Дана Мыкты-Кереевна Ибраимова − химия ғылымдарының кандидаты, аға оқытушы, Әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті; Алматы, Қазақстан; e-mail: dana_kereevna@kaznu.kz. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1761-9745.

Information about the author

Sharbanu Muzdydayeva* − Candidate of chemical sciences, Ass.Professor Department of "Biochemical Engineering" International Engineering and Technological University, Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: Sharbanu1958@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4882-3845.

Kuanyshbek Musabekov − doctors of chemical sciences, Professor Department of Analytical, Colloid Chemistry and Technology of Rare Elements Al-Farabi Kazakh National University. Almaty, Kazakhstan; e-mail: musabekov40@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1114-1901.

Nazym Nokerbekova − PhD, Ass. Professor Department of «Biochemical Engineering» International Engineering and Technological University, Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: nnazik@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5761-8993.

Akbota Zhenisova − Candidate of chemical sciences, Director of the Department of Academic AffairsInternational Engineering Technological University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: zhenisova_a@metu.kz. ORCID: https://orcid.org/0009-0007-5474-7328.

Dana Mykty-Kereevna Ibraimova − Candidate of chemical sciences, Senior Lecturer, Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan; e-mail: dana_kereevna@kaznu.kz. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1761-9745.

Поступила в редакцию 23.06.2026
Поступила после доработки 27.08.2026
Принята к публикации 01.09.2026

https://doi.org/10.53360/2788-7995-2026-3(23)-91

CC BY 4.0
Check for updates

ҒТАХР: 31.21.27

Р.А. Турманов*, Б.Г. Алимхан, Р.У. Жаппарбергенов, Н.Ә. Тоғызбаева, Н.О. Аппазов
Қорқыт Ата атындағы Қызылорда университеті,
120014, Қазақстан Республикасы, Қызылорда, Айтеке би көшесі, 29 А
*e-mail: rakowrakha@gmail.com

4*H*-1,2,4-ОКСАДИАЗИН-5(6*H*)-ОН ЖАҢА ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ

Аңдатпа: *Бұл жұмыста медицина және фармацевтика саласында қолдануға кең әлеуеті бар гетероциклді қосылыстардың маңызды түрі болып табылатын 4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-онның жаңа туындыларын синтездеудің жетілдірілген әдісі ұсынылған. Синтез N'-гидрокси-4-метилбензимид және N'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидидтің карбон қышқылдарының метил және этил галоген туындыларымен әрекеттесуіне негізделген. Зерттеу барысында диметиосульфоксид ерітіндісіндегі натрий трет-бутилатын бөлме температурасында қолдану 76%-ға дейінгі шығыммен мақсатты өнімдердің түзілуі кезіндегі тиімді цикл түзілуді қамтамасыз ететіні анықталды. Бастапқы амидоксимдердің ароматты немесе гетероциклді фрагментіндегі орынбасарлардың әсері реакцияның жүруіне айтарлықтай әсер етпейтіндігі анықталды, бұл ұсынылған тәсілдің жан-жақтылығын көрсетеді. Барлық синтезделген қосылыстар ядролық магниттік резонанс және жоғары дәлдіктегі масс-спектрометр сияқты заманауи талдау әдістерімен сипатталды, бұл олардың құрылымы мен тазалығын толық растады. Әзірленген әдіс улы реагенттерді немесе метал катализаторларын пайдалануды қажет етпейтіндіктен, жұмсақ жағдайларымен, реакцияны жүргізудің қарапайымдылығымен және экологиялық тазалығымен сипатталады. Алынған оксадиазин туындылары жоғары биологиялық қасиеті бойынша, бактерияға қарсы, ісікке қарсы және нейропроткеторлық қасиеттері бар перспективалы фармакофорлар ретінде ерекше қызығушылық тудырады. Жүргізілген бағытталған синтез нәтижелері құрылымды түрлендіру және жаңа гетероциклді жүйелердің биологиялық белсенділігін зерттеу бағытындағы ғылыми жұмыстарды әрі қарай дамытуға негіз болады.*

Түйін сөдер: *4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-он, амидоксимдер, циклдену, гетероциклді қосылыстар, реакцияны оңтайландыру, спектроскопиялық сипаттама.*

©Р.А. Турманов, Б.Г. Алимхан, Р.У. Жаппарбергенов, Н.Ә. Тоғызбаева, Н.О. Аппазов

Кіріспе

Химияда 1,2,4-оксадиазиндер мен оксадиазолдар синтезінің тиімді әдістерін әзірлеу маңызды бағыт болып табылады.

Амидоксимдердің малеиндік және фумар эфирлерімен әрекеттесуі арқылы 1,2,4-оксадиазиннің алынуының ерекше жолы ұсынылды [1]. Бұл синтездің нәтижесінің маңызы болмады және бұл синтездеудің басқа жолдарын іздеуге мүмкіндік берді.

Зерттеу барысында амидоксимдерден 1,2,4-оксадиазолдарды синтездеудің электрохимиялық әдісі жасалды [2]. Электрохимиялық жағдайларды пайдалану дегидрогендік цикл түзуді жұмсақ жағдайларда жүргізуге мүмкіндік береді, бұл тәсіл экологиялық таза және кең көлемде масштабтау үшін тиімді етеді.

Сілтемедегі еңбектер оңтайлы жағдайлардағы синтездің маңыздылығын көрсетеді [3-5]. Осылайша, мақалада бөлме температурасында биологиялық белсенді 1,2,4-оксадиазолдарды алу әдісі сипатталған, бұл өнімнің жоғары шығымын қамтамасыз етеді [3].

Мақалада амидоксимдер мен карбон қышқылының эфирлерінен қыздырмай 1,2,4-оксадиазолдардың бір сатылы синтезі көрсетілген алғашқы мақала болып табылады, бұл оксадиазол сақинасын қамтитын фармацевтикалық тұрғыдан маңызды карбон қышқылдарының процесін айтарлықтай жеңілдетеді.

Бұл мақала [4] амидоксимдер мен карбон қышқылының эфирлерінен қыздырмай 1,2,4-оксадиазолдардың бір сатылы синтезі көрсетілген алғашқы мақала болып табылады, бұл оксадиазол сақинасын қамтитын фармацевтикалық тұрғыдан маңызды карбон қышқылдарының процесін айтарлықтай жеңілдетеді [5].

Сонымен қатар, оксадиазол-5-ондарды синтездеу үшін пайдаланылған *N*-орынбасқан амидоксимдерді алудың ыңғайлы бір сатылы әдісі ұсынылды [6]. Бұл әдіс өзінің жан-жақтылығымен және қолжетімді туындылардың кең ауқымымен ерекшеленді.

Осылайша, оксадиазиндерді алудың заманауи тәсілдері процестерді жеңілдетуге, энергия шығындарын азайтуға және «жасыл» технологияларды пайдалануға ұмтылумен сипатталады.

Қосылыстар туындыларының құрылымы мен қасиеттерін түсінуге авторлар жаңа 1,2,4-оксадиазиндердің ядролық магниттік резонанс ^{13}C спектрлеріндегі химиялық ығысуларға әртүрлі орынбасарлардың әсерін анықтаған зерттеу айтарлықтай үлес қосты [7]. Бұл тәсіл құрылымдық-қасиеттік үлгілерді анықтауға мүмкіндік берді, бұл қосылыстарды одан әрі мақсатты түрде модификациялау үшін маңызды.

Мақалада металға тәуелсіз катализатор ретінде графен оксидін пайдаланып 1,2,4-оксадиазолдардың синтезі сипатталған [8]. Мұнда, бір мезгілде оттегі доноры және электрон акцепторы ретінде әрекет ететін графен оксиді қос каталитикалық белсенділігіне ерекше назар аударылды. Бұл тәсіл оксадиазиндерді функционализациялау және бірегей қасиеттері бар туындыларды алу үшін жаңа мүмкіндіктерді ашады.

Сонымен, осы бағыттағы зерттеулер, алмастырғыштардың молекуланың электрондық сипаттамаларына әсерін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді және жаңа туындыларды мақсатты түрде синтездеу мүмкіндіктерін кеңейтуде ерекше рөл атқарады.

Оксадиазиндер мен оксадиазолдарға деген айтарлықтай қызығушылық олардың фармакологиялық қасиетіне байланысты. Бұл қосылыстарды дәрілік заттарды әзірлеу үшін мүмкіндігі зор құрылымдар ретінде қарастыруға болады. Шолу мақалада 1,2,4-оксадиазолдарға синтетикалық тәсілдер туралы ақпарат жүйеленді және олардың инфекцияға қарсы тұру әлеуетіне баса назар аударылды [9]. Осылайша, әдебиет деректерді 1,2,4-оксадиазиндердің туындылары және онымен байланысты құрылымдар органикалық синтез үшін ғана емес, сонымен қатар айтарлықтай фармакологиялық әлеуетке ие екенін көрсетеді. Бұл соңғы жылдары осы саладағы зерттеулердің белсенді дамуын түсіндіреді.

Оксадиазиндер мен оксадиазинон туындыларының рентгендік дифракциялық талдауына арналған бірқатар жұмыстар бар. Зерттеу барысында жаңа 2-арил-5-фенил-1,3,4-оксадиазин-6-ондардың және прекурсорларының құрылымдық сипаттамалары зерттелді [10].

D-камфорадан оксадиазинонның туындысы алынды, ол рентгендік дифракциялық талдау арқылы сипатталды [11]. Қатты камфора жүйесінің болуы оксадиазинондарды хиральді қосалқы топтар ретінде стереохимиялық пайдалануға шектеулер қоятыны анықталды.

Классикалық зерттеулер оксадиазиндердің геометриясын түсінуге де үлес қосты: оларда 2,5-дифенил-6-оксо-1,3,4-оксадиазиндер үшін бірқатар кристаллографиялық деректер бар, бұл олардың құрылымы мен реакцияға түсу қабілеттілігі арасындағы байланысты бақылауға мүмкіндік береді [12].

Спетроскопиялық әдістер заманауи түрде гетероциклдердің құрылымын анықтауда маңызды рөл атқарады. Тиофенилмен алмастырылған оксадиазол-тион үшін кешенді эксперименттік талдау (FT-IR, лазер-Раман және ядролық магниттік резонанс) және кванттық-химиялық есептеулермен салыстыру жүргізілді [13].

Осыған ұқсас әдістер зерттеуде [14] қолданылды, онда 5-(тиофен-2-ил)-2,3-дигидро-1,3,4-оксадиазол-2-тион үшін спектроскопиялық және теориялық талдау жүргізілді. Бұл сипаттама жұтылу жолақтарын анықтауға және қосылыстың электрондық құрылымын нақтылауға мүмкіндік берді.

1,2,4-оксадиазол-5(4*H*)-он туындыларының инфрақызыл және ядролық магниттік резонанс спектрлеріне еріткіштің әсері қарастырылды. Авторлар ортаның полярлығы химиялық ығысуларға және жолақтардың қарқындылығына айтарлықтай әсер ететінін көрсетті, бұл спектрлерді түсіндіру кезінде ескерілуі керек.

Тәжірибелік әдістермен қатар, аралас тәсілдер белсенді қолданылады. Мақала автолары 2,5-диарилоксадиазинондардың синтезін сипаттап, оларды әрі қарай құрылымдық зерттеулерде қолдану мүмкіндіктерін көрсетті [15].

Зерттеуде оксадиазинон мен оксадиазолон туындыларының қатты фазалы синтезі жүзеге асырылды, содан кейін салынған қаңқалардың сәйкестігін растау үшін спектроскопиялық және құрылымдық зерттеулер жүргізілді [16].

Шолу мақалада оксадиазол лигандтары бар металл кешендері қарастырылды [17]. Авторлар координация, спектроскопия және электронды эффектілер туралы деректерді жүйеледі, бұл орынбасарлардың және қоршаған ортаның физика-химиялық қасиеттерге әсерін түсіну үшін құнды.

Соңында, тұрақсыз аралық өнімдерден оксадиазинондардың түзілуінің механикалық аспектілеріне баса назар аударылады [18]. Мақалада өтпелі күйлердің спектроскопиялық және теориялық сипаттамаларының нәтижелері ұсынылған, бұл осы қосылыстардың белсенділігін тереңірек түсінуге мүмкіндік береді.

Антибактериалды белсенділік: оксадиазол ядросына негізделген бактерияға қарсы жаңа агенттерді әзірлеу маңызды міндет болып қала береді. Шолу мақалада оксадиазол мен тиадиазол туындыларының, соның ішінде төзімді штамдарға қарсы, бактерияларға қарсы белсендлігі туралы ақпарат бар [19]. Зерттеуде [20] 1,2,4-оксадиазол бөлігі бар қосылыстар метициллин-резистентті алтын түсті стафилококк-қа (MRSA) қарсы антибиотикалық әсерді күшейтетіні, айқын синергияны қамтамасыз ететіні көрсетілген. Мұндай әсер етулер инфекцияларды біріктірілген емдеу үшін мүмкіндіктер ашады. Жұмыста [21] грам оң спора түзетін тек анаэробты бактерияларға (*Clostridioides difficile*) қарсы жоғары арнайы белсенділігі бар жаңа 1,2,4-оксадиазол сипатталған, бұл әсіресе ауыр ішек инфекцияларын емдеу үшін маңызды. Соңында, мақалада [22] антимикробты заттарды, метаболизмдерді жою үшін оксадиазолдардың құрылымдық модификациясының стратегиялары талқыланады.

Кейбір оксадиазол туындылары нейродегенеративті процестерге қатысатын ферменттерге қарсы перспективалы белсенділік көрсетеді [23]. Альцгеймер ауруымен байланысты негізгі ферменттерге қарсы ингибиторлық белсенділік көрсететін жаңа қосылыстар синтезделді. Молекулалық докинг бұл құрылымдардың белсенді фермент орындарына байланысу қабілетін растады. Зерттеу [24] моноаминоксидазаның (МАО) тежелеуін көрсеткен оксадиазол-пиперазин гибридтеріне арналған. Мұндай қосылыстарды жаңа антидепрессанттар мен нейропротекторларды жасауға кандидаттар ретінде қарастыруға болады.

Паразиттік ауруларға қарсы жаңа дәрілерді іздеу маңызды бағыт болып қала береді. Мұнда 1,2,4-оксадизол туындыларының висцеральды лейшманиозды тудыратын жасушаішілік паразиттік протистке (*Leishmania infantum)* қарсы белсенділігі көрсетілген [25]. Бірқатар қосылыстардың паразиттерге қарсы айтарлықтай әсері бар екені тәжірибе жүзінде анықталды, бұл лейшманиозға қарсы дәрілік заттарды әзірлеуге мүмкіндік береді.

Оксадиазол туындыларының ісікке қарсы қасиеттері соңғы жылдары белсенді түрде зерттелді. Ісік жасушаларына қарсы айқын цитотоксикалық белсенділік көрсеткен 1,2,4-

оксадиазолдың сульфонамидпен конъюгаттары синтезделді [26]. Зерттеуде [27], 1,2,5-оксадиазол туындыларының жинағын профильге қарсы скрининг жүргізілді, ісікке қарсы жоғары белсенділігі бар қосылыстар анықталды және құрылымдық-белсенділік талдауы шеңберіндегі негізгі заңдылықтар белгілі болды. Шолу мақалада [28] оксадиазолдардың 2019-2023 жылдарға арналған ісікке қарсы әсер етуі туралы деректер қорытындыланған, молекулаларды жобалауға стратегиялық тәсілдер мен оларды ісікке қарсы терапияда қолдану мүмкіндіктері атап көрсетілген.

Материалдар мен әдістер

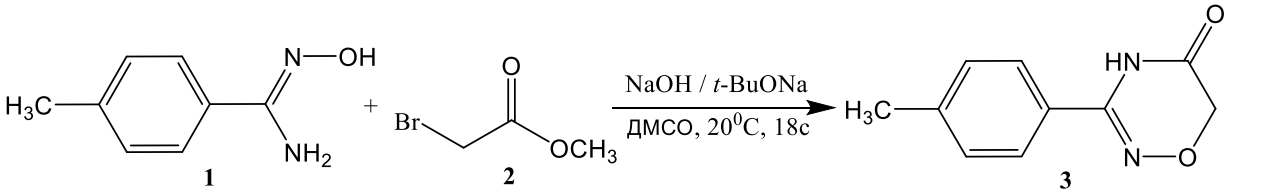
Реагенттер мен еріткіштер Merck-тен алынды және қосымша тазартусыз қолданылды. Реакцияның барысы ультракүлгін сәуленің астында Macherey-Nagel Silufol UV-254 пластиналарында аналитикалық жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) көмегімен бақыланды.

Ядролық магниттік резонанс спектрлері Bruker Avance DPX 400 спектрометрінде тіркелді, еріткіш ретінде диметилсульфоксид-d_6 немесе дейтерохлороформ қолдана отырып, ^{1}H үшін 400 МГц, ^{13}C үшін 101 МГц жиілікте жұмыс жасайды. Химиялық ығысулар (δ) ішкі сілтемелер ретінде еріткіш сигналдары бар миллионға шаққандағы бөліктермен (ppm) көрсетіледі: DMSO-d_6-де 2.50 ppm (^{1}H) және 39.50 ppm (^{13}C), $CDCl_3$-де 7.26 ppm (^{1}H) және 77.16 ppm (^{13}C). Сигналдың еселіктері с (синглет), д (дуплет), т (триплет), кв (квартет), м (мультиплет) және br (кеңейтілген) деп қысқартылған. Байланыс константы (J) Герцпен (Гц) берілген. Балқу температуралары IA 9300 электротермиялық цифрлық балқу температурасы аппаратында ашық капиллярлық түтіктер арқылы өлшенді. Жоғары дәлдіктегі масс-спектрометр (HRMS) Bruker Maxis-qTOF қондырғысында электроспрейді иондау (ESI) теріс режимінде алынды.

Нәтижелер мен талқылау

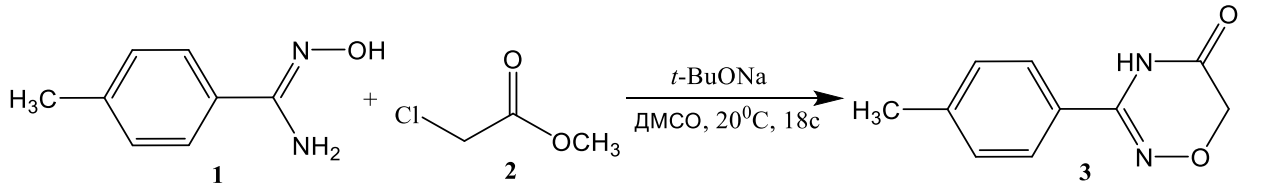
Бұл зерттеуде ең алдымен *N*'-гидрокси-4-метилбензимидтің 1 метил 2-галоацетаттармен 2 конденсациялану жағдайларын оңтайландыру міндеті қойылды. *N*'-гидрокси-4-метилбензимидпен 1 2-бромацетамид 2 реакциясы бөлме температурасында диметилсульфоксидте натрий гидроксидінің қатысында 18 сағат бойы жүргізілді (1-сызба). Өнімнің шығымдылығы 29.5% құрады. Әрі қарай натрий гидроксидінің орнына натрий *трет*-бутилатын қолдандық. Бұл бізге 43% шығымдылықпен шектелген циклдену өнімінің 3-(*p*-толил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он **3** үлесін арттыруға мүмкіндік берді.

1-сызба



N'-гидрокси-4-метилбензимид 1 метил 2-хлорацетатымен 2 натрий *трет*-бутилаты қатысында диметилсульфоксидте бөлме температурасында реакциясы барысында 3-(*P*-толил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он 3 қосылысы 51% шығыммен синтезделді. (2-сызба). Реакция уақытын 48 сағатқа дейін ұзарту өнімнің шығымына әсер етпеді.

2-сызба

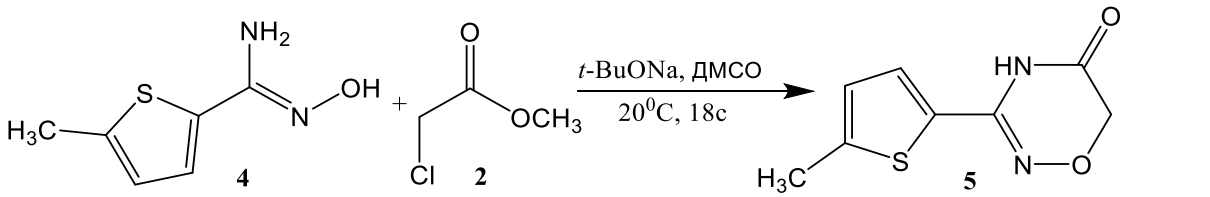


Метил 2-хлорацетатты субстрат ретінде пайдалану 3-(*p*-толил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-онды 3 51% шығыммен алуға жағдай жасайды, осылайша реакцияның оңтайлы шарттары анықталды (негізді таңдау, әрекеттесуші заттардың мөлшері, еріткіш және уақыт).

Реакцияның оңтайландырылған жағдайын қолдана отырып, *N*'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидамидтың 4 карбонильді қосылыстармен реакциясы жүргізілді 2,6,8. *N*'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидамидтың 4 метил 2-хлорацетатпен 2

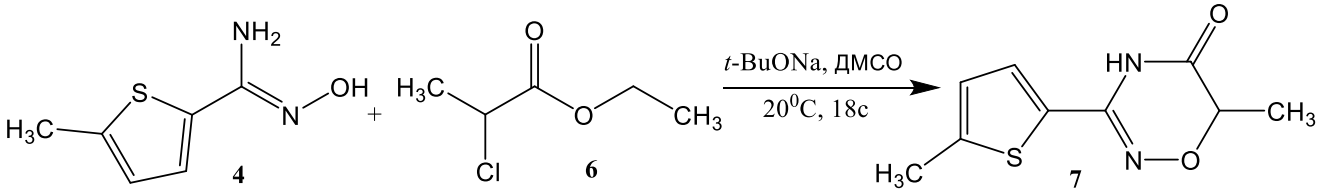
реакциясы диметилсульфоксидте бөлме температурасында натрий *трет*-бутилаты қатысында әрекеттесті, реакцияның ұзақтығы 18 сағат, өнімнің шығымы 76% көрсетті (3-сызба).

3-сызба



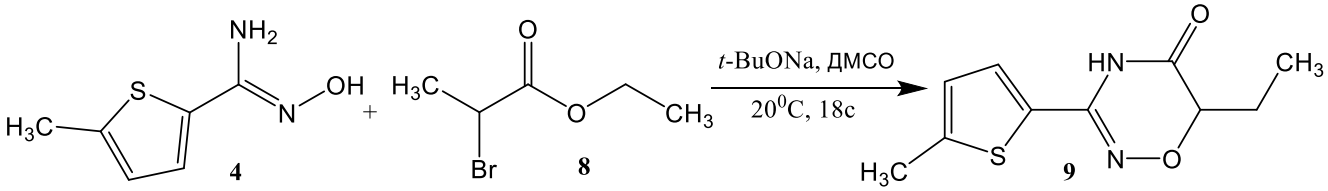
N'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидамид 4 этил-2-хлорпропаноатпен 6 қосылуы барысында 75% шығыммен 6-метил-3-(5-метилтиофен-2-ил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он 7 түзілді (4-сызба).

4-сызба



N'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидамид 4 этил-2-бромбутаноатпен 8 реакциясы нәтижесінде 6-этил-3-(5-метилтиофен-2-ил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он 9 алынды, өнім шығымы 75% құрады (5-сызба).

5-сызба



Барлық қосылыстар жоғары шығыммен алынды. Амидоксимдердің фенил сақинасында электрон-акцептор немесе электрон-донор алмастырғыштарының болуы мақсатты өнімнің шығымына айтарлықтай әсер етпейтіндігі анықталды.

4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-он туындылары синтезінің жалпы әдістері (3,5,7,9).

N'-гидрокси-4-метилбензимид 1 және *N*'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидамидтың 4 (2 ммоль) бөлме температурасында диметилсульфоксидте (3 мл) ерітіліп, түзілген ерітіндіге натрий *трет*-бутилаты (384 мг, 4 ммоль) құйылды. Реакциялық қоспа 10 минут араластырылып, оған күрделі эфир 2,6,8 (2.4 ммоль) қосылды. Әрі қарай қоспа бөлме температурасында 18 сағат бойы араластырылды, одан кейін тұз қышқылымен сұйылтылды (10%-дық судағы ерітіндісі) (30 мл). Сүзу арқылы алынған тұнбаны жинап, салқын сумен жуылды (5 мл), 50°C температурада ауада кептірілді.

3-(4-Метилфенил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он (3). Ақ ұнтақ; шығымы 51%; балқу температурасы 140-141°C. Ядролық магниттік резонанс ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.05 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.2 Гц, 2H), 7.31 (д, J = 8.0 Гц, 2H), 4.47 (с, 2H), 2.43 (с, 3H). Ядролық магниттік резонанс ^{13}H (101 МГц, $CDCl_3$) δ 166.6, 151.0, 142.3, 129.8, 126.0, 125.7, 66.9, 21.5. Жоғары дәлдікті масс-спектрометр (ESI), m/z: $[M-H]^-$ $C_{10}H_9N_2O_2$. есептелді 189.0669; анықталды 189.0667.

3-(5-Метилтиофен-2-ил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он (5). Бозғылт-сарғыш ұнтақ; шығымы 76%; балқу температурасы 216-218°C. Ядролық магниттік резонанс ^{1}H (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9.30 (с, 1H), 7.35 (д, J = 3.7 Гц, 1H), 6.80 (д, J = 3.5 Гц, 1H), 4.47 (с, 2H), 2.54 с, 3H). Ядролық магниттік резонанс ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 166.4, 148.4, 144.6, 129.7, 128.9, 126.8, 67.5, 15.7. Жоғары дәлдікті масс-спектрометр (ESI), m/z: $[M-H]^-$ есептелді $C_8H_8N_2O_2S^-$ 195.0234; анықталды 195.0235.

6-Метил-3-(5-метилтиофен-2-ил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он (7). Бозғылт-сарғыш ұнтақ; шығымы 75%; балқу температурасы 167-169°C. Ядролық магниттік резонанс ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.41 (с, 1H), 7.56 (д, J = 3.7 Гц, 1H), 6.85 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 4.34 (кв, J = 6.7

Гц, 1H), 2.45 (с, 3H), 1.35 (д, J = 6.7 Гц, 3H). Ядролық магниттік резонанс ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 168.3, 148.4, 144.5, 129.6, 129.0, 126.7, 72.7, 15.7, 13.8. Жоғары дәлдікті масс-спектрометр (ESI), m/z: $[M-H]^-$ есептелді $C_9H_9N_2O_2S^-$ 209.0390; анықталды 209.0391.

6-Этил-3-(5-метилтиофен-2-ил)-4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-он (9). Бозғылт-сарғыш ұнтақ; шығымы 75%; балқу температурасы 151-153°C. Ядролық магниттік резонанс ^{1}H (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 11.40 (с, 1H), 7.55 (д, J = 3.7 Гц, 1H), 6.85 (д, J = 3.7 Гц, 1H), 4.19 (дд, J = 7.8, 4.6 Гц, 1H), 2.45 (с, 3H), 1.90-1.81 (м, 1H), 1.73-1.65 (м, 1H), 0.99 (т, J = 7.4 Гц, 3H). Ядролық магниттік резонанс ^{13}C (101 МГц, ДМСО-d_6) δ 167.8, 148.2, 144.5, 129.6, 129.0, 126.7, 77.2, 21.5, 15.7, 10.0. Жоғары дәлдікті масс-спектрометр (ESI), m/z: $[M-H]^-$ есептелді $C_{10}H_{11}N_2O_2S^-$ 223.0547; анықталды 223.0554.

Қорытынды

4*H*-1,2,4-оксадиазин-5(6*H*)-онның жаңа туындыларын алудың зерттеу жұмыстары барысында *N*'-гидрокси-4-метилбензимид және *N*'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидамидтің карбон қышқылдарының әртүрлі галоген туындыларымен реакцияларына негізделген синтездеудің тиімді әдісі жасалды және тәжірибе жүзінде расталды. Реакцияның жүру жағдайларын оңтайландыру бөлме температурасында диметилсульфоксидте натрий *трет*-бутилатын қолдана отырып, жақсы нәтижелерге қол жеткіуге болатынын анықтауға мүмкіндік берді, бұл 76%-ға дейінгі шығымдылықпен мақсатты өнімдердің түзілуін қамтамасыз етеді. Реакция уақытын 48 сағатқа ұзарту өнімнің шығымына айтарлықтай әсер етпейді, бұл процестің тұрақты екенін және 18 сағат ішінде аяқталатынын көрсетеді.

Бастапқы амидоксимдердің ароматты немесе гетероциклді фрагментіндегі орынбасарлардың табиғаты циклденудің тиімділігіне айтарлықтай әсер етпейтіндігі, бұл әдісті жан-жақты және қайталанатын ететіндігі көрсетілген. Барлық синтезделген қосылыстар ядролық магнитті резонанс ^{1}H, ^{13}C және жоғары дәлдікті масс-спектрометрия арқылы сапалық және сандық құрамы сипатталды, бұл қондырғыларда қосылыстардың құрылымы мен құрамының тазалығы анықталды.

Әзірленген әдіс қарапайым, экологиялық таза және улы реагенттерді немесе метал катализаторлары қолданылмайды, бұл оны кең көлемді зертханалық және өнеркәсіптік пайдалану үшін тиімді етеді. Алынған оксадиазин туындылары айқын биологиялық қасиеті бар – бактерияға қарсы, ісікке қарсы және нейропротекторлық әлеуеті бар фармакофорлар ретінде айтарлықтай қызығушылық тудырады. Бағытталған синтездің алынған нәтижелері құрылымдық модификация және жаңа гетероциклді жүйелердің биологиялық белсенділігін бағалау саласындағы зерттеулерді одан әрі жүргізуге негіз болады.

Әдебиеттер тізімі

1. Unusual Formation of 1,2,4-Oxadiazine Core in Reaction of Amidoximes with Maleic or Fumaric Esters / S.I. Presnukhina et al // Molecules. – 2022. – Т. 27, № 21. – P. 7508. https://doi.org/10.3390/molecules27217508.
2. Electrochemical synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes through dehydrogenative cyclization / C. Jiang et al // Org. Biomol. Chem. – 2021. – Т. 19, № 48. – P. 10611-10616. https://doi.org/10.1039/D1OB02040D.
3. Room Temperature Synthesis of Bioactive 1,2,4-Oxadiazoles / S.V. Baykov et al // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Т. 24, № 6. – P. 5406. https://doi.org/10.3390/ijms24065406.
4. The first one-pot ambient-temperature synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and carboxylic acid esters / S. Baykov et al // Tetrahedron. – 2017. – Т. 73, № 7. – P. 945-951. https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.01.007.
5. Room-temperature synthesis of pharmaceutically important carboxylic acids bearing the 1,2,4-oxadiazole moiety / M. Tarasenko et al // Tetrahedron Lett. – 2017. – Т. 58, № 37. – P. 3672-3677. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.08.020.
6. A convenient one-pot synthesis of N -substituted amidoximes and their application toward 1,2,4-oxadiazol-5-ones / W. Phakhodee et al // RSC Adv. – 2018. – Т. 8, № 67. – P. 38281-38288. https://doi.org/10.1039/C8RA08207C.
7. Kara Y.S. Synthesis of novel 1,2,4-oxadiazine derivatives and the substituent effect study on 13C NMR spectra / Y.S. Kara, D. Diran // J. Mol. Struct. – 2024. – Т. 1310. – P. 138309. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138309.

8. Basak P. Convenient one-pot synthesis of 1,2,4-oxadiazoles and 2,4,6-triarylpyridines using graphene oxide (GO) as a metal-free catalyst: importance of dual catalytic activity / P. Basak, S. Dey, P. Ghosh // RSC Adv. – 2021. – T. 11, № 51. – P. 32106-32118. https://doi.org/10.1039/D1RA06331F.
9. A review on synthetic account of 1,2,4-oxadiazoles as anti-infective agents / T.M. Dhameliya et al // Mol. Divers. – 2022. – T. 26, № 5. – P. 2967-2980. https://doi.org/10.1007/s11030-021-10375-4.
10. Structural characterization of new 2-aryl-5-phenyl-1,3,4-oxadiazin-6-ones and their N-aroylhydrazone precursors / M.L. Ţînţaş et al // J. Mol. Struct. – 2014. – T. 1058. – P. 106-113. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2013.11.005.
11. Squire M.D. et al. Synthesis, X-ray crystallography and computational studies concerning an oxadiazinone derived from d-camphor: a structural limitation of oxadiazinones as chiral auxiliaries / M.D. Squire et al // Tetrahedron: Asymmetry. – 2005. – T. 16, № 5. – P. 1047-1053. https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2005.01.020.
12. Herstellung und Reaktionen von 2,5-Diphenyl-6-oxo-1,3,4-oxadiazin / W. STEGLICH et al // Synthesis (Stuttg). – 1977. – T. 1977, № 04. – P. 252-253. https://doi.org/10.1055/s-1977-24339.
13. Experimental (FT-IR, Laser-Raman and NMR) and theoretical spectroscopic analysis of 3-[(N-methylanilino)methyl]-5-(thiophen-2-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thione / Y. Sert et al // J. Theor. Comput. Chem. – 2017. – T. 16, № 03. – P. 1750024. https://doi.org/10.1142/S0219633617500249.
14. Synthesis, characterization and in vitro anticancer activity of 18-membered octaazamacrocyclic complexes of Co(II), Ni(II), Cd(II) and Sn(II) / A. Kareem et al // J. Mol. Struct. – 2014. – T. 1075. – P. 17-25. https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.06.073.
15. Kelleghan V. Synthesis of 2,5-Diaryloxadiazinones / V. Kelleghan // Org. Synth. – 2020. – T. 97. – P. 189-206.
16. Solid phase synthesis of 1,3,4-oxadiazin-5 (6R)-one and 1,3,4-oxadiazol-2-one scaffolds from acyl hydrazides / B.K. Sarma et al // Org. Biomol. Chem. – 2015. – T. 13, № 1. – P. 59-63. https://doi.org/10.15227/orgsyn.097.0189.
17. Salassa G. Metal Complexes of Oxadiazole Ligands: An Overview / G. Salassa, A. Terenzi // Int. J. Mol. Sci. – 2019. – T. 20, № 14. – P. 3483. https://doi.org/10.3390/ijms20143483.
18. Leveraging Fleeting Strained Intermediates to Access Complex Scaffolds / S.M. Anthony et al // JACS Au. American Chemical Society. – 2021. – T. 1, № 7. – P. 897-912. https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00214.
19. Atmaram U.A. Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives / U.A. Atmaram, S.M. Roopan // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2022. – T. 106, № 9-10. – P. 3489-3505. https://doi.org/10.1007/s00253-022-11969-0.
20. Synergism of a Novel 1,2,4-oxadiazole-containing Derivative with Oxacillin against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus / E. Buommino et al // Antibiotics. – 2021. – T. 10, № 10. – P. 1258. https://doi.org/10.3390/antibiotics10101258.
21. Barbachyn M.R. Identification of a 1,2,4-Oxadiazole with Potent and Specific Activity against Clostridioides difficile, the Causative Bacterium of C. difficile Infection, an Urgent Public Health Threat / M.R. Barbachyn // J. Med. Chem. American Chemical Society. – 2023. – T. 66, № 20. – P. 13888-13890. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.3c01778.
22. Development of 1,2,4-Oxadiazole Antimicrobial Agents to Treat Enteric Pathogens within the Gastrointestinal Tract / N.P. Pitcher et al // ACS Omega. American Chemical Society. – 2022. – T. 7, № 8. – P. 6737-6759. https://doi.org/10.1021/acsomega.1c06294.
23. New 1,2,4-oxadiazole derivatives as potential multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease: design, synthesis, and biological evaluation / M.S. Ayoup et al // BMC Chem. – 2024. – T. 18, № 1. – P. 130. https://doi.org/10.1186/s13065-024-01235-x.
24. Design, synthesis and biological evaluation of oxadiazole clubbed piperazine derivatives as potential antidepressant agents / B. Sahu et al // Bioorg. Chem. – 2023. – T. 136. – P. 106544. https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106544.
25. 1,2,4-Oxadiazole Derivatives: Physicochemical Properties, Antileishmanial Potential, Docking and Molecular Dynamic Simulations of Leishmania infantum Target Proteins / D.C.S. Barbosa et al // Molecules. – 2024. – T. 29, № 19. – P. 4654. https://doi.org/10.3390/molecules29194654.

26. Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-sulfonamide Conjugates and Their Synergistic Effect with Ampicillin as Antimicrobial Agents / F. Habib et al // ChemistrySelect. – 2023. – Т. 8, № 45. https://doi.org/10.1002/slct.202302360.
27. Exploring the Biological Activity of a Library of 1,2,5-Oxadiazole Derivatives Endowed With Antiproliferative Activity / A. GELAIN et al // Anticancer Res. – 2019. – Т. 39, № 1. – P. 135-144. https://doi.org/10.21873/anticanres.13089.
28. Unveiling the therapeutic potential of 1,2,4-oxadiazole derivatives: An updated review / H.E.N. Khasawneh et al // Results Chem. – 2025. – Т. 15. – P. 102271. https://doi.org/10.1016/j.rechem.2025.102271.

Алғыс: *Авторлар зерттеу жүргізу барысында көрсетілген техникалық қолдауы үшін Қорқыт Ата атындағы Қызылорда университетінің Инженерлік бейіндегі зертханасына алғыс білдіреді.*

Қаржыландыру: *Зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым комитеті қаржыландырды (Жоба № AP23490015).*

R. Turmanov*, B. Alimkhan, R. Zhapparbergenov, N. Togyzbayeva, N. Appazov
Korkyt Ata Kyzylorda University, 120014, Republic of Kazakhstan, Kyzylorda, Aiteke bi street, 29 A
*e-mail: rakowrakha@gmail.com

SYNTHESIS OF NEW 4H-1,2,4-OXADIAZIN-5(6H)-ONE DERIVATIVES

This study introduces an enhanced approach to synthesizing novel derivatives of 4H-1,2,4-oxadiazine-5(6H)-one, a significant heterocyclic class with broad medical and pharmaceutical potential. The synthesis relied on the reaction of N'-hydroxy-4-methylbenzimide and N'-hydroxy-5-methylthiophene-2-carboxymidide with various methyl and ethyl halogen derivatives of carboxylic acids. The findings show that using sodium tert-butylate in dimethyl sulfoxide at room temperature enables efficient cyclization, achieving target product yields up to 76%. Substituents on the aromatic or heterocyclic part of the starting amidoximes were found to have little impact on reactivity, demonstrating the broad applicability of this method. All newly synthesized compounds underwent thorough characterization using modern analytical techniques such as NMR and high-resolution mass spectrometry, which fully validated their structure and purity. This method stands out for its mild conditions, operational simplicity, and environmentally friendly nature, as it avoids toxic reagents and metal catalysts. The resulting oxadiazine derivatives are of particular interest as promising pharmacophores with high biological activity, antibacterial, antitumor, and neuroprotective properties. The results of this targeted synthesis will serve as the basis for further research into structural modification and biological activity studies of new heterocyclic systems.

Key words: *4H-1,2,4-oxadiazin-5(6H)-one, amidoximes, cyclization, heterocyclic compounds, reaction optimization, spectroscopic characterization.*

Р.А. Турманов*, Б.Г. Алимхан, Р.У. Жаппарбергенов, Н.Ә. Тоғызбаева, Н.О. Аппазов
Кызылординский университет имени Коркыт Ата,
120014, Республика Казахстан, г. Кызылорда, улица Айтеке би, 29 А
*e-mail: rakowrakha@gmail.com

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4*Н*-1,2,4-ОКСАДИАЗИН-5(6*Н*)-ОНА

В данном исследовании представлен усовершенствованный подход к синтезу новых производных 4Н-1,2,4-оксадиазин-5(6Н)-она – важного класса гетероциклов, обладающего широким медицинским и фармацевтическим потенциалом. Синтез основан на реакции N'-гидрокси-4-метилбензимида и N'-гидрокси-5-метилтиофен-2-карбоксимидида с различными метил- и этилгалогенопроизводными карбоновых кислот. Полученные результаты показывают, что использование трет-бутилата натрия в диметилсульфоксиде при комнатной температуре обеспечивает эффективную циклизацию, позволяя достичь выхода целевого продукта до 76%. Было установлено, что заместители на ароматической или гетероциклической части исходных амидоксимов оказывают незначительное влияние на реакционную способность, что свидетельствует о широкой применимости данного метода. Все вновь синтезированные соединения прошли тщательную характеристику с использованием современных аналитических методов, таких как ЯМР и масс-спектрометрия высокого разрешения, что полностью подтвердило

их структуру и чистоту. Данный метод выделяется мягкими условиями, простотой в применении и экологичностью, поскольку позволяет избежать использования токсичных реагентов и металлических катализаторов. Полученные производные оксадиазина представляют особый интерес в качестве перспективных фармакофоров с высокой биологической активностью, обладающих антибактериальными, противоопухолевыми и нейропротективными свойствами. Результаты данного целенаправленного синтеза послужат основой для дальнейших исследований по структурной модификации и изучению биологической активности новых гетероциклических систем.

Ключевые слова: *4H-1,2,4-оксадиазин-5(6H)-он, амидоксимы, циклизация, гетероциклические соединения, оптимизация реакции, спектроскопическая характеристика.*

Авторлар туралы мәліметтер

Рахымжан Ахметханович Турманов* – PhD, аға ғылыми қызметкер, Қорқыт Ата атындағы Қызылорда университеті, Қазақстан; e-mail: rakowrakha@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7268-1699.

Бекжан Галымжанулы Алимхан – Магистр, инженер, Қорқыт Ата атындағы Қызылорда университеті, Қазақстан; e-mail: mortalbeka@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0008-7375-9778.

Рахметулла Умирбекович Жаппарбергенов – PhD докторант, ғылыми қызметкер, Қорқыт Ата атындағы Қызылорда университеті, Қазақстан; e-mail: r.zhapparbergenov@korkyt.kz. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0567-3226.

Нұрила Әбілқайырқызы Тоғызбаева – Химия ғылымдарының кандидаты, аға оқытушы, Қорқыт Ата атындағы Қызылорда университеті, Қазақстан; e-mail: nurila2009@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4310-0661.

Нұрбол Орынбасарұлы Аппазов – Химия ғылымдарының кандидаты, профессор, Қорқыт Ата атындағы Қызылорда университеті, Қазақстан; e-mail: nurasar.82@korkyt.kz. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-1147-4836.

Information about the authors

Rakhymzhan Turmanov* – PhD, Senior researcher, Korkyt Ata Kyzylorda University, Republic of Kazakhstan; e-mail: rakowrakha@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7268-1699.

Bekzhan Alimkhan – Master, engineer, Korkyt Ata Kyzylorda University, Republic of Kazakhstan; e-mail: mortalbeka@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0008-7375-9778.

Rakhmetulla Zhapparbergenov – PhD student, research associate, Korkyt Ata Kyzylorda University, Republic of Kazakhstan; e-mail: r.zhapparbergenov@korkyt.kz. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0567-3226.

Nurila Togyzbayeva – Candidate of chemical sciences, senior lecturer, Korkyt Ata Kyzylorda University, Republic of Kazakhstan; e-mail: nurila2009@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4310-0661.

Nurbol Appazov – Candidate of chemical sciences, professor, Korkyt Ata Kyzylorda University, Republic of Kazakhstan; e-mail: nurasar.82@korkyt.kz. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-1147-4836.

Информация об авторах

Рахымжан Ахметханович Турманов* – PhD, старший научный сотрудник, Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Республика Казахстан; e-mail: rakowrakha@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7268-1699.

Бекжан Галымжанулы Алимхан – Магистр, инженер, Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Республика Казахстан; e-mail: mortalbeka@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0009-0008-7375-9778.

Рахметулла Умирбекович Жаппарбергенов – PhD докторант, научный сотрудник, Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Республика Казахстан; e-mail: r.zhapparbergenov@korkyt.kz. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0567-3226.

Нұрила Әбілқайырқызы Тоғызбаева – Кандидат химических наук, старший преподаватель, Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Республика Казахстан; e-mail: nurila2009@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4310-0661.

Нұрбол Орынбасарұлы Аппазов – Кандидат химических наук, профессор, Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Республика Казахстан; e-mail: nurasar.82@korkyt.kz. ORCID: https://orcid.org/0009-0006-1147-4836.

Редакцияға енуі 09.06.2026
Өңдеуден кейін түсуі 04.09.2026
Жариялауға қабылданды 07.09.2026