1.73 м (4H, 2CH $_2$), 2.54-2.58 м (2H, CH $_2$), 2.70-2.73 м (2H, CH $_2$), 7.38 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 7.52-7.59 м (4H $_{\text{аром.}}$), 7.65 с (2H, NH $_2$), 7.92 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 8.01 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.39 с (1H, H 5 піразол)
IIIв		3445	2.29-2.33 м (2H, CH $_2$), 2.67-2.71 м (2H, CH $_2$), 2.78-2.82 м (2H, CH $_2$), 7.39 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 7.52-7.68 м (6H, 4H $_{\text{аром.}}$ +NH $_2$), 7.86 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 8.00 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.38 с (1H, H 5 піразол)
IIIг		3440	1.72-1.76 м (4H, 2CH $_2$), 2.53-2.57 м (2H, CH $_2$), 2.69-2.73 м (2H, CH $_2$), 7.40 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 7.52-7.70 м (6H, 4H $_{\text{аром.}}$ +NH $_2$), 7.85 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 8.01 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.39 с (1H, H 5 піразол)
IIIд		3442	1.05 т (3H, CH $_3$, J 7.2), 2.30-2.34 м (2H, CH $_2$), 2.62-2.69 м (4H, 2CH $_2$), 2.82-2.86 м (2H, CH $_2$), 7.30 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.4), 7.39 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 7.56-7.64 м (4H, 2H $_{\text{аром.}}$ +NH $_2$), 7.80 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 8.01 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 9.35 с (1H, H 5 піразол)
IIIe		3444	1.25 т (3H, CH $_3$, J 7.2), 1.70-1.75 м (4H, 2CH $_2$), 2.51-2.55 м (2H, CH $_2$), 2.65-2.72 м (4H, 2CH $_2$), 7.28 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 7.38 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 7.51-7.63 м (4H, 2H $_{\text{аром.}}$ +NH $_2$), 7.79 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 8.00 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 9.34 с (1H, H 5 піразол)
IIIє		3442	1.71-1.75 м (4H, 2CH $_2$), 2.54-2.58 м (2H, CH $_2$), 2.70-2.74 м (2H, CH $_2$), 7.13-7.38 м (3H, OCHF $_2$ +2H $_{\text{аром.}}$), 7.40 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 7.50-7.66 м (4H, 2H $_{\text{аром.}}$ +NH $_2$), 7.94 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.4), 8.01 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8.4), 9.39 с (1H, H 5 піразол)
IIIж		3440	1.74-1.79 м (4H, 2CH $_2$), 2.54-2.58 м (2H, CH $_2$), 2.75-2.79 м (2H, CH $_2$), 7.18 д (1H $_{\text{тіофен}}$, J 6.8), 7.41 т (1H $_{\text{аром.}}$, J 7.6), 7.55-7.64 м (3H $_{\text{аром.}}$), 7.69 с (2H, NH $_2$), 7.98 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.8), 8.20 с (1H $_{\text{тіофен}}$), 9.39 с (1H, H 5 піразол)

Експериментальна частина

ІЧ-спектри сполук у таблетках KBг записані на прикладі UR-20. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C виміряні на спектрометрі Varian VXR-400 (399.97 та 100.613 МГц відповідно) в DMSO- d_6 , внутрішній стандарт – ТМС. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100/DAD MSD/VL G119562 прямим введенням зразка, енергія іонізації 70 еВ.

3-(4-Піразоліл)-5-(1,2,4-оксадіазоліл)ацетонітрили (II а-е). Суміш 0.01 моль амідоксиму (I а-е) та 1.63 г (0.01 моль)

2,5-диметил-1-ціаноетилпіразолу в 15 мл ТГФ кип'ятили впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, розчинник випарювали, залишок кристалізували із етанолу.

4-Піразоліл-5-(1,2,4-оксадіазоліл)-3-гієніламіни (III а-ж). Суміш 0.001 моль ацетонітрилу (II а-е), 0.001 моль відповідного циклоалканону, 0,05 г (0.0015 моль) сірки та 0.5 мл морфоліну в 10 мл етанолу перемішували 1 год при 50°C, а потім 2 год при 20-22°C. Осад, який утворився, відфільтрували і кристалізували із етанолу.

Спектри ЯМР ^{13}C сполук III а-ж

Сполука	δ , м.ч.										At
	CH_2	$\text{C}^3_{\text{тофен}}$	$\text{C}^4_{\text{тофен}}$	$\text{C}^5_{\text{тофен}}$	$\text{C}^4_{\text{піразол}}$	$\text{C}^5_{\text{піразол}}$	$\text{C}^3_{\text{оксадіазол}}$	$\text{C}^3_{\text{піразол}}$	$\text{C}^2_{\text{тофен}}$	$\text{C}^5_{\text{оксадіазол}}$	
III а	25.75, 26.50 30.81, 31.97	96.86	109.03	117.25	129.56	129.86	150.50	160.34	161.23	171.82	55.09(OCH ₃), 114.06, 114.44, 118.82, 121.14, 122.08, 129.04, 131.57, 133.43, 138.21
III б	22.14, 22.68 23.76, 25.02	96.87	109.08	117.26	129.83	131.03	149.43	160.42	161.06	171.86	118.74, 127.08, 127.93, 129.50, 130.60, 131.74, 133.33, 138.82
III в	26.81, 27.95, 29.05	93.72	109.15	117.31	128.47	129.88	150.27	159.61	161.17	171.54	117.48, 126.57, 127.84, 129.14, 130.62, 131.87, 133.89, 137.94
III г	22.13, 22.67, 23.75, 25.01	96.87	109.05	117.26	129.50	129.82	149.47	160.40	101.05	171.63	118.76, 121.98, 127.13, 130.84, 130.90, 131.37, 131.70, 138.80
III д	26.95, 28.53, 29.50	93.29	108.99	118.70	128.83	129.56	150.74	161.70	162.41	171.28	15.50 (CH ₂), 28.01 (CH ₂), 121.68, 126.97, 127.31 131.52, 132.07, 138.93, 139.65, 144.23
III е	22.15, 22.69, 23.73, 25.03	96.91	108.91	117.72	129.54	129.73	150.78	160.29	161.27	171.80	15.49 (CH ₃), 28.00 (CH ₂), 118.71, 126.97, 127.29 128.83, 129.85, 131.37, 138.93, 144.21
III є	22.13, 22.68, 23.75, 25.61	96.88	109.01	117.26	129.58	129.83	151.15	160.37	161.11	171.83	116.24 т (CHF ₂ , J 22.45 Гц), 118.03, 118.83, 127.05, 129.14, 130.57, 131.54, 138.85, 149.72
III ж	22.17, 22.70, 23.78, 25.66	96.78	109.27	117.28	129.65	129.87	150.64	160.55	161.04	171.83	118.47, 126.96, 127.13, 128.58, 132.43, 134.04, 138.60, 144.77

Висновки

Розроблено препаративно зручний метод синтезу 4-піразоліл-5-(1,2,4-оксадіазоліл)-3-тієніламінів, який включає послідовне перетворення 4-піразоліламідооксимів в 3-(4-піразоліл)-5-(1,2,4-оксадіазоліл)ацетонітрили і їх подальшу взаємодію із сіркою та циклоалканами в умовах реакції Гевальда.

Список літератури

1. Mehta G., Singh V. Hybrid systems through natural product leads: an approach towards new molecular entities // *Chem. Soc. Rev.* – 2002. – vol. 31. – P. 324-334.
2. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality // *Acc. Chem. Res.* – 2008. – vol. 41. – P. 69-77.
3. Kumar H., Saini D., Jain S., Jain N., Pyrazole scaffold: a remarkable tool in the development of anticancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 70. – P. 248-258.
4. Perez-Fernandez R., Goya P., Elguero J. A review of recent progress (2002-2012) on the biological activities of pyrazoles // *Arkivoc.* – 2014. – Vol. II. – P. 233-293.
5. Datar P. A., Jadhav S. R. Development of

- pyrazole compounds as antidiabetic agent: a review // *Lett. Drug Design Discovery*. – 2014. – Vol. 11. – P. 686-703.
6. Bora R. O., Dar B, Prodhan V. et al. [1,2,4]-Oxadiazoles: synthesis and biological applications // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 14. – P. 355-369.
 7. Zhu J, Ye Y, Ning et al. Design, synthesis, and structure-activity relationships of 3,4,5-trisubstituted 4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazoles as TGR5 agonists // *Chem. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 8. – P. 1210-1223.
 8. Behbehani H, Ibrahim H. M, Makhseed S et al. 2-Aminothiophenes as building blocks in heterocyclic synthesis: synthesis and antimicrobial evaluation of a new class of pyrido[1,2-a]thieno[3,2-e]pyrimidine, quinoline and pyridin-2-one derivatives // *Eur. J. Chem. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 52. – P. 51-65.
 9. Fogue P. S, Lunga P. K., Fondjo E. S. et al. Substituted 2-aminothiophenes: antifungal activities and effect on *Microsporium gypseum* protein profile // *Mycoses*. – 2012. – Vol. 55, № 4. – P. 310-307.
 10. Aurelio L., Christopoulos A., Flynn B.L. et al. The synthesis and biological evaluation of 2-amino-4,5,6,7,8,9-hexahydrocyclo-octa[b]thiophenes as allosteric modulators of the A₁ adenosine receptor // *Bioorg. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 3704–3707.
 11. Aurelio L., Figler H., Flynn B. L. et al. 5-Substituted 2-aminothiophenes as A₁ adenosine receptor allosteric enhancers // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1319-1327.
 12. Bratenko M. K., Panasenko N. V., Vovk M. V. Synthesis novykh pokhidnykh 3-(pirazol-4-il)-1,2,4-oksadiazolu // *Nauk. Visn. Chernivetskoho. Univer.* – 2012. – Vyp. 606. – S. 19-23.
 13. Young J. R., Devita R. J. Novel Synthesis of oxadiazoles via palladium catalysis // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 3931-3934.
 14. Messer W. S., Abuh Y. F., Liu Y. et al. Synthesis and biological characterization of 1,4,5,6-tetrahydropyrimidine and 2-amino-3,4,5,6-tetrahydropyridine derivatives as selective m₁ agonists // *J. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 40. – P. 1230-1246.
 15. Orlek B. S., Blaney F. E., Brown F. et al. Comparison of azabicyclic esters and oxadiazoles as ligands for the muscarinic receptor // *J. Med. Chem.* – 1991. – Vol. 34. – P. 2726–2735
 16. Watjen F., Baker R., Engelstoff M. et al. Novel benzodiazepine receptor partial agonists: oxadiazolyimidazobenzodiazepines // *J. Med. Chem.* – 1989. – Vol. 32. – P. 2282–2291
 17. Clitherow J. W., Beswick P., Irving W. J. et al. Novel 1, 2, 4-oxadiazoles as potent and selective histamine H₃ receptor antagonists // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1996. – Vol. 6. – P. 833–838.
 18. Pat. WO 2014040938 (A1) Non-annulated thiophenylamides as inhibitors of fatty acid binding proteini(fabp) 4 and /or 5 / Buettelmann B., Ceccarelli S., Kuehne H., Kuhn B., Neidhart W., Obst S. U., Richter H. Publ. 20.03.2014. // [http // espacenet.com](http://espacenet.com)
 19. Pat. US 2015183778 (A1) New non-annulated thiophenylamides / Buettelmann B., Ceccarelli S., Kuehne H., Kuhn B., Neidhart W., Obst S. U., Richter H. Publ. 02.07.2015. // [http // espacenet.com](http://espacenet.com)
 20. Pat. WO 2013189841 (A1) New bicyclic thiophenylamide compounds / Buettelmann B., Ceccarelli S., Kuehne H., Kuhn B., Neidhart W., Obst S. U., Richter H. Publ. 27.12.2013 // [http // espacenet.com](http://espacenet.com)

Summary

Panasenko N.V., Bratenko M.K., Vovk M.V.

SYNTHESIS OF HYBRID STRUCTURES WITH PYRAZOLE, 1,2,4-OXADIAZOLE AND THIOPHENE NUCLEI

3-(4-Pyrazolyl)-5-(1,2,4)-oxadiazolyl acetonitriles have been synthesized by cyclocondensation of 4-pyrazolylamidooximes with N-cyanoacetyl-3,5-dimethylpyrazole. Hybrid structures with pyrazole, 1,2,4-oxadiazole and thiophene nuclei were obtained by interaction of 3-(4-pyrazolyl)-5-(1,2,4)-oxadiazolyl acetonitriles with sulfur and cycloalkanones under Hevald reaction conditions.

Key words: hybrid structures, 3-(4-pyrazolyl)-5-(1,2,4)-oxadiazolyl acetonitriles, 4-pyrazolyl-5-(1,2,4)-oxadiazolyl-3-thienylamines, cyclocondensation.