

POLITECHNIKA ŚLĄSKA
WYDZIAŁ CHEMICZNY
KATEDRA TECHNOLOGII CHEMICZNEJ ORGANICZNEJ I PETROCHEMII

Marcin Łuczyński

Nauki Chemiczne
Chemia

PRACA DOKTORSKA

**Badania nad syntezą i właściwościami nowych
pochodnych 1,3,4-oksadiazolu jako składników
chelatów mikroelementowych**

Promotor: prof. dr hab. inż. Agnieszka Kudelko

GLIWICE 2024

„Nauka jest jak niezmierne morze. Im więcej jej pijesz, tym bardziej jesteś spragniony.”

Stefan Żeromski

*Serdecznie dziękuję mojemu Promotorowi,
Pani prof. dr hab. inż. Agnieszce Kudelko za wszelką
pomoc, na którą zawsze mogłem liczyć, opiekę naukową
oraz zaufanie.*

*Serdecznie podziękowania składam również Rodzicom za
nieocenioną motywację oraz wsparcie płynące każdego
dnia.*

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów	6
CZEŚĆ LITERATUROWA.....	8
1. Wstęp i cel pracy.....	9
2. Budowa i właściwości oksadiazoli	10
2.1. 1,2,3-Oksadiazole	10
2.2. 1,2,4-Oksadiazole	11
2.3. 1,2,5-Oksadiazole	14
2.4. 1,3,4-Oksadiazole	17
2.4.1. Charakterystyka spektroskopowa 1,3,4-oksadiazoli	18
2.4.2. Właściwości termodynamiczne.....	19
2.4.3. Reaktywność 1,3,4-oksadiazoli.....	19
3. Metody syntezy 1,3,4-oksadiazoli	24
3.1. Klasyfikacja metod syntezy 1,3,4-oksadiazoli	25
3.2. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem hydrazydów kwasowych	26
3.3. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem hydrazonów	31
3.4. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem karbodioamidów	33
3.5. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem <i>N,N'</i> -diacylohydrazyn	34
4. Właściwości i zastosowanie pochodnych 1,3,4-oksadiazolu.....	36
4.1. Zastosowanie w medycynie.....	36
4.2. Zastosowanie w rolnictwie	39
4.3. Inne użyteczne właściwości 1,3,4-oksadiazoli	41
5. Chelaty mikroelementowe	43
5.1. Zastosowania chelatów mikroelementowych.....	43
5.2. Podstawowe właściwości chelatów mikroelementowych	44
5.3. Ligandy organiczne do produkcji chelatów mikroelementowych.....	45
5.3.1. Chelaty mikroelementowe na bazie kwasu 1,1,4,7,7-dietylenotriaminopentaoctowego (DTPA).....	47
5.3.2. Chelaty mikroelementowe na bazie kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA)	48
5.3.3. Chelaty mikroelementowe na bazie kwasu iminodibursztynowego (IDHA).....	49
CZEŚĆ BADAWCZA	50
1. Cel pracy	51
2. Badania nad syntezą symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe	53
2.1. Badania nad otrzymywaniem symetrycznych pochodnych <i>N,N'</i> -diacylohydrazyny	54

2.2.	Badania nad otrzymywaniem symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu	58
2.3.	Badania nad otrzymywaniem pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających grupy bis(karboksymetylo)aminowe	60
2.4.	Badania nad modyfikacją ścieżki syntezy symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe	61
2.5.	Badania nad syntezą iminodioctanu diizopropylu	62
2.6.	Badania nad syntezą estrowych symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu	64
2.7.	Badania nad syntezą symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonych w ugrupowania karboksylowe.....	69
3.	Badania nad syntezą niesymetrycznych pochodnych 5-fenilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe	73
3.1.	Badania nad otrzymywaniem niesymetrycznych pochodnych <i>N,N'</i> -diacylohydrazyny	74
3.2.	Badania nad otrzymywaniem niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu	78
3.3.	Badania nad otrzymywaniem estrowych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu	82
3.4.	Badania nad otrzymywaniem niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonych w ugrupowania karboksylowe.....	87
	PODSUMOWANIE	91
	CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA	98
1.	Informacje ogólne	99
2.	Synteza symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonych w grupy bis(karboksymetylo)aminowe	100
2.1.	Synteza symetrycznych pochodnych <i>N,N'</i> -diacylohydrazyny (2a-d)	100
2.2.	Synteza symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (3a-d).....	102
2.3.	Synteza estrowych pochodnych kwasu iminodioctowego (5a-b).....	103
2.4.	Synteza estrowych symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (6a-e)	105
2.5.	Synteza symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania karboksylowe (7b, 7d)	107
3.	Synteza niesymetrycznych pochodnych 5-fenilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe	109
3.1.	Synteza benzhydrazyny (9)	109
3.2.	Synteza chlorku 4-(bromometylo)benzoilu (11)	109
3.3.	Synteza niesymetrycznych pochodnych <i>N,N'</i> -diacylohydrazyny (12a-e).....	110
3.4.	Synteza niesymetrycznych pochodnych 5-fenilo-1,3,4-oksadiazolu (13a-e).....	113
3.5.	Synteza niesymetrycznych estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (14a-e).....	116
3.6.	Synteza niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania karboksylowe (15a-e)	119

LITERATURA	122
DOROBEK NAUKOWY	137
1.1. Projekty badawcze i nagrody	138
1.2. Działalność organizacyjna	138
1.3. Publikacje naukowe związane z tematyką rozprawy doktorskiej	138
1.4. Inne publikacje	139
1.5. Zgłoszenia patentowe	139
1.6. Konferencje	140
1.6.1. Komunikaty ustne	140
1.6.2. Postery	140
ZAŁĄCZNIKI.....	141

Wykaz stosowanych skrótów

NICS	ang. <i>Nucleus-Independent Chemical Shift</i> , niezależne od jądra przesunięcie chemiczne
MRH	ang. <i>Mononuclear rearrangement of heterocycles</i> , jednojądrowe przegrupowanie heterocykli
PdOAc ₂	octan palladu(II)
Ph ₃ P	trifenylfosfina
AgOAc	octan srebra(I)
MW	ang. <i>Microwave</i> , promieniowanie mikrofalowe
ANRORC	ang. <i>Addition of the Nucleophile, Ring Opening, and Ring Closure</i> , addycja nukleofila z następczym otwarciem i zamknięciem pierścienia
DMF	dimetyloformamid
EtOH	etanol
NMR	ang. <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> , spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego
IR	ang. <i>Infrared</i> , spektroskopia w podczerwieni
AcOH	kwasy octowe
THF	tetrahydrofuran
DIEA	<i>N,N</i> -diizopropyletyloamina
BuLi	butylolit
PPA	kwasy polifosforowe
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
CAN	azotan amonu ceru(IV)
UV	ang. <i>Ultraviolet</i> , promieniowanie ultrafioletowe
<i>p</i> -TsOH	kwasy <i>p</i> -toluenosulfonowe
EtOAc	octan etylu
TLC	ang. <i>Thin Layer Chromatography</i> , cienkowarstwowa chromatografia cieczowa
Ph	grupa fenylova
Et	grupa etylowa
Me	grupa metylowa
DCM	dichlorometan
MeOH	metanol

iPrOH	izopropanol
ETA	receptor endoteliny typu A
CRPC	ang. <i>Castration Resistant Prostate Cancer</i> , nowotwór prostaty oporny na kastrację
ET-1	Endotelina-1
DCPO	2-(3,4-dichlorofenilo)-5-fenilo-1,3,4-oksadiazol
AIDS	ang. <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> , zespół nabytego upośledzenia odporności
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> , ludzki wirus upośledzenia odporności
BMT	bismetriazol
OLED	ang. <i>Organic Light Emitting Diode</i> , organiczna dioda elektroluminescencyjna
PBD	2-(4- <i>tert</i> -butylofenilo)-5-(4-bifenilo)-1,3,4-oksadiazol
EDTA	kwasy etylenodiaminotetraoctowy
HEEDTA	kwasy <i>N</i> -(hydroksyetylo)etylenodiaminotrioctowy
DTPA	kwasy dietylenotriaminopentaoctowy
EDDHA	kwasy etylenodiamino- <i>N,N'</i> -bis(<i>o</i> -hydroksyfenylo)octowy
EDDHMA	kwasy etylenodiamino- <i>N,N'</i> -bis(<i>o</i> -hydroksy- <i>p</i> -metylofenylo)octowy
NTA	kwasy nitrylotrioctowy
HBED	kwasy etylenodiamino- <i>N,N'</i> -bis(<i>o</i> -hydroksyfenylo)dioctowy
IDHA	kwasy iminodibursztynowy
CIT	kwasy cytrynowy
HEDTA	kwasy hydroksyetyloetylenodiaminotrioctowy
EGTA	kwasy etylenoglikol-O-O'-bis(2-aminoetyl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetraoctowy
HRMS	ang. <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> , wysokorozdzielcza spektrometria mas
TEA	trietyloamina
Et ₂ O	eter dietylowy
DMSO	dimetylosulfotlenek
MS	ang. <i>Mass Spectrometry</i> , spektrometria mas
AcOEt	octan etylu
TMS	tetrametylosilan
Δ	ogrzewanie konwencjonalne

CZEŚĆ LITERATUROWA

1. Wstęp i cel pracy

Heterocykliczne układy zawierające w swej strukturze atomy tlenu i azotu stanowią obecnie liczną grupę związków, nad którymi nieustannie trwają prace związane z ich syntezą oraz zastosowaniem w nauce, przemyśle i życiu codziennym. Do tej klasy związków zaliczyć można między innymi 1,3,4-oksadiazol, który zbudowany jest z dwóch atomów azotu, atomu tlenu oraz dwóch węgla. Wiele pochodnych 1,3,4-oksadiazolu wykazuje aktywność biologiczną w tym: właściwości przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwdrgawkowe, obniżające ciśnienie krwi, przeciwnowotworowe czy przeciwzapalne. Dzięki temu spora część pochodnych 1,3,4-oksadiazolu znalazła zastosowanie w medycynie i farmacji jako substancje czynnie działające w leczeniu wielu chorób. Aktywność biologiczna, jaką wykazują podstawione 1,3,4-oksadiazole, wykorzystywana jest także w rolnictwie. Dzieje się tak dzięki właściwościom chwastobójczym, owadobójczym lub grzybobójczym. Ponadto pochodne 1,3,4-oksadiazolu używane są także przy produkcji diod elektroluminescencyjnych OLED, scyntylatorów oraz w przemyśle metalurgicznym jako skuteczne środki chroniące przed korozją [1].

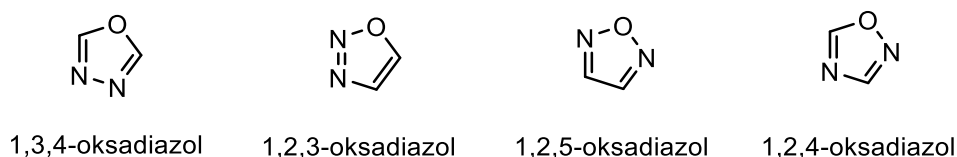
Jednym z najważniejszych wyzwań stawianych przed nowoczesnym rolnictwem jest poszukiwanie alternatywnych preparatów nawozowych, zdolnych do dostarczania niezbędnych składników odżywczych roślinom przy jednoczesnym minimalizowaniu stosowania klasycznych środków nawozowych na uprawy. Do grupy tego typu nawozów sztucznych zaliczyć można między innymi chelaty mikroelementowe, dzięki którym możliwe jest dostarczanie roślinom mikroelementów, niezbędnych do prawidłowego wzrostu za pośrednictwem organicznych związków mogących zakleszczać w swojej strukturze jony metali. W gronie tych związków znajdują się między innymi: kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA), kwas dietylenotriaminopentaoctowy (DTPA), czy kwas iminodibursztynowy (IDHA) [2]. Alternatywną grupą nowych, nieznanych dotąd w literaturze grupą związków posiadających zdolność kompleksowania mikroelementów mogą stać się biologicznie aktywne pochodne 1,3,4-oksadiazolu, zawierające ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe.

Zainspirowany koncepcją otrzymania serii nowych ligandów organicznych na bazie pierścienia 1,3,4-oksadiazolowego podjąłem się w swojej pracy badań nad opracowaniem skutecznej metody syntezy symetrycznych oraz niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe. Otrzymane związki mogą w przyszłości pełnić funkcję zarówno ligandów zdolnych do zakleszczania jonów metali,

jak i wykazywać aktywność biologiczną, która może zostać wykorzystana w celu ochrony roślin przed szkodliwym działaniem czynników środowiskowych obniżających plony upraw.

2. Budowa i właściwości oksadiazoli

Oksadiazole są związkami heterocyklicznymi zbudowanymi z pięcioczłonowego pierścienia, który obok atomów węgla zawiera dwa atomy azotu oraz jeden atom tlenu. Struktura cząsteczki oksadiazolu jest zbliżona do furanu, gdzie atomy węgla zastąpione zostały atomami azotu typu pirydynowego [1]. Ze względu na różne rozmieszczenie heteroatomów w pierścieniu oksadiazolu możliwe jest występowanie różnych izomerycznych struktur. Wyróżnić można: 1,2,3-oksadiazole, 1,2,5-oksadiazole, 1,2,4-oksadiazole oraz 1,3,4-oksadiazole (Schemat 1). Zdarza się, że izomery oksadiazolu bywają nazywane azoksynami, bądź furoksanami w zależności od położenia heteroatomów w cząsteczce [3].

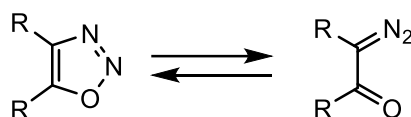


Schemat 1. Izomery konfiguracyjne oksadiazolu [4].

2.1. 1,2,3-Oksadiazole

Do najmniej rozpowszechnionych izomerów oksadiazoli zalicza się 1,2,3-oksadiazole. Literatura poświęcona tej grupie związków jest ograniczona [4]. 1,2,3-Oksadiazole są najmniej stabilnymi izomerami, ponieważ istnieje możliwość otwarcia pierścienia i utworzenia tautomeru diazo-ketonu (Schemat 2). Jako główną przyczynę niestabilności pochodnych 1,2,3-oksadiazolu uznano nietrwałość wiązania N-O, które umożliwia otwarcie się pierścienia i utworzenie bardziej stabilnego acylodiazometanu [5]. Izomer 1,2,3-oksadiazolu poznany został w postaci skondensowanej pochodnej z benzenem oraz w substancjach mezojonowych, zwanych inaczej „sydnonami” [6]. Wykonane zostały również badania niezależnego od jądra przesunięcia chemicznego (NICS) i dokonano tym samym oceny aromatyczności cząsteczki 1,2,3-oksadiazolu. Wielkość ta definiowana jest jako ujemna wartość ekranowania

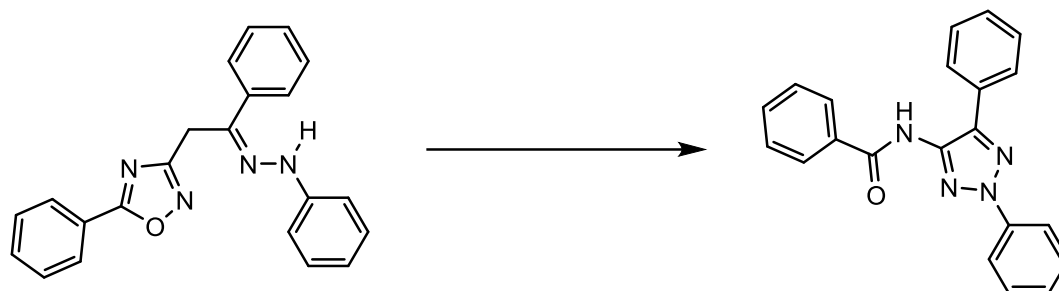
magnetycznego w danym punkcie cząsteczki. Im wartość ta jest bardziej ujemna, tym cząsteczka wykazuje większą aromaticzność. Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że 1,2,3-oksadiazole cechują się stosunkowo wysoką wartością NICS (-11,99), co dowodzi, że cząsteczka ta jest bardziej aromaticzna, a niżeli najbardziej rozpowszechniony izomer – 1,3,4-oksadiazol (-10,00) [7].



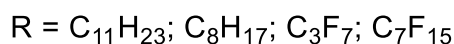
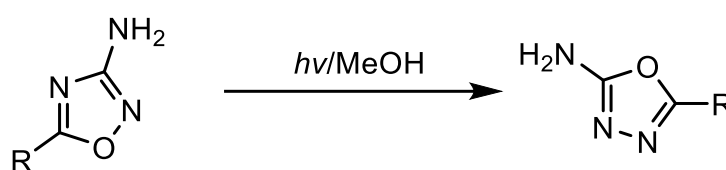
Schemat 2. Równowaga tautomeryczna pomiędzy pochodną 1,2,3-oksadiazolu, a acylodiazometanem [5].

2.2. 1,2,4-Oksadiazole

W odróżnieniu od 1,2,3-oksadiazolu, inne izomery są cząsteczkami stabilnymi termodynamicznie. Do tej grupy zaliczyć można między innymi 1,2,4-oksadiazol, któremu przypisuje się stosunkowo niską aromaticzność, co oznaczać może jego wysoką reaktywność w reakcjach przegrupowania pierścienia aromaticznego [8], [9]. Na podstawie wykonanych obliczeń wykazano, że współczynnik aromaticzności jest niższy od cząsteczki furanu [10]. Dodatkowo występowanie wiązania N-O, które podatne jest na redukcję powoduje, że 1,2,4-oksadiazole mogą ulegać przegrupowaniu do innych związków heterocyklicznych. Właściwości nukleofilowe i elektrofilowe, wynikające bezpośrednio z obecności heteroatomów w postaci tlenu i azotu oraz pierścienia jako grupy elektronoakceptorowej, przyczyniają się do zwiększenia reaktywności bezpośrednio przyłączonych do cząsteczki 1,2,4-oksadiazolu podstawników [11], [12], [13]. 1,2,4-Oksadiazole mogą ulegać tak zwanym przegrupowaniom termicznym. Jednym z najbardziej reprezentatywnych przegrupowań 1,2,4-oksadiazolu jest przegrupowanie Boultona-Katritzky'ego, istniejące też pod inną nazwą – jednojądrowego przegrupowania heterocyklu (MRH). Wynikiem takiego przegrupowania może być utworzenie się 1,2,3-triazolu, bądź 1,2,5-oksadiazolu [14] (Schemat 3). Przegrupowanie 1,2,4-oksadiazolu może zajść również pod wpływem reakcji fotochemicznej. Odpowiedzialne jest za to fotolabilne wiązanie N-O, które prowadzi do wewnątrzcząsteczkowego przegrupowania do izomerycznego 1,3,4-oksadiazolu (Schemat 4) [15].

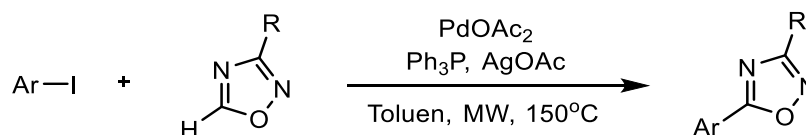


Schemat 3. Jednojądrowe przegrupowanie heterocyklu MRH na przykładzie (Z)-fenylohydrazonu-3-benzoilo-5-fenyl-1,2,4-oksadiazolu do 4-benzoiloamino-2,5-difenyl-1,2,3-triazolu [16].



Schemat 4. Fotochemiczna reakcja przegrupowania pochodnej 1,2,4-oksadiazolu do 1,3,4-oksadiazolu [15].

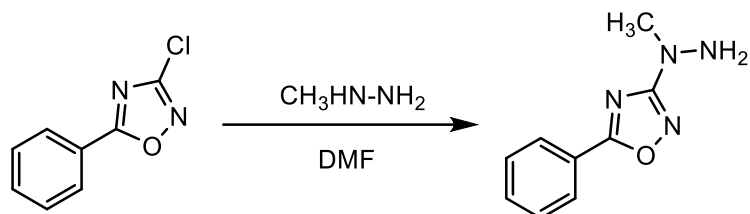
Reakcje ataku elektrofilowego na węgiel w pierścieniu 1,2,4-oksadiazolu są rzadkie, lecz nie niemożliwe. Istnieje bowiem możliwość zajścia bezpośredniego sprzężenia z jodkami aryłowymi w obecności katalizatora palladowego. Dzięki temu możliwe jest otrzymanie 5-arylo-1,2,4-oksadiazolu (Schemat 5). Sama aktywacja węgla C5 zachodzi jednak poprzez oddziaływanie z solami srebra w obecności promieniowania mikrofalowego [17].



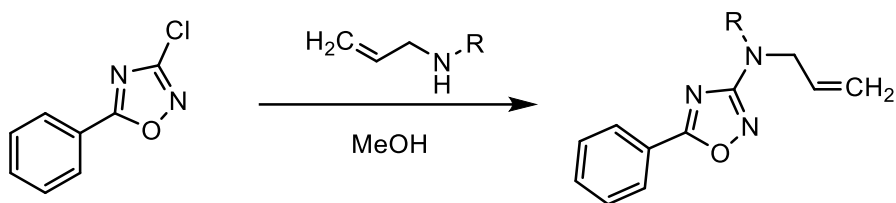
Schemat 5. Atak elektrofilowy na węgiel C5 w pierścieniu oksadiazolowym [11].

Ze względu na silny charakter elektrofilowy 1,2,4-oksadiazolu, cząsteczki te podatne są na reakcje z czynnikami nukleofilowymi. Oprócz możliwości zajścia substytucji nukleofilowej na atomach węgla C3 i C5 zawierających odpowiednie grupy odchodzące, istnieje zdolność do zajścia substytucji według mechanizmu ANRORC (addycja nukleofila, otwarcie i zamknięcie pierścienia) [11]. Jednym z opisanych przykładów substytucji nukleofilowej jest reakcja

zachodząca w temperaturze pokojowej pomiędzy 1,2,4-oksadiazolem reagującym z metylohydrazyną w dimetyloformamidzie (DMF) (Schemat 6), bądź reakcja pomiędzy 5-arylo-3-chloro-1,2,4-oksadiazolem i alliloaminą prowadzona w temperaturze wrzenia metanolu (Schemat 7) [18], [19].



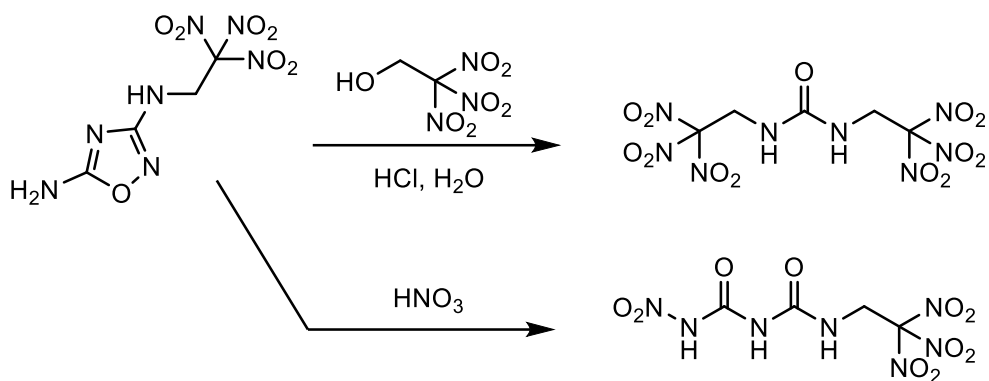
Schemat 6. Substytucja nukleofilowa pochodnej 1,2,4-oksadiazolu w temperaturze pokojowej [11], [18].



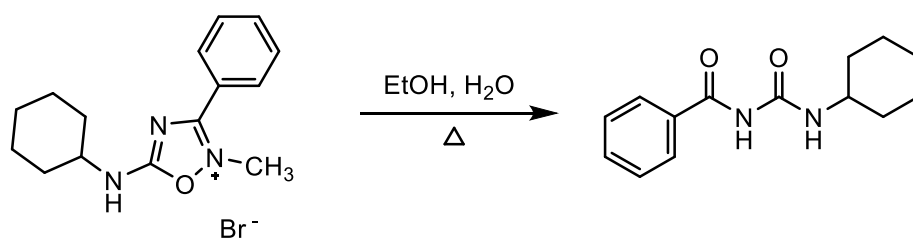
R = H, allil

Schemat 7. Substytucja nukleofilowa pochodnej 5-arylo-3-chloro-1,2,4-oksadiazolu [18].

Cząsteczka 1,2,4-oksadiazolu jest zazwyczaj odporna na hydrolizę, jednakże zostały opisane przykłady pochodnych, które takiej reakcji ulegają. Do tej grupy zaliczyć można między innymi pochodną 3-trinitroetyloamino-5-amino-1,2,4-oksadiazolu, która potraktowana rozcieńczonym kwasem solnym hydrolizuje do podstawionego mocznika, lub przy zastosowaniu 100% kwasu azotowego(V) daje 3-(2,2,2-trinitroetylo)-4-(nitrokarbamoilo)mocznik (Schemat 8). Z kolei 5-cykloheksyloamino-2-metylo-3-fenyl-1,2,4-oksadiazol ulega reakcji hydrolizy nawet w warunkach obojętnych w wodnym roztworze etanolu prowadząc do utworzenia *N*-benzoilo-*N'*-cykloheksylomocznika (Schemat 9) [20], [21].



Schemat 8. Hydroliza za pomocą rozcieńzonego kwasu solnego i stężonego kwasu azotowego(V) [20].



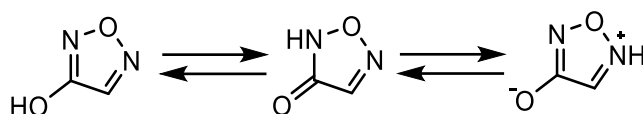
Schemat 9. Hydroliza w środowisku obojętnym [21].

2.3. 1,2,5-Oksadiazole

Kolejnym izomerem oksadiazolu jest 1,2,5-oksadiazol, potocznie zwany furazanem. Tego typu układ pierścieniowy był przedmiotem intensywnych badań od momentu zgłoszenia pierwszych przykładów struktury tego izomeru w latach pięćdziesiątych XIX wieku. Początkowo wszelkie prace skupiały się przede wszystkim na dokładnym wyjaśnieniu struktury, szczególnie dotyczyło to *N*-tlenków. Obecnie zainteresowanie to skupiło się w głównej mierze na badaniu reaktywności pierścienia 1,2,5-oksadiazolu oraz na jego syntetycznych zastosowaniach zarówno w przemyśle, jak i warunkach laboratoryjnych. Nazwa furazan zaproponowana została przez Wolffa [23].

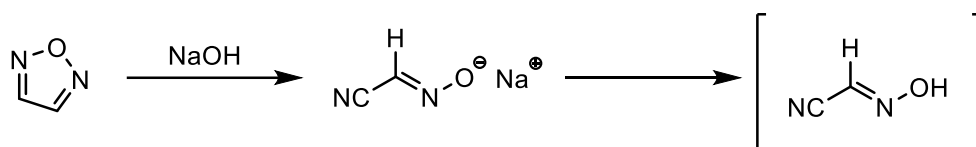
1,2,5-Oksadiazol jest stabilną termodynamicznie cieczą, której temperatura wrzenia wynosi 98 °C. Aromatyczność furazanu, zmierzona za pomocą ujednoliczonego wskaźnika aromatyczności Birda I_A porównywalna jest z aromatycznością dla izoksazolu, bądź też furanu. Z kolei wartość ta jest niższa względem odpowiedniej pochodnej 1,2,5-tiadiazolu. Pierścień 1,2,5-oksadiazolu zaliczany jest do stabilnych układów. Pomimo, że możliwe jest narysowanie trzech różnych form tautomerycznych dla 3-hydroksy-1,2,5-oksadiazolu (Schemat 10), to

badania NMR oraz IR potwierdzają obecność jedynie związku hydroksylowego. Oznacza to, że tautomeria tego ugrupowania heterocyklicznego nie jest do końca preferowana [23].

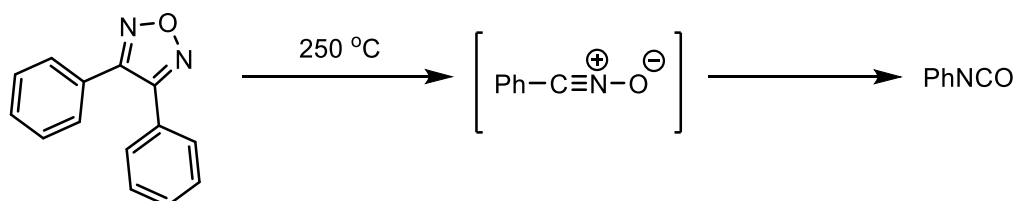


Schemat 10. Tautomeria 3-hydroksy-1,2,5-oksadiazolu [23].

Pierścień heterocykliczny 1,2,5-oksadiazolu jest bardzo podatny na otwarcie. Przykładowo niewielki dodatek roztworu wodorotlenku sodu spowodować może całkowite pęknięcie pierścienia (Schemat 11) [24]. Najbardziej podatnymi na rozerwanie są wiązania występujące pomiędzy atomem azotu i tlenem oraz pomiędzy węglem C3 i C4. Z tego też względu 1,2,5-oksadiazole ulegają zarówno termicznemu, jak i fotochemicznemu rozszczepieniu pierścienia heterocyklicznego do fragmentów nityrylu i tlenku nityrylu, bądź innych produktów z nich pochodzących. W przypadku termicznego rozkładu reakcja wymaga temperatury przekraczającej 200 °C. Przykładowo 3,5-difenylo-1,2,5-oksadiazol rozkłada się w temperaturze około 250 °C prowadząc do otrzymania beznityrylu, izocyjanianu fenylu (Schemat 12) i 3,5-difenylo-1,2,4-oksadiazolu, który powstaje w wyniku zajścia izomeryzacji tworzącego się tlenku benzonityrylu i jego następczej cykloaddycji do benzonityrylu [26].



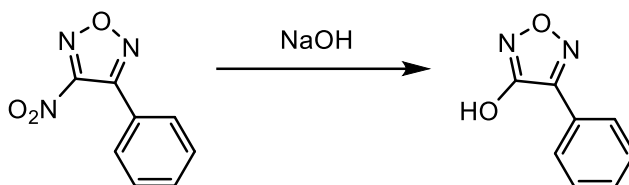
Schemat 11. Hydroliza 1,2,5-oksadiazolu [24].



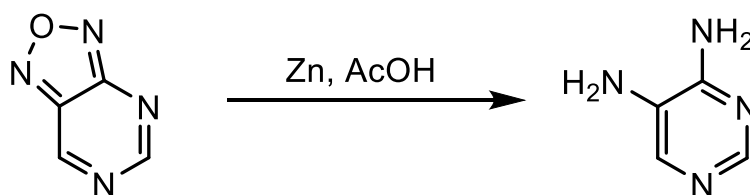
Schemat 12. Rozkład 3,5-difenylo-1,2,5-oksadiazolu [25].

Pierścień 1,2,5-oksadiazolu wykazuje dość niską reaktywność względem elektrofilów. Z tego względu nitrowanie, halogenowanie bądź utlenianie możliwe jest wyłącznie na podstawnikach bezpośrednio przyłączonych do pierścienia heterocyklicznego. Cząsteczka ta

odporna jest także na działanie czynników nukleofilowych. Wyjątek obserwuje się w sytuacji, gdy jeden z podstawników jest dobrą grupą odchodzącą. Przykładowo 3-nitro-4-fenyl-1,2,5-oksadiazol w wyniku reakcji z wodorotlenkiem sodu może doprowadzić do utworzenia produktu w postaci 3-hydroksy-4-fenyl-1,2,5-oksadiazolu (Schemat 13). 1,2,5-Oksadiazole są cząsteczkami bardziej podatnymi na redukcję niż utlenianie. Zastosowanie cynku z kwasem octowym może skutkować selektywną redukcją pierścienia oksadiazolowego, nawet w obecności innych różnych związków heterocyklicznych, np. pirymidyn bądź pirazyn (Schemat 14) [4].

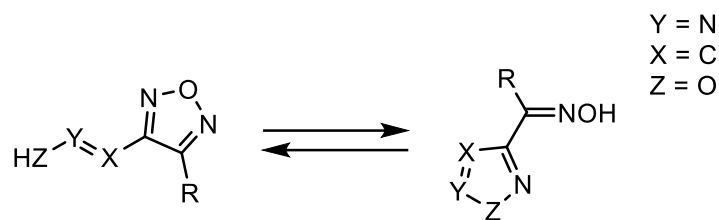


Schemat 13. Reakcja 3-nitro-4-fenyl-1,2,5-oksadiazolu z wodorotlenkiem sodu [26].



Schemat 14. Redukcja 1,2,5-oksadiazolu za pomocą cynku w środowisku kwasu octowego [4].

Furazany podstawione przy trzecim atomie węgla w pierścieniu grupą heteroallilową ulegają przegrupowaniu Boultona-Katritzkiego, w którym to oksadiazol zostaje przekształcony w inny pięcioczłonowy związek heterocykliczny zawierający w swej strukturze grupę hydroksyiminoalkilową (Schemat 15). Proces ten może zachodzić według mechanizmu elektrocyklicznego, bądź też w obecności katalizatora zasadowego. W przypadku zastosowania katalizatora przegrupowanie zachodzi w dwóch etapach poprzez związek pośredni o charakterze anionowym [23].

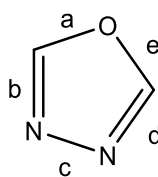


Schemat 15. Przegrupowanie Boultona-Katritzkiego [23].

2.4. 1,3,4-Oksadiazole

Najlepiej przebadanym izomerem konstytucyjnym spośród wszystkich oksadiazoli jest 1,3,4-oksadiazol. Izomer ten odkryty został po raz pierwszy przez Ainswortha w 1965 roku w wyniku przeprowadzenia termolizy formylohydrazonu etylowego pod ciśnieniem atmosferycznym [27]. 1,3,4-Oksadiazol początkowo funkcjonował w literaturze pod nazwami zwyczajowymi, takimi jak diazoksol, oksybiazol, czy furo(bb')diazol/biozol [28]. Wykonane zostały badania mające na celu dokonanie pomiarów długości wiązań oraz kątów pomiędzy wiązaniami w cząsteczce 1,3,4-oksadiazolu (Tabela 1) [29]. Z przeprowadzonych badań wynika, że najkrótszym wiązaniem w pierścieniu 1,3,4-oksadiazolu jest wiązanie podwójne zlokalizowane pomiędzy atomami azotu a węglami C2 i C5 (1,297 Å). Z kolei najdłuższe wiązanie występuje pomiędzy dwoma atomami azotu (1,399 Å).

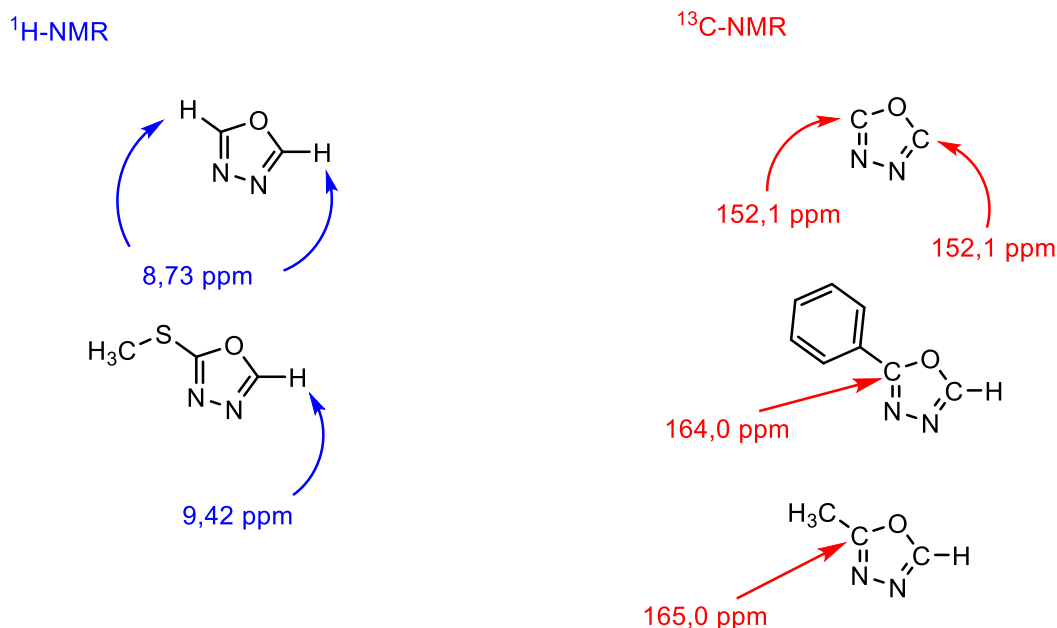
Tabela 1. Geometria 1,3,4-oksadiazolu.



Długość wiązania [Å]					Kąt pomiędzy wiązaniami [°]				
a	b	c	d	e	ab	bc	cd	de	ea
1,348	1,297	1,399	1,297	1,348	113,4	105,6	105,6	113,4	102,0

2.4.1. Charakterystyka spektroskopowa 1,3,4-oksadiazoli

Widmo $^1\text{H-NMR}$ dla niepodstawionej cząsteczki 1,3,4-oksadiazolu charakteryzuje się występowaniem sygnałów w postaci singletów przy przesunięciu około 8,73 ppm. Obecność podstawnika przyłączonego do pierścienia 1,3,4-oksadiazolu powoduje delikatne przesunięcie sygnału dla protonu pierścienia w górę pola, natomiast obecność podstawnika alkilotiolowego przesuwa sygnał protonu w dół pola do wartości około 9,42 ppm [30], [31]. W przypadku widma $^{13}\text{C-NMR}$ dla podstawowej cząsteczki oksadiazolu, sygnał pochodzący od atomów węgla C2 i C5 występuje przy przesunięciu około 152,1 ppm. Wystąpienie podstawnika fenylowego, przyłączonego do jednego z atomów węgla powoduje, iż sygnał pochodzący od pierścieniowego atomu węgla zostaje przesunięty do wartości około 164 ppm. Analiza widm $^{13}\text{C-NMR}$ wykazała, że obecność grup alkilowych powoduje przesunięcie sygnału pochodzącego od węgli w pierścieniu cząsteczki w stronę dolnych pól o około 20-22 ppm, w porównaniu do sygnału dla cząsteczki niepodstawionej (Schemat 16). Do potwierdzenia struktury pochodnych 1,3,4-oksadiazolu wykorzystane zostały również widma $^{15}\text{N-}$ i $^{17}\text{O-NMR}$. [30], [32].



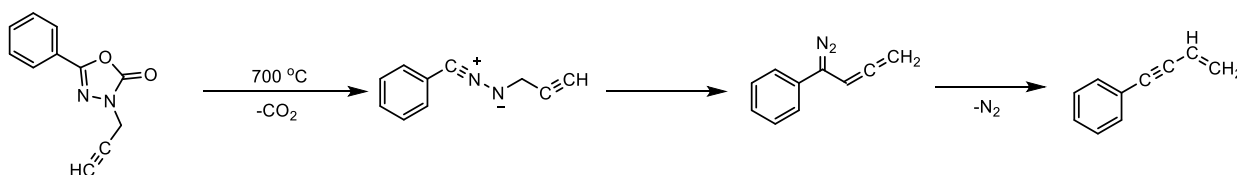
Schemat 16. Struktury pochodnych 1,3,4-oksadiazolu.

1,3,4-Oksadiazole należą do słabych zasad. Wartości pK_a dla pochodnych 2,5-diarylo-1,3,4-oksadiazoli zmierzone za pomocą spektrofotometrycznej metody Yates i McClellanda w wodnym roztworze kwasu siarkowego [33] mieszczą się w zakresie od -1,15 do -2,49. Z kolei

pochodne zawierające przy atomie węgla C2 ugrupowanie aminowe są bardziej zasadowe ($pK_a = 2,3 - 2,7$) i z tego powodu mogą tworzyć trwałe sole [4].

2.4.2. Właściwości termodynamiczne

Pod kątem termodynamicznym 1,3,4-oksadiazol jest najbardziej stabilnym izomerem spośród pozostałych form oksadiazolu. Niepodstawiony 1,3,4-oksadiazol jest cieczą o temperaturze wrzenia 150 °C [34]. Pochodne zawierające krótkie łańcuchy alkilowe również są cieczami. Obecność podstawników arylowych znacznie podnosi temperaturę topnienia oraz wrzenia. Dotyczy to zwłaszcza pochodnych o budowie symetrycznej. Z kolei próba podstawienia różnymi grupami funkcyjnymi pozycji 2 i 5 pierścienia oksadiazolowego sprzyja obniżeniu temperatur wrzenia i topnienia. Pierścień 1,3,4-oksadiazolu staje się bardziej stabilny w sytuacji, gdy jest on bezpośrednio połączony z grupą aryłową. Rozpuszczalność pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w wodzie zależy w głównej mierze od rodzaju podstawników w pierścieniu heterocyklicznym. Przykładowo obecność dwóch grup metylowych, przyłączonych bezpośrednio do cząsteczki oksadiazolu sprawia, że jest on całkowicie rozpuszczalny w wodzie, natomiast wszelkiego typu podstawniki aryłowe znacznie obniżają rozpuszczalność [35], [1]. Ze względu na wysoką stabilność termodynamiczną 1,3,4-oksadiazolu, rozerwanie pierścienia możliwe jest dopiero w temperaturze około 700 °C. Przykładowo pochodna oksadiazolinonu ulega termicznemu rozkładowi z utratą dwutlenku węgla tworząc nitryloiminę, która może podlegać dalszym reakcjom z utratą azotu (Schemat 17) [31].

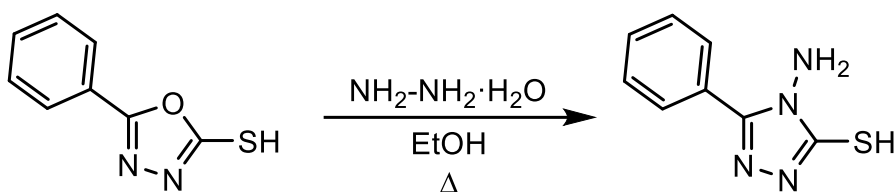


Schemat 17. Reakcja termicznego rozkładu pochodnej oksadiazolinonu [31].

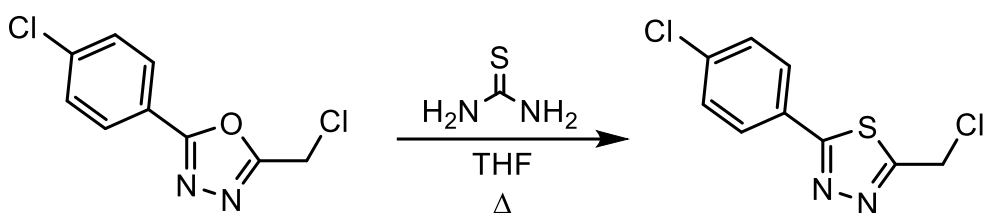
2.4.3. Reaktywność 1,3,4-oksadiazoli

1,3,4-Oksadiazole można przekształcać w inne pięciocłonowe związki heterocykliczne. Zastosowanie wodzianu hydrazyny rozpuszczonego w etanolu i temperaturze wrzenia powoduje otrzymanie triazoloaminy z wydajnością 83%. Z kolei ogrzewanie 1,3,4-

oksadiazolu w obecności tiomocznika w THF skutkuje otrzymaniem 1,3,4-tiadiazolu z wydajnością 78% (Schematy 18 i 19) [35], [36], [37].



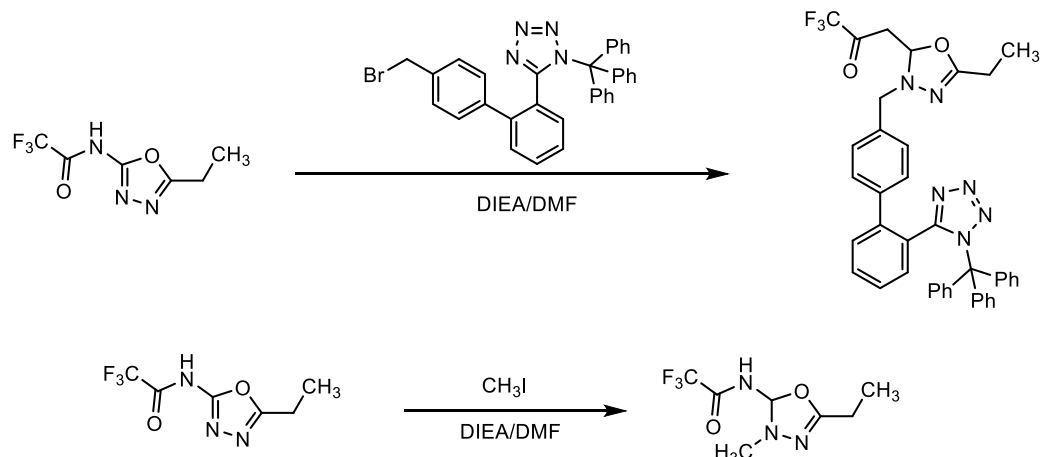
Schemat 18. Otrzymywanie 1,2,4-triazoloaminy [36].



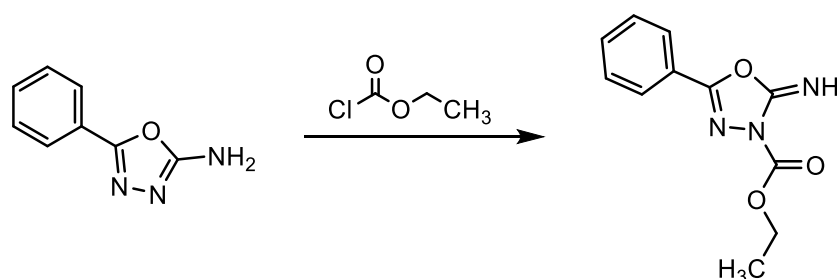
Schemat 19. Otrzymywanie 1,3,4-tiadiazolu [37].

2.4.3.1. Substytucja elektrofilowa 1,3,4-oksadiazolu

Substytucja elektrofilowa na atomie węgla C2 lub C5 pierścienia oksadiazolowego jest trudna. Przyczynia się do tego protonowanie atomu azotu w środowisku kwaśnym, które powoduje znaczne zmniejszenie możliwości ataku elektrofilowego na pierścień heterocykliczny. Z tego powodu nie są znane żadne reakcje nitrowania, sulfonowania bądź halogenowania niepodstawionych oksadiazoli na atomie węgla. Ponadto monopodstawione pochodne 1,3,4-oksadiazolu nie są w stanie reagować z elektrofilami, ponieważ są one wrażliwe na środowisko kwasowe [4]. Pochodne 1,3,4-oksadiazolu mogą jednakże ulegać elektrofilowemu atakowi na atom azotu. Do przykładów tego typu reakcji zaliczyć można alkilowanie pochodnej 2-trifluoroacetamido-1,3,4-oksadiazolu, gdzie następuje regioselektywne podstawienie cząsteczki 4-bromometylobifenyłu lub jodku metylu (Schemat 20) [30]. W literaturze opisano różne reakcje alkilowania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, bądź acylowania na egzocyklicznym heteroatomie, w szczególności pochodnych amin. Do wyjątku zaliczyć można prowadzenie reakcji acylowania na pochodnej 2-amino-5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu za pomocą chloromrówczanu etylu, gdzie otrzymano w ten sposób iminę (Schemat 21) [31].



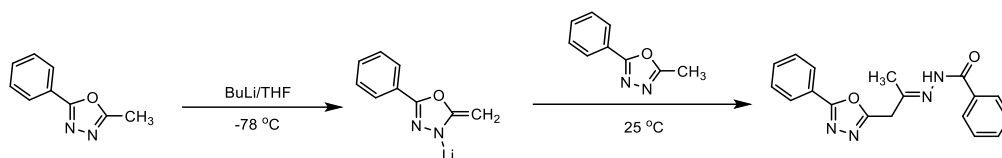
Schemat 20. Reakcje substytucji elektrofilowej na pochodnej 1,3,4-oksadiazolu [30].



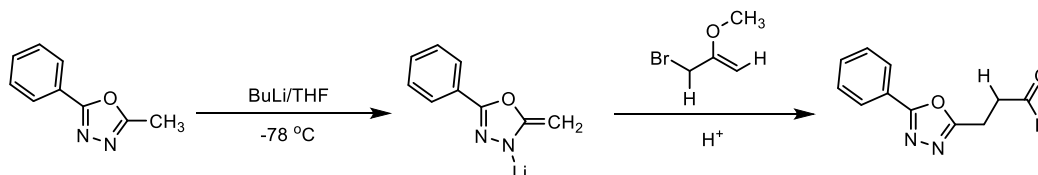
Schemat 21. Reakcja acylowania 2-amino-5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu z wykorzystaniem chloromrówczanu etylu [31].

2.4.3.2. Substytucja nukleofilowa 1,3,4-oksadiazolu

Reakcje substytucji nukleofilowej na atomie węgla w pierścieniu 1,3,4-oksadiazolu są jednym z głównych sposobów reakcji, jakim może ulegać wskazana cząsteczka. W przypadku zastosowania silnej zasady, atak na atom węgla w pierścieniu heterocyklicznym może doprowadzić do uprzedniej deprotonacji grupy metylowej, bezpośrednio przyłączonej do 1,3,4-oksadiazolu. Wykorzystanie *n*-butylolitu w reakcjach z pochodną 2-metylo-5-fenyl-1,3,4-oksadiazolową bez obecności środków alkilujących prowadzi do powstania w pierwszym etapie dimeru, który następnie przekształca się w odpowiedni *N*-benzoilowany hydrazon (Schemat 22). Z kolei pochodną litową 1,3,4-oksadiazolu można bardzo łatwo alkilować między innymi za pośrednictwem metoksylowej pochodnej bromku allilu (Schemat 23) [30].

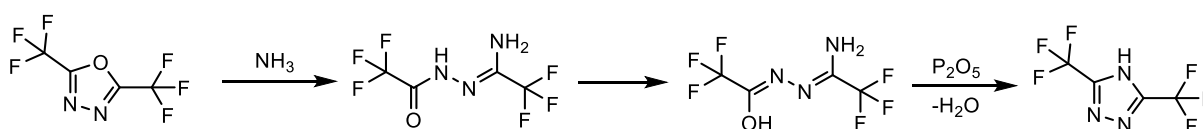


Schemat 22. Reakcja otrzymywania hydrazonu [30].



Schemat 23. Reakcja alkiowania pochodnej 1,3,4-oksadiazolu [30].

Pochodne 1,3,4-oksadiazolu ze względu na swoją niską gęstość elektronową na atomach węgla C2 i C5 i stosunkowo wysoką na atomach azotu podatne są na atak nukleofilowy na atomach węgla, po którym może dochodzić do rozerwania pierścienia heterocyklicznego i elektrofilowego ataku na atom azotu. W literaturze opisane zostały także przypadki ataku nukleofilowego na atom węgla podstawiony dobrą grupą odchodzącą. Przykładem takiej reakcji może być atak cząsteczki amoniaku w temperaturze pokojowej na pochodną 2,5-bis(perfluoroalkilo)-1,3,4-oksadiazolu, gdzie po przeprowadzeniu reakcji dehydratacji za pomocą P_2O_5 otrzymać można pochodną 1,2,4-triazolu (Schemat 24) [38].

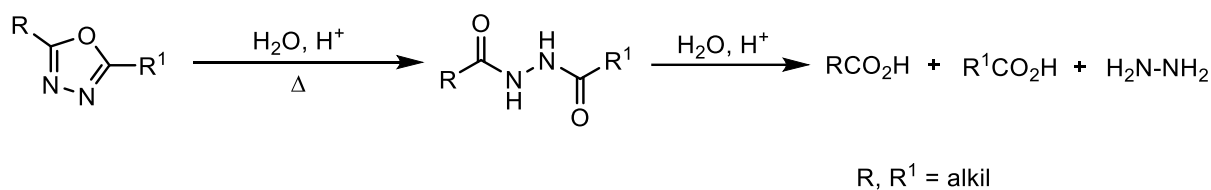


Schemat 24. Atak nukleofilowy cząsteczki amoniaku na pochodną 1,3,4-oksadiazolu [38].

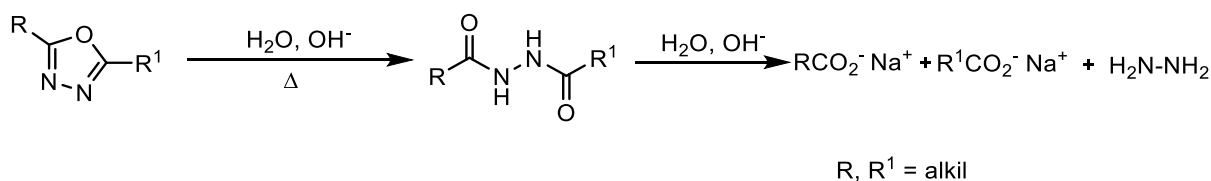
2.4.3.3. Reakcje hydrolizy

1,3,4-Oksadiazole w przeciwieństwie do innego izomeru – 1,2,4-oksadiazolu, bardzo łatwo ulegają reakcjom hydrolizy. Dotyczy to zarówno hydrolizy pod wpływem kwasów, jak i zasad [29], [31]. Pochodne 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu ulegają hydrolizie w warunkach zasadowych lub kwasowych prowadząc w pierwszej kolejności do utworzenia diacylohydrazyn i ewentualnej dalszej hydrolizie w drastycznych warunkach do kwasów karboksylowych i hydrazyny (Schemat 25, 26). Efekt hydrolizy zależy od rozpuszczalności pochodnych

oksadiazolu. Przykładowo pochodne 2,5-difenylo-1,3,4-oksadiazolu, które są praktycznie nierozpuszczalne w wodzie nie hydrolizują [4].



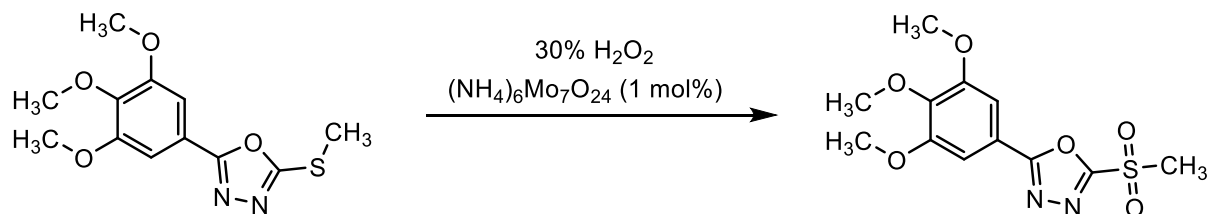
Schemat 25. Reakcja hydrolizy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w warunkach kwasowych [4].



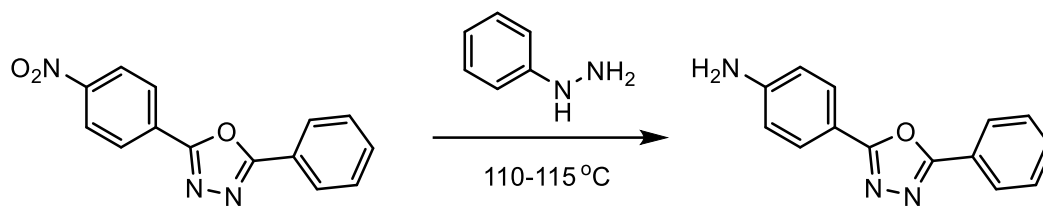
Schemat 26. Reakcja hydrolizy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w warunkach zasadowych [4].

2.4.3.4. Reakcje utleniania i redukcji

Pochodne 1,3,4-oksadiazolu są generalnie bardzo odporne na działanie silnych substancji utleniających i redukujących. Niemniej jednak możliwe jest przeprowadzenie reakcji utleniania lub redukcji na podstawnikach bezpośrednio przyłączonych do pierścienia oksadiazolowego. Do przykładu zaliczyć można otrzymanie sulfonylowej pochodnej 1,3,4-oksadiazolu o działaniu przeciwgrzybiczym używając do tego celu nadtlenu wodoru (H₂O₂) i katalizatora molibdenowego (Schemat 27) [39]. Podobny przykład można przytoczyć dla reakcji redukcji grupy nitrowej, której poddano *p*-nitrofenylową pochodną 1,3,4-oksadiazolu za pomocą fenylohydrazyny (Schemat 28) [4].



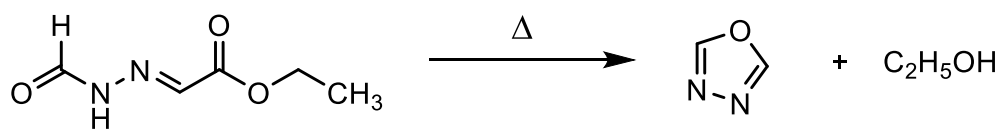
Schemat 27. Reakcja utleniania pochodnej 1,3,4-oksadiazolu [40].



Schemat 28. Reakcja redukcji pochodnej 1,3,4-oksadiazolu [3].

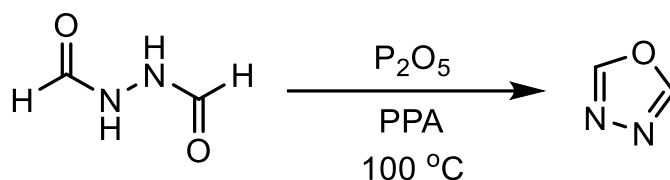
3. Metody syntezy 1,3,4-oksadiazoli

Z historycznego punktu widzenia pierwsza metoda otrzymywania niepodstawionego 1,3,4-oksadiazolu opisana została już w 1965 roku przez Ainswortha. Związek ten był pozyskany w wyniku przeprowadzenia termicznego rozkładu etylomrówczanu etylohydrazonu pod ciśnieniem atmosferycznym (Schemat 29) [27], [40].



Schemat 29. Otrzymywanie 1,3,4-oksadiazolu za pomocą termolizy [27].

Inną metodą otrzymywania niepodstawionego 1,3,4-oksadiazolu jest reakcja z wykorzystaniem pięciotlenku difosforu (P_2O_5) z kwasem polifosforowym, wykorzystując *N,N'*-diformylohydrazynę jako substrat. Synteza ta polega na ogrzaniu kwasu polifosforowego do temperatury 100 °C, dodaniu P_2O_5 i wprowadzeniu diformylohydrazyny. Reakcja wymaga ogrzewania przez kilka godzin, po czym otrzymany niepodstawiony oksadiazol należy zobojętnić za pomocą wodorowęglanu sodu (Schemat 30) [41].

Schemat 30. Otrzymywanie 1,3,4-oksadiazolu za pomocą P_2O_5 [34], [41].

3.1. Klasyfikacja metod syntezy 1,3,4-oksadiazoli

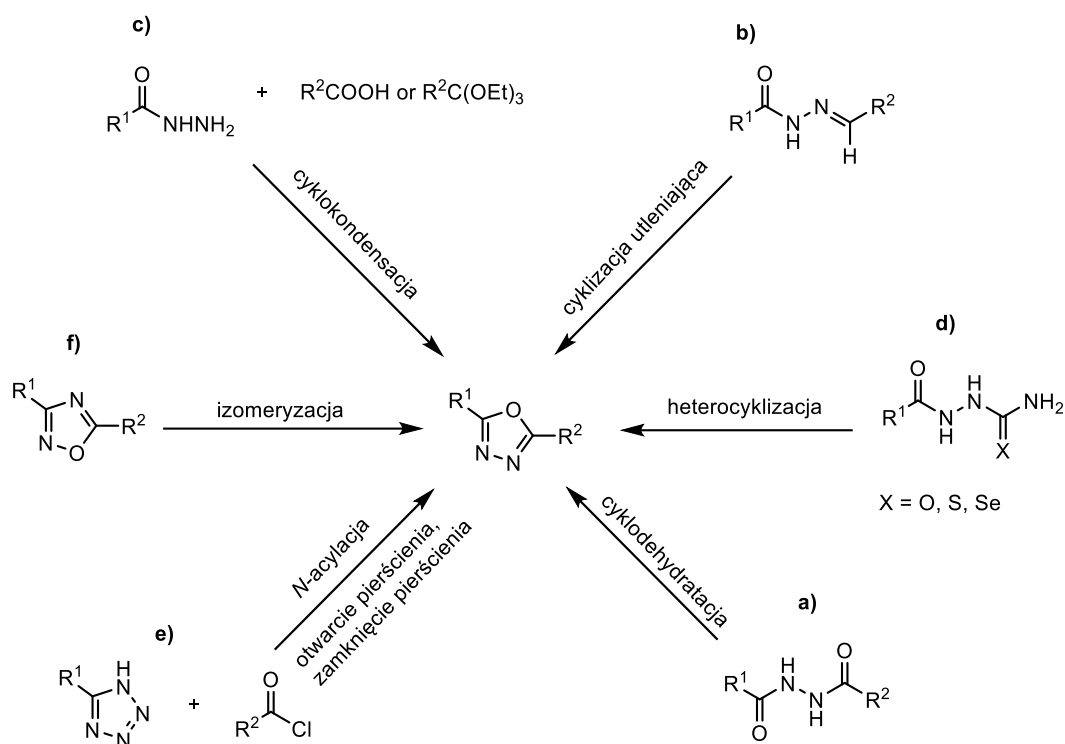
Do najważniejszych metod konstrukcji pierścienia 1,3,4-oksadiazolowego należą przemiany wykorzystujące następujące reagenty acykliczne:

- a) diacylohydrazyny,
- b) acylohydrazony,
- c) hydrazydy kwasowe,
- d) semikarbazydy, tiosemikarbazydy lub selenosemikarbazydy.

Znane są również metody wykorzystujące ugrupowania heterocykliczne, które ulegają transformacjom do pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (Schemat 31):

- e) tetrazole,
- f) 1,2,4-oksadiazole.

Wśród najczęściej stosowanych odczynników posiadających właściwości cyklodehydratacyjne, które z powodzeniem można wykorzystać przy syntezie pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem diacylohydrazyn (**ścieżka a**) należą: chlorek tionylu (SOCl_2) [42], pięcioletek difosforu (P_2O_5) [43], trichlorek fosforylu (POCl_3) [44], kwas polifosforowy (PPA) [45], odczynnik Burgessa [46], kwas siarkowy [47], eterat dietylowy trifluorku boru ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) [48], bezwodnik trifluorometanosulfonowy ($(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}$) [49] lub za pomocą pochodnych trifenylfosfiny [50]. Wykorzystując pochodne *N*-acylohydrazonu (**ścieżka b**) możliwe jest również przeprowadzenie cyklizacji oksydatywnej. Do najczęściej stosowanych reagentów utleniających zaliczyć można nadmanganian potasu (KMnO_4) [51], DDQ [52], azotan cerowo-amonowy (CAN) [53], chloraminę T [54], tlenek ołowiu(IV) (PbO_2), odczynniki z jodem hiperwalentnym [55] bądź brom (Br_2) [56]. W literaturze spotkać można także wzmianki o prowadzeniu syntezy z wykorzystaniem jednego naczynia reakcyjnego (one-pot) wychodząc z hydrazydów (**ścieżka c**), które reagują z kwasami karboksylowymi lub ortoestrami trietylu w obecności katalizatora kwasowego. Otrzymanie pochodnych 1,3,4-oksadiazolu możliwe jest również dzięki zastosowaniu heterocyklizacji za pomocą POCl_3 tiosemikarbazydów, semikarbazydów lub selenosemikarbazydów (**ścieżka d**) [57], [58]. Do innych metod otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli zaliczyć można acylowanie tetrazoli przebiegające z otwarciem i wtórnym zamknięciem pierścienia (**ścieżka e**) [59] oraz konwersję pochodnych 1,2,4-oksadiazolu z użyciem promieniowania ultrafioletowego (UV) (**ścieżka f**) [60]. Podstawowe metody otrzymywania 1,3,4-oksadiazolu przedstawione zostały na Schemacie 31.



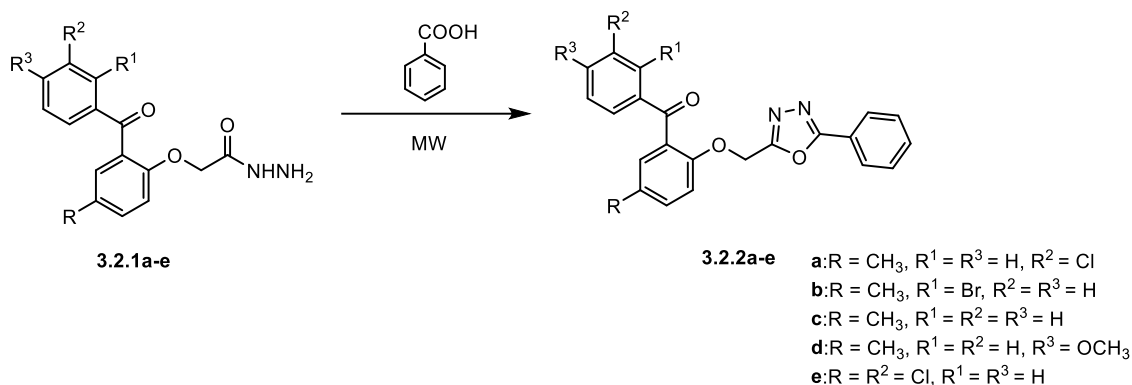
Schemat 31. Najpopularniejsze sposoby otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu [61].

W dalszej części opracowania przedstawiono wybrane prace poświęcone syntezie pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z użyciem wskazanych prekursorów.

3.2. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem hydrazydów kwasowych

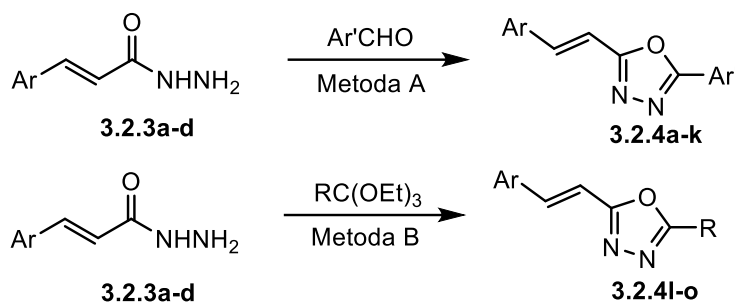
Synteza zaproponowana przez Khanum i wsp. opierała się na otrzymaniu serii pochodnych 5-[(2-aroilo)aryloksymetylo]-2-fenyl-1,3,4-oksadiazolu (**3.2.2a-e**) przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego. Wyjściowymi substratami były otrzymane wcześniej pochodne hydrazynu (**3.2.1a-e**), które pozyskano standardową metodą z wykorzystaniem hydrazyny rozpuszczonej w etanolu. Reakcję cyklizacji przeprowadzono przy pomocy kwasu benzoesowego i glinki Montmorillonite K10, użytej jako nośnik, które zostały dokładnie wymieszane z poszczególnymi pochodnymi hydrazynu. Mieszaninę reakcyjną poddawano działaniu promieniowania mikrofalowego za pomocą kuchenki mikrofalowej ustawionej na 50% mocy przez około 10 minut (Schemat 32). Po przeprowadzeniu ekstrakcji otrzymano czyste pochodne 5-(2-aroilo)aryloksymetylo-2-fenyl-1,3,4-oksadiazolu (**3.2.2a-e**) z wydajnością 70-78%. Do zalet tej metody zaliczyć można

między innymi szybki czas prowadzenia reakcji oraz ograniczenie zużycia rozpuszczalników organicznych [62].



Schemat 32. Synteza pochodnych 2-(2-arylo)-aryloksymetylo-2-fenilo-1,3,4-oksadiazolu [62].

Przykład innego wykorzystania pochodnych hydrazydów kwasowych został przedstawiony w pracy Jasiak i wsp., gdzie otrzymano dwie serie pochodnych 2-(2-aryloetenilo)-1,3,4-oksadiazolu (**3.2.4a-o**) w oparciu o 3-aryloakrylohydrazydy (**3.2.3a-d**). Metoda polegała na zastosowaniu aromatycznego aldehydu, który poddawano reakcji z udziałem kwasu *p*-toluenosulfonowego (*p*-TsOH) i 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinonu (DDQ) w suchym toluenie (Schemat 33). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do temperatury wrzenia do momentu całkowitego przereagowania hydrazidu. Oczyszczanie produktów końcowych polegało na przeprowadzeniu chromatografii kolumnowej z wykorzystaniem żelu krzemionkowego jako fazy stacjonarnej i mieszaniny benzenu:EtOAc w stosunku objętościowym 3:1 jako fazy ruchomej. Otrzymano w ten sposób szereg pochodnych 2-(2-aryloetenilo)-1,3,4-oksadiazolu (**3.2.4a-k**) z wydajnościami 69-96%. Alternatywna metoda syntezy polegała natomiast na początkowym rozpuszczeniu 3-aryloakrylohydrazydu w mieszaninie lodowatego kwasu octowego i ortoestru trietylowego (Schemat 33). W kolejnym etapie tak przygotowaną mieszaninę ogrzewano do temperatury wrzenia do całkowitego zaniku substratu na płytkach TLC. Produkty końcowe oczyszczono za pomocą rekrytalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu otrzymując zamierzone pochodne 2-(2-aryloetenilo)-1,3,4-oksadiazolu (**3.2.4l-o**) z wydajnością 74-92%. Wysoka wydajność oraz relatywnie krótki okres prowadzenia reakcji, wynoszący około 3 – 7 godzin należy do zalet stosowania tej metody otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu [63].

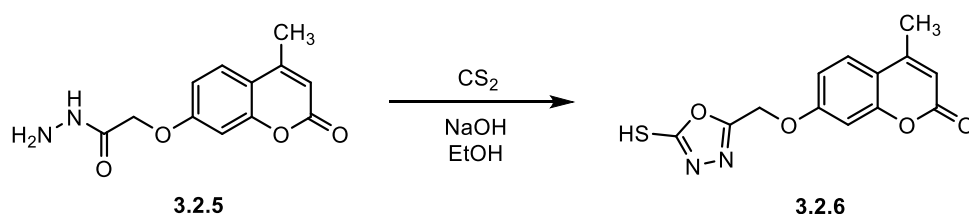


Ar = **a-e**: Ph, **f-h**: 2-furyl, **i-l**: 2-tienyl, **m-n**: 2-pirydyl

Ar'/R = **a, m, o**: Ph, **b, f, i**: 4-MeO-C₆H₄, **d, h, k**: 2-furyl, **e**: 2-tienyl, **g**: 4-Cl-C₆H₄, **j**: 4-Br-C₆H₄, **l**: Et, **n**: Me

Schemat 33. Synteza pochodnych 2-(2-aryloetenyl)-1,3,4-oksadiazolu [64].

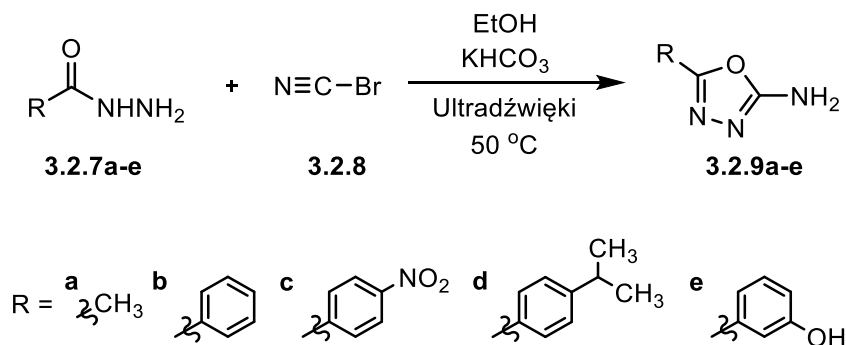
Inna metoda syntezy, w której wykorzystano również hydrazydy, została zaproponowana przez Narella i wsp. Polegała ona na otrzymaniu pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających łącznik metylenoksyłowy połączony bezpośrednio z cząsteczką kumaryny w reakcji hydrazidu (**3.2.5**) i disiarczku węgla rozpuszczonego w etanolu, stosując jako zasadę wodorotlenek sodu (Schemat 34). Przemiana wymagała mieszania i ogrzewania do temperatury wrzenia przez około 10 godzin. Po zubożeniu mieszaniny reakcyjnej za pomocą roztworu HCl, wytrącony produkt (**3.2.6**) oczyszczono poprzez krystalizację z etanolu. Wykorzystanie CS₂ jako środka cyklizującego sprzyja otrzymywaniu pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z wysokimi wydajnościami sięgającymi do 76% [65].



Schemat 34. Synteza pochodnych kumaryny zawierających pierścień 1,3,4-oksadiazolu [65].

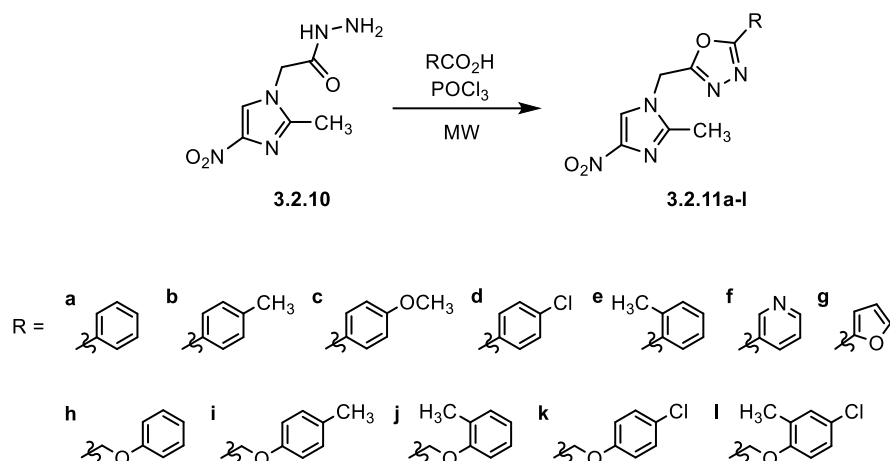
Ciekawą metodę otrzymywania pochodnych 2-amino-1,3,4-oksadiazolu, podstawionych w pozycji 5 grupą aryłową lub metylową z wykorzystaniem ultradźwięków zaproponował Beyzaei i wsp. Jako substratów użyto hydrazydów kwasów alifatycznych i aromatycznych (**3.2.7a-e**). Do mieszaniny reakcyjnej konieczne było również dodanie równomolowej ilości bromocyjanu (**3.2.8**) oraz niewielkiej ilości zasady w postaci wodorowęglanu potasu (Schemat 35). Zastosowanie tego typu zasady znacznie podniosło efektywność prowadzenia reakcji dzięki zubożeniu wydzielanego bromowodoru. Reakcję prowadzono w bezwodnym etanolu w łaźni ultradźwiękowej w temperaturze około 50 °C.

Wszystkie otrzymane produkty (**3.2.9a-e**) były oczyszczone poprzez przemycie wodą i wysuszenie na powietrzu. Niekonwencjonalne zastosowanie ultradźwięków w tym przypadku pozwoliło otrzymać zamierzone pochodne 1,3,4-oksadiazolu w ciągu kilku godzin z wysoką wydajnością 81-93% [66].



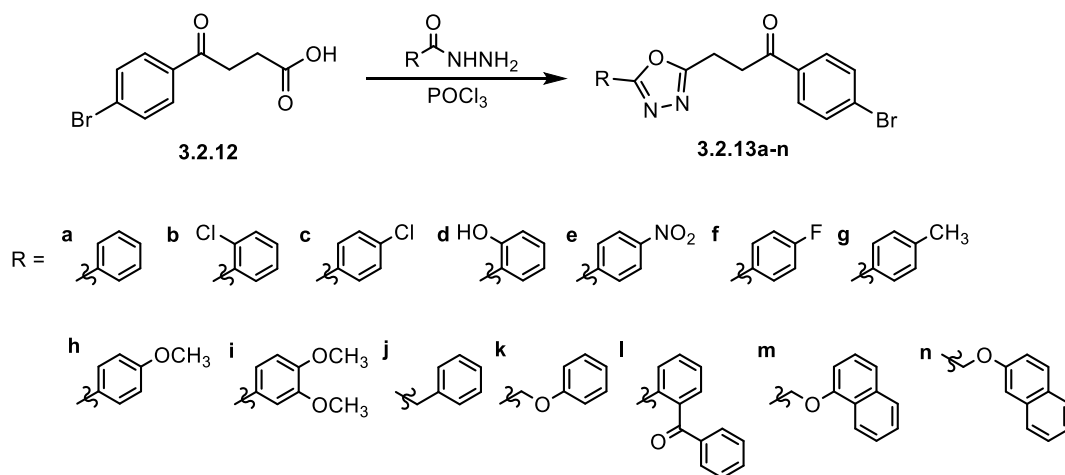
Schemat 35. Synteza pochodnych 2-amino-1,3,4-oksadiazolu [66].

Frank i wsp. przedstawili przykład otrzymywania pochodnych 5-arylo-2-(2-metylo-4-nitro-1-imidazometylo)-1,3,4-oksadiazolu (**3.2.11a-l**) przy wykorzystaniu promieniowania mikrofalowego. W roli czynnika cyklizującego wykorzystano trichlorek fosforu, który reagował z serią pochodnych acetohydrazidu zawierających pierścienie imidazolowy i kwasem karboksylowym (Schemat 36). Procedura prowadzenia cyklizacji polegała w pierwszym etapie na dokładnym wymieszaniu hydrazidu (**3.2.10**) oraz odpowiedniej pochodnej kwasu karboksylowego i następczego dodania POCl_3 . Proces cyklizacji prowadzono w przystosowanej do prowadzenia syntez kuchence mikrofalowej o mocy 160 W przez około 5 minut. Otrzymane surowe produkty oczyszczono za pomocą krystalizacji w mieszaninie etanolu i DMF, otrzymując pochodne 5-arylo-2-(2-metylo-4-nitro-1-imidazometylo)-1,3,4-oksadiazolu (**3.2.11a-l**) z wydajnościami rzędu 54-75%. Do zalet prowadzenia reakcji cyklodehydratacji za pomocą promieniowania mikrofalowego zaliczyć można między innymi krótki czas prowadzenia procesu oraz brak konieczności stosowania dużych ilości rozpuszczalników organicznych [67].



Schemat 36. Synteza pochodnych 5-arylo-2-(2-metylo-4-nitro-1-imidazometylo)-1,3,4-oksadiazolu [67].

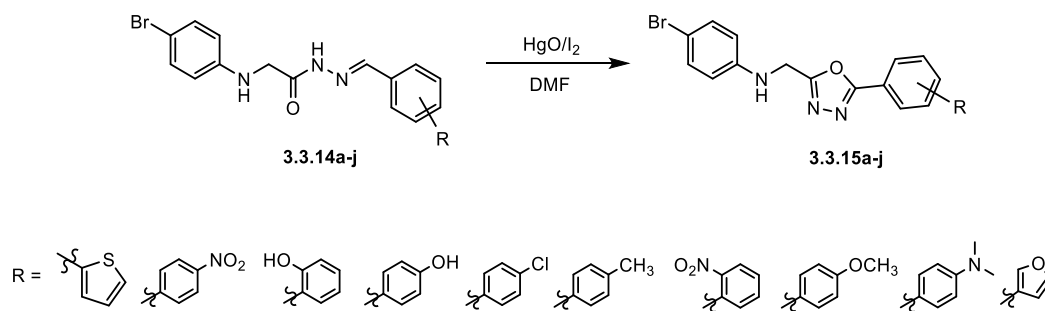
Podobną metodologię syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu przedstawili w swojej pracy Husain i wsp. Zaproponowali oni ścieżkę prowadzącą do wytworzenia pochodnych propan-3-onu zawierających rdzeń 1,3,4-oksadiazolowy. Główny etap syntezy polegał na przeprowadzeniu cyklizacji z udziałem pochodnych hydrazidu i kwasu karboksylowego (**3.2.12**) w obecności POCl_3 przy wykorzystaniu konwencjonalnej metody ogrzewania mieszaniny reakcyjnej (Schemat 37). W pierwszym stadium zachodzi reakcja pomiędzy pochodną hydrazidu a kwasem karboksylowym, tworząc pochodną hydrazyny, która ulegała w następnym kroku natychmiastowej cyklodehydratacji. Etap ten wymagał ogrzewania mieszaniny reakcyjnej przez kilka godzin do temperatury wrzenia reagentów. Surowe produkty przemiany wymagały oczyszczenia za pomocą krystalizacji z metanolu dając zamierzone pochodne 1,3,4-oksadiazolu (**3.2.13a-n**) z wydajnością 54-66%. Autorzy podkreślili, iż cyklodehydratacja za pomocą POCl_3 jest obecnie jedną z najczęściej stosowanych metod otrzymywania pochodnych oksadiazolowych ze względu na łatwość tworzenia się zamierzonych produktów końcowych, krótki czas reakcji oraz wysokie wydajności otrzymywania produktów końcowych [68].



Schemat 37. Synteza pochodnych propan-3-onu zawierającego pierścień 1,3,4-oksadiazolu [68].

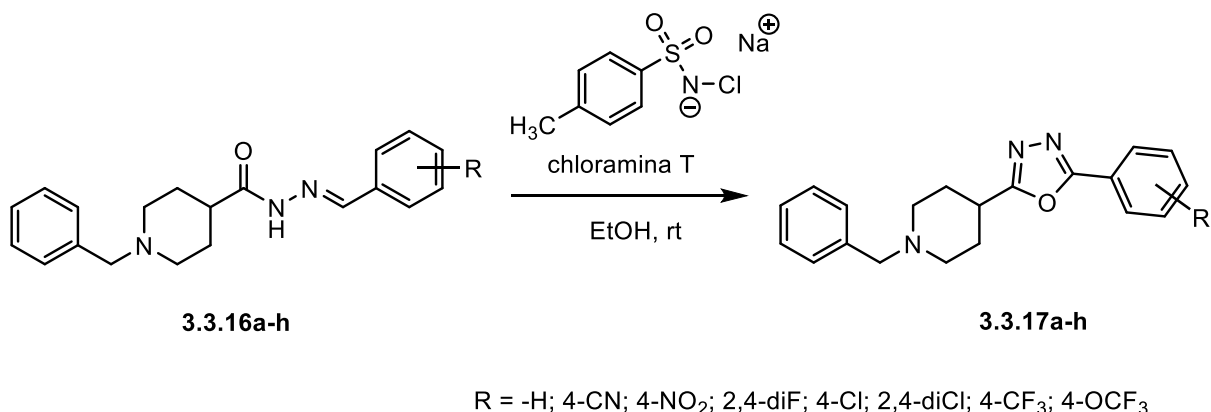
3.3. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem hydrazonów

Hydrazony, będące pochodnymi hydrydów i aldehydów, stanowią również grupę związków wykorzystywanych chętnie w syntezie 1,3,4-oksadiazoli. Jedną z metod wytwarzania pochodnych 2-arylo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowanie *p*-bromofeniloaminowe w pozycji 5 pierścienia oksadiazolowego jest procedura zaproponowana przez Bhat i wsp. Opierała się ona na wykorzystaniu w syntezie tlenku rtęci oraz jodu, które mieszano z hydrazonami (**3.3.14a-j**) w temperaturze pokojowej przez około 48 godzin (Schemat 38). Otrzymane produkty końcowe (**3.3.15a-j**) przemywano dużą ilością wody z lodem oraz przeprowadzono rekrytalizację z mieszaniny DMF:metanol w stosunku objętościowym 1:1. Wydajności oczyszczonych produktów wynosiły 50-65%. Charakterystyczną cechą otrzymywania w ten sposób pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3.3.15a-j**) jest brak konieczności ogrzewania mieszaniny reakcyjnej [69].



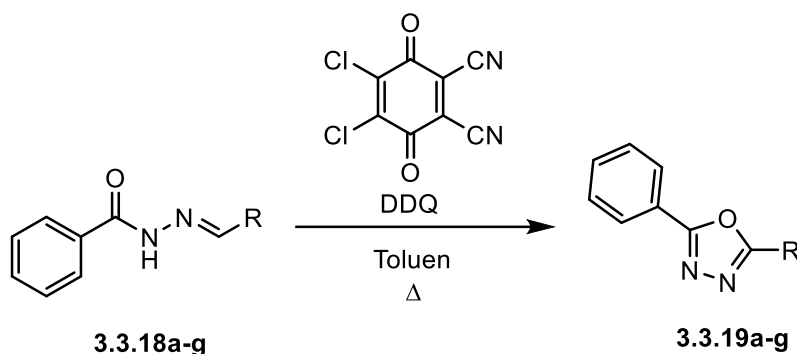
Schemat 38. Synteza pochodnych aniliny zawierających ugrupowanie 1,3,4-oksadiazolu [69].

Inny przykład wykorzystania hydrazonów zaproponowali P. Sharma i wsp. w metodzie otrzymywania hybryd *N*-benzylpiperydyny i 1,3,4-oksadiazolu. Reakcja cyklizacji przeprowadzona została z wykorzystaniem chloraminy T, którą dodano do hydrazonu (**3.3.16a-h**) rozpuszczonego w bezwodnym etanolu i mieszano w temperaturze pokojowej przez około 1-2 godzin (Schemat 39). Postęp reakcji śledzono za pomocą chromatografii TLC, wykorzystując DCM:MeOH w stosunku objętościowym 9:1. Otrzymane produkty (**3.3.17a-h**) oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z dodatkiem zasadowego tlenku glinu. Wydajności otrzymywania produktów końcowych wynosiły 65-75%. Niewątpliwą zaletą wykorzystania chloraminy T jako środka cyklizującego hydrazony jest stosunkowo krótki czas prowadzenia reakcji oraz brak konieczności ogrzewania mieszaniny reakcyjnej [70].



Schemat 39. Reakcja otrzymywania hybryd *N*-benzylpiperydyny i 1,3,4-oksadiazolu za pomocą chloraminy T [70].

Skuteczną metodę otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, wykorzystującą *N*-acylohydrazony (**3.3.18a-g**), zaproponowali K. Jasiak i wsp. Odczynnikiem cyklizującym w tym przypadku był 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon (DDQ). Reakcję prowadzono w suchym toluenie, doprowadzając mieszaninę reakcyjną do temperatury wrzenia na okres około 2 – 7 godzin. Postęp reakcji śledzono za pomocą chromatografii TLC, wykorzystując jako fazę ruchomą mieszaninę benzen:octan etylu w stosunku objętościowym 3:1 (Schemat 40). Otrzymane surowe produkty (**3.3.19a-g**) poddano oczyszczeniu za pomocą chromatografii kolumnowej w tym samym układzie. Wydajności syntezy produktów końcowych wyniosły 70-92%. Zaletą wykorzystania DDQ do przeprowadzenia reakcji cyklizacji *N*-acylohydrazonów jest możliwość otrzymania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z wysoką wydajnością oraz możliwość regeneracji zredukowanej formy DDQ-H₂ i ponownego wykorzystania formy zregenerowanej [63].

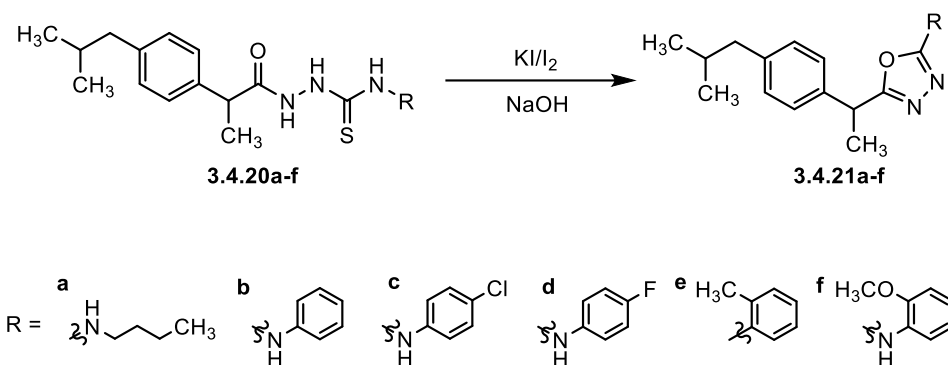


R = Ph; 4-CH₃O-C₆H₄; 4-NO₂-C₆H₄; 2-furyl; 2-tienyl, 9-antryl; PhCH(CH₃)

Schemat 40. Reakcja otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu za pomocą DDQ [63].

3.4. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem karbotioamidów

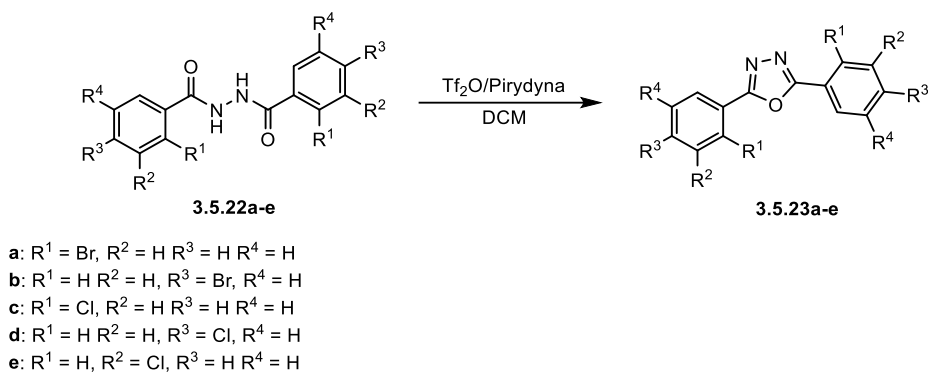
Metodę wykorzystującą pochodne karbotioamidów przedstawił Amir i wsp. w badaniach nad otrzymywaniem pochodnych ibuprofenu, zawierających ugrupowania 1,3,4-oksadiazolowe (**3.4.21a-f**). Metoda syntezy opiera się na przeprowadzeniu reakcji cyklizacji wychodząc z pochodnych karbotioamidów (**3.4.20a-f**). Reagentem odpowiedzialnym za utworzenie pierścienia oksadiazolowego jest jod rozpuszczony w wodnym roztworze jodku potasu (Schemat 41). Pochodne karbotioamidów wprowadzono do mieszaniny reakcyjnej za pomocą zawieszenia w etanolu i następczego rozpuszczenia w wodnym roztworze wodorotlenku sodu. W kolejnym etapie dodawano czynnik cyklizujący rozpuszczony w 5% roztworze jodku potasu do momentu utrzymywania się barwy jodu w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewano do temperatury wrzenia przez około 5 godzin do momentu zaobserwowania całkowitego zużycia substratu. Pochodne ibuprofenu zawierające pierścienie 1,3,4-oksadiazolu (**3.4.21a-f**) oczyszczono przy pomocy rekrystalizacji z etanolu. Produkty końcowe otrzymano z wydajnościami 72-85%. Wśród zalet tej metody syntezy oksadiazoli warto wyróżnić brak konieczności użycia niebezpiecznych dla zdrowia i środowiska czynników cyklizujących oraz stosunkowo wysoką wydajność otrzymywania zamierzonych końcowych ugrupowań [71].



Schemat 41. Synteza pochodnych 5-[2-(4-izobutylofenylo)etylo]-2-(arylo)-1,3,4-oksadiazolu [71].

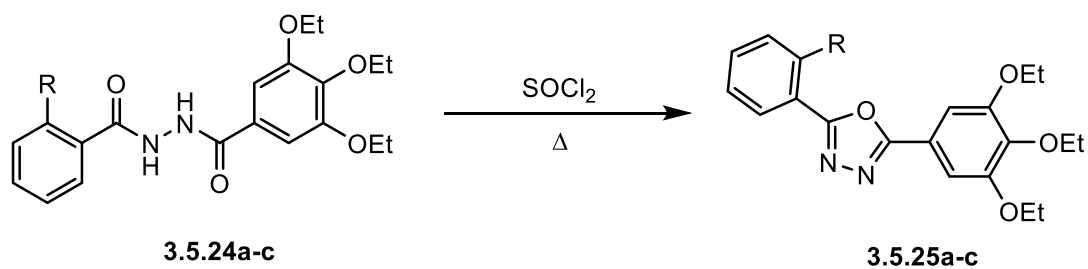
3.5. Metody syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu z udziałem *N,N'*-diacylohydrazyn

N,N'-Diacylohydrazyny stanowią relatywnie często stosowany substrat w syntezie pochodnych 1,3,4-oksadiazoli. Jedną z metod syntezy pochodnych 2,5-difenylo-1,3,4-oksadiazolu opracowaną przez Zabiulla i wsp. zakładała wykorzystanie bezwodnika trifluorometanosulfonowego, będącego reagentem zdolnym do przeprowadzenia reakcji cyklodehydratacji *N,N'*-diacylohydrazyn (**3.5.22a-e**). Otrzymaną serię pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyn rozpuszczono w dichlorometanie (DCM), dodano bezwodnika trifluorometanosulfonowego i zasadowego katalizatora w postaci pirydyny (Schemat 42). Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w temperaturze 0 °C przez około 3 godziny, śledząc postęp reakcji za pomocą chromatografii TLC. Otrzymane surowe produkty oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, wykorzystując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną oraz eluent w postaci mieszaniny heksanu i octanu etylu w stosunku objętościowym 9:1. Wydajność syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3.5.23a-e**) wyniosła w zakresie 77-86%. Do zalet prowadzenia tego typu reakcji cyklodehydratacji zaliczyć można stosunkowo krótki czas reakcji oraz brak konieczności utrzymywania mieszaniny reakcyjnej w temperaturze wrzenia [72].



Schemat 42. Synteza pochodnych 2,5-difenylo-1,3,4-oksadiazolu [72].

Jednym z popularniejszych wariantów syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w oparciu o diacylohydrazyny (**3.5.24a-c**) jest zastosowanie chlorku tionylu jako reagenta cyklodehydratującego. Przykład otrzymywania tą metodą pochodnych 2,5-diarylo-1,3,4-oksadiazoli (**3.5.25a-c**) przedstawili Mikhailov i wsp. Reakcję prowadzono przez około 5 godzin, utrzymując intensywne ogrzewanie mieszaniny (Schemat 43). W celu wydzielenia pochodnej 1,3,4-oksadiazolu (**3.5.25a-c**), zawartość kolby przelano do pokruszonego lodu, a otrzymany surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej w układzie octan etylu:eter naftowy w stosunku objętościowym 1:10. Wydajność otrzymywania pochodnych 2,5-diarylo-1,3,4-oksadiazolu wyniosła 76-85% [73].



R = H, OH, OMe

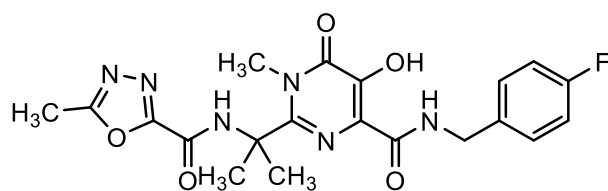
Schemat 43. Reakcja otrzymywania pochodnych 2,5-diarylo-1,3,4-oksadiazolu za pomocą chlorku tionylu [73].

4. Właściwości i zastosowanie pochodnych 1,3,4-oksadiazolu

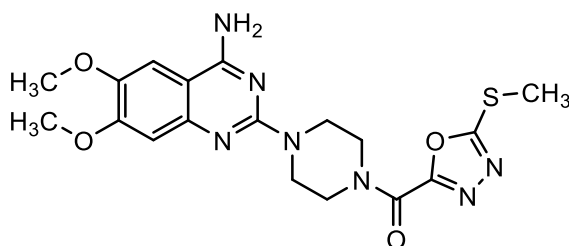
Związki organiczne zawierające w swej strukturze pierścień 1,3,4-oksadiazolu cechują się wieloma cennymi właściwościami ze strony użytkowej, dzięki czemu chętnie wykorzystywane są w medycynie i rolnictwie. Do najbardziej znaczących aktywności biologicznych zaliczyć można między innymi działanie przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwbakteryjne, obniżające ciśnienie krwi, przeciwpadaczkowe, przeciwbólowe czy przeciwgruźlicze [74]. Ponadto analizując aktywność biologiczną 1,3,4-oksadiazoli warto wspomnieć o działaniu chwastobójczym, grzybobójczym oraz owadobójczym, dzięki czemu stanowią one istotną grupę związków wykorzystywanych w przemyśle rolniczym [75]. Pięciodzłonowe aromatyczne związki jakimi są heterocykliczne 1,3,4-oksadiazole zdolne są do efektywnego transportu elektronów oraz blokowania dziur elektronowych. Aktywnością tą cechują się niskocząsteczkowe pochodne, a także związki o większej masie cząsteczkowej, jak polimery i różnego typu formy dendrytyczne [76], [77], [78]. Ponadto 1,3,4-oksadiazole posiadają szeroką przerwę energetyczną pomiędzy orbitalami HOMO i LUMO poprzez ograniczenie koniugacji elektronów π w pierścieniu heterocyklicznym, dzięki czemu związki te pełnią ważną rolę w optoelektronice przy produkcji organicznych diod elektroluminescencyjnych i fotowoltaice [79], [80], [81], [82], [83], [84].

4.1. Zastosowanie w medycynie

Ze względu na znaczącą aktywność biologiczną, pochodne 1,3,4-oksadiazolu znajdują wiele zastosowań w medycynie jako skuteczne środki do leczenia i zwalczania wielu chorób. Jednym z przykładów takich ugrupowań jest *Raltegrawir*, który stosowany jest w leczeniu AIDS (Schemat 44). Jego aktywność biologiczna polega na hamowaniu integrazy – enzymu, który może dopasowywać wirusowy materiał genetyczny z chromosomami ludzkimi. Cykl ten jest uznawany za jeden z kluczowych w zakażeniu wirusem HIV [85]. Wykorzystanie *Raltegrawiru* umożliwiło w znaczący sposób spowolnić namnażanie się wirusa oraz zwiększyć jego rozpad w organizmie. Badania kliniczne przeprowadzone z wykorzystaniem *Raltegrawiru* udowodniły, że stosowanie leku w ciągu 48 tygodni pozwoliło obniżyć stężenie wirusa nawet poniżej 50 kopii na 1 ml krwi, co okazało się lepsze względem innych leków cechujących się mechanizmem blokowania odwrotnej transkryptazy [86].

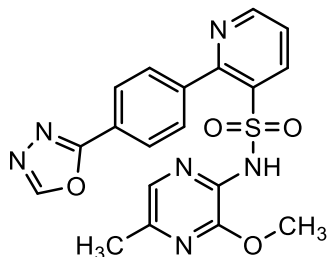
Schemat 44. *Raltegravir* [87].

Kolejnym ciekawym związkiem, zawierającym ugrupowanie 1,3,4-oksadiazolu jest *Tiodazosyna*, która cechuje się działaniem obniżającym ciśnienie krwi (Schemat 45). Cząsteczka ta składa się z ugrupowania chinazolinowego oraz pochodnej 1,3,4-oksadiazolu, zawierającej grupę tioeterową w pozycji 5. Mechanizm działania *Tiodazosyny* opiera się na inhibitowaniu receptorów α -adrenergicznych, w wyniku czego dochodzi do rozkurczu mięśni gładkich naczyń krwionośnych i jednoczesnym powstrzymaniu wydzielania się noradrenaliny do krwioobiegu. Właściwości te sprawiają, że *Tiodazosyna* często stosowana jest w pierwszym rzucie przy leczeniu pierwotnego nadciśnienia tętniczego. *Tiodazosyna* posiada także długi okres półtrwania w osoczu krwi, wydłużając tym samym długość działania leku w organizmie [88].

Schemat 45. *Tiodazosyna* [88].

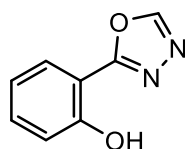
Innym ciekawym związkiem zawierającym ugrupowanie 1,3,4-oksadiazolowe jest *Zibotentan* (Schemat 46). Jest on eksperymentalnym lekiem stosowanym w leczeniu nowotworu prostaty. Podawany doustnie pełni rolę antagonisty receptora endoteliny (ETA). Druga faza badań klinicznych stosowania monoterapii *Zibotentanem* potwierdziła dobry profil tolerancji oraz pozytywny sygnał przeżycia u pacjentów chorujących na nowotwór gruczołu krokowego (CRPC) z przerzutami, którzy nie odczuwali bólu lub mieli łagodne dolegliwości bólowe [89]. *Zibotentan* poddawany był także badaniom w kierunku leczenia innych typów nowotworów takich jak nowotwory piersi lub jajników [90]. W badaniach przedklinicznych przebadano także połączenie *Zibotentanu* jako inhibitora receptora ETA oraz środka cytotoksycznego w postaci *Paklitakselu*. Połączenie to okazało się skuteczne poprzez

hamowanie proliferacji komórek indukowanej przez ET-1 oraz zwiększoną apoptozę. Siła działania skojarzenia obu leków była znacznie silniejsza niż zastosowanie tych samych związków podawanych oddzielnie w linii komórkowej nowotworu jajnika [91].



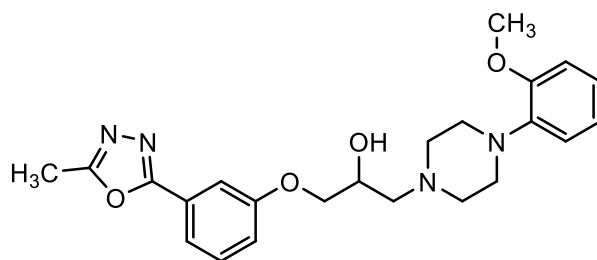
Schemat 46. *Zibotentan* [92].

Pochodne oksadiazolu mogą być wykorzystane również jako środki nasenne bądź uspokajające. Przykładem związku o takim działaniu jest *Fenadiazol* (Schemat 47). Cząsteczka ta należy do grupy leków niebarbituranowych o silnym działaniu nasennym, uspokajającym, a także przeciwdrgawkowym i spazmolitycznym. Cechą charakterystyczną działania *Fenadiazolu* jest jego szybkie i długotrwałe działanie wywołujące sen na około 6 do 8 godzin, po którym następuje przyjemne przebudzenie [93].

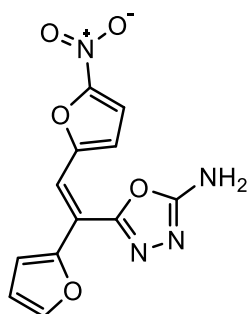


Schemat 47. *Fenadiazol* [94].

Nesapidil jest kolejnym przykładem cząsteczki zawierającej 1,3,4-oksadiazol, która znalazła zastosowanie w medycynie jako lek przeciwyrytmiczny należący do IV klasy tej grupy środków farmakologicznych (Schemat 48). Zasada działania *Nesapidilu* polega na zablokowaniu kanału wapniowego w wyniku bezpośredniego hamowania napływu jonów wapnia do komórek mięśnia sercowego oraz mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Powoduje to polepszenie przepływu krwi, łagodząc tym samym zwężenie naczyń wieńcowych serca. Dodatkową zaletą stosowania *Nesapidilu* jest także spowolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego i rytmu zatokowego [95].

Schemat 48. *Nesapidil* [96].

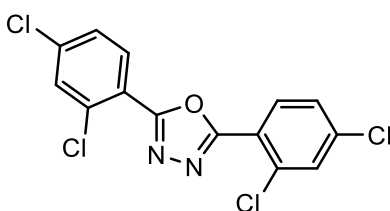
Przykładem substancji o działaniu przeciwbakteryjnym jest *Furamizol*, będący pochodną nitrofuranu o silnym działaniu bakteriobójczym (Schemat 49) [97]. Mechanizm działania przeciwbakteryjnego wynikać może z istnienia ugrupowania $-N=C-O-$, dzięki któremu możliwe jest reagowanie z centrami nukleofilowymi komórek bakteryjnych, lub wpływania na transkrypcję genów, które niezbędne są do powstawania tzw. biofilmu bakteryjnego [98].

Schemat 49. *Furamizol* [99].

4.2. Zastosowanie w rolnictwie

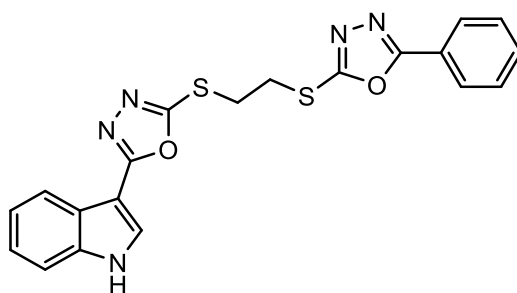
Ze względu na posiadanie cennych właściwości chwastobójczych, owadobójczych i grzybobójczych, 1,3,4-oksadiazole znajdują również zastosowanie w rolnictwie. Dobrym przykładem skutecznego herbicydu jest połączenie cząsteczki 1,3,4-oksadiazolu z 3,5-dihalofenoksypirydynami, które cechują się skuteczną aktywnością przeciwko chwastnicy jednostronnej, sorgo alepskiemu i owsowi głuchemu [100]. Wiele substancji, w skład których wchodzi pierścień oksadiazolowy zostało dopuszczonych do użytku i wprowadzonych na rynek. Wyróżnić można między innymi różnego typu pochodne *Metoksadiazonu*, wykazującego aktywność owadobójczą bądź związki oparte o *Oksadiazon*, cechujący się silnym działaniem chwastobójczym [101], [102], [103].

Do jednych z najpopularniejszych związków wykorzystywanych w rolnictwie, zawierających pierścień 1,3,4-oksadiazolu jest 2,5-bis(2,4-dichlorofenylo)-1,3,4-oksadiazol, potocznie znany jako DCPO (Schemat 50) [104]. Substancja ta wykazuje szczególnie silną aktywność przeciwko muchom i zwójkom. Skuteczne działanie cząsteczki DCPO oraz jej analogów opiera się na kontrolowaniu procesu wzrostu i rozwoju owadów za pomocą zakłócania procesu biosyntezy chityny. Dodatkowo skuteczną aktywność owadobójczą wywiera poprzez hamowanie syntezy DNA oraz białek owadów [105].



Schemat 50. DCPO [106].

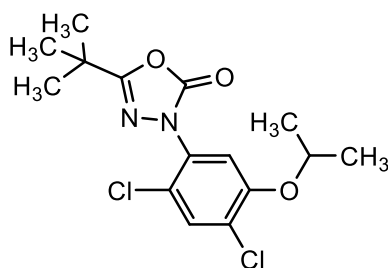
Struktury oparte o 1,3,4-oksadiazol mogą być z powodzeniem stosowane jako skuteczne środki ochrony roślin o działaniu przeciwbakteryjnym. Do przykładów takiego wykorzystania zaliczyć można między innymi pochodną indolu, zawierającą podwójną jednostkę 1,3,4-oksadiazolu (Schemat 51). Przeprowadzone badania przeciwko bakteriom *Xanthomonas oryzae* i *Ralstonia solanacearum*, które zdolne są do powodowania bakteryjnej zarazy na liściach ryżu i tytoniu i do ich więdnienia wykazały, że taka hybryda działa skuteczniej niż *Bismertiazol* (BMT) – tradycyjnie stosowany środek. Co więcej, skuteczność pochodnej 1,3,4-oksadiazolu była wysoka przy bardzo niskich stężeniach rzędu 100 µg/ml [107].



Schemat 51. Hybryda indolowo-1,3,4-oksadiazolowa [107].

Innym przykładem związku wykazującego pożądaną aktywność chwastobójczą jest *Oxadiazon*, który powszechnie stosowany jest w uprawach ryżu (Schemat 52) [108]. Przeznaczony jest on do zwalczania traw jednorocznych i chwastów szerokolistnych [101].

Mechanizm działania *Oxadiazonu* polega na zahamowaniu pobierania substancji odżywczych przez korzenie rośliny. Ponadto ze względu na niską rozpuszczalność w wodzie oraz dobrą adsorpcję *Oxadiazon* nie ulega zbyt szybkiemu wypłukaniu z gleby, przez co wydłużona zostaje jego aktywność. Komercyjnie *Oxadiazon* wykorzystywany jest w połączeniu z *Propanilem*, bezpośrednio na powierzchnię zalanych pól ryżowych [109].

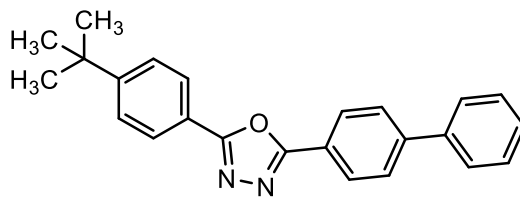


Schemat 52. *Oksadiazon* [110].

4.3. Inne użyteczne właściwości 1,3,4-oksadiazoli

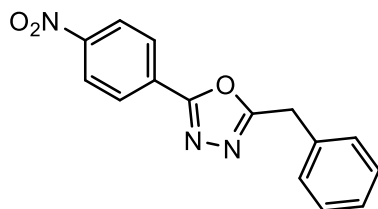
Oprócz pożądaných działań biologicznych, tytułowe związki znajdują zastosowanie także jako polimery termoizolacyjne, rozjaśniacze optyczne w inżynierii materiałowej [111] oraz ze względu na występowanie sprzężonego układu π -elektronowego jako skuteczne materiały przy produkcji diod elektroluminescencyjnych (OLED) i scyntylatorów [112]. Innym możliwym zastosowaniem układów posiadających pierścień 1,3,4-oksadiazolowy są inhibitory korozji stosowane w przemyśle metalurgicznym [113].

Do przykładów zastosowania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu w optoelektronice zaliczyć można między innymi 2-(4-*tert*-butylofenylo)-5-(4-bifenylo)-1,3,4-oksadiazol, potocznie nazywany PBD (Schemat 53). Jest on jednym z najczęściej stosowanych barwników scyntylacyjnych, wykorzystywanych w diodach elektroluminescencyjnych OLED, cechującym się dobrymi właściwościami przenoszenia elektronów. Wpływ na to ma niewielka bariera energetyczna pomiędzy orbitalem HOMO i LUMO, która wynosi odpowiednio 0,6 eV i 0,7 eV. Tradycyjna metoda osadzania warstwy PBD na nośniku opiera się na odparowaniu próżniowym, które jest energochłonne. Nowsze metody nanoszenia PBD na układy elektroniczne wykorzystują technikę roll-to-roll [114], [115].

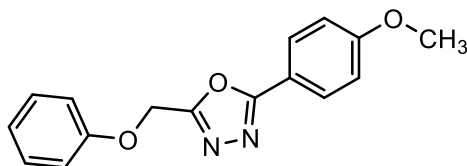


Schemat 53. Struktura PBD [114].

Pochodne 1,3,4-oksadiazolu wykorzystywane są również w metalurgii jako skuteczne środki antykorozyjne. Heteroatomy występujące w cząsteczce oksadiazolu pełnią funkcję miejsc aktywnych, dzięki którym możliwe jest prowadzenie aktywnej adsorpcji na powierzchni metalu, w wyniku czego dochodzi do blokowania agresywnych wżerów, szczególnie w środowisku kwasowym i w rezultacie zahamowania korozji. Przykładami związków wywołujących działanie przeciwkorozyjne na bazie 1,3,4-oksadiazolu są 2-benzyl-5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol oraz 2-(4-metoksyfenylo)-5-(fenoksymetylo)-1,3,4-oksadiazol (Schemat 54). Inhibitory te wykazują zamierzone działanie w niskich stężeniach przez dłuższy czas, szczególnie dla stali miękkiej podatnej na działanie agresywnych czynników korozyjnych [116], [117].



2-benzyl-5-(4-nitrofenylo)-1,3,4-oksadiazol



2-(4-metoksyfenylo)-5-(fenoksymetylo)-1,3,4-oksadiazol

Schemat 54. Struktury pochodnych 1,3,4-oksadiazolu o działaniu przeciwkorozyjnym [117].

5. Chelaty mikroelementowe

Chelaty mikroelementowe wywodzą swoją nazwę od greckiego słowa *chele*, znaczącego dosłownie „kleszcze”, bądź też „szczypce”. Z chemicznego punktu widzenia chelaty mikroelementowe zbudowane są z dwóch części. Jedną z nich jest ligand organiczny, który posiada charakterystyczne grupy, zdolne do tworzenia wiązań koordynacyjnych. Są to najczęściej ugrupowania aminowe i karboksylowe, występujące nawet w większych ilościach w jednej cząsteczce. Drugim elementem chelatu mikroelementowego jest sam jon metalu, który po utworzeniu wiązań ze wspomnianymi grupami posiadającymi wolną parę elektronową zostaje „uwięziony” lub też „zakleszczony” w cząsteczce organicznej [118].

5.1. Zastosowania chelatów mikroelementowych

W nowoczesnym rolnictwie chelaty mikroelementowe stanowią jeden z najczęściej wybieranych i stosowanych nawozów sztucznych, zapewniających skuteczną metodę dostarczania mikroelementów roślinom. Chelaty bardzo chętnie wykorzystywane są również w farmacji i medycynie w leczeniu zatruc metalami ciężkimi lub niedoborów makro- lub mikroelementów. Ponadto ligandy organiczne zdolne do zakleszczania jonów metali wykorzystywane są także w celu wychwytywania niepożądanych lub toksycznych metali zarówno z gleb, jak i organizmów żywych. Wśród nawozów sztucznych, których zadaniem jest dostarczanie mikroelementów wyróżnić można trzy podstawowe typy: sole nieorganiczne, kompleksy organiczne i chelaty. Wśród związków nieorganicznych największe znaczenie mają głównie tlenki, węglany lub siarczany, które ze względu na niską rozpuszczalność w wodzie posiadają niską wydajność skutecznego dostarczania mikroelementów przez co konieczne jest stosowanie dużej ilości tego typu nawozów. Dodatkowo szerokie wykorzystanie soli nieorganicznych może powodować niekorzystny efekt wytrącania się metali, prowadząc tym samym do pogorszenia się ich biodostępności dla roślin. Polepszenie rozpuszczalności w wodzie zapewniają nawozy płynne, bazujące na związkach kompleksowych zawierających w swej strukturze pierwiastki grupy przejściowej. Do jednych z najczęściej stosowanych tego typu nawozów należą roztwory azotowe, które opierają się na układzie mocznik – azotan amonu i koniecznym dodatku amoniaku w celu wprowadzenia czynnika sekwestrującego, czyli zdolnego do wytworzenia kompleksów aminowych. Dodatkowo dodatek amoniaku, który powoduje również wzrost pH nawozu sprzyja polepszeniu się rozpuszczalności pierwiastków

cynku (Zn) oraz miedzi (Cu). Niestety, wyższe pH nawozu oraz zwiększenie prężności pary amoniaku sprawia, że nawozy tego typu są rzadko wykorzystywane jako mieszanina zdolna do kompleksowania mikroelementów. Korzystniejsze właściwości osiągnąć można wykorzystując polifosforany. Użycie skondensowanych fosforanów oraz optymalna wartość pH na poziomie 6,2 – 6,6 pozytywnie wpływa na rozpuszczalność manganu (Mn), żelaza (Fe), cynku (Zn) i miedzi (Cu). Wadą tego typu nawozów jest niebezpieczeństwo zmniejszenia się zawartości polifosforanów w trakcie magazynowania, w wyniku czego dochodzić może do wytrącania się osadów i pogorszenia się tym samym efektywności oddziaływania na rośliny [119]. Trzecią, a zarazem najnowszą grupą nawozów mikroelementowych stanowią chelaty. Czterdziestoletnie badania prowadzone nad stosowaniem tego typu środków udowodniły korzystny wpływ na zdrowy i zrównoważony wzrost roślin oleistych, strączkowych oraz zbóż spożywczych [120]. Wśród przykładów pozytywnego wpływu stosowania formy chelatowej wymienić należy kwas *N,N'*-bis(2-hydroksyfenylooctowy), którego chelat zawierający żelazo (Fe) przyczynił się do radykalnej poprawy korygowania niedoboru tego pierwiastka [121].

5.2. Podstawowe właściwości chelatów mikroelementowych

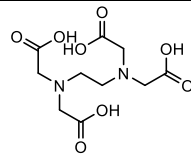
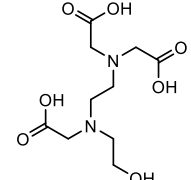
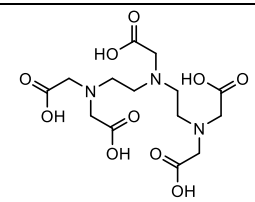
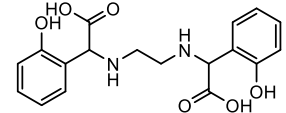
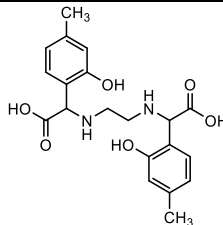
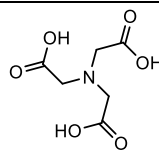
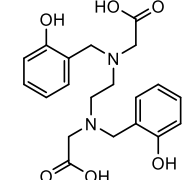
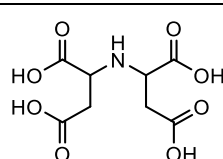
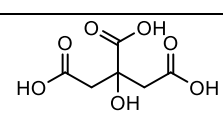
Nawozy sztuczne należące do grupy chelatów mikroelementowych, zawierających jony metali zaliczanych do mikroelementów, muszą cechować się odpowiednimi właściwościami chemicznymi i fizycznymi. Ich główną rolą jest efektywne dostarczanie mikroelementów roślinom, zatem podstawową właściwością tego typu związków musi być zapewnienie wysokiej biodostępności substancji odżywczych, niezbędnych do prawidłowego rozwoju roślin. Właściwość ta odgrywa nie tylko istotną rolę w przyswajaniu mikroelementów przez rośliny, ale także ze względu na konieczność stosowania mniejszych ilości nawozów wywiera pozytywny efekt na środowisko naturalne. Co więcej, zgodnie z obowiązującym prawem w zakresie stosowania nawozów sztucznych na uprawach rolnych nawozy chelatowe powinny zawierać przynajmniej w 80% formę schelatowaną. Kolejną dość istotną właściwością, jaką muszą posiadać chelaty mikroelementowe do zastosowań w rolnictwie, jest ich dobra rozpuszczalność w wodzie. Możliwość powstawania nierozpuszczalnych lub trudnorozpuszczalnych osadów, które powstawać mogą w niesprzyjających warunkach lub w obecności innych nawozów, powoduje konieczność produkowania chelatów mikroelementowych w formie ciekłej. Jest to istotne z punktu działania nawozu chelatowego, ponieważ wytrącenie się osadu mogłoby bowiem wiązać się z nieskutecznym dostarczaniem

mikroskładników do rośliny przez sam preparat. Ponadto warto zaznaczyć, że nawozy te stosowane są w postaci naprysków nalistnych. Chelaty mikroelementowe, które są bardzo dobrze rozpuszczalne w wodzie mogą podlegać powolnej dysocjacji i uwalniać składniki odżywcze w postaci jonowej. Z kolei jony metali, które są zakleszczone w strukturze ligandu organicznego, nie podlegają żadnym procesom sorpcji, dzięki czemu nawozy chelatowe mogą uwalniać mikroelementy w sposób kontrolowany i stopniowy. Kolejną ważną właściwością, którą powinien posiadać dobry nawóz chelatowy, jest jego dobra biodegradacja. Każdy produkt, który został zaaplikowany na uprawach powinien zostać szybko rozłożony, niedopuszczając tym samym do akumulowania się niepotrzebnych związków organicznych, zdolnych do ponownego chelatowania jonów metali w glebie i wodach gruntowych [122]. Wszystkie wspomniane powyżej właściwości chelatów mikroelementowych wiążą się z ich wysoką trwałością termodynamiczną oraz kinetyczną, która wynika z tworzenia się trwałych i stabilnych struktur kompleksowych. Powstawanie tak wytrzymałego kompleksu możliwe jest poprzez obecność wielu grup karboksylowych oraz aminowych, które posiadają wolną parę elektronową i są dzięki temu w stanie tworzyć wiązania koordynacyjne z kationem metalu, zakleszczając go wewnątrz cząsteczki ligandu organicznego [2], [123].

5.3. Ligandy organiczne do produkcji chelatów mikroelementowych

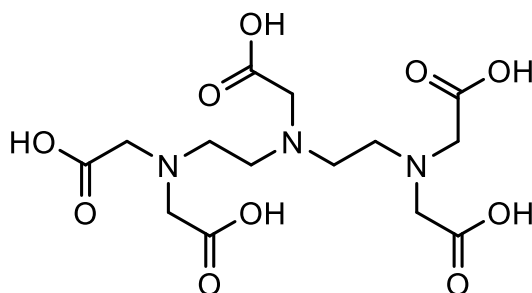
Obecność wielu rodzajów ligandów organicznych, które można wykorzystywać do produkcji chelatów mikroelementowych do zastosowań w rolnictwie, przyczynia się do otrzymywania produktów o pożądanym właściwościach fizykochemicznych. Jest to niezmiernie istotne z punktu widzenia stosowania różnych procesów bądź hodowli różnych rodzajów roślin na różnym rodzaju gleb. Dość istotnym parametrem, który należy brać pod uwagę jest pH gleby. Będzie to miało istotny wpływ na dobór odpowiedniego chelatu mikroelementowego, opartego o konkretną strukturę ligandu, w którym zakleszczony został kation metalu. Dobór konkretnego produktu będzie zależeć także od szybkości dostarczania mikroskładników przez nawóz do rośliny. W przypadku konieczności zastosowania chelatu o zwiększonej szybkości działania można zastosować środki zawierające mniejszą ilość wiązań koordynacyjnych z kationem metalu [124], [125]. W Tabeli 2 zamieszczono związki organiczne wykorzystywane do produkcji chelatów mikroelementowych [120], [126]. W dalszej części opracowania omówiono trzy przykłady, które aktualnie są intensywnie eksploatowane.

Tabela 2. Związki organiczne zdolne do kompleksowania jonów metali.

Ligand organiczny		Wzór	Wzór strukturalny
Skrót	Pełna nazwa	sumaryczny	
EDTA	Kwas etylenodiaminotetraoctowy	$C_{10}H_{16}O_6N_2$	
HEEDTA	Kwas <i>N</i> -(hydroksyetylo)etylenodiaminotrioctowy	$C_{10}H_{18}O_7N_2$	
DTPA	Kwas dietylenotriaminopentaoctowy	$C_{14}H_{23}O_{10}N_3$	
EDDHA	Kwas etylenodiamino- <i>N,N'</i> -bis(<i>o</i> -hydroksyfenylo)octowy	$C_{18}H_{20}O_6N_2$	
EDDHMA	Kwas etylenodiamino- <i>N,N'</i> -bis(<i>o</i> -hydroksy- <i>p</i> -metylofenylo)octowy	$C_{20}H_{24}O_6N_2$	
NTA	Kwas nitrylotrioctowy	$C_6H_9O_6N$	
HBED	Kwas etylenodiamino- <i>N,N'</i> -bis(<i>o</i> -hydroksyfenylo)diocowy	$C_{20}H_{24}O_6N_2$	
IDHA	Kwas iminodibursztynowy	$C_8H_{11}O_8N$	
CIT	Kwas cytrynowy	$C_6H_8O_7$	

5.3.1. Chelaty mikroelementowe na bazie kwasu 1,1,4,7,7-dietylenotriaminopentaoctowego (DTPA)

Tytułowy związek po zatwierdzeniu przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków stał się jednym z najczęściej używanych substancji, przeznaczonych do produkcji chelatów mikroelementowych dla zastosowań w rolnictwie [127]. Co więcej kwas DTPA (Schemat 55) wykorzystywany też bywa w przypadkach zatruc aktynowcami. Pochodne kwasu dietylenotriaminopentaoctowego badane są także pod kątem zastosowania ich przy recyklingu materiałów i odpadów promieniotwórczych [128]. Z chemicznego punktu widzenia kwas ten zbudowany jest z pięciu grup karboksylowych oraz trzech grup aminowych, w wyniku czego jest on w stanie utworzyć aż osiem wiązań koordynacyjnych, skutecznie zakleszczając kation metalu w swojej strukturze [129]. Do celów rolniczych kwas DTPA stosowany jest głównie do produkcji chelatów zawierających jony cynku (Zn^{2+}). Wykorzystanie wysoko przyswajalnej formy jonów cynku sprzyja znacznej poprawie rozwoju nasion, enzymów metabolicznych oraz znacząco poprawia mechanizm fotosyntezy. Skuteczne dostarczenie cynku do tkanki roślinnej wspiera syntezę RNA i tworzenie się białek. Z kolei doprowadzenie do sytuacji niedoboru tego pierwiastka w uprawach roślinnych skutkować może powstawaniem tak zwanego stresu fizjologicznego, w wyniku czego dochodzić może do opóźnienia dojrzewania i problemów z przeprowadzaniem procesu fotosyntezy. Poważniejszy niedobór jonów cynku doprowadzić może nawet do całkowitego zahamowania wzrostu rośliny oraz pojawienia się różnego typu chorób, takich jak chlorozy lub zakażeń powodowanych przez grzyby chorobotwórcze. Stosowane do tej pory tanie związki cynku, takie jak uwodniony siarczan lub tlenek ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$; ZnO) wymagają stosowania dużej ilości nawozu z powodu trudnej biodostępności jonów cynku dla rośliny. Wykorzystanie chelatu z udziałem kwasu DTPA znacząco poprawia wydajność nawożenia upraw, zwłaszcza na glebach wapiennych [130], [131].



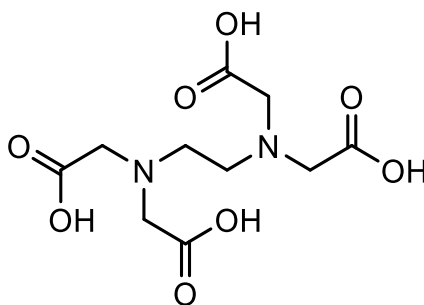
Schemat 55. Kwas 1,1,4,7,7-dietylenotriaminopentaoctowy (DTPA) [130].

5.3.2. Chelaty mikroelementowe na bazie kwasu etylenodiaminotetraoctowego (EDTA)

Kwas EDTA jest najpopularniejszym związkiem, który wykorzystywany jest do celów kompleksowania i chelatowania różnych jonów metali (Schemat 56). Bardzo chętnie stosowany w rolnictwie znalazł również zastosowanie w innych gałęziach przemysłu, jak chociażby procesy galwanizacji, czy produkcja papieru [132]. Kwas EDTA w postaci soli dwusodowej jest bardzo popularnym związkiem wykorzystywanym w chemii analitycznej jako komplekson w miareczkowaniu kompleksometrycznym [133]. Innym głównym zastosowaniem kwasu etylenodiaminotetraoctowego jest medycyna, gdzie podawany jest w przypadku zatruc metalami ciężkimi [134]. Bardzo często kwas EDTA można także spotkać w wielu kosmetykach. Uniwersalność omawianego związku jest na tyle duża, że pozwala na otrzymywanie chelatów mikroelementowych zawierających jony cynku (Zn^{2+}), żelaza (Fe^{2+}), miedzi (Cu^{2+}) lub manganu (Mn^{2+}) [135]. Kwas etylenodiaminotetraoctowy wykorzystany może być również w celu eliminacji ołowiu ze skażonej powierzchni gleb. Badania wykazały, iż jest on najbardziej skuteczny z listy najpopularniejszych ligandów organicznych takich jak: HEDTA, DTPA, EGTA, EDDHA [136].

Jedną z istotniejszych wad kwasu EDTA wykorzystywanego w postaci chelatów mikroelementowych w rolnictwie jest jego niska biodegradowalność. Długie utrzymywanie się w glebie oraz wyjątkowe zdolności do wychwytywania metali mogą doprowadzić do nadmierowej biodostępności i ingerencję tym samym w równowagę środowiskową [136].

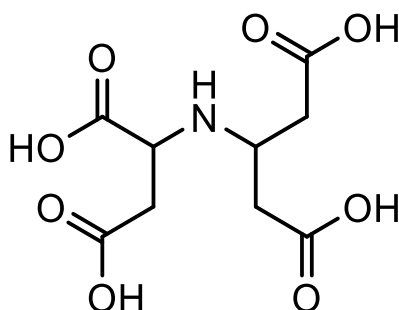
Przemysłowe otrzymywanie kwasu etylenodiaminotetraoctowego opiera się na prowadzeniu reakcji z udziałem etylenodiaminy z kwasem chlorooctowym. Proces prowadzony jest z wykorzystaniem wodnego roztworu NaOH w podwyższonej temperaturze. Kluczowym etapem syntezy jest kontrola pH mieszaniny reakcyjnej tak, aby wynosiło ono około 10. Zapewnione jest to dzięki właściwemu i stopniowemu dodawaniu wodorotlenku do reaktora [137].



Schemat 56. Kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) [130].

5.3.3. Chelaty mikroelementowe na bazie kwasu iminodibursztynowego (IDHA)

Innym, dość często spotykanym środkiem kompleksującym, wykorzystywanym do produkcji nawozów chelatowych jest kwas iminodibursztynowy (IDHA) (Schemat 57). Z racji budowy, jest on w stanie utworzyć jedynie pięć wiązań koordynacyjnych z kationem metalu. Właściwość ta sprawia, że chelaty bazujące na strukturze kwasu IDHA wykazują większą szybkość uwalniania mikroelementów względem innych bardziej rozbudowanych cząsteczek, takich jak kwas EDTA lub DTPA [138]. Kwas iminobursztynowy wykorzystywany jest przede wszystkim przy produkcji chelatów zawierających żelazo. Fakt, iż szybkość uwalniania jonów żelaza przez kwas IDHA jest wysoka, pozwala na radykalne ograniczenie występowania chlorozy u roślin uprawnych. Choroba ta często dotyka uprawy, w szczególności hodowane na glebach wapiennych, gdzie główną odpowiedzialność bierze węglan wapnia, który utrzymuje pH gleby w zakresie 7,5 – 8,5. To z kolei mocno wpływa na rozpuszczalność żelaza w glebie. Badania potwierdziły, że w glebie zasadowej stężenie żelaza rozpuszczonego sięga około 10^{-10} mol/dm³, podczas gdy najkorzystniejsze warunki dla roślin występują przy stężeniu około 10^{-8} mol/dm³. Zbyt niska biodostępność jonów żelaza przejawia się zmniejszeniem chlorofilu w komórkach roślinnych, co można zaobserwować charakterystycznym żółknięciem liści i jednoczesnym pojawieniem się chlorozy. Wystąpienie tej jednostki chorobowej powoduje radykalne zmniejszenie jakości zbieranych plonów, co niekorzystnie wpływa na gospodarkę rolną. Najbardziej skutecznym rozwiązaniem okazało się zastosowanie chelatów mikroelementowych zawierających w swej budowie niezbędne jony żelaza. Badania potwierdziły, że chelaty oparte o strukturę kwasu IDHA świetnie sprawdzają się przy uprawach ogórka oraz soi. Warto także wspomnieć, że trwają badania nad wykorzystaniem kwasu IDHA do produkcji nawozów stosowanych w innych uprawach roślinnych [124].

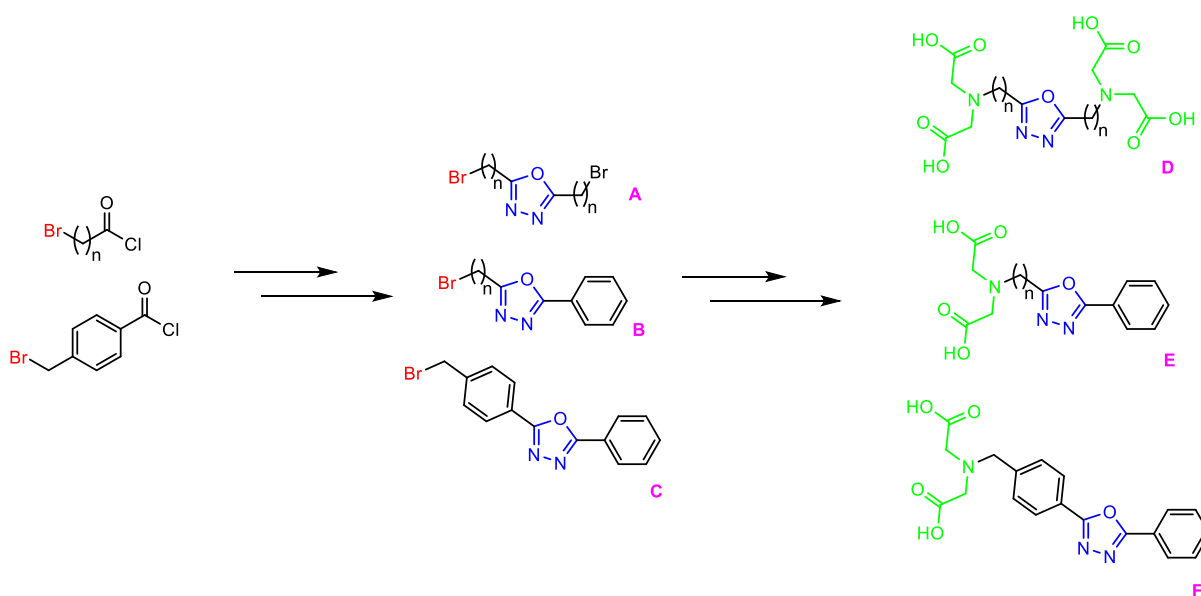


Schemat 57. Kwas iminodibursztynowy (IDHA) [140].

CZEŚĆ BADAWCZA

1. Cel pracy

Pochodne 1,3,4-oksadiazolu zawierające ugrupowania alkilowe i fenylove połączone bezpośrednio z grupami bis(karboksymetylo)aminowymi stały się tematem badań niniejszej dysertacji. W ramach pracy doktorskiej zaplanowano syntezę serii symetrycznych oraz niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, zawierających w pozycjach 2 i 5 grupy fenylove i alkilowe, posiadające w terminalnej części atom halogenu. Obecność takiego atomu stwarza możliwość przekształcenia wyjściowych cząsteczek do związków zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe. Tak otrzymane ugrupowania ze względu na swoją budowę mogą stać się ligandami organicznymi, zdolnymi do chelatowania jonów metali zaliczanych do mikroelementów. Wyjściowymi substratami w przedstawionej ścieżce syntetycznej były podstawione bromem handlowo dostępne chlorki kwasowe o różnej długości łańcucha alkilowego bądź kwasy karboksylowe, z których generowano kluczowe chlorki kwasowe (Schemat 58).



Schemat 58. Substraty, heterocykliczne produkty pośrednie zawierające atom bromu i docelowe pochodne 1,3,4-oksadiazolu zawierające jednostki bis(karboksymetylo)aminowe.

Pierwsza część rozprawy doktorskiej poświęcona jest badaniom nad otrzymywaniem symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (A) (Schemat 58), które wykorzystane zostały w kolejnym etapie do rozbudowy ich struktury o ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe. W drugiej części skupiono się na opracowaniu metodologii syntezy niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (B, C) (Schemat 58), zawierających pierścień benzenowy.

W literaturze znaleźć można przykłady otrzymywania pośrednich *N,N'*-diacylohydrazyn lub 1,3,4-oksadiazoli, jednakże omawiane w niniejszej pracy związki w głównej mierze nie są znane w literaturze. Dotyczy to zarówno symetrycznych alkilowych pochodnych, jak i niesymetrycznych, posiadających w pozycji 5 pierścień benzenowy, a w pozycji 2 łańcuch alkilowy. W pierwszym etapie syntezy otrzymano pochodne *N,N'*-diacylohydrazyny wykorzystując do tego celu handlowo dostępny wodzian hydrazyny oraz chlorki kwasowe o różnej długości łańcucha alkilowego, posiadające w terminalnej pozycji atom bromu. W kolejnym etapie prac badawczych przeprowadzono cyklodehydratację otrzymanych pochodnych hydrazyny, wykorzystując tradycyjną metodę, z użyciem trichlorku fosforu jako reagentem cyklizującym. Ponadto etap ten przebadany został także pod kątem zastosowania promieniowania mikrofalowego jako alternatywnego źródła energii względem konwencjonalnej metody ogrzewania mieszaniny reakcyjnej. Trzeci etap badań, poświęcony rozbudowie cząsteczki oksadiazolu o ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe, opierał się początkowo na przeprowadzeniu bezpośredniej reakcji z udziałem kwasu iminodioctowego oraz późniejszej modyfikacji ścieżki syntetycznej, wykorzystującej estrowe pochodne tego kwasu. Strukturę otrzymanych połączeń, zarówno produktów pośrednich jak i końcowych, potwierdzono w oparciu o typowe metody spektroskopowe takie jak: spektroskopia NMR (^1H - i ^{13}C -NMR) oraz wysokorozdzielcza spektroskopia mas (HRMS).

W ramach pracy doktorskiej dokonano także badań poświęconych reaktywności samego kwasu iminodioctowego, jak i jego estrów w reakcji substytucji pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających w terminalnym położeniu łańcucha alkilowego atom bromu. W badaniach wykorzystano zarówno tradycyjne ogrzewanie oraz mikrofalowe wspomaganie reakcji.

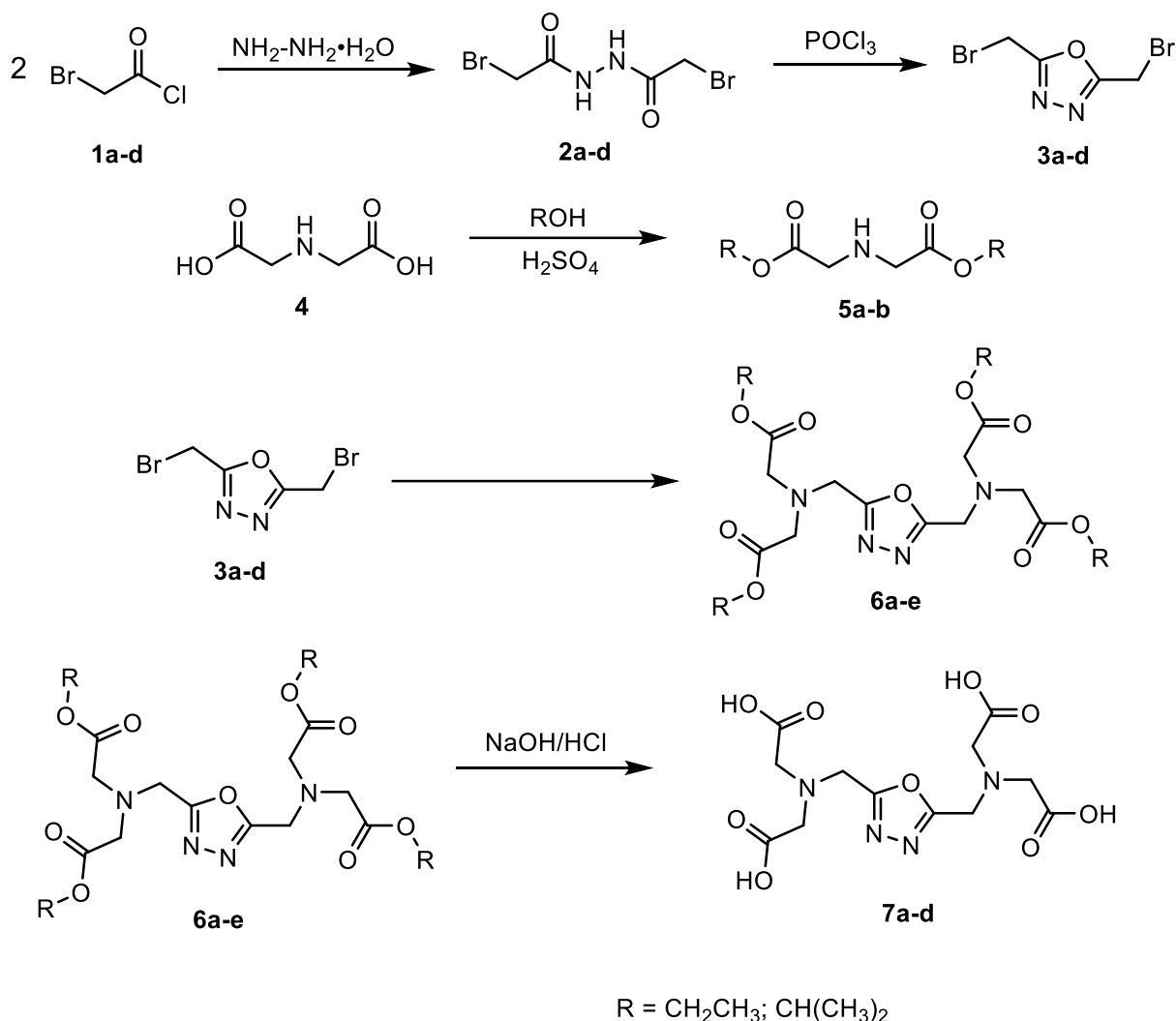
Reasumując, zakres prac badawczych związanych z realizacją tematyki badawczej przedstawionej w niniejszej rozprawie doktorskiej obejmował:

- syntezę symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny, posiadających ugrupowania alkilofenyłowe i atom bromu w terminalnym położeniu łańcucha alkilowego;
- syntezę symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających w terminalnym położeniu łańcucha alkilowego atom bromu (**A**, **B**, **C**, Schemat 58);
- syntezę finalnych związków zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe zawierających w swej strukturze jednostkę 1,3,4-oksadiazolu (**D**, **E**, **F**, Schemat 58);
- wykorzystanie promieniowania mikrofalowego podczas syntezy pochodnych 1,3,4-oksadiazolu oraz związków końcowych;
- analizę budowy wszystkich nieopisanych dotąd w literaturze związków pośrednich i końcowych.

2. Badania nad syntezą symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe

Pierwszą serią pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, nad którą prowadzono badania były symetryczne alkilowe pochodne 1,3,4-oksadiazolu. Zaplanowana metodologia została podzielona na 5 etapów, w których wykorzystano handlowo dostępne reagenty (Schemat 59). W pierwszym etapie otrzymano symetryczne pochodne N,N' -diacylohydrazyny o różnej długości łańcucha alkilowego i posiadające w terminalnym położeniu atom bromu, w oparciu o chlorki kwasowe (**1**) oraz wodzian hydrazyny. Następnie otrzymane acylohydrazyny (**2a-d**) poddano reakcji cyklizacji za pomocą trichlorku fosforu celem pozyskania symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. Kolejny etap syntezy wymagał przeprowadzenia kwasu iminodioctowego (**4**) w jego odpowiedni ester (**5a-b**), który następnie mógł być użyty w substytucji nukleofilowej z cząsteczką 1,3,4-oksadiazolu zawierającą łańcuchy alkilowe o różnej długości i atom bromu w terminalnej pozycji. Ostatni etap opierał się na odtworzeniu ugrupowań karboksylowych poprzez zastosowanie reakcji hydrolizy otrzymanych estrowych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu (**6a-e**), co doprowadziło do finalnych ugrupowań

o charakterze ligandu organicznego, które mogą zostać wykorzystane do dalszych reakcji kompleksowania jonami metali (Schemat 59).

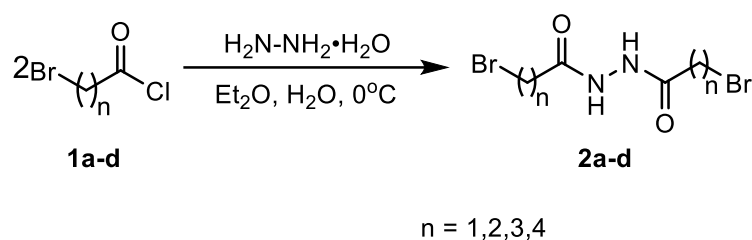


Schemat 59. Synteza pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania aminopolikarboksylowe (**7a-d**).

2.1. Badania nad otrzymywaniem symetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny

Symetryczne pochodne *N,N'*-diacylohydrazyny (**2a-d**) otrzymane zostały z wykorzystaniem handlowo dostępnych chlorków kwasowych (**1a-d**) o różnej długości łańcucha alkilowego oraz zawierających atom bromu w jego terminalnej pozycji (Schemat 60). Początkowo badania skupiły się na określeniu najkorzystniejszych warunków otrzymywania zamierzonych pochodnych hydrazyny. W tym celu wykorzystano chlorek bromoacetylu (**1a**)

jako wyjściowy substrat, a badania optymalizacyjne skupiły się na sprawdzeniu wpływu zastosowania zasady, rozpuszczalnika oraz temperatury na przebieg reakcji i wydajność. Testowano między innymi trietyloaminę (TEA), która w literaturze jest bardzo często wykorzystywana jako podstawowy reagent w prowadzeniu tego typu reakcji oraz rzadziej stosowany węglan sodu (Na_2CO_3). Wśród przebadanych rozpuszczalników organicznych skupiono się na niskowrzących rozpuszczalnikach organicznych takich jak: chloroform oraz eter dietylowy (Tabela 3). Najlepsze rezultaty uzyskano prowadząc reakcję w niskiej temperaturze oscylującej około $0\text{ }^\circ\text{C}$, która zapewniona była dzięki zastosowaniu łaźni lodowej.



Schemat 60. Synteza symetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny (**2a-d**).

Najwyższe wydajności zanotowano przy wykorzystaniu węgla sodu jako zasady (65-79%, Tabela 3). Co ciekawe zastosowanie często używanej TEA charakteryzowało się pogorszeniem wydajności (11-44%, Tabela 3) oraz zanieczyszczeniem produktu końcowego. Rodzaj rozpuszczalnika również okazał się kluczowy podczas optymalizacji warunków otrzymywania pochodnych N,N' -diacylohydrazyny. Połączenie eteru dietylowego wraz z węglanem sodu przyczyniło się do radykalnej poprawy wydajności otrzymywania zamierzonych produktów końcowych (65-79%, Tabela 3). Badania NMR przeprowadzone na surowych, nieoczyszczonych produktach (**2a-d**) wykazało, iż zastosowanie eteru dietylowego radykalnie wpływa także na czystość otrzymanych diacylohydrazyn. W wyniku przeprowadzonych syntez udało się otrzymać serię pierwszych, symetrycznych półproduktów (**2a-d**). Wszystkie otrzymane produkty poddano oczyszczaniu za pomocą rekrytalizacji prowadzonej z wykorzystaniem metanolu lub etanolu. Wydajność otrzymanych pochodnych hydrazyny wyniosła 65-79% (Tabela 4).

Tabela 3. Dobór warunków otrzymywania symetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny (**2a-d**).

Produkt	n ^a	Zasada	Rozpuszczalnik	Wydajność ^b [%]
2b	1	TEA	Chloroform	26
			Eter dietylowy	11
		Na ₂ CO ₃	Chloroform	47
			Eter dietylowy	65
2c	2	TEA	Chloroform	33
			Eter dietylowy	44
		Na ₂ CO ₃	Chloroform	59
			Eter dietylowy	73
2d	3	TEA	Chloroform	37
			Eter dietylowy	35
		Na ₂ CO ₃	Chloroform	66
			Eter dietylowy	76
2e	4	TEA	Chloroform	28
			Eter dietylowy	20
		Na ₂ CO ₃	Chloroform	74
			Eter dietylowy	79

^a Liczba grup -CH₂-^b Wydajność wydzielonego produktu

Wszystkie produkty zostały także scharakteryzowane za pomocą pomiaru temperatur topnienia (Tabela 5). Budowę otrzymanych połączeń (**2a-d**) potwierdzono za pomocą spektroskopii ¹H- i ¹³C-NMR (Część eksperymentalna).

Tabela 4. Wydajności otrzymanych symetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny (**2a-d**).

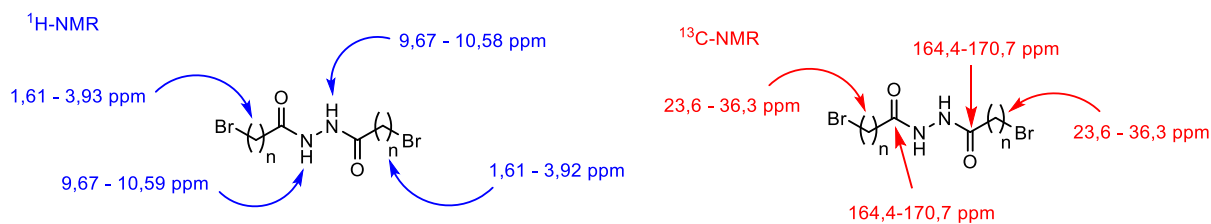
Produkt	n ^a	Wydajność [%]
2a	1	65
2b	2	73
2c	3	76
2d	4	79

^a Liczba grup -CH₂-Tabela 5. Właściwości fizyczne otrzymanych symetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny (**2a-d**).

Produkt	n ^a	T.t.ozn. [°C]	T.t.lit. [°C]	R _f ^b
2a	1	174-176	205 [139]	0,59
2b	2	182-183	-	0,59
2c	3	159-160	159-160 [140]	0,55
2d	4	149-151	-	0,62

^a Liczba grup -CH₂-^b TLC, żel krzemionkowy, MeOH:AcOEt (5:1 v/v)

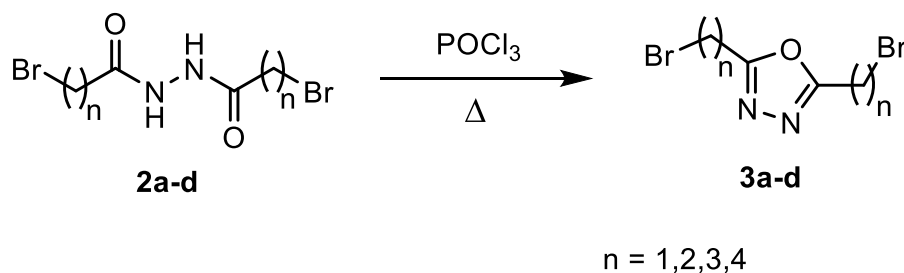
Ze względu na symetryczny charakter badanych związków (**2a-d**) sygnały w widmie ¹H- i ¹³C-NMR są zredukowane o połowę. W przypadku widm ¹H-NMR najbardziej charakterystycznym sygnałem dla wszystkich otrzymanych pochodnych jest singlet, występujący przy przesunięciu ok. 10,00 ppm odpowiadający dwóm protonom przyłączonym do atomów azotu w grupie amidowej. Pozostałe sygnały widoczne na widmie ¹H-NMR w zakresie 1,61 – 3,93 ppm odpowiedzialne są za protony w łańcuchu alkilowym. Podobna sytuacja ma miejsce w widmach ¹³C-NMR, gdzie najbardziej charakterystycznymi sygnałami są piki o przesunięciu 164,4 – 170,7 ppm, pochodzące od karbonylowych węgli. Pozostałe sygnały o przesunięciach 23,6 – 36,3 ppm, odpowiadają atomom węgla w łańcuchu alkilowym (Schemat 61).



Schemat 61. Analiza struktury pochodnych N,N' -diacylohydrazyny metodą spektroskopii NMR.

2.2. Badania nad otrzymywaniem symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu

Syntezę symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**) prowadzono w oparciu o znaną w literaturze procedurę otrzymywania oksadiazoli, wykorzystując jako reagent cyklodehydratujący trichlorek fosforu (POCl_3) (Schemat 62). Początkowo próby cyklizacji prowadzone były z wykorzystaniem rozpuszczalnika jakim był bezwodny toluen.



Schemat 62. Reakcja otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**).

Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez 6 – 24 godzin. Metody prowadzone z udziałem rozpuszczalnika okazały się mało skuteczne ze względu na niskie wydajności otrzymywania zamierzonych produktów końcowych mimo relatywnie długiego czasu reakcji. Zdecydowano się przeprowadzić reakcje cyklodehydratacji w warunkach wolnych od rozpuszczalnika. W tym przypadku prowadzono ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze wrzenia POCl_3 . Postęp reakcji śledzony był za pośrednictwem chromatografii TLC w układzie metanol:octan etylu (5:1 v/v).

Wszystkie otrzymane symetryczne pochodne 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej wykorzystując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną

i mieszaninę metanol:octan etylu (5:1 v/v) jako fazę ruchomą. Produkty końcowe (**3a-d**) otrzymano z wydajnością 40-76% (Tabela 6).

Tabela 6. Wydajności otrzymywania symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**).

Produkt	n ^a	R _f ^b [-]	Wydajność [%]
3a	1	0,40	51
3b	2	0,44	40
3c	3	0,49	44
3d	4	0,43	76

^a Liczba grup -CH₂-

^b TLC, żel krzemionkowy, MeOH:AcOEt (5:1 v/v)

Strukturę otrzymanych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**) potwierdzono w oparciu o spektroskopię ¹H- i ¹³C-NMR oraz za pomocą wysokorozdzielczej spektroskopii HRMS. Ze względu na symetryczny charakter otrzymanych alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu wszystkie sygnały występujące w widmach ¹H- i ¹³C-NMR są zredukowane o połowę. W widmach ¹H-NMR widoczne są sygnały pochodzące od grup alkilowych, bezpośrednio przyłączonych do pierścienia heterocyklicznego 1,3,4-oksadiazolu o przesunięciach w zakresie 1,77 – 4,53 ppm. Charakterystyczną cechą widoczną w widmach ¹H-NMR, która pozwala na zaobserwowanie tworzącego się produktu, jest przede wszystkim zanik sygnałów przy przesunięciu około 10,00 ppm pochodzących od protonów w prekursorach (**2a-d**) przyłączonych do atomów azotu związanych z grupami karbonyłowymi. Najbardziej charakterystycznym sygnałem w widmach ¹³C-NMR jest pik o przesunięciu 163,8 – 166,1 ppm, który odpowiada za węgle C2 i C5 w pierścieniu 1,3,4-oksadiazolu. Pozostałe sygnały o przesunięciach 17,6 – 40,6 ppm odpowiadają węglom w bocznych łańcuchach alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (Schemat 63).



Schemat 63. Analiza struktury pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**) metodą spektroskopii NMR.

W celu potwierdzenia budowy otrzymanych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**) wykonane zostały również widma HRMS. We wszystkich przypadkach zaobserwowano pik molekularny otrzymanej cząsteczki (Tabela 7).

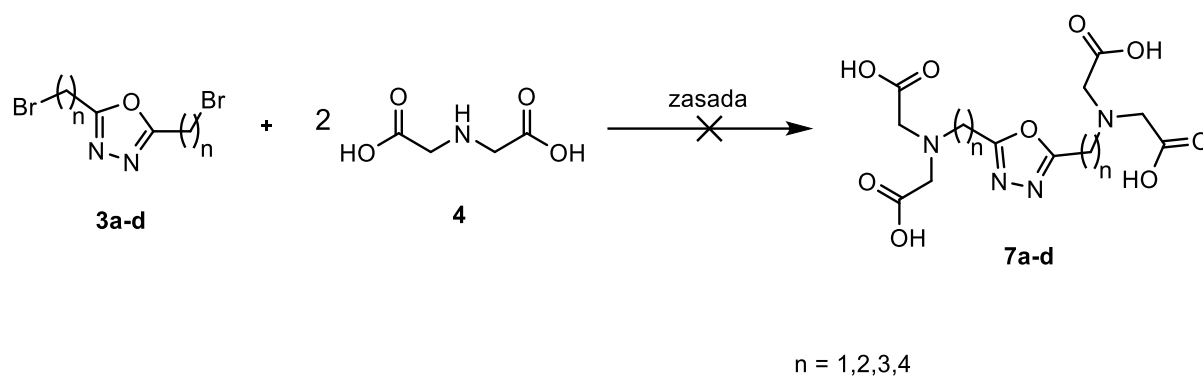
Tabela 7. Wyniki HRMS otrzymanych symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**).

Produkt	n ^a	Wzór cząsteczki	<i>m/z</i> obliczone [Da]	<i>m/z</i> zaobserwowane [Da]
3a	1	C ₄ H ₄ N ₂ OBr ₂ + H ⁺	256,8748	256,8756
3b	2	C ₆ H ₈ N ₂ OBr ₂ + H ⁺	284,9061	284,9064
3c	3	C ₈ H ₁₂ N ₂ OBr ₂ + H ⁺	312,9374	312,9386
3d	4	C ₁₀ H ₁₆ N ₂ OBr ₂ + H ⁺	340,9688	340,9692

^a Liczba grup -CH₂-

2.3. Badania nad otrzymywaniem pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających grupy bis(karboksymetylo)aminowe

Początkowym założeniem w badaniach związanych z otrzymywaniem pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, zawierających ugrupowania aminopolikarboksylowe było przeprowadzenie bezpośredniej reakcji substytucji w otrzymanych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**) zawierających w terminalnej pozycji grup alkilowych atomy bromu przy udziale kwasu iminodioctowego (**4**) (Schemat 64).

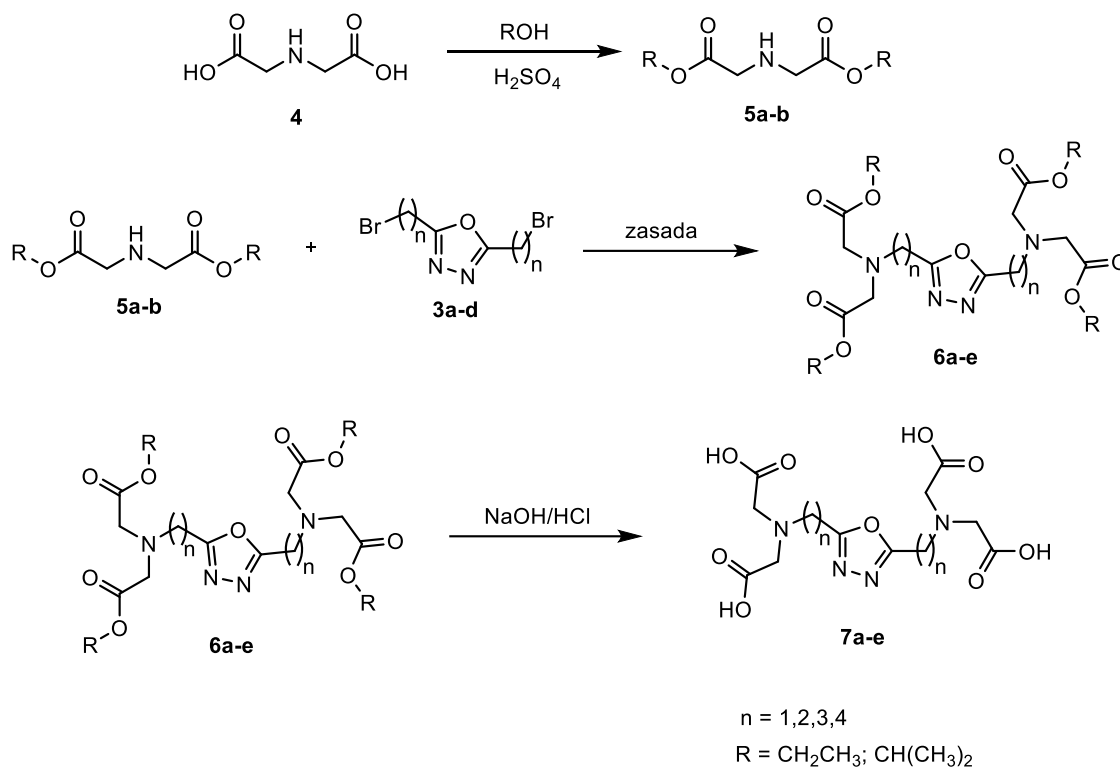


Schemat 64. Zaplanowana pierwotnie ścieżka syntezy pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu (**7a-d**) z bezpośrednim wykorzystaniem kwasu iminodiocetowego (**4**).

Pierwsze próby otrzymania zamierzonych produktów skupiły się na doborze optymalnych warunków reakcji. Związkiem modelowym w badaniach był 2,5-bis(bromoetylo)-1,3,4-oksadiazol (**3a**). W ramach optymalizacji przebadano zastosowanie takich zasad, jak: TEA, NaOH, NaCO₃, pirydyna, czy NaHCO₃. Na tym etapie skupiono się także na sprawdzeniu różnych rozpuszczalników organicznych takich jak: metanol, woda, aceton, chloroform, toluen, acetonitryl, eter dietylowy, czy DMF. Niestety, w żadnym przypadku nie zaobserwowano tworzenia się zamierzonego produktu końcowego (**7a**) pomimo zastosowania różnych kombinacji zasad oraz rozpuszczalników. Wydaje się wysoce prawdopodobne, że kwas iminodiocetowy jest niereaktywny w przemianie tego typu. Zdecydowano się zatem przeprowadzić modyfikację ścieżki syntetycznej, prowadzącej do otrzymania pochodnych 1,3,4-oksadiazoli zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe, zdolne do tworzenia chelatów mikroelementowych.

2.4. Badania nad modyfikacją ścieżki syntezy symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe

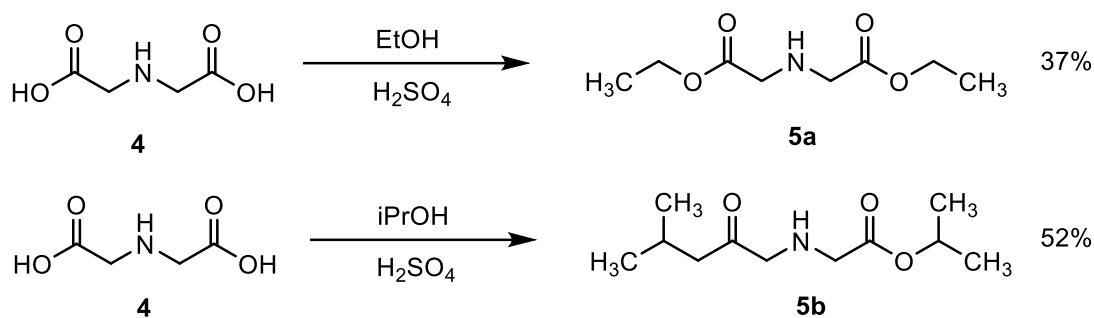
W celu modyfikacji ścieżki syntetycznej zaplanowano nową metodę otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonych w grupy bis(karboksymetylo)aminowe poprzez przeprowadzenie kwasu iminodiocetowego w inną reaktywną pochodną: ester, a następnie wykonaniu reakcji substytucji nukleofilowej z pochodną 1,3,4-oksadiazolu i następczej reakcji hydrolizy celem przywrócenia grup karboksylowych (Schemat 65).



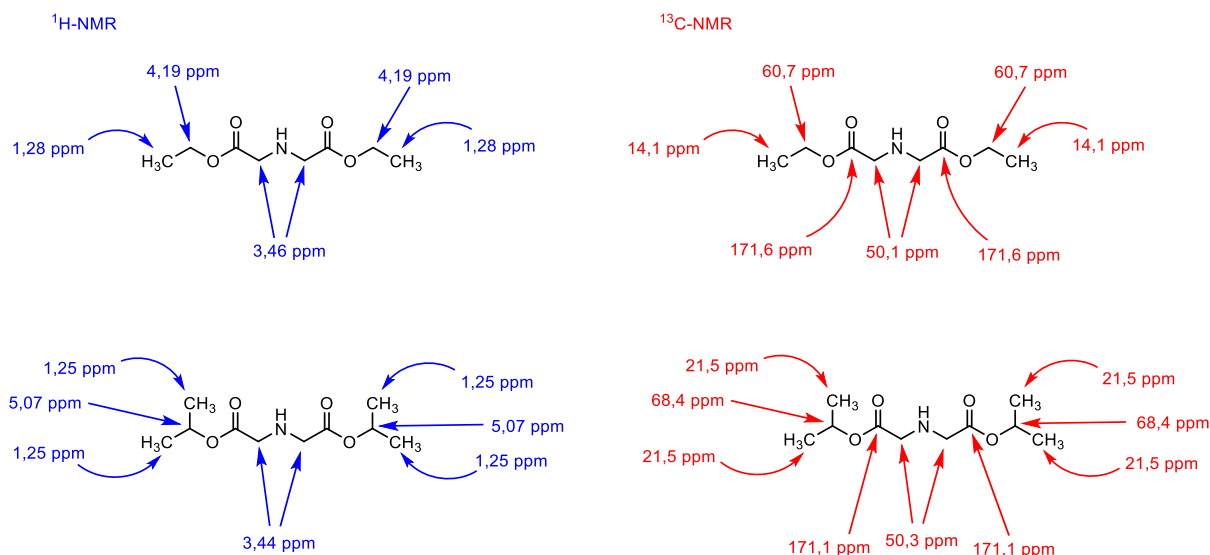
Schemat 65. Zmodyfikowana koncepcja syntezy prowadząca do otrzymania pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe (**7a-d**).

2.5. Badania nad syntezą iminodioctanu diizopropylu

Badania nad modyfikacją syntezy rozpoczęto od próby otrzymania etylowej (**5a**) oraz izopropylowej (**5b**) pochodnej kwasu iminodioctowego. W tym celu postanowiono przeprowadzić klasyczną reakcję estryfikacji Fischera przy wykorzystaniu stężonego kwasu siarkowego(VI) jako katalizatora (Schemat 66). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do wrzenia przez kilkanaście godzin, śledząc postęp reakcji za pomocą chromatografii TLC w układzie chloroform:octan etylu 5:1 (v/v). Ze względu na równowagowy charakter estryfikacji udało się osiągnąć wydajność produktów docelowych (**5a-b**) na poziomie odpowiednio 37% i 52%. Czystość uzyskanych estrów po ekstrakcji była zadowalająca i nie wymagała dalszego oczyszczania. Struktury otrzymanych produktów zostały potwierdzone za pomocą spektroskopii NMR (^1H - i ^{13}C -) oraz za pomocą HRMS.

Schemat 66. Reakcje otrzymywania estrów kwasu iminodioctowego (**5a-b**).

Analiza widma ¹H-NMR pochodnej (**5a**) pozwoliła przede wszystkim na stwierdzenie obecności grup estrowych poprzez obecność na widmach protonowych sygnałów w postaci trypletu o przesunięciu 1,28 ppm charakterystycznego dla grupy CH₃ oraz kwintetu o przesunięciu 4,19 ppm dla grupy -OCH₂ pochodzących od grupy etylowej. W przypadku widm ¹H-NMR dla pochodnej izopropylowej (**5b**) widoczne są z kolei sygnały w postaci dubletu o przesunięciu 1,25 ppm dla CH₃ oraz multipletu o przesunięciu 5,07 ppm dla CH grupy izopropylowej. Pozostałe sygnały widoczne na widmie protonowym w postaci singletu o przesunięciu 3,44 ppm odpowiadają czterem protonom węgli połączonych z ugrupowaniem aminowym (CH₂-NH-CH₂). W przypadku widm ¹³C-NMR widoczne są sygnały pochodzące od atomów węgla dla grupy etylowej (odpowiednio 14,1 i 60,7 ppm) oraz grupy izopropylowej (odpowiednio 21,5 i 68,4 ppm). Do najbardziej charakterystycznych sygnałów dla widm węglowych ¹³C-NMR należą piki o przesunięciach 171,2 – 171,6 ppm, które odpowiadają za węgle karbonylowe w ugrupowaniu estrowym (Schemat 67).



Schemat 67. Analiza struktury otrzymanych estrowych pochodnych kwasu iminodiocetowego (**5a-b**) metodą spektroskopii NMR.

Celem potwierdzenia struktury otrzymanych estrów wykonano dodatkowo widma HRMS. Na widmach odnaleziono piki molekularne otrzymanych związków, które przedstawiono w Tabeli 8.

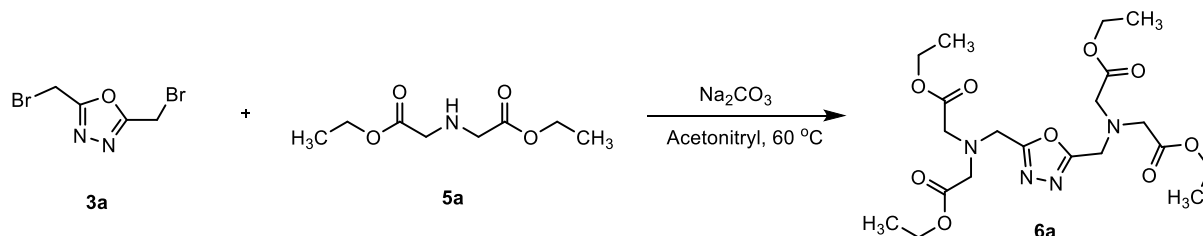
Tabela 8. Wyniki HRMS otrzymanych estrowych pochodnych kwasu iminodiocetowego (**5a-b**).

Produkt	R	Wzór cząsteczki	m/z obliczone [Da]	m/z zaobserwowane [Da]
5a	etyl	$C_8H_{15}NO_4 + H^+$	190,1079	190,1082
5b	izopropyl	$C_{10}H_{19}NO_4 + H^+$	218,1392	218,1403

2.6. Badania nad syntezą estrowych symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu

Kolejnym etapem w zmodyfikowanym planie syntezy było przeprowadzenie reakcji substytucji z wykorzystaniem otrzymanych wcześniej estrowych pochodnych kwasu iminodiocetowego (**5a-b**). W ramach badań nad reakcją pochodnych 1,3,4-oksadiazolu określono optymalne warunki prowadzenia syntezy. W tym celu przetestowano wpływ zastosowania różnych rozpuszczalników aprotycznych oraz zasady i temperatury mieszaniny

reakcyjnej na wydajności otrzymywania produktu końcowego (**6a**). Badania te przeprowadzone zostały z użyciem iminodiocjanu dietylu (**5a**) i modelowej pochodnej 2,5-bis(bromometylo)-1,3,4-oksadiazolu (**3a**) (Schemat 68).



Schemat 68. Reakcja otrzymywania pochodnej 1,3,4-oksadiazolu (**6a**) z użyciem iminodiocjanu dietylu (**5a**).

Prowadzenie reakcji w różnych rozpuszczalnikach (DMF, DMSO, acetonitryl) w temperaturze pokojowej sprzyjało powstawaniu zamierzonego produktu końcowego (**6a**), jednakże z niskimi wydajnościami (9-23%, Tabela 9). W dalszych badaniach skupiono się na sprawdzeniu wpływu temperatury na przebieg reakcji substytucji. Uzyskane wyniki potwierdziły, że najkorzystniej jest prowadzić reakcję w temperaturze mieszczącej się w zakresie $50\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$. Wśród przebadanych zasad oraz rozpuszczalników najlepszy rezultat osiągnięto stosując jako zasadę węglan sodu oraz jako rozpuszczalnik acetonitryl (91%, Tabela 9). W trakcie badań przeprowadzono też próby zastosowania różnej ilości iminodiocjanu dietylu (**5a**). Reakcje w stosunku molowym 2:1 powodowały tworzenie się produktu podstawionego niekompletnie. Zastosowanie stosunku molowego 2,5:1 na korzyść iminodiocjanu dietylu powodowało uzyskanie lepszych wyników. Użycie większego stosunku molowego estru kwasu iminodiocjanowego nie skutkowało polepszeniem wydajności reakcji, natomiast powodowało utrudnienie w usuwaniu nieprzereagowanego estru z mieszaniny preakcyjnej.

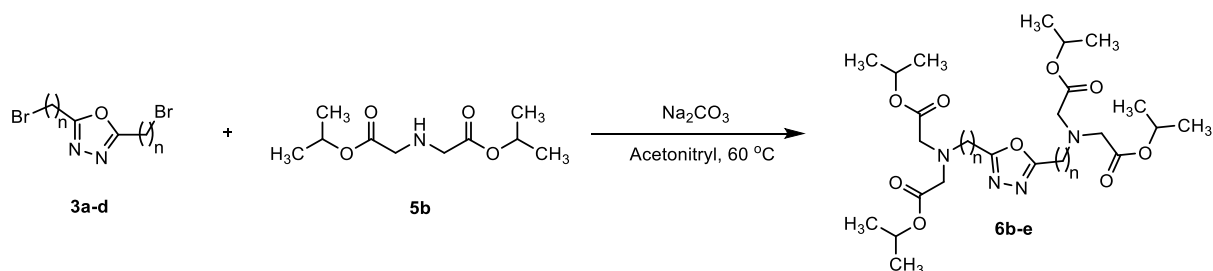
Tabela 9. Optymalizacja reakcji otrzymywania pochodnej **6a**.

Rozpuszczalnik	Temp. [°C]	Zasada	Wydajność [%]
DMF	25	TEA	18
	60		22
	25	Na ₂ CO ₃	14
	60		69
DMSO	25	TEA	9
	60		24
	25	Na ₂ CO ₃	18
	60		55
Acetonitryl	25	TEA	21
	60		39
	25	Na ₂ CO ₃	23
	60		91

Zastosowanie acetonitrylu było również korzystne ze względu na jego stosunkowo niską temperaturę wrzenia w porównaniu do DMF i DMSO, co miało duże znaczenie podczas usuwania rozpuszczalnika z mieszaniny reakcyjnej po całkowitym przereagowaniu pochodnej 1,3,4-oksadiazolu. Z kolei do zalet zastosowania węgla sodu jako zasady zaliczyć można łatwość w jego usuwaniu podczas prowadzenia ekstrakcji. Optymalny czas reakcji, który wynosił około 8–12 godzin został określony za pomocą chromatografii TLC z wykorzystaniem octanu etylu jako fazy ruchomej.

Niestety, ze względu na problemy związane z przeprowadzeniem reakcji hydrolizy pochodnej (**6a**), gdzie nie obserwowano tworzenia się grup karboksylowych, zdecydowano się na syntezę z udziałem estru w postaci iminodioctanu diizopropylu (**5b**).

Mając zoptymalizowane warunki prowadzenia reakcji podstawienia estru kwasu iminodioctowego skupiono się następnie na przeprowadzeniu serii reakcji przy użyciu pozostałych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**3a-d**) oraz iminodioctanu diizopropylu (**5b**) (Schemat 69).



Schemat 69. Reakcja otrzymywania izopropylowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**6b-e**).

Wszystkie produkty (**6a-e**) oczyszczone zostały za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym z wykorzystaniem octanu etylu jako fazy ruchomej. Wydajności otrzymywania produktów końcowych (**6a-e**) wyniosły 71-91% (Tabela 10).

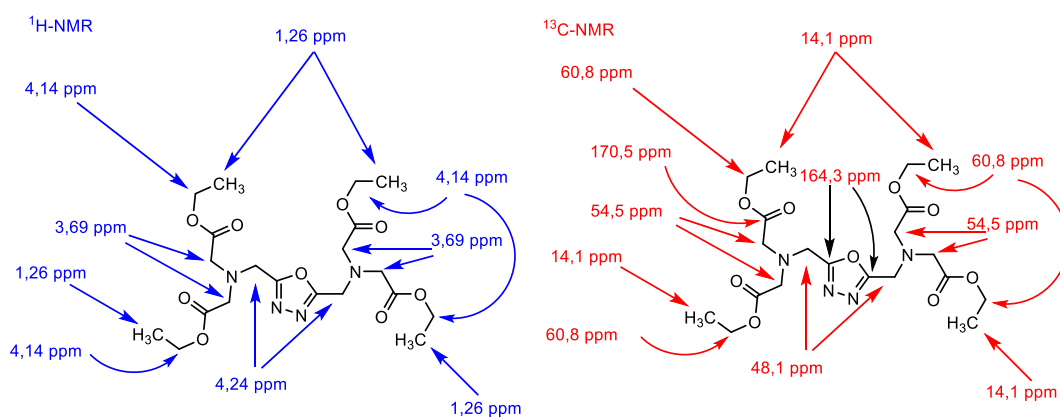
Tabela 10. Wydajności otrzymywania estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**6a-e**)

Produkt	n ^a	R	Wydajność [%]
6a	1	etyl	91
6b	1	izopropyl	84
6c	2	izopropyl	71
6d	3	izopropyl	68
6e	4	izopropyl	73

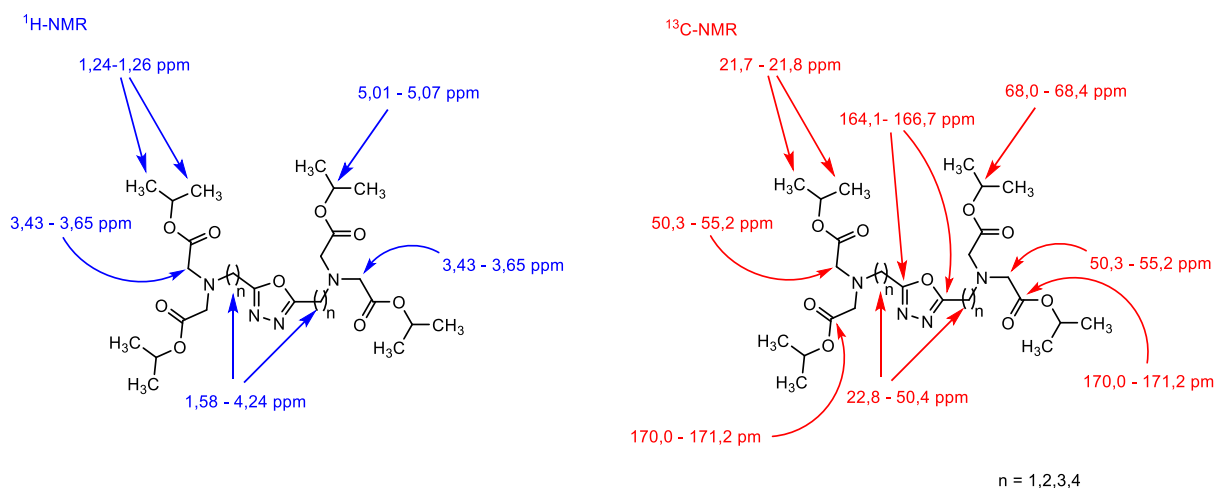
^aLiczba grup -CH₂-

Struktura uzyskanych połączeń (**6a-e**) potwierdzona została za pomocą spektroskopii NMR oraz HRMS. Sygnały w widmach ¹H- oraz ¹³C-NMR są zredukowane o połowę ze względu na występowanie symetrii w strukturze estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. W widmach ¹H-NMR do najbardziej charakterystycznych sygnałów w przypadku związku **6a** zaliczyć można piki charakterystyczne dla grupy etylowej (tryplet i kwintet o przesunięciach odpowiednio 1,26 oraz 3,65 ppm) (Schemat 70), natomiast dla związków **6b-e** charakterystyczne dla grupy izopropylowej (dublet występujący przy przesunięciu około 1,24 ppm i multiplet widoczny przy przesunięciu około 5,00 ppm) (Schemat 71). Innym charakterystycznym sygnałem w spektroskopii ¹H-NMR dla wszystkich otrzymanych produktów (**6a-e**) jest również singlet o przesunięciu 3,43 – 3,69 ppm, który odpowiedzialny jest za protony w przyłączonej grupie kwasu iminodiocetowego (N<(CH₂)₂). Pozostałe sygnały

widoczne na widmach protonowych pochodzą od łańcuchów alkilowych 1,3,4-oksadiazolu (1,58 – 4,24 ppm). Widma ^{13}C -NMR zawierają przede wszystkim sygnały charakterystyczne dla węgla C2 i C5 w pierścieniu 1,3,4-oksadiazolu o przesunięciach 164,1 – 166,7 ppm. Dodatkowo podstawienie estru kwasu iminodioctowego spowodowało pojawienie się dodatkowego sygnału grupy karbonylowej, charakterystycznego dla ugrupowania estrowego o przesunięciu 170,0 – 171,2 ppm. Pozostałe sygnały pochodzą od alkilowych łańcuchów bocznych bezpośrednio przyłączonych do cząsteczki 1,3,4-oksadiazolu (22,8 – 50,4 ppm).



Schemat 70. Analiza struktury etylowej pochodnej 2,5,-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu (**6a**) metodą spektroskopii NMR.



Schemat 71. Analiza struktury izopropylowych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu (**6b-e**) metodą spektroskopii NMR.

Wykonane zostały również widma MS dla uzyskanych estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**6a-e**). We wszystkich przypadkach zarejestrowano sygnały molekularne, pochodzące od niesfragmentowanej cząsteczki. Wszystkie dane przedstawiono w Tabeli 11.

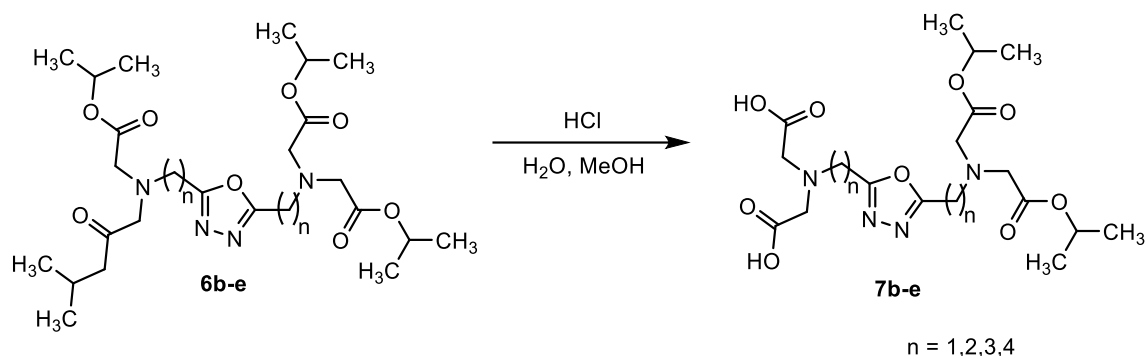
Tabela 11. Wyniki HRMS otrzymanych estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**6a-e**).

Produkt	n ^a	Wzór cząsteczki	<i>m/z</i> obliczone [Da]	<i>m/z</i> zaobserwowane [Da]
6a	1	C ₂₀ H ₃₂ N ₄ O ₉ + H ⁺	473,2248	473,2253
6b	1	C ₂₄ H ₄₀ N ₄ O ₉ + H ⁺	529,2874	529,2870
6c	2	C ₂₆ H ₄₄ N ₄ O ₉ + H ⁺	557,3185	557,3185
6d	3	C ₂₈ H ₄₈ N ₄ O ₉ + H ⁺	585,3500	585,3491
6e	4	C ₃₀ H ₅₂ N ₄ O ₉ + H ⁺	613,3812	613,3810

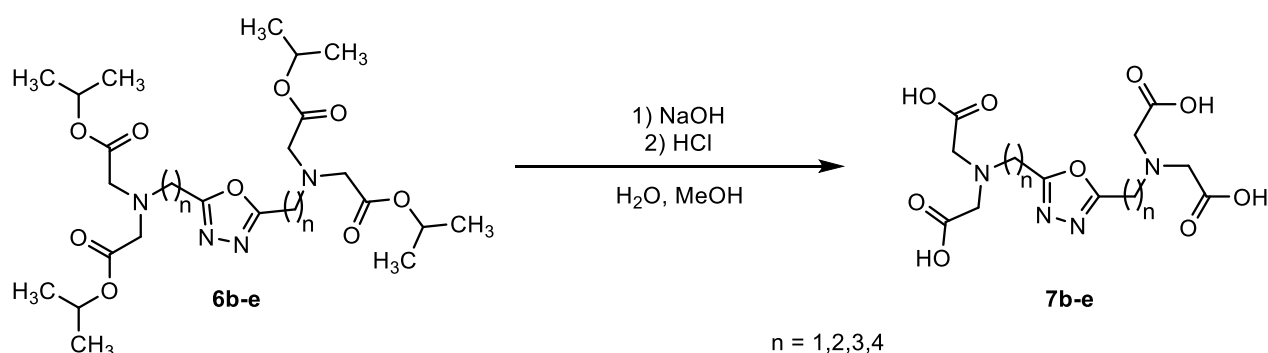
^a Liczba grup -CH₂-

2.7. Badania nad syntezą symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonych w ugrupowania karboksylowe

Wprowadzenie do cząsteczki 2,5-bis(bromoalkilo)-1,3,4-oksadiazolu ugrupowania estrowego spowodowało konieczność przeprowadzenia badań pod kątem odtworzenia grup karboksylowych w docelowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. W tym celu sprawdzono reakcje hydrolizy związków (**6b-e**) zarówno w środowisku kwasowym, jak i zasadowym. W przypadku hydrolizy kwasowej, gdzie testowano wpływ użycia HCl oraz H₂SO₄ w różnym stężeniu oraz w różnej temperaturze przez określony czas okazało się, że zastosowanie zbyt dużego stężenia kwasu oraz zbyt intensywnego i długiego ogrzewania powodowało otwarcie pierścienia 1,3,4-oksadiazolu. Z drugiej strony stosowanie mniejszej ilości kwasu oraz łagodniejszych warunków powodowało częściową hydrolizę do dwóch, a nie czterech grup karboksylowych (Schemat 72). Przeprowadzono również badania poświęcone reakcji hydrolizy zasadowej, wykorzystując do tego celu wodorotlenek sodu (Schemat 73).



Schemat 72. Hydroliza kwasowa estrowych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu (**6b-e**).



Schemat 73. Hydroliza zasadowa z następczą neutralizacją pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**6b-e**).

W tym przypadku także okazało się, że zastosowanie zbyt drastycznych warunków reakcji powoduje rozerwanie pierścienia oksadiazolowego i w efekcie rozpad całej cząsteczki. Niemniej jednak pozytywne wyniki udało się zaobserwować stosując NaOH w stosunku molowym względem substratu 10:1, ogrzewając mieszaninę reakcyjną do temperatury około 50 °C przez godzinę. Korzystny wpływ na rozpuszczalność estrowej pochodnej poddawanej hydrolizie miał również dodatek metanolu. Najlepsze rezultaty osiągnięto rozpuszczając estrową pochodną oksadiazolu (**6b-e**) w mieszaninie metanolu i wody w stosunku objętościowym 4:1. Tworzenie pożądaných produktów końcowych (**7b-e**) śledzono za pomocą spektrometrii mas. W trakcie trwania procesu można było stopniowo obserwować zachodzenie hydrolizy w ugrupowaniach estrowych. Koniec reakcji możliwy był do ustalenia po analizie widma MS próbki pobranej bezpośrednio z mieszaniny reakcyjnej. Po skutecznym przeprowadzeniu reakcji mieszaninę zobojętniono 1M roztworem HCl, a następnie odparowano do sucha. Surowe produkty oczyszczono za pomocą rekrytalizacji z metanolu.

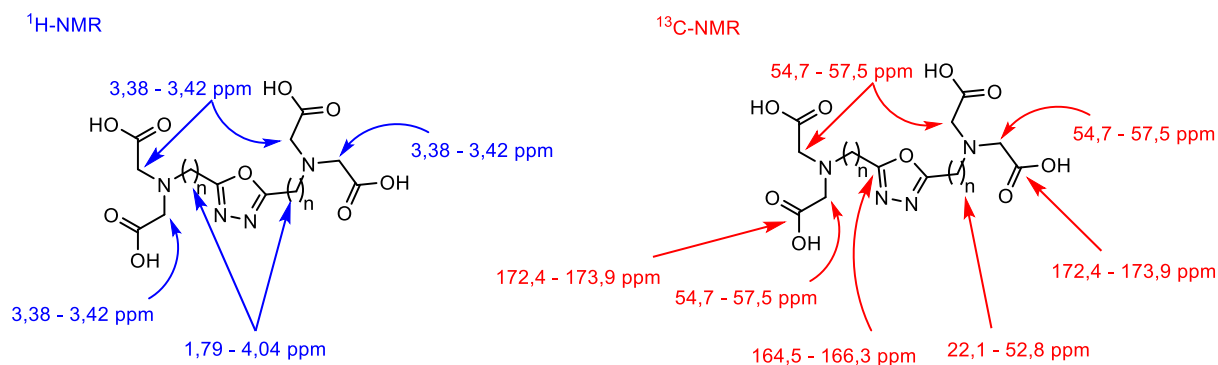
Problem z otwarciem pierścienia oksadiazolowego podczas prowadzenia reakcji hydrolizy okazał się na tyle duży, że otrzymano jedynie dwie alkilowe pochodne 1,3,4-oksadiazolu zawierające ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe (**7b**, **7d**) z wydajnością 54-68% (Tabela 12).

Tabela 12. Wydajności otrzymywania pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu (**7b**, **7d**) zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe.

Produkt	n ^a	Wydajność [%]
7b	1	54
7d	3	68

^aLiczba grup -CH₂-

Strukturę finalnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazoli (**7b**, **7d**) zawierających ugrupowania karboksymetyloaminowe potwierdzono w oparciu o spektroskopię ¹H-NMR, ¹³C-NMR oraz HRMS. Ze względu na symetryczny charakter produktów końcowych, liczba sygnałów jest zredukowana o połowę. W odróżnieniu od widm ¹H-NMR prekursorów estrowych (**6b**, **6d**), widma ¹H-NMR produktów (**7b**, **7d**) charakteryzowały się przede wszystkim brakiem sygnałów grupy estrowej, którym była grupa izopropylowa, co potwierdza pełną hydrolizę. Drugim charakterystycznym sygnałem był singlet o przesunięciu 3,38 – 3,40 ppm odpowiadającym za 8 protonów od reszty kwasu iminodictowego. Pozostałe sygnały widoczne na widmie odpowiadają protonom w łańcuchu alkilowym, związanym bezpośrednio z pierścieniem 1,3,4-oksadiazolowym. Podobnie przedstawiają się widma ¹³C-NMR, gdzie również zaobserwowano zanik sygnałów od grupy izopropylowej. Innym charakterystycznym sygnałem jest pik o przesunięciu 164,5 – 166,3 ppm od atomów węgla C2 i C5 potwierdzający, iż pierścień oksadiazolowy nie uległ otwarciu. Ugrupowania karboksylowe widoczne są za pośrednictwem sygnału o przesunięciach 172,4 – 173,9 ppm. Pozostałe sygnały w obszarze wysokich pól pochodzą od atomów węgla w łańcuchach alkilowym (22,0 – 47,5 ppm) (Schemat 74).



Schemat 74. Analiza struktury pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe (**7b**, **7d**) metodą spektroskopii NMR.

Potwierdzenie tożsamości otrzymanych produktów końcowych (**7b**, **7d**) zostało przeprowadzone także z wykorzystaniem spektrometrii mas HRMS. Zaobserwowane na widmie sygnały molekularne przedstawiono w Tabeli 13.

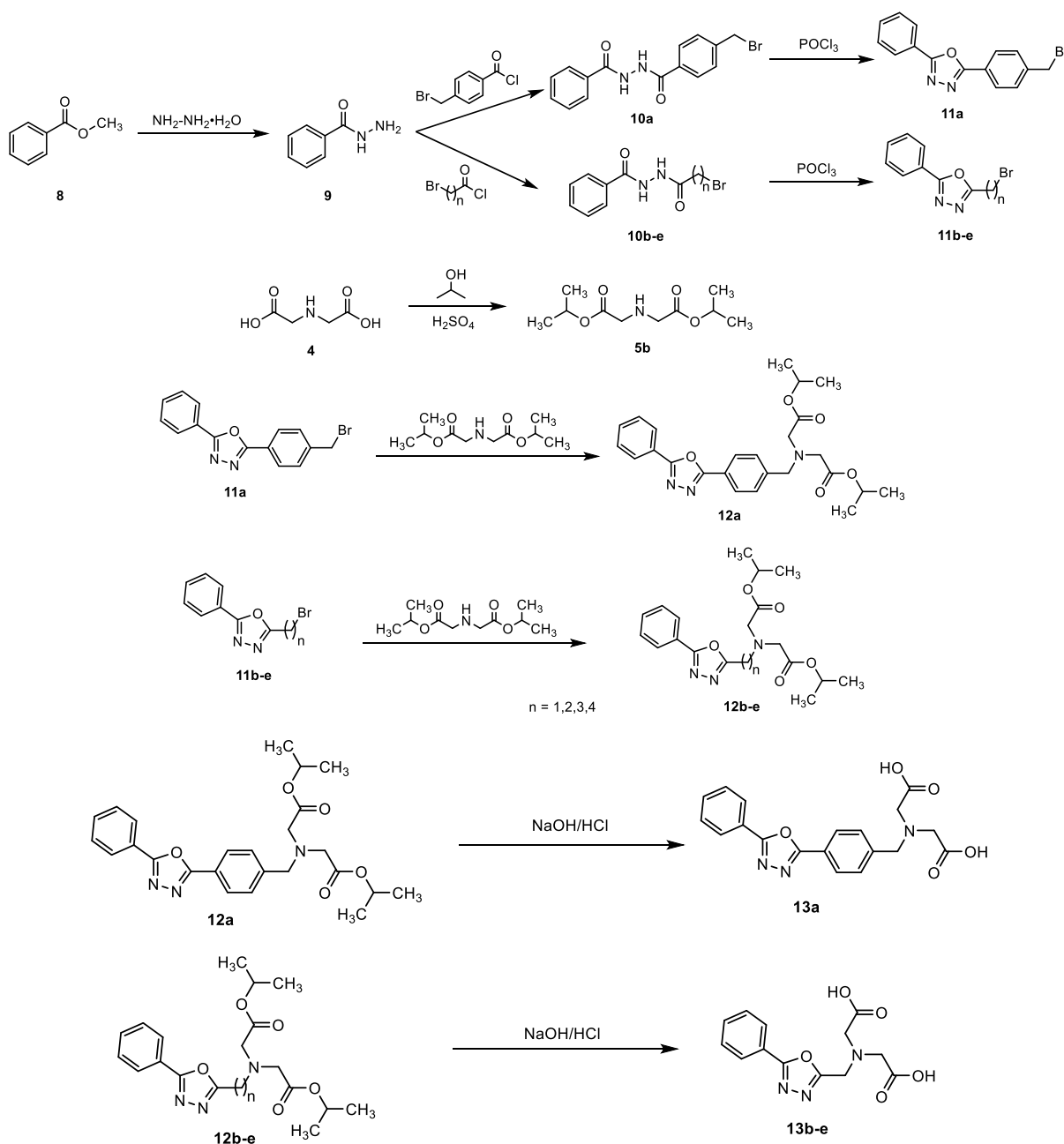
Tabela 13. Wyniki HRMS otrzymanych końcowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe (**7b**, **7d**).

Produkt	n ^a	Wzór cząsteczki	<i>m/z</i> obliczone [Da]	<i>m/z</i> zaobserwowane [Da]
7b	1	C ₁₂ H ₁₆ N ₄ O ₉ + H ⁺	384,0893	384,0846
7d	3	C ₁₆ H ₂₄ N ₄ O ₉ + H ⁺	417,1621	417,1638

^a Liczba grup -CH₂-

3. Badania nad syntezą niesymetrycznych pochodnych 5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe

Synteza poświęcona drugiej serii niesymetrycznych pochodnych 5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu składała się z 6 etapów, i wykorzystywała również handlowo dostępne reagenty.

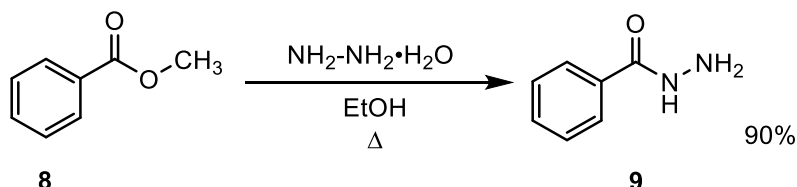


Schemat 75. Ogólny schemat syntezy niesymetrycznych pochodnych 5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe.

Pierwszy etap wymagał otrzymania benzhydrazynu, który mógł następnie zostać wykorzystany w celu otrzymania niesymetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny. W kolejnym etapie otrzymane pochodne hydrazyny cyklizowano za pomocą POCl₃, wykorzystując w tym celu zarówno konwencjonalne ogrzewanie jak i promieniowanie mikrofalowe. Następnie w celu przeprowadzenia skutecznej reakcji podstawienia ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowego wymagane było otrzymanie iminodioctanu diizopropylu z kwasu iminodioctowego. Otrzymane niesymetryczne estrowe pochodne 5-fenylo-1,3,4-oksadiazolu w ostatnim etapie przeprowadzono w finalne związki zawierające ugrupowania karboksylowe za pomocą reakcji hydrolizy (Schemat 75).

3.1. Badania nad otrzymywaniem niesymetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny

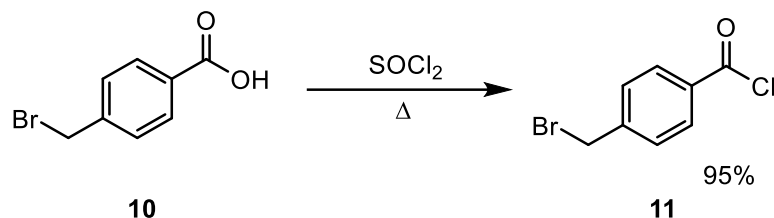
Procedura przygotowania serii niesymetrycznych pochodnych wymagała w pierwszym etapie otrzymania benzhydrazynu (**9**), wykorzystując w tym celu benzoesan metylu (**8**) jako substrat (Schemat 76). Reakcję substytucji w estrze (**8**) przeprowadzono w oparciu o znaną metodologię syntezy tego związku, stosując wodzian hydrazyny w roli czynnika nukleofilowego [141]. Mieszaninę ogrzewano przez około 10 godzin w etanolu, a produkt końcowy wytrącono poprzez odparowanie rozpuszczalnika i wprowadzenie dodatku izopropanolu oraz heksanu. Mieszaninę pozostawiono w zamrażalniku i przesączono uzyskując czysty produkt końcowy (**9**). Strukturę otrzymanego produktu potwierdzono w oparciu o spektroskopię NMR (¹H- i ¹³C-) oraz HRMS. Wydajność otrzymywania benzhydrazynu wyniosła 90%.



Schemat 76. Reakcja otrzymywania benzhydrazynu.

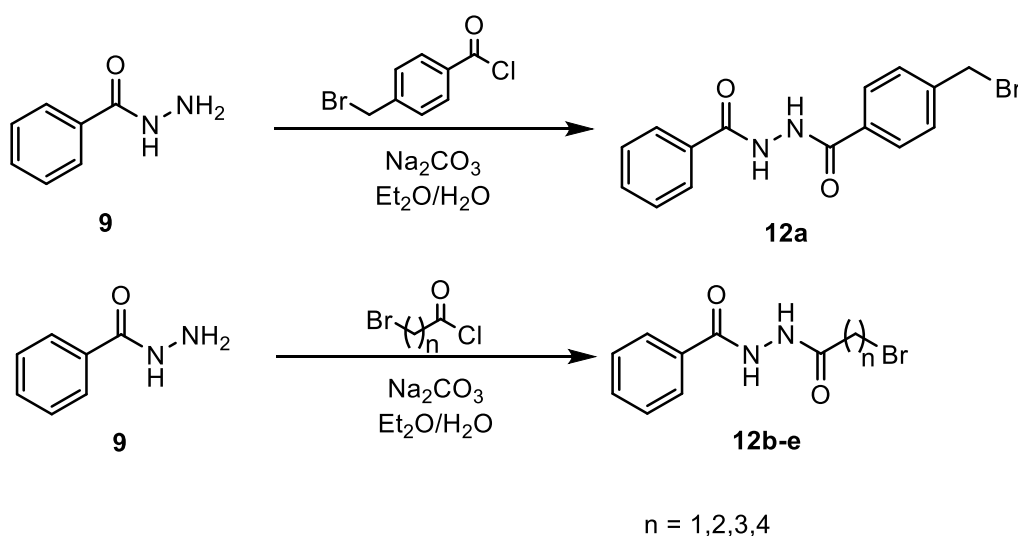
W przypadku syntezy niesymetrycznej pochodnej zawierającej w pozycjach 2 i 5 grupy aromatyczne (**12a**) konieczne było otrzymanie chlorku kwasowego z kwasu 4-(bromometylo)benzoowego (**10**). Przemianę prowadzono według opisaną w literaturze

metodologii z udziałem chlorku tionylu (SOCl_2) (Schemat 77) [142]. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia przez około 4 godziny. Strukturę otrzymanego chlorku 4-(bromometylo)benzoilu (**11**) potwierdzono za pomocą spektroskopii ^1H - i ^{13}C -NMR.



Schemat 77. Reakcja otrzymywania chlorku 4-(bromometylo)benzoilu.

Syntezę serii niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny (**12a-e**) wykonano przy zastosowaniu wariantów opracowanych wcześniej dla grupy symetrycznych pochodnych (**2a-d**). W tym przypadku również wykorzystano jako rozpuszczalnik eter dietylowy oraz Na_2CO_3 jako zasadę (Schemat 78), którą rozpuszczono w niewielkiej ilości wody. W związku z wysoką reaktywnością chlorków kwasowych, dodawanie odpowiedniego chlorku (**11**, **1a-d**) prowadzono w temperaturze pokojowej. Surowe produkty (**12a-e**) oczyszczono za pomocą rekrystalizacji z metanolu lub etanolu. Wydajności otrzymywania niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny wyniosły 46-78% (Tabela 14). Struktury otrzymanych połączeń potwierdzono za pomocą spektroskopii ^1H - i ^{13}C -NMR oraz HRMS. Wyznaczono również temperatury topnienia wszystkich produktów stałych.



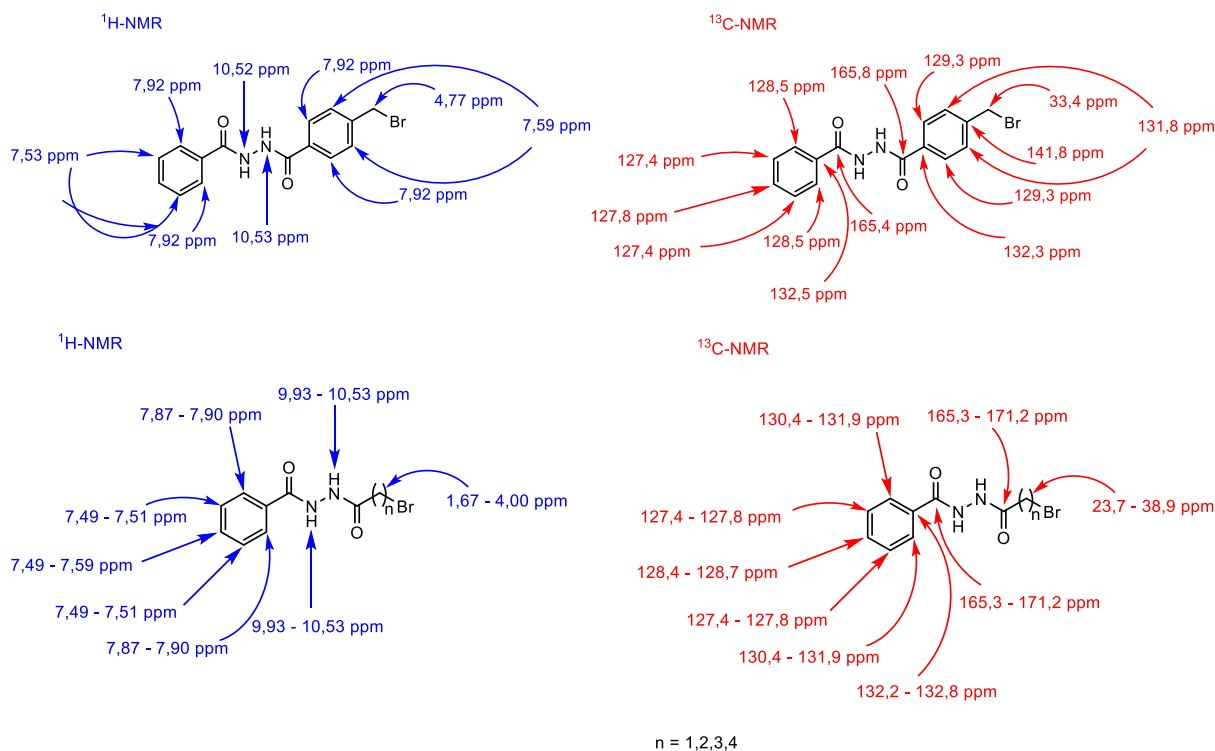
Schemat 78. Reakcje otrzymywania niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny (**12a-e**).

Tabela 14. Właściwości fizyczne i wydajności otrzymanych niesymetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny (**12a-e**).

Produkt	n ^a	T.t.ozn. [°C]	T.t.lit. [°C]	R _f ^b	Wydajność [%]
12a	-	220-222	198-200 [143]	0,84	78
12b	1	152-154	-	0,77	46
12c	2	154-156	-	0,86	65
12d	3	115-117	-	0,79	69
12e	4	133-134	-	0,75	71

^a Liczba grup -CH₂-^b TLC, żel krzemionkowy, MeOH:AcOEt (5:1 v/v)

Do najbardziej charakterystycznych sygnałów w widmie ¹H-NMR produktów (**12a-e**) zaliczyć można singlety występujące przy przesunięciu 9,93 – 10,53 ppm, które odpowiadają protonom przyłączonym do atomów azotu grup amidowych. Pozostałe sygnały występujące w widmie pochodzą od protonów pierścienia benzenowego (7,49 – 7,92 ppm) oraz łańcucha alkilowego o różnej długości (1,67 – 4,00 ppm). W widmach ¹³C-NMR analizowanych pochodnych (**12a-e**) najbardziej charakterystycznymi sygnałami są piki o przesunięciach 165,3 – 171,2 ppm odpowiadające karbonylowym atomom węgla. Pozostałe sygnały pochodzą od węgli pierścieni benzenowych (127,4 – 141,8 ppm) i łańcuchów alkilowych (23,7 – 36,6 ppm) (Schemat 79).



Schemat 79. Analiza struktury niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny (**12a-e**) metodą spektroskopii NMR.

Na wykonanych widmach HRMS odnaleziono sygnały molekularne wszystkich otrzymanych niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny (**12a-e**). Uzyskane wyniki przedstawiono w Tabeli 15.

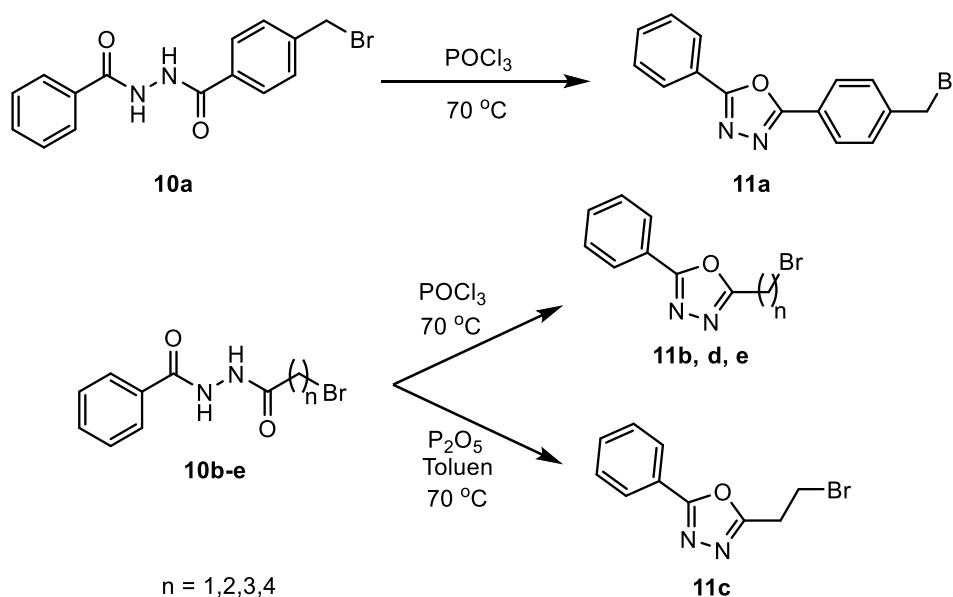
Tabela 15. Wyniki HRMS otrzymanych niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny (**12a-e**).

Produkt	n ^a	Wzór cząsteczki	m/z obliczone [Da]	m/z zaobserwowane [Da]
12a	-	$C_{15}H_{13}BrN_2O_2 + H^+$	333,0239	333,0234
12b	1	$C_9H_9BrN_2O_2 + H^+$	256,9926	256,9920
12c	2	$C_{10}H_{11}BrN_2O_2 + H^+$	271,0082	271,0089
12d	3	$C_{11}H_{13}BrN_2O_2 + H^+$	285,0239	285,0238
12e	4	$C_{12}H_{15}BrN_2O_2 + H^+$	299,0395	299,0399

^a Liczba grup $-CH_2-$

3.2. Badania nad otrzymywaniem niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu

W badaniach poświęconych syntezie niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**) z otrzymanych w poprzednim etapie *N,N'*-diacylohydrazyn (**12a-e**) jako główny reagent cyklodehydratacyjny wykorzystano POCl₃, który pełnił także rolę rozpuszczalnika (Schemat 80). Okazał się on skutecznym środkiem cyklizującym w przypadku większości przeprowadzonych syntez dla pochodnych (**13a**, **13b**, **13d**, **13e**). Jedynie w przypadku pochodnej 2-(2-bromoetylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu (**13c**) wykorzystanie trichlorku fosforylu było nieskuteczne. W tym celu zastosowano inny czynnik cyklizujący w postaci P₂O₅ zawieszono w bezwodnym toluenie. Mieszaninę reakcyjną we wszystkich przypadkach ogrzewano do temperatury 70 °C przez 3 – 8 godzin śledząc postęp reakcji za pomocą chromatografii TLC (octan etylu:heksan 2:1 v/v). Ogrzewanie mieszaniny w wyższych temperaturach powodowało pogorszenie wydajności otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu.



Schemat 80. Reakcja otrzymywania niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**).

Najlepsze rezultaty osiągnięto dla pochodnej 1,3,4-oksadiazolu zawierającej ugrupowanie 4-(bromometylo)fenylowe (**13a**), której wydajność otrzymywania wyniosła 90%, przy czasie reakcji około 3 godzin (Tabela 16). W przypadku pozostałych pochodnych, zawierających niesymetrycznie podstawiony łańcuch alkilowy o różnej długości, wydajności

były niższe (32-73%) przy jednoczesnej konieczności dłuższego ogrzewania, sięgającego nawet 8 godzin (Tabela 16).

Tabela 16. Wydajności otrzymywania niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**).

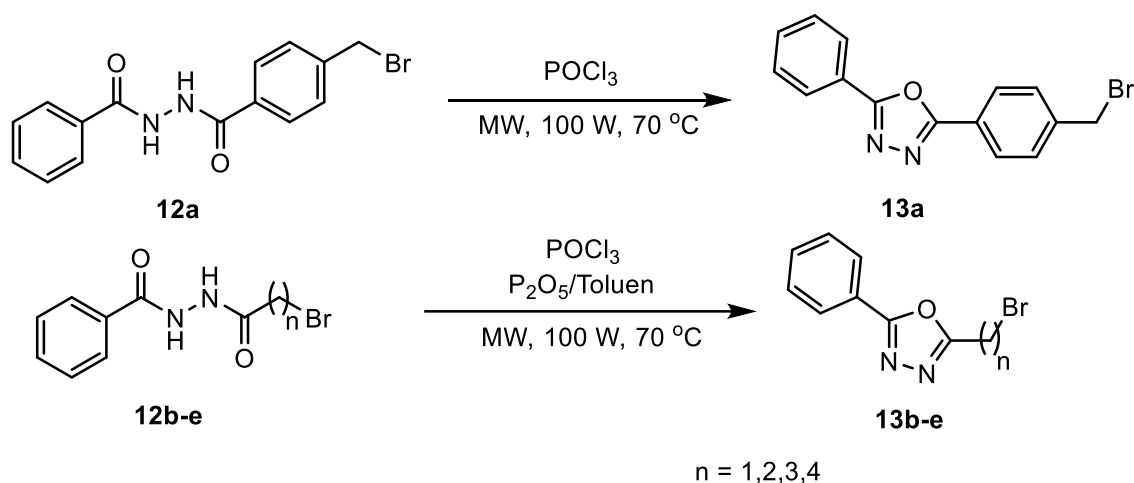
Produkt	n ^a	Temp. top. [°C]	R _f ^b [-]	Czas [h]	Wydajność [%]
13a	-	173-175	0,69	3	90
13b	1	-	0,61	8	60
13c	2	-	0,67	4	32 ^c
13d	3	-	0,59	6	73
13e	4	-	0,58	6	62

^a Liczba grup -CH₂-

^b TLC, żel krzemionkowy, AcOEt:heksan (2:1 v/v)

^c otrzymano stosując P₂O₅ jako reagent i toluen jako rozpuszczalnik

Przebadano również wpływ promieniowania mikrofalowego na przebieg reakcji otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (Schemat 81).



Schemat 81. Reakcja otrzymywania niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**) z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego.

Wstępne badania prowadzone przy użyciu reaktora mikrofalowego CEM Discover z oprogramowaniem Synergy 1.58, wersja 201A19 opierały się na dobraniu najkorzystniejszego trybu prowadzenia reakcji. W tym celu sprawdzono programy: SPS oraz

Dynamic. Pierwszy z nich, który polegał na intensywnym ogrzewaniu mieszaniny reakcyjnej do ustalonej temperatury okazał się nieskuteczny ze względu na zbyt szybkie zmiany temperatury. Lepszym trybem okazał się Dynamic, który oferował dynamiczną zmianę mocy dostarczanej przez urządzenie oraz dokładniejszą kontrolę temperatury, która w trakcie reakcji utrzymywała się na stałym poziomie. Ponadto stwierdzono, że ustawienie mocy urządzenia do generowania promieniowania mikrofalowego powyżej 100 W (130, 150, 200 W) powodowało zbyt intensywne ogrzewanie mieszaniny i uwalnianie par POCl_3 poza naczynie reakcyjne. Wszystkie reakcje z wykorzystaniem reaktora mikrofalowego przeprowadzone zostały pod ciśnieniem atmosferycznym, pod chłodnicą zwrotną. Przeprowadzone badania wykazały, iż zastosowanie promieniowania mikrofalowego wpływa na skrócenie czasu prowadzenia reakcji, który wynosił 1 – 2,5 godzin, podczas gdy w metodzie konwencjonalnej wynosił 8 godzin. Niestety, wydajności reakcji cyklodehydratacji prowadzonych w reaktorze mikrofalowym pozostają podobne do konwencjonalnej metody ogrzewania mieszaniny reakcyjnej. W tym przypadku najlepszą wydajność odnotowano również dla pochodnej 1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonej w ugrupowanie 4-(bromometylo)fenylowe (**13a**), która wyniosła 93%. Wydajności dla pozostałych alkilowych pochodnych oscyływały na poziomie 38 – 75% (Tabela 17).

Tabela 17. Wydajności otrzymywania niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**) w warunkach promieniowania mikrofalowego.

Produkt	n ^a	Czas [h]	Wydajność [%]
13a	-	1	93
13b	1	2,5	65
13c	2	2	38 ^b
13d	3	1,5	75
13e	4	1,5	64

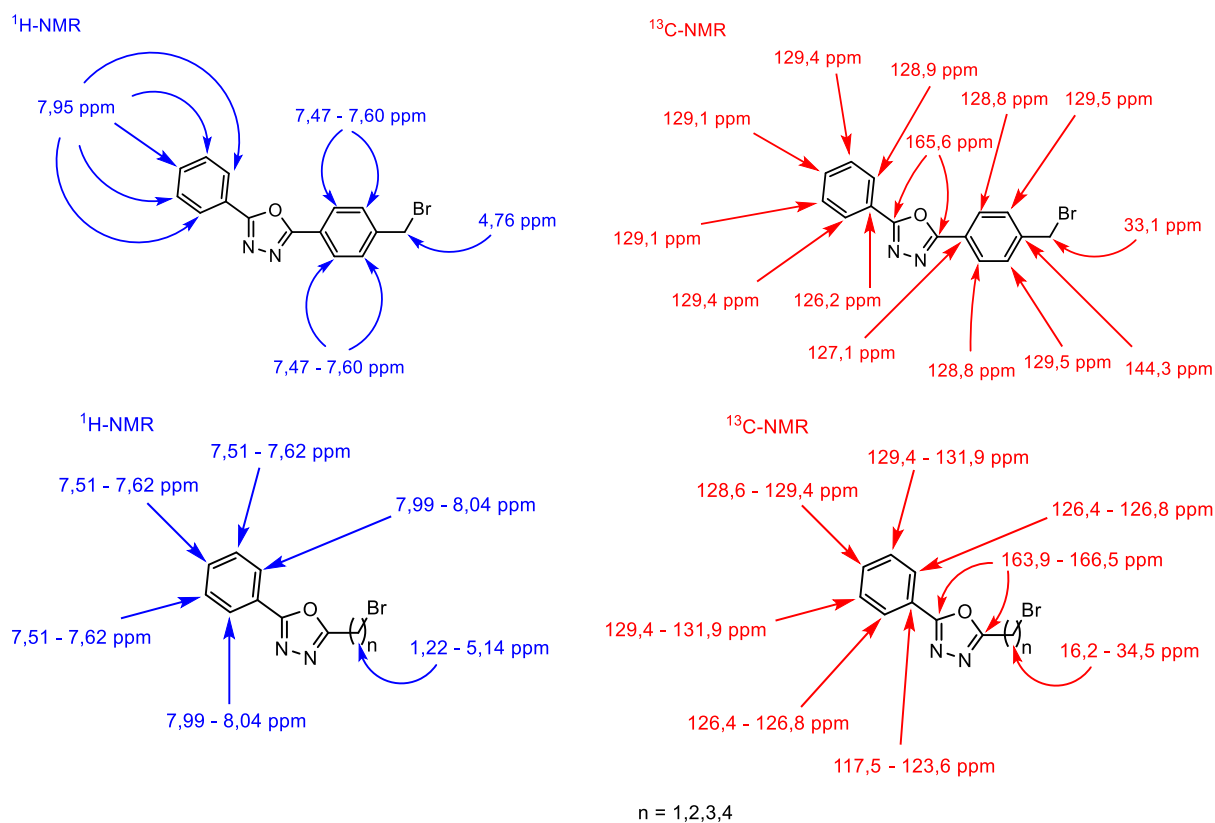
^a Liczba grup $-\text{CH}_2-$

^b otrzymano stosując P_2O_5 jako reagent i toluen jako rozpuszczalnik

Wszystkie produkty końcowe, zarówno otrzymane tradycyjną metodą ogrzewania, jak i z wykorzystaniem reaktora mikrofalowego oczyszczone zostały za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując jako eluent mieszaninę heksan:octan etylu w stosunku objętościowym

1:2. Strukturę otrzymanych produktów potwierdzono w oparciu o spektroskopię NMR (^1H -, ^{13}C -) oraz HRMS.

Widma ^1H -NMR otrzymanych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu cechowały się przede wszystkim zanikiem singletów pochodzących od substratów (**12a-e**) przy przesunięciach około 10,00 ppm. Na widmach protonowych widoczne są sygnały odpowiadające za ugrupowanie fenylowe (7,47 – 8,04 ppm) oraz grupy alkilowe o różnej długości łańcucha (1,22 – 5,14 ppm). Ponadto dla pochodnej **13a** widoczny jest także sygnał w postaci singletu dla grupy 4-bromometylowej o przesunięciu 4,76 ppm. Widma ^{13}C -NMR serii (**13a-e**) pozwalają zidentyfikować najbardziej charakterystyczne sygnały dla węgla C2 i C5 w pierścieniu 1,3,4-oksadiazolu, które występują przy przesunięciu 163,0 – 166,5 ppm. Pozostałe sygnały odpowiadają za ugrupowania alkilowe (16,2 – 34,5 ppm) oraz grupy fenylowe (117,5 – 144,3 ppm) (Schemat 82).



Schemat 82. Analiza struktury niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**) metodą spektroskopii NMR.

W ramach potwierdzenia struktury otrzymanych połączeń wykonano również widma masowe HRMS dla wszystkich otrzymanych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**). We każdym przypadku na widmach odnaleziono sygnały molekularne cząsteczek, potwierdzając tym samym otrzymanie zamierzonych produktów końcowych (Tabela 18).

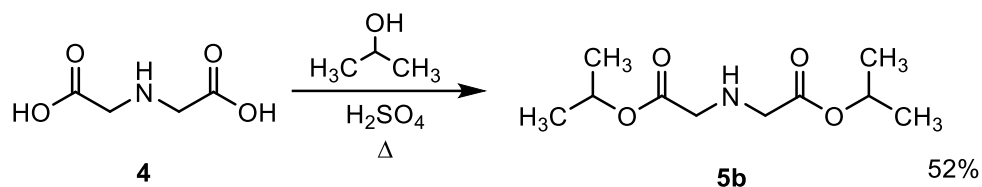
Tabela 18. Wyniki HRMS otrzymanych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**13a-e**).

Produkt	n ^a	Wzór cząsteczki	<i>m/z</i> obliczone [Da]	<i>m/z</i> zaobserwowane [Da]
13a	-	C ₁₅ H ₁₁ BrN ₂ O + H ⁺	315,0133	315,0133
13b	1	C ₉ H ₇ BrN ₂ O + H ⁺	238,9820	238,9832
13c	2	C ₁₀ H ₉ BrN ₂ O + H ⁺	252,9977	252,9973
13d	3	C ₁₁ H ₁₁ BrN ₂ O + H ⁺	267,0133	267,0120
13e	4	C ₁₂ H ₁₃ BrN ₂ O + H ⁺	281,0290	281,0284

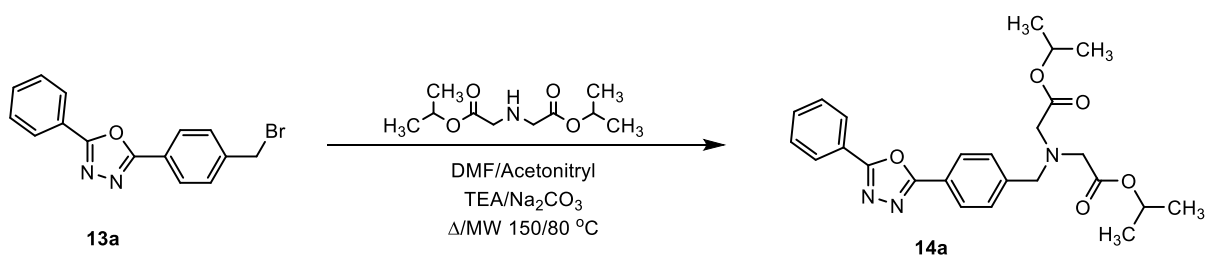
^a Liczba grup -CH₂-

3.3. Badania nad otrzymywaniem estrowych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu

W ramach badań nad otrzymywaniem niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zdecydowano się sprawdzić, czy w tym przypadku możliwe jest bezpośrednie otrzymanie zamierzonych produktów końcowych stosując kwas iminodioctowy (**4**). Próby wykonano na modelowej pochodnej, jaką był 2-[(4-bromometylo)fenylo]-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (**13a**). Przeprowadzone testy potwierdziły, że również w przypadku niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających pierścień benzenowy, reakcja substytucji nie zachodzi. Zastosowanie promieniowania mikrofalowego również nie skutkowało tworzeniem się spodziewanego produktu. W związku z tym zdecydowano się użyć diizopropylowej pochodnej kwasu iminodioctowego, tak jak miało to miejsce w syntezie symetrycznych alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. Otrzymywanie estru kwasu iminodioctowego (**5b**) przeprowadzono w oparciu o wykorzystanie izopropanolu oraz katalizatora kwasowego w postaci kwasu siarkowego(VI) (Schemat 83).

Schemat 83. Otrzymywanie imidioctanu diizopropylu (**5b**).

W ramach sprawdzenia optymalnych warunków reakcji substytucji nukleofilowej estru kwasu iminodictowego z pochodnymi 1,3,4-oksadiazolu przeprowadzono badania z użyciem różnych zasad oraz rozpuszczalników. Badania wykonano na pochodnej (**13a**). W roli zasad wykorzystano TEA oraz Na_2CO_3 , natomiast jako rozpuszczalnika użyto acetonitrylu oraz DMF. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano przy wykorzystaniu tradycyjnego ogrzewania oraz promieniowania mikrofalowego (Schemat 84).

Schemat 84. Wyznaczanie optymalnych warunków substytucji nukleofilowej dla pochodnej 1,3,4-oksadiazolu (**13a**) i iminodictanu diizopropylu (**5b**).

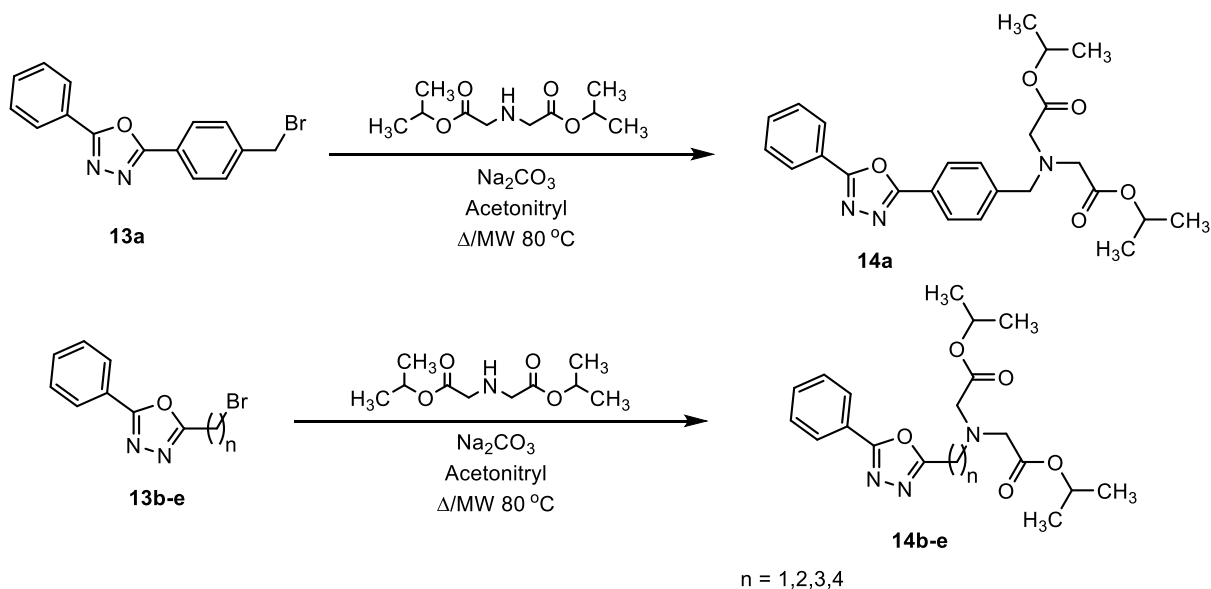
Najlepsze wyniki uzyskano, podobnie jak miało to miejsce w przypadku symetrycznych alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, dla aprotycznego acetonitrylu oraz Na_2CO_3 jako zasady. Zastosowanie promieniowania mikrofalowego nie wpłynęło w znaczący sposób na przebieg substytucji pod kątem czasu reakcji, jak i wydajności (Tabela 19).

Tabela 19. Optymalizacja warunków otrzymywania estrowej niesymetrycznej pochodnej 1,3,4-oksadiazolu (**14a**).

Rozpuszczalnik	Zasada	Temperatura [°C]	Warunki	Wydajność [%]
DMF	TEA	150	Δt^a	49
Acetonitryl		80		59
DMF		150	MW ^b	51
Acetonitryl		80		65
DMF	Na ₂ CO ₃	150	Δt	77
Acetonitryl		80		93
DMF		150	MW	80
Acetonitryl		80		93

^a Ogrzewanie konwencjonalne^b Ogrzewanie za pomocą promieniowania mikrofalowego 100W

Optymalne warunki zostały następnie zastosowane w celu otrzymania pozostałych estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**14b-e**) (Schemat 85).

Schemat 85. Reakcja otrzymywania estrowych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**14a-e**).

Mieszaniny reakcyjne ogrzewano przez 8-12 godzin śledząc postęp reakcji za pomocą chromatografii TLC i stosując jako eluent octan etylu. Otrzymano w ten sposób pięć związków (**14a-e**) z wydajnościami wynoszącymi 66-93% (Tabela 20). Wszystkie otrzymane produkty oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, wykorzystując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną oraz octan etylu jako eluent. Strukturę otrzymanych produktów potwierdzono w oparciu o spektroskopię NMR oraz HRMS.

Tabela 20. Wydajności otrzymywania estrowych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**14a-e**).

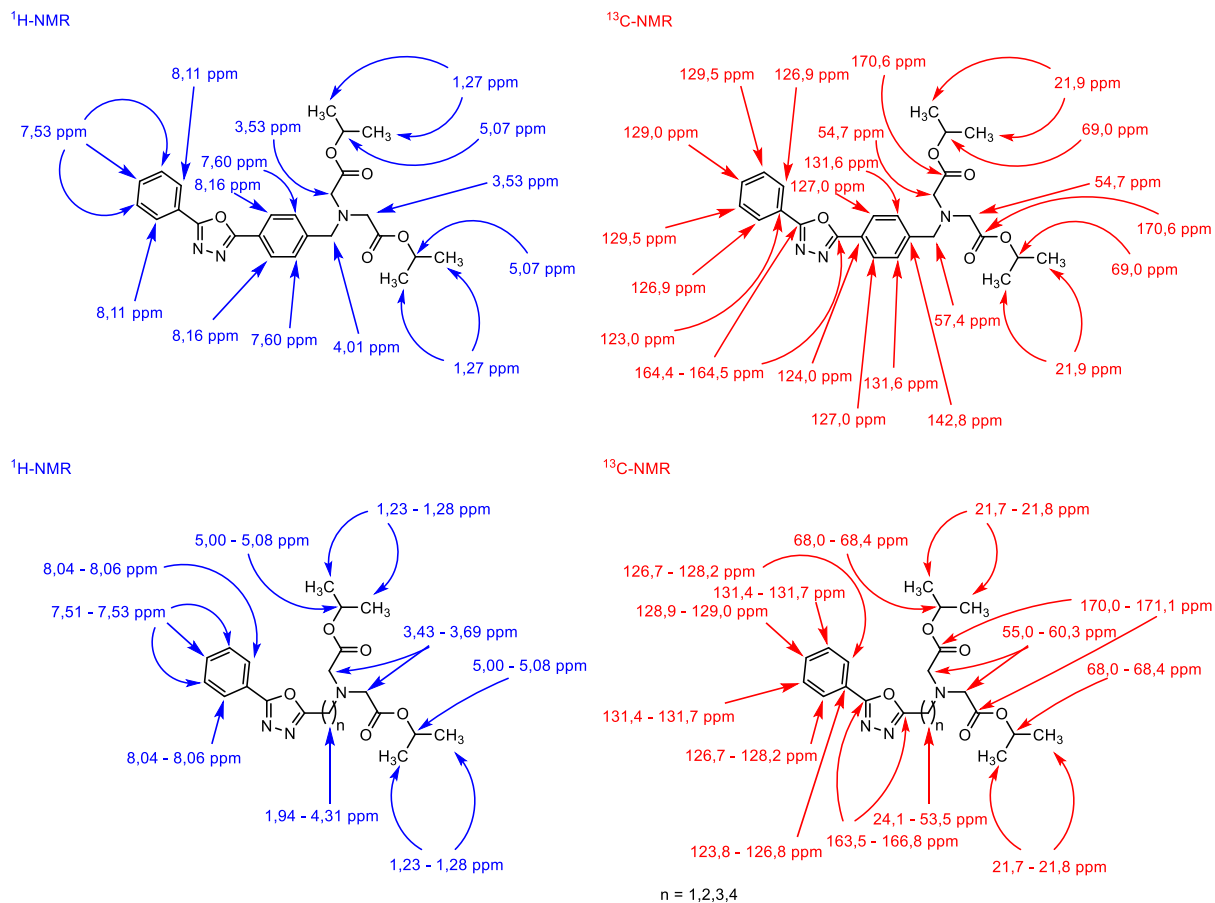
Produkt	n ^a	R	R _f ^b [-]	Wydajność [%]
14a	1	4-(bromometylo)fenyl	0,39	93
14b	1	bromometyl	0,33	79
14c	2	2-bromoetyl	0,38	69
14d	3	3-bromopropyl	0,38	71
14e	4	4-bromobutyl	0,32	66

^a Liczba grup -CH₂-

^b TLC, żel krzemionkowy, AcOEt

Analizując widma ¹H-NMR otrzymanych związków (**14a-e**) zauważyć można obecność sygnałów od ugrupowania izopropylowego w postaci dubletu o przesunięciu 1,23 – 1,28 ppm, odpowiadającego za ugrupowania CH₃ oraz multipletu przy przesunięciu 5,00 – 5,08 ppm charakterystycznego dla protonów CH grupy izopropylowej. Dodatkowo na widmie ¹H-NMR wyróżnić można także singlet o przesunięciu 3,43 – 3,69 ppm, który odpowiada za protony ugrupowania >N-CH₂-C=O w części estrowej związku. Pozostałe sygnały widoczne na widmach charakterystyczne są dla grupy fenyłowej w przypadku pochodnej **14a** (7,54 – 8,16 ppm) oraz ugrupowaniom alkilowym dla związków **14b-e** (1,94 – 4,31 ppm). W przypadku widm ¹³C-NMR pochodnych (**14a-e**) do najbardziej charakterystycznych sygnałów należą piki o przesunięciach 163,5 – 166,8 ppm odpowiadające atomom węgla C2 i C5 w pierścieniu 1,3,4-oksadiazolu oraz sygnały o przesunięciach 170,0 – 171,1 ppm, które odpowiadają karbonylowym atomom węgla w części estrowej związku. Na widmach ¹³C-NMR widoczne są także sygnały o przesunięciach 21,7 – 21,9 ppm odpowiadające 12 atomom węgla grup CH₃ oraz 2 atomów węgla grup CH o przesunięciu 68,0 – 69,0 ppm. Ponadto dla ugrupowania

$>N-CH_2-C=O$ wyróżnić można także piki występujące przy przesunięciach 55,0 – 60,3 ppm. Pozostałe sygnały widoczne na widmach ^{13}C -NMR należą do grup fenylowych (123,0 – 142,8 ppm) oraz grup alkilowych o różnych długościach łańcucha (22,9 – 54,7 ppm) (Schemat 86).



Schemat 86. Analiza struktury estrowych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**14a-e**) metodą spektroskopii NMR.

W celu potwierdzenia struktury otrzymanych połączeń (**14a-e**) wykonano także widma HRMS dla wszystkich uzyskanych związków. Znalezione na widmie sygnały molekularne cząsteczek przedstawiono w Tabeli 21.

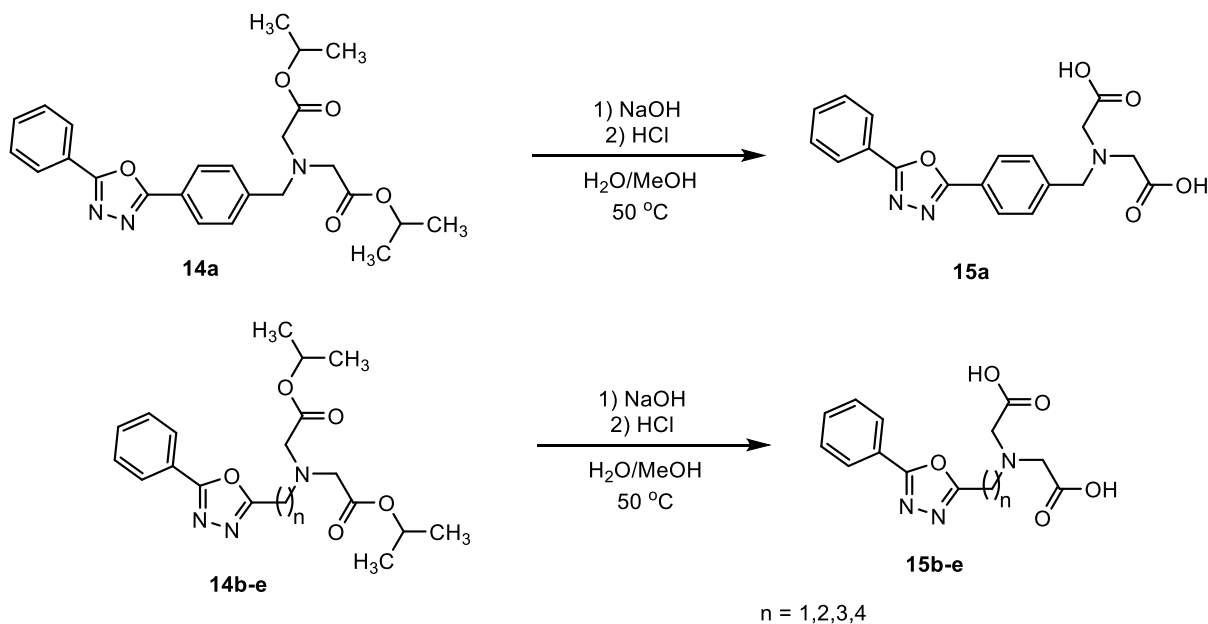
Tabela 21. Wyniki HRMS otrzymanych estrowych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**14a-e**).

Produkt	n ^a	Wzór cząsteczki	<i>m/z</i> obliczone [Da]	<i>m/z</i> zaobserwowane [Da]
14a	-	C ₂₅ H ₂₉ N ₃ O ₅ + H ⁺	452,2185	452,2169
14b	1	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₅ + H ⁺	376,1873	376,1850
14c	2	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₅ + H ⁺	390,2029	390,2021
14d	3	C ₂₁ H ₂₉ N ₃ O ₅ + H ⁺	404,2185	404,2095
14e	4	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₅ + H ⁺	418,2342	418,2339

^a Liczba grup -CH₂-

3.4. Badania nad otrzymywaniem niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonych w ugrupowania karboksylowe

Ostatnim etapem w zaprojektowanej ścieżce syntetycznej prowadzącej do otrzymania finalnych produktów końcowych - niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania karboksylowe było przeprowadzenie reakcji hydrolizy połączeń estrowych i odtworzenie tym samym grup karboksylowych. W tym celu oparto się na badaniach wykonanych dla poprzedniej grupy związków – alkilowych symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**6a-e**). W tamtym przypadku przeprowadzone próby potwierdziły, iż najlepsze rezultaty osiągnięto stosując hydrolizę w warunkach zasadowych, wykorzystując do tego celu NaOH rozpuszczony w mieszaninie woda:metanol w stosunku objętościowym 1:4. W celu sprawdzenia skuteczności tej metody wykonano wstępne próby przeprowadzenia reakcji hydrolizy w podobnych warunkach. Poprzednie badania z udziałem związków (**6a-e**) pokazały, że najlepszy stosunek molowy NaOH względem substratu poddawanego reakcji hydrolizy wynosił 10:1. Badania hydrolizy zasadowej niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**14a-e**) dowiodły, że ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w temperaturze 50 °C i czasie nie dłuższym niż 30 minut prowadzi do utworzenia porządkanych produktów końcowych (**15a-e**) (Schemat 87). Zastosowanie wyższych temperatur aniżeli 60 °C i dłuższych czasów reakcji skutkowało otawaniem pierścienia 1,3,4-oksadiazolowego.



Schemat 87. Reakcja hydrolizy niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**14a-e**).

Postęp reakcji w czasie trwania hydrolizy związków (**14a-e**) obserwowano przy pomocy spektrometrii HRMS. Po zakończeniu hydrolizy mieszaninę reakcyjną zobojętniono za pomocą 1M roztworu HCl. Końcowe produkty oczyszczono za pomocą rekrytalizacji z metanolu, otrzymując czyste pochodne 5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu zaopatrzone w pozycji 2 w grupy bis(karboksymetylo)aminowe (**15a-e**). Wydajności otrzymanych produktów wyniosły 41-51% (Tabela 22). Struktury otrzymanych połączeń potwierdzono za pomocą spektroskopii NMR (¹H- i ¹³C-) oraz spektrometrii mas HRMS.

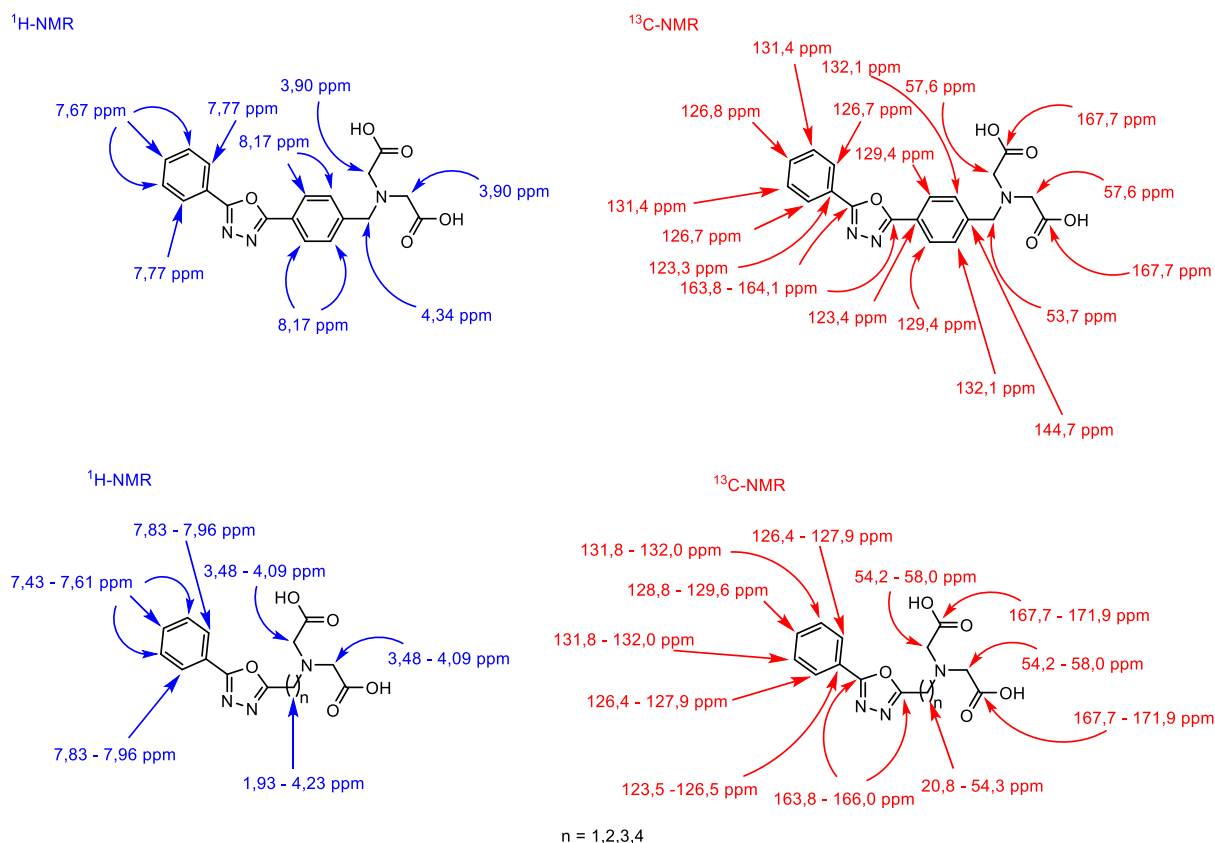
Tabela 22. Wydajności otrzymanych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe (**15a-e**).

Produkt	n ^a	R	Wydajność [%]
15a	1	4-(bromometylo)fenyl	51
15b	1	bromometyl	47
15c	2	2-bromoetyl	42
15d	3	3-bromopropyl	44
15e	4	4-bromobutyl	41

^a Liczba grup -CH₂-

Widma ¹H-NMR otrzymanych produktów końcowych (**15a-e**) charakteryzują się przede wszystkim zanikiem sygnałów pochodzących od grupy estrowej w substratach (**14a-e**),

takich jak dublet oraz multiplet, odpowiadającym grupom CH₃ i CH (Schemat 88). W przypadku pochodnej **15a** na widmie widoczne są dwa sygnały w postaci singletów o przesunięciu 3,90 ppm pochodzące od 4 atomów wodoru dla grupy N<(CH₂)₂ oraz 4,34 ppm dla dwóch protonów pochodzących od grupy Ph-CH₂-N. Pozostałe sygnały pochodzą od pierścieni benzenowych, bezpośrednio przyłączonych do 1,3,4-oksadiazolu (7,67 – 8,17 ppm). W przypadku pozostałych alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**15b-e**) widma protonowe zawierają sygnał w postaci singletu o przesunięciu 3,48 – 4,09 ppm pochodzący od 4 protonów dla grupy N<(CH₂)₂. Pozostałe widoczne sygnały pochodzą od łańcucha alkilowego (1,93 – 4,23 ppm) oraz pierścienia benzenowego (7,43 – 7,96 ppm). Na widmach ¹³C-NMR analizowanych związków (**15a-e**) występuje podobna sytuacja z zanikiem sygnałów charakterystycznych dla ugrupowania estrowego. Do najważniejszych, widocznych sygnałów zaliczyć można piki o przesunięciach 163,8 – 166,0 ppm, które odpowiadają za węgle C2 i C5 w heterocyklicznym pierścieniu 1,3,4-oksadiazolu i jednocześnie potwierdzają, że w trakcie hydrolizy pierścień oksadiazolowy nie uległ otwarciu. Inne charakterystyczne sygnały dla utworzonych produktów występują przy przesunięciach 167,7 – 171,9 ppm i odpowiadają za karbonylowe atomy węgla w utworzonych grupach karboksylowych. Pozostałe sygnały pochodzą od węgli alkilowych o różnej długości łańcucha, przyłączonych bezpośrednio do pierścienia 1,3,4-oksadiazolu (20,8 – 54,3 ppm) oraz pierścieni benzenowych (123,3 – 144,7 ppm) (Schemat 88).



Schemat 88. Analiza struktury finalnych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (**15a-e**) metodą spektroskopii NMR.

W celu potwierdzenia struktury otrzymanych produktów końcowych (**15a-e**) wykonano również wysokiej rozdzielczości widma masowe. We wszystkich przypadkach odnalezione zostały sygnały molekularne, które zestawiono w Tabeli 23.

Tabela 23. Wyniki HRMS otrzymanych niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania aminokarboksylowe (**15a-e**).

Produkt	n^a	Wzór cząsteczki	m/z obliczone [Da]	m/z zaobserwowane [Da]
15a	-	$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$	368,1246	368,1241
15b	1	$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$	292,0934	292,0930
15c	2	$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$	306,1090	306,1089
15d	3	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$	320,1246	320,1233
15e	4	$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$	334,1403	334,1401

^a Liczba grup $-\text{CH}_2$

PODSUMOWANIE

1,3,4-Oksadiazole od wielu lat cieszą się dużym zainteresowaniem ze strony medycyny, rolnictwa i przemysłu. Wiele ośrodków naukowych prowadzi badania nad otrzymywaniem nowych związków opartych o ugrupowania 1,3,4-oksadiazolowe, poszukując jednocześnie nowych gałęzi przemysłu, rolnictwa i medycyny, gdzie związki te mogą znaleźć zastosowanie. Pierwsze wzmianki na temat 1,3,4-oksadiazolu pojawiły się w literaturze naukowej już w roku 1965 roku, kiedy opublikowana została praca poświęcona syntezie niepodstawionej cząsteczki 1,3,4-oksadiazolu. Rozwój badań nad tytułowymi związkami zawdzięczany jest przede wszystkim aktywności biologicznej wynikającej z natury pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. Związki tego typu wykazują między innymi działanie przeciwwgrzybicze, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwnowotworowe, przeciwzapalne, obniżające ciśnienie krwi, czy przeciwbólowe. Fakt ten wykorzystywany jest przede wszystkim w medycynie i farmacji, gdzie wiele preparatów na bazie 1,3,4-oksadiazolu, takich jak: *Raltegrawir*, *Tiodazosyna*, *Zibotentan*, *Fenadiazol* czy *Nesapidil* zostało dopuszczonych do leczenia. Dodatkowo ze względu na właściwości chwastobójcze oraz owadobójcze znalazły one zastosowanie w rolnictwie jako skuteczne środki ochrony roślin. Obecność sprzężonego układu π -elektronowego w rozbudowanych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu sprawia, iż są one z chęcią wykorzystywane do produkcji diod elektroluminescencyjnych OLED oraz scyntylatorów optycznych. Ponadto związki zawierające w swej strukturze 1,3,4-oksadiazol stosowane są też w przemyśle metalurgicznym jako inhibitory korozji.

Jednym z najważniejszych wyzwań współczesnego rolnictwa są poszukiwania nowych i efektywnych preparatów nawozowych, obfitych w łatwo przyswajalne mikroelementy, które są niezbędne do prawidłowego wzrostu i funkcjonowania roślin oraz stabilnych chemicznie. Do grupy tych związków zaliczyć można chelaty nawozowe, stanowiące połączenia koordynacyjne o strukturze kleszczowej między organicznymi hydrofilowymi ligandami i kationami metali, takich jak żelazo Fe(III), mangan Mn(II), cynk Zn(II), miedź Cu(II), magnez Mg(II) czy molibden Mo(II). Obecnie stosowane do produkcji chelatów mikroelementowych ligandy organiczne oparte są o ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe, które wykazują zdolność do wiązania się z jonami metali poprzez atom azotu oraz atom tlenu. Niezbędne do tworzenia wiązań koordynacyjnych atomy azotu obecne są również w związkach heterocyklicznych, takich jak 1,3,4-oksadiazol. Do ligandów organicznych, które zostały dopuszczone do stosowania w nawozach zaliczyć można między innymi kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA) i jego pochodne, kwas *N,N'*-di(2-hydroksybenzylo)etylenodiamino-*N,N'*-dioctowy (HBED) oraz kwas iminodibursztynowy

(IDHA). Nową alternatywą dla stosowanych od lat czynników kompleksujących, wykorzystywanych przy produkcji chelatów mikroelementowych mogą stać się pięcioczłonowe układy heterocykliczne posiadające atomy azotu, takie jak pochodne 1,3,4-oksadiazolu zaopatrzone ponadto w ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe. Dodatkowym atutem nowych ligandów na bazie pierścienia 1,3,4-oksadiazolu może też być ich aktywność biologiczna w postaci działania bakteriobójczego, grzybobójczego, bądź chwastobójczego.

Celem badań realizowanych w ramach pracy doktorskiej było opracowanie efektywnej metody wytwarzania nieznanych dotąd symetrycznie i niesymetrycznie podstawionych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, zawierających w swej strukturze funkcje bis(karboksymetylo)aminowe. Przedstawiona w pracy kilkietapowa ścieżka syntezy pozwala na otrzymywanie rozbudowanych struktur organicznych opartych o heterocykliczny pierścień 1,3,4-oksadiazolu wychodząc z handlowo dostępnych surowców. Badania podzielono na dwie części, skupiając się w pierwszej kolejności na otrzymaniu symetrycznych alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu, w drugiej zaś na pochodnych niesymetrycznych zawierających pierścień benzenowy bezpośrednio przyłączony do pierścienia 1,3,4-oksadiazolu.

Pierwszy fragment badań dotyczył syntezy symetrycznych alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. Związkami pośrednimi były tutaj pochodne *N,N'*-diacylohydrazyny, które otrzymano z wysokimi wydajnościami (65-79%) z odpowiednich chlorków alifatycznych kwasów karboksylowych, podstawionych w terminalnych pozycjach atomem bromu i wodzianu hydrazyny. Reakcje prowadzono w obniżonej temperaturze stosując węglan sodu jako zasadę w celu wiązania wydzielającego się chlorowodoru. Drugi etap polegający na przeprowadzeniu reakcji cyklodehydratacji otrzymanych diacylohydrazyn przeprowadzono z udziałem POCl₃, który obok funkcji koreagenta służył jednocześnie jako rozpuszczalnik. Mieszaniny ogrzewano w temperaturze wrzenia trichlorku fosforu przez 6 – 24 godzin. Otrzymano w ten sposób serię symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu z wydajnościami 40-76%. Największe problemy przy prowadzeniu cyklizacji pojawiły się podczas syntezy 2,5-bis(2-bromoetylo)-1,3,4-oksadiazolu. W tym przypadku zaistniała konieczność ogrzewania mieszaniny reakcyjnej przez dłuższy czas sięgający 24 godzin, a utworzony produkt został z wydajnością 40%.

Kolejnym etapem w zaplanowanej sekwencji przemian była substytucja atomów bromu we fragmentach alkilowych zlokalizowanych w pozycjach 2 i 5 badanych pochodnych. Próba bezpośredniego zastosowania kwasu iminodioctowego i tym samym bezpośredniego otrzymania docelowych produktów końcowych okazała się nieskuteczna. W związku z powyższym przeanalizowano i zmodyfikowano opracowaną pierwotnie ścieżkę syntetyczną tak, aby możliwe było skuteczne wprowadzenie grup bis(karboksymetylo)aminowych. Pozytywne efekty otrzymano przy wykorzystaniu bardziej reaktywnych pochodnych kwasowych – estrów kwasu iminodioctowego, które utworzono w wyniku przeprowadzenia klasycznej reakcji estryfikacji Fischera z udziałem katalitycznych ilości kwasu siarkowego(VI). Pierwsze próby prowadzono z udziałem pochodnej dietylowej, która pozwoliła zweryfikować reaktywność tej grupy związków w reakcji substytucji nukleofilowej z symetrycznymi alkilowymi pochodnymi 1,3,4-oksadiazolu zawierającymi w terminalnym położeniu łańcucha atomy bromu. Reaktywność ta okazała się na tyle duża, że podstawienie iminodioctanu dietylu zachodziło już w temperaturze pokojowej. Dalsze badania nad reakcją substytucji estru kwasu iminodioctowego dowiodły, że podniesienie temperatury do 60 °C korzystnie wpływa na poprawę wydajności otrzymywania estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu. Następnym etapem w zmodyfikowanej ścieżce syntetycznej była hydroliza estrów, która miała doprowadzić do odtworzenia grup karboksylowych. Próby przeprowadzenia reakcji hydrolizy na pochodnej 1,3,4-oksadiazolu zawierającej grupy etylowe okazały się nieskuteczne. Zbyt intensywne ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej powodowało najprawdopodobniej hydrolizę pierścienia 1,3,4-oksadiazolu, prowadząc tym samym do jego otwarcia. Z tego powodu zdecydowano się na prowadzenie badań z wykorzystaniem innego estru – iminodioctanu diizopropylu, który otrzymano analogiczną metodą jak pochodną etylową. Wydajności otrzymywania etylowej i izopropylowej pochodnej kwasu iminodioctowego wyniosły odpowiednio 37 i 52%. Obecność grupy izopropylowej we fragmencie estrowym sprawiła, iż reakcja hydrolizy zachodziła w mniej drastycznych warunkach i krótszym czasie. Co najważniejsze, nie dochodziło w tym przypadku do rozszczepienia pierścienia 1,3,4-oksadiazolu. Konieczność odtworzenia czterech grup karboksylowych oraz niestabilność alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu na temperaturę i silnie zasadowe warunki reakcji pozwoliły na otrzymanie jedynie dwóch pochodnych zawierających wszystkie cztery grupy karboksylowe. Były to pochodne 1,3,4-oksadiazolu z łącznikiem metylenowym i trimetylenowym, które otrzymano z wydajnościami odpowiednio 54% i 68%. Krótsze ogrzewanie w niższych temperaturach oraz przy mniejszym dodatku zasady powodowało niepełną hydrolizę połączeń estrowych i odtworzenie jedynie jednej lub dwóch grup

karboksylowych. Struktury wszystkich produktów pośrednich i końcowych potwierdzono w oparciu o spektroskopię NMR (^1H - i ^{13}C -) oraz wysokorozdzielczą spektrometrię mas (HRMS).

Drugi fragment pracy poświęcono badaniom nad syntezą niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających pierścień benzenowy bezpośrednio przyłączony do cząsteczki oksadiazolu oraz łańcuch alkilowy, zaopatrzonego w ugrupowanie bis(karboksymetylo)aminowe, zdolne do kompleksowania jonów metali. Pierwszy etap syntezy polegał na otrzymaniu niesymetrycznych pochodnych N,N' -diacylohydrazyny wychodzących z handlowo dostępnych chlorków alifatycznych kwasów karboksylowych podstawionych w terminalnych pozycjach atomem bromu, kwasu p -(bromometylo)benzoesowego oraz benzohydrazidu, który otrzymano w reakcji benzoesanu metylu z wodzianem hydrazyny. W celu otrzymania innego prekursora: N' -benzoilo-4-(bromometylo)benzohydrazidu, przeprowadzono reakcję substytucji kwasu 4-(bromometylo)benzoesowego przy udziale SOCl_2 . Otrzymywanie niesymetrycznych N,N' -diacylohydrazyn przebiegało w układzie dwufazowym woda/eter dietylowy w temperaturze pokojowej z wykorzystaniem węgla sodu, który neutralizował wydzielający się chlorowódz. Wszystkie diacylohydrazyny otrzymano z zadawalającymi wydajnościami 46-78%. W kolejnym etapie przeprowadzono cyklodehydratację za pomocą POCl_3 , który pełnił także rolę rozpuszczalnika. Reakcje otrzymywania niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu prowadzone były za pomocą konwencjonalnego w temperaturze $70\text{ }^\circ\text{C}$ przez kilka godzin. Postęp reakcji śledzono za pomocą chromatografii TLC. Otrzymano w ten sposób serię pochodnych 2-fenyl-1,3,4-oksadiazolu z wydajnościami 32-90%. Największe trudności zaobserwowano w przypadku 2-(2-bromoetylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu, który nie powstawał przy stosowaniu POCl_3 jako reagenta cyklizującego. W tym przypadku pożądany produkt otrzymano stosując inny związek fosforu zdolny do cyklodehydratacji – P_2O_5 zawieszony w toluenie. Proces cyklizacji do niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu prowadzono także przy pomocy promieniowania mikrofalowego. Wszystkie pochodne N,N' -diacylohydrazyny poddano reakcji cyklizacji przy użyciu reaktora mikrofalowego CEM Discovery. Wpływ promieniowania mikrofalowego na czas trwania reakcji był znaczny i pozwolił skrócić czas ogrzewania; w konsekwencji docelowe produkty obecne były w mieszaninie reakcyjnej po upływie 1–2,5 godzin. Z kolei wpływ na wydajność okazał się mniej znaczący: wszystkie pochodne 1,3,4-oksadiazolu otrzymano z wydajnościami podobnymi do tych, co w tradycyjnej metodzie (38-

93%). Najlepsze rezultaty osiągnięto dla 2-((4-bromometylo)fenylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazolu uzyskując 93% wydajności.

W kolejnym etapie badań poświęconych otrzymywaniu niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu skupiono się na przeprowadzeniu reakcji substytucji nukleofilowej z udziałem pochodnych: 2-(4-(bromometylo)fenylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazolu i serii pochodnych 2-(bromoalkilo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazolu przy pomocy iminodiocjanu diizopropylu. Jako zasadę wykorzystano w tym celu bezwodny węglan sodu, który zawieszony był w acetonitrylu. Reakcje otrzymywania estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu wymagały kilkugodzinnego ogrzewania do temperatury 80 °C. Postęp reakcji śledzono za pomocą chromatografii TLC. Reakcje otrzymywania niesymetrycznych, estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu przeprowadzono także z użyciem promieniowania mikrofalowego. Wpływ oddziaływania mikrofal w tym przypadku okazał się mało istotny. Prowadzenie reakcji substytucji imidiocjanu diizopropylu z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego nie powodowało skrócenia czasu trwania reakcji, które w dalszym ciągu wynosił około 8-12 godzin. Wpływ na wydajność otrzymywania estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu okazał się także mało istotny. Produkty końcowe – odpowiednie pochodne estrowe – otrzymano z wysokimi wydajnościami (66 – 93%).

Ostatnim etapem w syntezie niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowanie aminoalkilokarboksyłowe była reakcja hydrolizy otrzymanych wcześniej pochodnych estrowych. Wszystkie reakcje przeprowadzono z udziałem NaOH w stosunku molowym względem substratu 10:1 w mieszaninie wody i etanolu (1:4 v/v) i podwyższonej temperaturze 50 °C. Czas trwania reakcji określono za pomocą spektrometrii mas, dzięki której możliwe było śledzenie przebiegu hydrolizy. Niesymetryczne pochodne 1,3,4-oksadiazolu zawierające pierścień benzenowy okazały się stabilniejsze i łatwiejsze w obróbce od symetrycznych alkilowych pochodnych, w wyniku czego otrzymano wszystkie w pełni zhydrolizowane produkty końcowe: 2,5-difenylo-1,3,4-oksadiazole zaopatrzone w grupę bis(karboksymetylo)aminową oraz serię 5-alkilo-2-fenylo-1,3,4-oksadiazoli zaopatrzonych we fragmencie alkilowym w grupę bis(karboksymetylo)aminową. Wydajności otrzymywania pożądaných produktów były na zadawalającym poziomie i wyniosły 41-51%. Struktury wszystkich otrzymanych produktów pośrednich i końcowych potwierdzono w oparciu o zastosowanie metod spektroskopowych (¹H-, ¹³C-NMR; HRMS).

Przeprowadzone w ramach niniejszej pracy badania poświęcone otrzymywaniu nowych, nieznanych dotąd w literaturze symetrycznych i niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe pozwoliły opracować efektywną metodę syntezy ugrupowań tego typu. Związki te mogą w przyszłości zostać wykorzystane jako nowa grupa ligandów organicznych, zdolnych do wiązania jonów metali i tworzenia tym samym chelatów mikroelementowych do zastosowań w nowoczesnym rolnictwie. Efektem prac związanych z tematyką pracy doktorskiej są cztery publikacje naukowe, z czego trzy z nich ukazały się w wysoko punktowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym oraz jedno zgłoszenie patentowe. Część dotycząca otrzymywania symetrycznych alkilowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zrealizowano dzięki finansowaniu w ramach grantu 04/050/SDU/10-22-02: „Badania nad syntezą i właściwościami nowych heterocyklicznych, biodegradowalnych chelatów mikroelementowych do zastosowań w nowoczesnym rolnictwie” przyznanego przez Politechnikę Śląską. Wszystkie uzyskane wyniki badań zaprezentowano na konferencjach naukowych krajowych i międzynarodowych w postaci komunikatów ustnych i posterów.

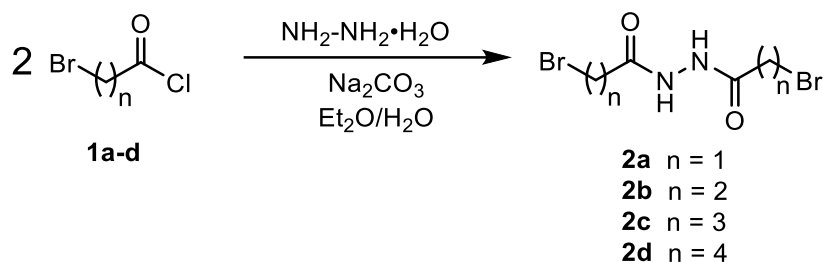
CZEŚĆ EKSPERYMENTALNA

1. Informacje ogólne

- Widma ^1H - i ^{13}C -NMR rejestrowano na aparacie Agilent 400-NMR przy częstotliwości 400 MHz i 100 MHz dla ^{13}C -NMR w temperaturze 25 °C i wykorzystaniu rozpuszczalników deuterowanych oraz wzorca wewnętrznego w postaci TMS.
- Widma HRMS rejestrowano na aparacie Waters ACQUITY UPLC/Xevo G2Qt.
- Pomiary temperatur topnienia rejestrowano w szklanych kapilarach na aparacie Stuart SMP3.
- Reakcje z udziałem promieniowania mikrofalowego prowadzono w reaktorze mikrofalowym CEM Discover z przystawką do pracy pod ciśnieniem atmosferycznym pod chłodnicą zwrotną.
- Chromatografię cienkowarstwową TLC wykonano na płytkach aluminiowych pokrytych żelazem krzemionkowym 60 F₂₅₄ (Merck), wykorzystując octan etylu oraz mieszaniny metanol:octan etylu (5:1 v/v), chloroform:octan etylu (5:1 v/v), octan etylu:heksan (2:1 v/v) jako eluenty.

2. Synteza symetrycznych pochodnych 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu zaopatrzonych w grupy bis(karboksymetylo)aminowe

2.1. Synteza symetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny (**2a-d**)



Do kolby trójszyjnej o pojemności 250 ml wprowadzono wodzian hydrazyny (4,6 ml, 0,06 mol) oraz 50 ml eteru dietylowego. Kolbę zaopatrzono w termometr, chłodnicę zwrotną i wkraplacz. Mieszaninę schłodzono do temperatury 0 °C za pomocą łaźni lodowej. Odpowiednią ilość chlorku kwasowego (**1a-d**; 0,06 mol) rozpuszczono w eterze dietylowym (20 ml) i wkroplono do mieszaniny, uważając by temperatura nie przekroczyła 35 °C. Następnie po 30 minutach od zakończenia wkraplania dodano węglanu sodu (6,36 g; 0,06 mol) rozpuszczony w 40 ml wody dejonizowanej i usunięto łaźnię lodową. Po ustaniu wydzielania się dwutlenku węgla wkroplono odpowiedni chlorek kwasowy (**1a-d**; 0,06 mol) rozpuszczony w 10 ml eteru dietylowego. Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Powstały osad przesączono pod próżnią i suszono na powietrzu. Wysuszone produkty (**2a-d**) rekrytalizowano z metanolu lub etanolu.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	T.t.ozn. [°C]	T.t.lit. [°C]
2-Bromo- <i>N'</i> -(2-bromoacetylo)acetohydrazyd (2a)	65	Biały/ciało stałe	174-176	205 [139]
3-Bromo- <i>N'</i> -(3-bromopropanoilo)propanohydrazyd (2b)	73	Biały/ciało stałe	182-183	-
4-Bromo- <i>N'</i> -4(-bromobutanoilo)butanohydrazyd (2c)	76	Biały/ciało stałe	159-160	149-150 [140]
5-Bromo- <i>N'</i> -(5-bromopentanoilo)pentanohydrazyd (2d)	79	Biały/ciało stałe	149-151	-

2-Bromo-*N'*-(2-bromoacetylo)acetohydrazyd (**2a**)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (10,69 g, 65%); temp. top. 174-176 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3,93 (s, 4H), 10,59 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 26,9; 164,4.

3-Bromo-*N'*-(3-bromopropanoilo)propanohydrazyd (**2b**)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (13,23 g, 73%); temp. top. 182-183 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,65 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 10,09 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 28,7; 36,3; 167,7.

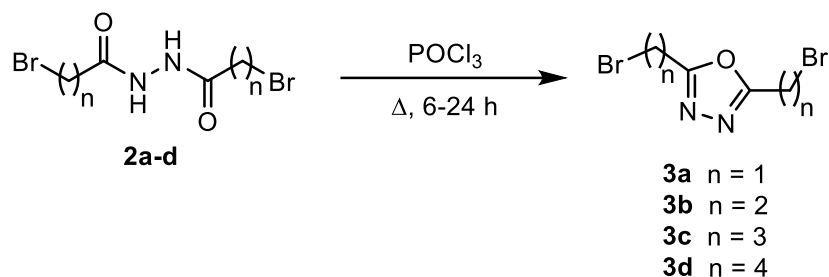
4-Bromo-*N'*-4(-bromobutanoilo)butanohydrazyd (**2c**)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (15,05 g, 76%); temp. top. 159-160 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,03 (tt, *J* = 6,8 Hz, *J* = 7,2 Hz, 4H), 2,28 (t, *J* = 7,2 Hz, 4H), 3,55 (t, *J* = 6,8 Hz, 4H), 9,75 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 28,3; 31,5; 34,2; 170,1.

5-Bromo-*N'*-(5-bromopentanoilo)pentanohydrazyd (**2d**)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (16,97 g, 79%); temp. top. 149-151 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,61 (m, 4H), 1,84 (m, 4H), 2,14 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,54 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 9,68 (s, 2H, NH); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): 23,6; 31,5; 32,1; 34,7; 170,7.

2.2. Synteza symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (3a-d)



Do kolby o pojemności 100 ml wprowadzono odpowiednią *N,N'*-diacylohydrazynę (**2a-d**, 0,007 mol) oraz dodano trichlorek fosforu (22,4 ml, 0,24 mol), po czym kolbę zaopatrzone w chłodnicę zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do temperatury wrzenia przez 6–24 godzin. Postęp reakcji monitorowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej TLC, stosując metanol:chloroform (4:1 v/v) jako fazę ruchomą. Nadmiar trichlorku fosforu odparowano za pomocą wyparki obrotowej, a pozostałość w kolbie rozpuszczono w eterze dietylowym (40 ml) i wylano do wody (100 ml). Następnie mieszaninę zubożono węglanem sodu i ekstrahowano eterem dietylowym (40 ml). Fazę organiczną wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu po czym przesączono i odparowano do sucha na wyparce obrotowej. Surowe produkty (**3a-d**) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną oraz metanol:octan etylu w stosunku objętościowym 5:1 jako fazę ruchomą.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	Czas reakcji [h]
2,5-Bis(bromometylo)-1,3,4-oksadiazol (3a)	51	żółty/olej	8
2,5-Bis(2-bromoetylo)-1,3,4-oksadiazol (3b)	40	żółty/olej	24
2,5-Bis-(3-bromopropylo)-1,3,4-oksadiazol (3c)	44	żółty/olej	6
2,5-Bis(4-bromobutylo)-1,3,4-oksadiazol (3d)	76	żółty/olej	8

2,5-Bis(bromometylo)-1,3,4-oksadiazol (3a)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (0,91 g, 51%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,53 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 16,1; 163,8. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{OBr}_2 + \text{H}^+$: 256,8748; znalezione 256, 8756.

2,5-Bis(2-bromoetylo)-1,3,4-oksadiazol (3b)

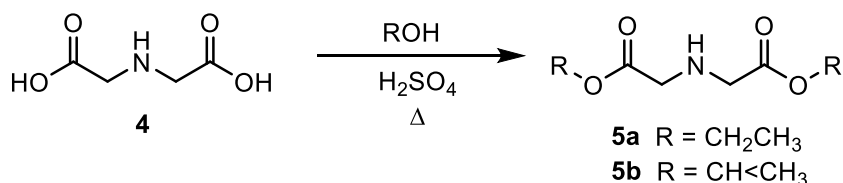
Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1,99 g, 40%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 3,35 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,97 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 28,4; 40,6; 164,1. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2\text{OBr}_2 + \text{H}^+$: 284,9061; znalezione 284,9064.

2,5-Bis-(3-bromopropilo)-1,3,4-oksadiazol (3c)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (0,96 g, 44%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2,37 (m, 4H), 3,03 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,54 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 23,9; 28,9; 31,9; 165,8. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OBr}_2 + \text{H}^+$: 312,9374; znalezione 312,9386.

2,5-Bis(4-bromobutylo)-1,3,4-oksadiazol (3d)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1,81 g, 76%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 1,77 (m, 4H), 1,89 (m, 4H), 2,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 23,6; 24,4; 31,3; 34,4; 166,1. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OBr}_2 + \text{H}^+$: 340,9688; znalezione 340,9692.

2.3. Synteza estrowych pochodnych kwasu iminodiocowego (5a-b)

Do kolby o pojemności 250 ml dodano 120 ml etanolu (**a**) lub izopropanolu (**b**), kwasu iminodiocowego (**4**, 15,0 g, 0,11 mol) i 7,5 ml stężonego kwasu siarkowego(VI). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do temperatury wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 12 godzin. Nadmiar

alkoholu odparowano z wykorzystaniem wyparki obrotowej, a pozostałą mieszaninę ostrożnie zobojętniono za pomocą nasyconego roztworu wodorowęglanu sodu. Mieszaninę ekstrahowano octanem etylu (30 ml), wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano do sucha.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	Czas reakcji [h]
Iminodiocetan dietylu (5a)	37	jasnożółty/ciecz	12
Iminodiocetan diizopropylu (5b)	52	jasnożółty/ciecz	12

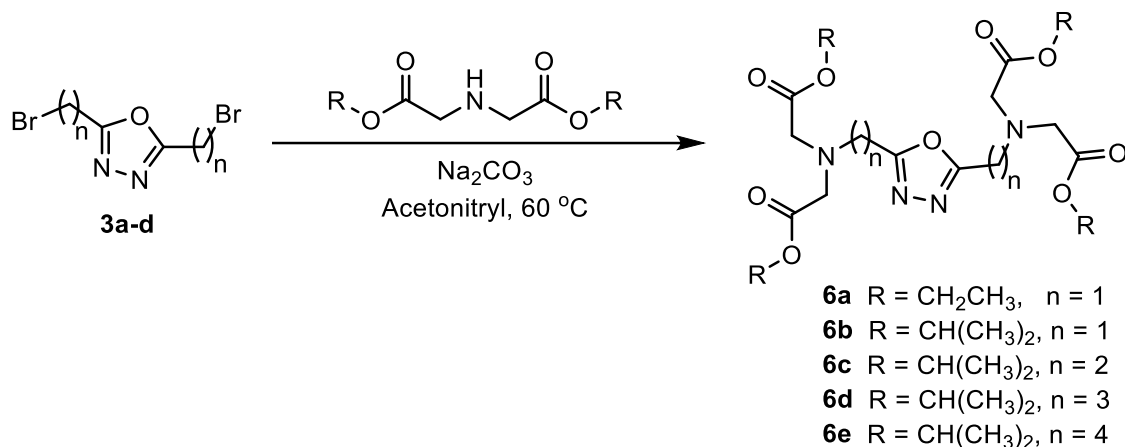
Iminodiocetan dietylu (5a)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (7,69 g, 37%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (t, $J = 8,0$ Hz, 6H), 3,46 (s, 4H), 4,19 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14,1; 50,1; 60,7; 171,6. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 190,1079; znalezione 190,1082

Iminodiocetan diizopropylu (5b)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (12,41 g, 52%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 12H), 3,44 (s, 4H), 5,07 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8; 50,3; 68,4; 171,1. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 218,1392; znalezione 218,1403.

2.4. Synteza estrowych symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (6a-e)



Do kolby o pojemności 100 ml wprowadzono 2,5-bis(bromoalkilo)-1,3,4-oksadiazol (**3a-d**, 0,004 mol), ester kwasu iminodioctowego (**5a-b**, 0,01 mol), węglan sodu (4,24 g, 0,04 mol) oraz acetonitryl (50 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do temperatury 60 °C przez 12 godzin. Następnie do mieszaniny dodano 20 ml wody dejonizowanej i ekstrahowano za pomocą octanu etylu (50 ml). Fazę organiczną wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano do sucha. Surowe produkty (**6a-e**) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej z wykorzystaniem żelu krzemionkowego jako fazy stacjonarnej oraz octanu etylu jako fazy ruchomej.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	Czas reakcji [h]
2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(metyleno))bis(azanotriylo))tetraoctan tetraetylu (6a)	91	żółty/ciecz	12
2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazol-2,5-diylo)bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (6b)	84	żółty/ciecz	12
2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(etano-2,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (6c)	71	żółty/ciecz	12
2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(propano-3,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (6d)	68	żółty/ciecz	12
2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(butano-4,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (6e)	73	żółty/ciecz	12

2,2',2'',2'''-(((1,3,4-Oksadiazolo-2,5-diylo)bis(metyleno))bis(azanotriylo))tetraoctan tetraetylu (6a)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1,72 g, 91%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 8,0$ Hz, 12H), 3,69 (s, 8H), 4,14 (q, $J = 8$ Hz, 8H), 4,24 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 14,1; 48,1; 54,5; 60,8; 164,3; 170,5. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}^+$: 473,2248; znalezione 473,2253.

2,2',2'',2'''-(((1,3,4-Oksadiazol-2,5-diylo)bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (6b)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1,77 g, 84%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (d, $J = 6,4$ Hz, 24H), 3,65 (s, 8H), 4,24 (s, 4H), 5,02 (sept, $J = 6,4$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8; 48,1; 54,8; 68,3; 164,4; 170,0. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}^+$: 529,2874; znalezione 529,2870.

2,2',2'',2'''-(((1,3,4-Oksadiazolo-2,5-diylo)bis(etano-2,1-diylo))bis(azanetriylo))-tetraoctan tetraizopropylu (6c)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1,58 g, 71%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,25 (d, $J = 4,4$ Hz, 24H), 3,34 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 3,43 (s, 8H), 3,90 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 5,07 (sept, $J = 4,4$ Hz, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8; 29,0; 39,4; 50,3; 68,4; 164,1; 171,2. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}^+$: 557,3185; znalezione 557,3185.

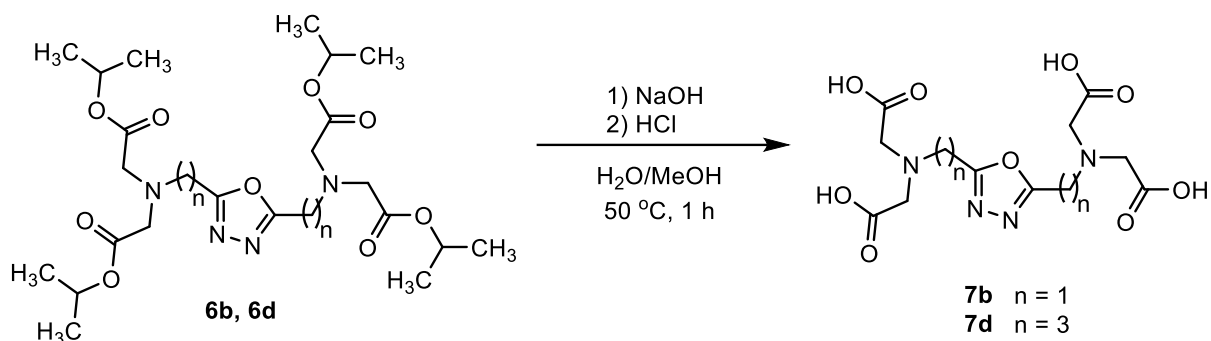
2,2',2'',2'''-(((1,3,4-Oksadiazolo-2,5-diylo)bis(propano-3,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (6d)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1,59 g, 68%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (d, $J = 4,4$ Hz, 24H), 1,94 (m, 4H), 2,84 (t, $J = 4,4$ Hz, 4H), 2,90 (t, $J = 4,8$ Hz, 4H), 3,50 (s, 8H), 5,03 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,9; 22,8; 24,7; 53,1; 55,2; 68,0; 166,7; 170,6. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{28}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}^+$: 585,3500; znalezione 585,3491.

2,2',2'',2'''-(((1,3,4-Oksadiazolo-2,5-diylo)bis(butano-4,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (**6e**)

Produkt otrzymano w postaci żółtego oleju (1,79 g, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 24H), 1,58 (m, 4H), 2,75 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 2,83 (t, $J = 8,0$ Hz, 4H), 3,43 (s, 8H), 5,07 (m, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8; 24,0; 25,1; 27,2; 50,4; 55,3; 68,4; 166,6; 171,2. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{30}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_9 + \text{H}^+$: 613,3812; znalezione 613,3810.

2.5. Synteza symetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania karboksylowe (**7b**, **7d**)



Do kolby o pojemności 100 ml dodano estrową pochodną 2,5-dialkilo-1,3,4-oksadiazolu (**6b**, **6d**, 0,18 mmol), metanol (24 ml) i wodę dejonizowaną (6 ml). Po dokładnym wymieszaniu mieszaniny dodano wodorotlenek sodu (0,1 g, 1,8 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do temperatury 50 °C przez godzinę. Postęp reakcji śledzono za pomocą spektrometrii HRMS. Po całkowitym przereagowaniu substratu mieszaninę reakcyjną zobojętniono za pomocą 1M roztworu kwasu solnego i odparowano do sucha. Surowe produkty (**7b**, **7d**) oczyszczono za pomocą rekrytalizacji z metanolu.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	Czas reakcji [h]
Kwas 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctowy (7b)	54	biały/ciało stałe	1
Kwas 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(propano-3,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctowy (7d)	68	biały/ ciało stałe	1

Kwas**2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctowy (**7b**)**

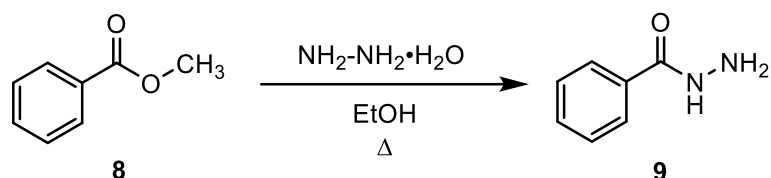
Produkt otrzymano w postaci białego proszku (0.04 g, 54%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) δ 3,38 (s, 8H), 4,04 (s, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 47,4; 57,5; 164,5; 173,9. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₂H₁₆N₄O₉ + H⁺ + Na: 384,0893; znalezione 384,0846.

Kwas**2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)bis(propano-3,1-diylo))bis(azanetriylo))-tetraoctowy (**7d**)**

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (0,05 g, 68%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,77 (m, 4H), 2,70 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,81 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 3,40 (s, 8H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 22,0; 24,1; 47,5; 54,7; 166,3; 172,4. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₆H₂₄N₄O₉ + H⁺: 417,1621; znalezione 417,1638.

3. Synteza niesymetrycznych pochodnych 5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania bis(karboksymetylo)aminowe

3.1. Synteza benzhydrazdu (9)

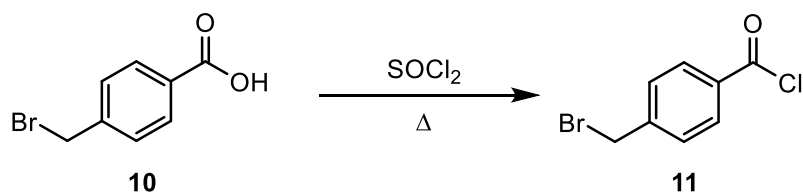


Do kolby o pojemności 250 ml wprowadzono benzoesan metylu (**8**, 15 ml, 0,11 mol), wodzian hydrazyny (12,0 ml, 0,24 mol) i 50 ml etanolu. Zawartość kolby ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez około 10 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zatężono na wyparce obrotowej, po czym dodano około 5 ml izopropanolu i utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 5 minut. Po ochłodzeniu dodano 15 ml heksanu i pozostawiono w zamrażalniku na noc. Wytrącony produkt (**9**) w postaci osadu przesączono pod próżnią, wysuszono na powietrzu i rekrytalizowano z metanolu.

Benzhydrazyd (9)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (14,62 g, 90%); temp. top. 114-116 °C. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 4,52 (s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,83 (m, 2H), 9,78 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 126,9; 128,3; 131,0; 133,3; 165,9. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+$: 137,0715; znalezione 137,0741.

3.2. Synteza chlorku 4-(bromometylo)benzoilu (11)

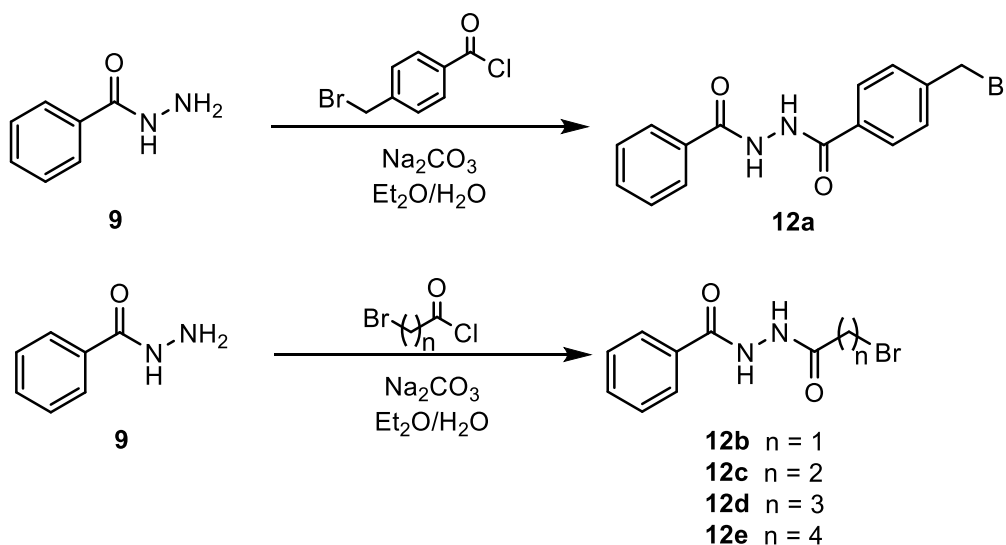


Do kolby o pojemności 100 ml dodano kwasu 4-(bromometylo)benzoesowego (**10**, 15,00 g, 0,07 mol) i chlorku tionylu (30 ml, 0,4 mol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do temperatury wrzenia przez 5 godzin. Następnie nadmiar chlorku tionylu odparowano za pomocą wyparki obrotowej, a pozostałość rozpuszczono w 60 ml suchego toluenu i ponownie odparowano do sucha uzyskując gęstą oleistą ciecz, która z czasem krystalizowała.

Chlorek 4-(bromometylo)benzoilu (**11**)

Produkt otrzymano w postaci gęstej oleistej cieczy (15,48 g, 95%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 4,50 (s, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 8,11 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 31,3; 129,5; 131,8; 133,0; 145,3; 167,8.

3.3. Synteza niesymetrycznych pochodnych *N,N'*-diacylohydrazyny (**12a-e**)



Do kolby trójszyjnej o pojemności 250 ml dodano benzhydrazyd (**9**, 3,0 g, 0,02 mol) oraz eter dietylowy (30 ml). Następnie w temperaturze pokojowej ostrożnie wkroplono chlorek kwasowy (0,02 mol), rozpuszczony wcześniej w eterze dietylowym (10 ml). Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej przez około 30 minut po czym dodano węglan sodu (2,12 g, 0,02 mol) rozpuszczony w 15 ml wody dejonizowanej. Zawartość kolby dalej mieszano przez kolejne 30 minut. Otrzymany biały osad przesączono pod próżnią, przemyto

eterem dietylowym (20 ml) i wysuszono na powietrzu. Surowe produkty (**12a-e**) oczyszczono za pomocą rekrystalizacji z metanolu lub etanolu.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	T.t.ozn. [°C]	T.t.lit. [°C]
<i>N'</i> -Benzoilo-4-(bromometylo)benzohydrazyd (12a)	78	biały/ciało stałe	220-222	198-200 [143]
<i>N'</i> -(2-Bromoacetylo)benzohydrazyd (12b)	46	biały/ciało stałe	152-154	-
<i>N'</i> -(3-Bromopropanoilo)benzohydrazyd (12c)	65	biały/ciało stałe	154-156	-
<i>N'</i> -(4-Bromobutanoilo)benzohydrazyd (12d)	69	biały/ciało stałe	115-117	-
<i>N'</i> -(5-bromopentanoilo)benzohydrazyd (12e)	71	biały/ciało stałe	133-134	-

***N'*-Benzoilo-4-(bromometylo)benzohydrazyd (12a)**

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (5,73 g, 78%); temp. top. 220 – 222 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 4,77 (s, 2H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,92 (m, 4H), 10,52 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 33,4; 127,4; 127,8; 128,5; 129,3; 131,8; 132,3; 141,8; 165,4; 165,8. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₅H₈BrN₂O₂ + H⁺: 333,0239; znalezione 333,0234.

***N'*-(2-Bromoacetylo)benzohydrazyd (12b)**

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (2,60 g, 46%); temp. top. 152-154 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 4,00 (s, 2H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,59 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 10,42 (s, 1H), 10,53 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 27,1; 127,4; 128,5; 131,9; 132,2; 165,3; 165,4. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₉H₉BrN₂O₂ + H⁺: 256,9926; znalezione 256,9920.

***N'*-(3-Bromopropanoilo)benzohydrazyd (12c)**

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (3,88 g, 65%); temp. top. 154-156 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,85 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,69 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 10,06 (s, 1H), 10,42 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 28,5; 36,6; 127,4; 128,4; 131,8; 132,3; 165,3; 168,5. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₀H₁₁BrN₂O₂ + H⁺: 271,0082; znalezione 271,0089.

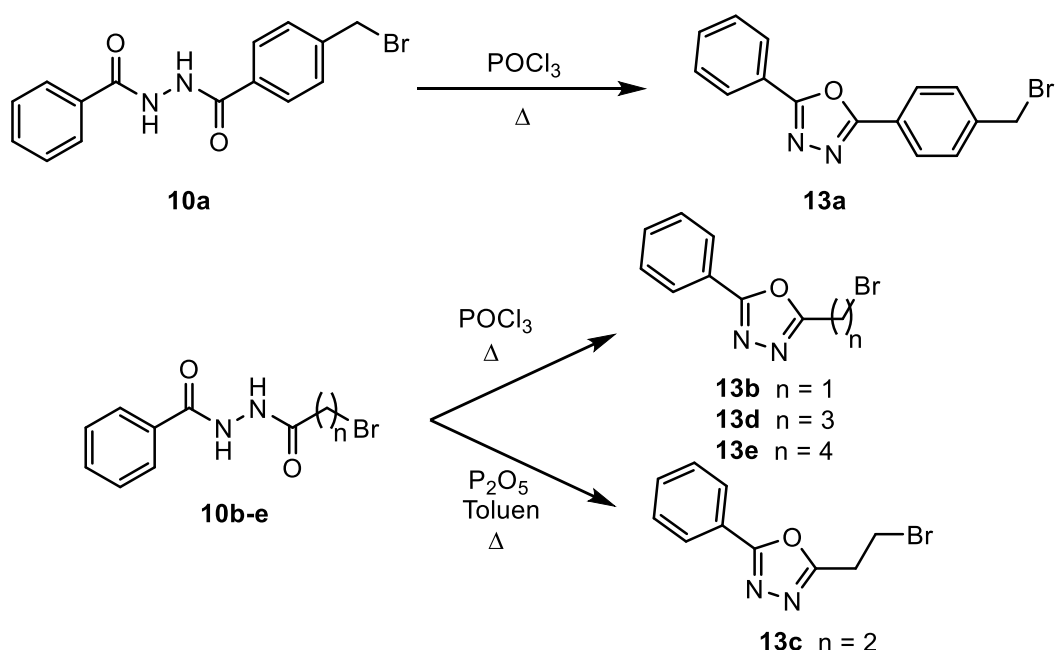
***N'*-(4-Bromobutanoilo)benzhydrazyd (12d)**

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (4,24 g, 69%); temp. top. 115-117 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,08 (q, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,36 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,30 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 28,3; 31,6; 34,2; 38,9; 127,4; 128,4; 131,8; 132,4; 165,5; 170,5. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₁H₁₃BrN₂O₂ + H⁺: 285,0239; znalezione 285,0238.

***N'*-(5-Bromopentanoilo)benzohydrazyd (12e)**

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (4,68 g, 71%); temp. top. 133-134 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,67 (m, 4H), 2,24 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,49 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 9,93 (s, 1H), 10,32 (s, 1H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 23,7; 31,6; 32,3; 34,8; 127,8; 128,7; 130,4; 132,8; 165,7; 171,2. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₂H₁₅BrN₂O₂ + H⁺: 299,0395; znalezione 299,0399.

3.4. Synteza niesymetrycznych pochodnych 5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu (13a-e)



Metoda z wykorzystaniem konwencjonalnego ogrzewania (Wariant A):

Do kolby o pojemności 100 ml wprowadzono *N,N'*-diacylohydrazynę (**12a**, **12b**, **12d**, **12e**, 0,008 mol) i trichlorek fosforylu (26,0 ml, 0,28 mol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano do temperatury 70 °C przez 1 – 8 godzin. Postęp reakcji śledzono za pomocą chromatografii TLC (octan etylu:heksan 2:1 v/v). Następnie nadmiar trichloru fosforylu odparowano na wyparce obrotowej. Nieodparowaną pozostałość rozpuszczono w 40 ml octanu etylu i wylano do wody dejonizowanej (100 ml). Powstałą mieszaninę zobojętniono za pomocą węgla sodu i ekstrahowano dwukrotnie eterem dietylowym (2 x 20 ml). Rozdzieloną fazę organiczną wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano do sucha na wyparce obrotowej. Surowe produkty (**13a**, **13b**, **13d**, **13e**) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej wykorzystując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną oraz mieszaninę octan etylu:heksan (2:1 v.v) jako fazę ruchomą.

Metoda z wykorzystaniem promieniowania mikrofalowego (Wariant B):

Do kolby o pojemności 100 ml dodano *N,N'*-diacylohydrazynę (**12a**, **12b**, **12d**, **12e**, 0,008 mol) i trichlorek fosforylu (26,0 ml, 0,28 mol). Następnie kolbę umieszczono w reaktorze mikrofalowym i podłączono chłodnicę zwrotną. W oprogramowaniu urządzenia wybrano metodę dynamiczną i ustawiono parametry mocy na 100 W oraz temperaturę na 70 °C. Postęp

reakcji obserwowano za pomocą chromatografii TLC wykorzystując octan etylu:heksan (2:1 v/v) jako fazę ruchomą. Po zaobserwowaniu całkowitego przereagowania substratu nadmiar trichlorku fosforu odparowano na wyparce obrotowej, a pozostałość rozpuszczono w 40 ml octanu etylu i wylano do 100 ml wody dejonizowanej. Mieszaninę ekstrahowano dwukrotnie za pomocą eteru dietylowego (2 x 20 ml), a uzyskaną fazę organiczną wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano za pomocą wyparki obrotowej do sucha. Surowe produkty (**13a**, **13b**, **13d**, **13e**) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej wykorzystując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną oraz mieszaninę octan etylu:heksan (2:1 v.v) jako fazę ruchomą.

Metoda otrzymywania pochodnej 2-(2-bromoetylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu (**13c**):

Do kolby o pojemności 250 ml dodano *N*'-(3-bromopropanoilo)benzohydrazd (**12c**, 0,008 mol), pentatlenek difosforu (5,68 g, 0,02 mol) i 100 ml bezwodnego toluenu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną do temperatury 70 °C, śledząc postęp reakcji za pomocą chromatografii TLC w układzie octan etylu:heksan (2:1 v/v). Po całkowitym przereagowaniu substratu rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej, a pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i przeniesiono do 50 ml wody dejonizowanej. Mieszaninę ekstrahowano dwukrotnie za pomocą eteru dietylowego (2 x 25 ml). Fazę organiczną wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano do sucha za pomocą wyparki obrotowej. Surowy produkt (**13c**) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej, wykorzystując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną i mieszaninę octan etylu:heksan (2:1 v/v) jako fazę ruchomą.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	Czas reakcji
			A/B [h]
2-((4-Bromometylo)fenylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (13a)	90	biały/ciało stałe	3/1
2-(Bromometylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (13b)	60	żółty/olej	8/2,5
2-(2-Bromoetylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (13c)	34	żółty/olej	4/2
2-(3-Bromopropylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (13d)	73	żółty/olej	6/1,5
2-(4-Bromobutylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (13e)	62	żółty/olej	6/1,5

A – metoda konwencjonalna

B – ogrzewanie mikrofalowe (100 W, 70°C)

2-((4-Bromometylo)fenylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (**13a**)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (2,52 g, 90%); temp. top. 173-175 °C. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 4,76 (s, 2H), 7,53 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,95 (m, 5H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 33,1; 126,2; 127,1; 128,8; 128,9; 129,1; 129,4; 129,5; 144,3; 165,6. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₅H₁₁BrN₂O + H⁺: 315.0133; znalezione 315.0133.

2-(Bromometylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (**13b**)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,15 g, 60%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 5,14 (s, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 8,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 16,2; 123,0; 126,8; 128,6; 129,6; 163,0; 165,1. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₉H₇BrN₂O + H⁺: 238.9820; znalezione 238.9832.

2-(3-Bromopropylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (**13c**)

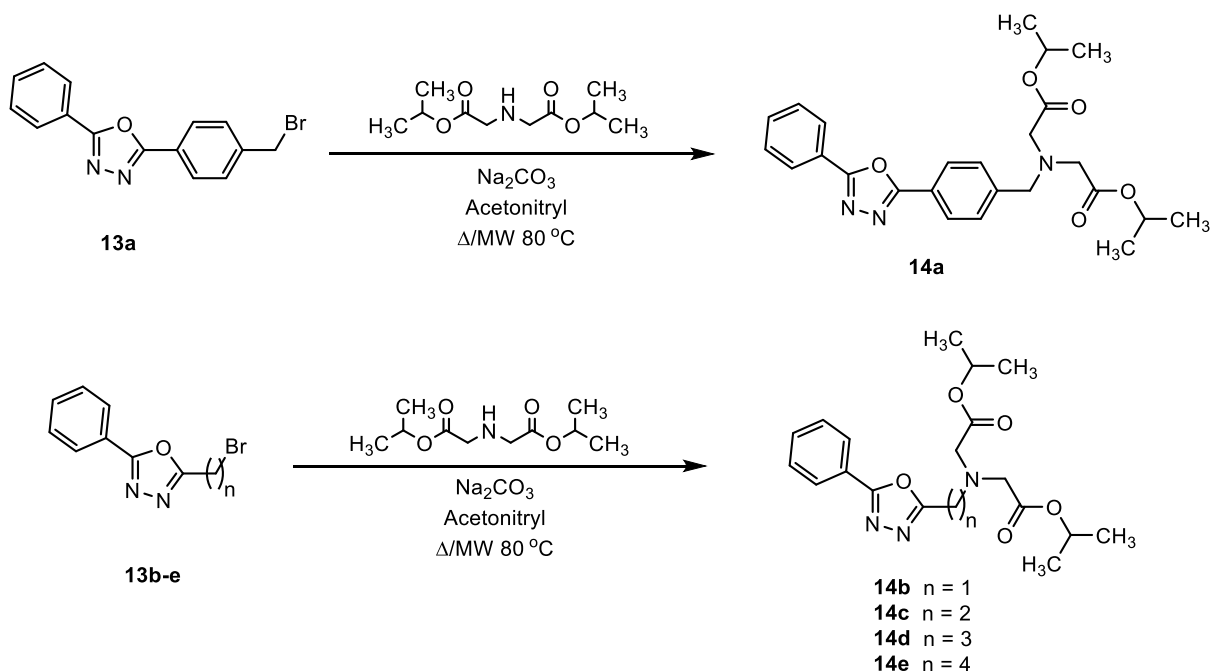
Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (0,69 g, 34%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,90 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (m, 3H), 8,01 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 28,5; 28,6; 117,5; 126,4; 129,4; 131,9; 164,1; 164,5. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₀H₉BrN₂O + H⁺: 252.9977; znalezione 252.9973.

2-(4-Bromobutylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (13d)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,55 g, 73%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 2,33 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,09 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (m, 3H), 8,00 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 23,5; 29,0; 33,6; 123,6; 126,5; 129,4; 131,9; 164,0; 165,8; HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O} + \text{H}^+$: 267.0133; znalezione 267.0120.

2-(5-Bromopentylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (13e)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,39 g, 62%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 1,22 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,60 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,99 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO): δ 23,8; 24,4; 31,4; 34,5; 123,6; 126,4; 129,4; 131,8; 163,9; 166,5. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O} + \text{H}^+$: 281.0290; znalezione 281.0284.

3.5. Synteza niesymetrycznych estrowych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu (14a-e)

Do kolby o pojemności 100 ml dodano 5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (**13a-e**, 0,004 mol), iminodiocetan diizopropylu (**5b**, 0,004 mol) oraz acetonitril (40 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 80°C przez około 12 godzin. Postęp reakcji śledzono za pomocą

chromatografii TLC stosując octan etylu jako fazę ruchomą. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano 20 ml wody dejonizowanej i ekstrahowano dwukrotnie octanem etylu (2 x 25 ml). Fazę organiczną wysuszono nad bezwodnym siarczanem magnezu, przesączono i odparowano do sucha. Surowe produkty (**14b-e**) oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej stosując żel krzemionkowy jako fazę stacjonarną oraz octan etylu jako fazę ruchomą.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	Czas reakcji [h]
2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzyl)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14a)	94	jasnożółty/ciecz	12
2,2'-(((5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14b)	76	jasnożółty/ciecz	12
2,2'-((2-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14c)	69	jasnożółty/ciecz	12
2,2'-((3-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14d)	68	jasnożółty/ciecz	12
2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14e)	80	jasnożółty/ciecz	12

2,2'-((4-(5-Fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzyl)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14a**)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,69 g, 94%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,27 (d, *J* = 8,0 Hz, 12H), 3,53 (s, 4H), 4,01 (s, 2H), 5,07 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21,9; 54,7; 57,4; 69,0; 123,0; 124,0; 126,9; 127,0; 129,0; 129,5; 131,6; 142,8; 164,4; 164,5; 170,6. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₂₅H₂₉N₃O₅ + H⁺: 452.2185; znalezione 452.2169.

2,2'-(((5-Fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14b**)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,15 g, 76%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,25 (d, *J* = 8,0 Hz, 12H), 3,69 (s, 4H), 4,31 (s, 2H), 5,06 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 8,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21,8; 48,1; 55,0; 68,4; 123,8; 127,0; 128,9; 131,7; 163,5; 165,4; 170,0. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₉H₂₅N₃O₅ + H⁺: 376.1873; znalezione 376.1850.

2,2'-((2-(5-Fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14c)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,07 g, 69%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 12H), 3,43 (s, 4H), 3,53 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,77 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,07 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 8,05 (m, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8; 26,1; 50,3; 60,3; 68,4; 126,8; 128,2; 129,0; 131,7; 163,9; 165,1; 171,1; HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$: 390.2029; znalezione 390.2021.

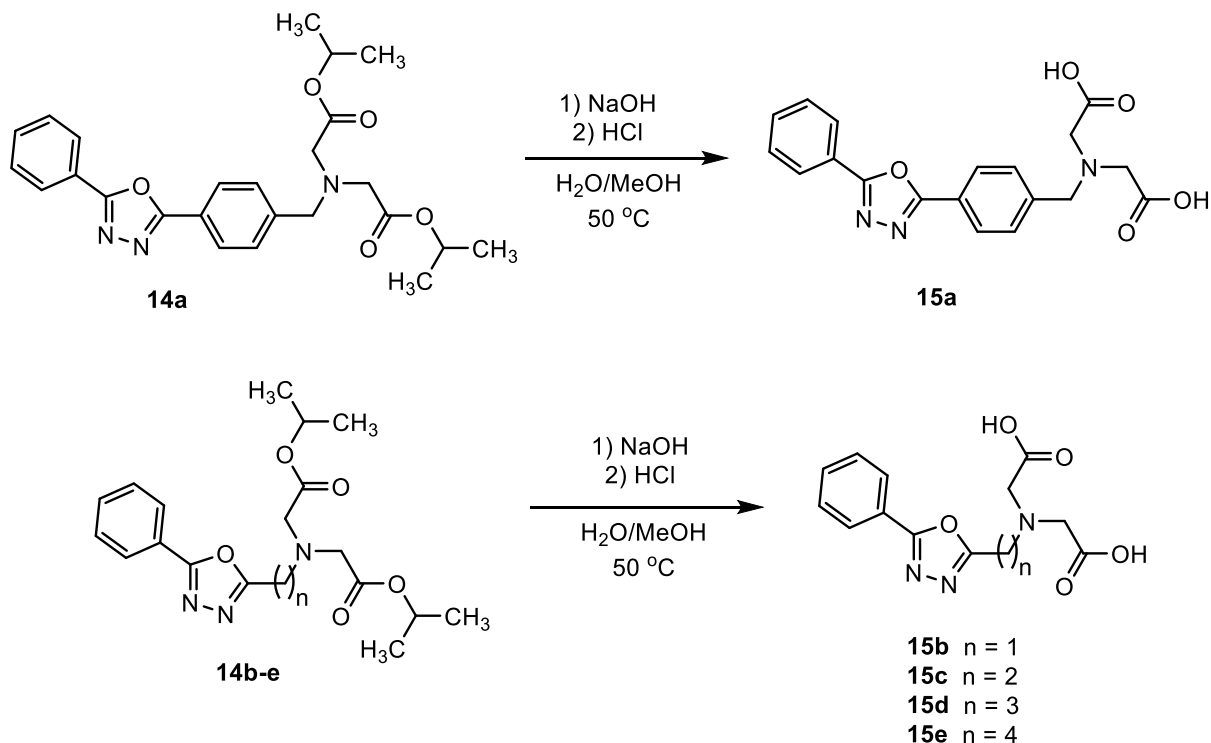
2,2'-((3-(5-Fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14d)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,10 g, 68%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,23 (d, $J = 4,0$ Hz, 12H), 2,36 (m, 2H), 2,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 5,00 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 8,04 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,8; 22,9; 24,8; 43,6; 55,3; 68,0; 124,0; 126,7; 128,9; 131,4; 164,6; 166,8; 170,8. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$: 404.2185; znalezione 404.2095.

2,2'-((4-(5-Fenylo-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (14e)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtej cieczy (1,66 g, 80%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,28 (d, $J = 8,0$ Hz, 12H), 1,94 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,99 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,52 (s, 4H), 3,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,08 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 21,7; 24,1; 25,2; 27,1; 53,5; 55,3; 68,1; 123,9; 126,8; 129,0; 131,6; 164,8; 166,7; 170,6. HRMS (ESI): m/z obliczone dla $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}^+$: 418.2342; znalezione 418.2339.

3.6. Synteza niesymetrycznych pochodnych 1,3,4-oksadiazolu zawierających ugrupowania karboksylowe (15a-e)



Do kolby o pojemności 100 ml dodano niesymetrycznej estrowej pochodnej 5-fenyl-1,3,4-oksadiazolu (**14a-e**, 0,26 mmol), 24 ml metanolu i 6 ml wody dejonizowanej. Po dokładnym wymieszaniu dodano wodorotlenku sodu (0,1 g, 2,6 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 50 °C przez 30 minut. Postęp reakcji śledzono za pomocą spektrometrii mas HRMS. Po całkowitym przereagowaniu substratu mieszaninę zobojętniono za pomocą 1M HCl i odparowano do sucha na wyparce obrotowej. Surowe produkty (**15a-e**) oczyszczono za pomocą rekrytalizacji z metanolu.

Produkt	Wydajność [%]	Kolor/Postać	Czas reakcji [h]
Kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzylo)azanodiylo)-dioctowy (15a)	51	biały/ciało stałe	0,5
Kwas 2,2'-(((5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)-dioctowy (15b)	47	biały/ciało stałe	0,5
Kwas 2,2'-((2-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)-dioctowy (15c)	42	biały/ciało stałe	0,5
Kwas 2,2'-((3-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)-dioctowy (15d)	44	jasnożółty/ciało stałe	0,5
Kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butylo)azanodiylo)-dioctowy (15e)	41	jasnożółty/ciało stałe	0,5

Kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzylo)azanodiylo)dioctowy (**15a**)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (0,05 g, 51%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3,90 (s, 4H), 4,34 (s, 2H), 7,67 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 8,17 (m, 4H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 53,7; 57,6; 123,3; 123,4; 126,7; 126,8; 129,4; 131,4; 132,1; 144,7; 163,8; 164,1; 167,7. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₉H₁₇N₃O₅ + H⁺: 368.1246; znalezione 368.1241.

Kwas 2,2'-(((5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)dioctowy (**15b**)

Produkt otrzymano w postaci białego proszku (0,036 g, 47%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3,61 (s, 4H), 4,23 (s, 2H), 7,60 (t, *J* = 4,0 Hz, 3H), 7,96 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 47,5; 54,2; 123,5; 126,6; 129,5; 132,0; 163,8; 164,4; 171,9. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₃H₁₃N₃O₅ + H⁺: 292.0934; znalezione 292.0930.

Kwas 2,2'-((2-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)dioctowy (**15c**)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtego proszku (0,033 g, 42%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 3,53 (s, 4H), 3,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,78 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 25,8; 46,6; 58,0; 126,5; 127,9; 128,8; 132,0; 164,1; 165,2; 169,7. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₄H₁₅N₃O₅ + H⁺: 306.1090; znalezione 306.1089.

Kwas 2,2'-((3-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)diocowy (15d)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtego proszku (0,035 g, 44%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 2,11 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 4,09 (s, 4H), 7,43 (m, 3H), 7,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 20,8; 22,1; 54,3; 54,7; 123,6; 129,6; 129,6; 132,0; 164,1; 166,0; 168,2. HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₅H₁₇N₃O₅ + H⁺: 320.1246; znalezione 320.1233.

Kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butylo)azanodiylo)diocowy (15e)

Produkt otrzymano w postaci jasnożółtego proszku (0,036 g, 41%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ 1,93 (m, 4H), 2,99 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 3,48 (s, 4H), 3,71 (t, *J* = 4,0 Hz, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,92 (m, 2H); ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO): δ 23,2; 23,9; 31,2; 50,4; 54,7; 123,5; 126,4; 129,4; 131,8; 163,9; 165,5; 171,3; HRMS (ESI): *m/z* obliczone dla C₁₆H₁₉N₃O₅ + H⁺: 334.1403; znalezione 334.1401.

LITERATURA

-
- [1] M., Łuczynski, A., Kudelko, "Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles Used in Medicine and Agriculture," *Applied Sciences*, vol. 12, no. 8, 2022.
- [2] M., Łuczyński, A., Kudelko, "Chelaty mikroelementowe w rolnictwie," in *Interdyscyplinarne Badania Młodych Naukowców*, 2020, pp. 75–86.
- [3] K., Ajay, Kumar, P., Jayaropa, G., Vasanth Kumar, "Comprehensive review on the chemistry of 1,3,4-oxadiazoles and their applications," *Int J Chemtech Res*, vol. 4, no. 4, pp. 1782–1791, 2012.
- [4] G., Romeo, U., Chiacchio, "Oxadiazoles," *Modern Heterocyclic Chemistry*, pp. 1047–1252, 2011.
- [5] M., T., Nguyen, A., F., Hegarty, J., Elguero, "Can 1,2,3-Oxadiazole be Stable?," *Angewandte Chemie International Edition in English*, vol. 24, no. 8, pp. 713–715, 1985.
- [6] F., H., C., Stewart, "The chemistry of the sydnones," *Chem Rev*, vol. 64, no. 2, pp. 129–147, 1964.
- [7] K., Najmidin, A., Kerim, P., Abdirishit, H., Kalam, T., Tawar, "A comparative study of the aromaticity of pyrrole, furan, thiophene, and their aza-derivatives," *J Mol Model*, vol. 19, no. 9, pp. 3529–3535, Sep. 2013, doi: 10.1007/s00894-013-1877-x.
- [8] S., K., Pandey, D., Manogaran, S., Manogaran, H., F., Schaefer, "Quantification of Hydrogen Bond Strength Based on Interaction Coordinates: A New Approach," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 121, no. 32, pp. 6090–6103, 2017, doi: 10.1021/acs.jpca.7b04752.
- [9] S., Dey, D., Manogaran, S., Manogaran, H., F., Schaefer, "Quantification of Aromaticity of Heterocyclic Systems Using Interaction Coordinates," *Journal of Physical Chemistry A*, vol. 122, no. 34, pp. 6953–6960, 2018, doi: 10.1021/acs.jpca.8b05041.
- [10] C., W., Bird, "Heteroaromaticity, 5, a unified aromaticity index," *Tetrahedron*, vol. 48, no. 2, pp. 335–340, 1992, doi: 10.1016/S0040-4020(01)88145-X.
- [11] A., P., Piccionello, I., Pibiri, A., Pace, S., Buscemi, N., Vivona, "1,2,4-Oxadiazoles," *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, no. 2008, pp. 1–43, 2019.
- [12] A., Pace, S., Buscemi, A., P., Piccionello, I., Pibiri, "Recent Advances in the Chemistry of 1,2,4-Oxadiazoles," *Adv Heterocycl Chem*, vol. 116, pp. 85–136, 2015, doi: 10.1016/bs.aihch.2015.05.001.
- [13] A., P., Piccionello, A., Pace, S., Buscemi, "Rearrangements of 1,2,4-Oxadiazole: 'One Ring to Rule Them All,'" *Chem Heterocycl Compd (N Y)*, vol. 53, no. 9, pp. 936–947, 2017, doi: 10.1007/s10593-017-2154-1.

- [14] A., J., Boulton, A., R., Katritzky, A., M., Hamid, "Heterocyclic rearrangements. Part X. A generalised monocyclic rearrangement," *Journal of the Chemical Society C: Organic Chemistry*, pp. 2005–2007, 1967, doi: 10.1039/J39670002005.
- [15] M., Der Su, "Model Study of the Photochemical Rearrangement Pathways of 1,2,4-Oxadiazole," *ChemPhysChem*, vol. 15, no. 13, pp. 2712–2722, Sep. 2014, doi: 10.1002/cphc.201402069.
- [16] C., Allen, R., Ghebream, B., Doherty, B., Li, O., Acevedo, "Examining Ionic Liquid Effects on Mononuclear Rearrangement of Heterocycles Using QM/MM Simulations," *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 120, no. 41, pp. 10786–10796, Oct. 2016, doi: 10.1021/acs.jpcc.6b07205.
- [17] S., Li, P., Wan, J., Ai, R., Sheng, Y., Hu, Y., Hu, "Palladium-Catalyzed, Silver-Assisted Direct C–H Arylation of 3-Substituted 1,2,4-Oxadiazoles under Microwave Irradiation," *Adv Synth Catal*, vol. 359, no. 5, pp. 772–778, Mar. 2017, doi: 10.1002/adsc.201600913.
- [18] G., Fontana, A., Palumbo, Piccionello, "A new palladium(II)-catalyzed [3,3] aza-Claisen rearrangement of 3-allyloxy-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles," *Tetrahedron Lett*, vol. 52, no. 8, pp. 884–886, 2011, doi: 10.1016/j.tetlet.2010.12.058.
- [19] A., P., Piccionello, A., Pace, S., Buscemi, N., Vivona, "1,2,4-oxadiazole rearrangements involving an NNC side-chain sequence," *Org Lett*, vol. 11, no. 17, pp. 4018–4020, 2009, doi: 10.1021/ol901687n.
- [20] Q., Yu, G., Cheng, X., Ju, C., Lu, H., Yang, "An interesting ring cleavage of a 1,2,4-oxadiazole ring," *New Journal of Chemistry*, vol. 41, no. 12, pp. 4797–4801, 2017, doi: 10.1039/c7nj01119a.
- [21] M., V., Il'In, D., S., Bolotin, V., V., Suslonov, V., Y., Kukushkin, "Facile selective synthesis of 2-methyl-5-amino-1,2,4-oxadiazolium bromides as further targets for nucleophilic additions," *New Journal of Chemistry*, vol. 42, no. 12, pp. 9373–9376, 2018, doi: 10.1039/c8nj01682h.
- [22] R., Michael Paton, "1,2,5-Oxadiazoles," *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995*, pp. 229–265, 1996, doi: 10.1016/B978-008096518-5.00083-6.
- [23] R., A., Olofson, J., S., Michelman, "Furazan," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 30, no. 6, pp. 1854–1859, 1965, doi: 10.1021/jo01017a034.
- [24] W., R., Mitchell, R., M., Paton, "Thermal fragmentation of 1,2,5- and 1,2,4-oxadiazoles," *Arkivoc*, vol. 14, pp. 200–216, 2009.

- [25] A., B., Sheremetev, Y., Strelenko, Yana, S., Novikova, L., I., Wmel, Nitskii, Ndze, "1,2,5-Oxadiazoles Substituted at Ring Nitrogen. Part 1. Synthesis and Study of 2-Ethyl-1,2,5-oxadiazol-3(2H)-ones," *Tetrahedron*, vol. 49, no. 26, pp. 5905–5914, 1993.
- [26] C., Ainsworth, "Oxadiazole," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 87, no. 24, pp. 5800–5801, 1965.
- [27] K., D., Patel, S., M., Prajapati, S., N., Panchal, H., D., Patel, "Review of synthesis of 1,3,4-oxadiazole derivatives," *Synth Commun*, vol. 44, no. 13, pp. 1859–1875, 2014, doi: 10.1080/00397911.2013.879901.
- [28] S., Sharma, P., K., Sharma, N., Kumar, R., Dudhe, "A Review: Oxadiazole Their Chemistry and Pharmacological Potentials," *Der Pharma Chemica*, vol. 2, no. 4, pp. 253–263, 2010.
- [29] J., Suwinski, W., Szczepankiewicz, "1,3,4-Oxadiazoles," *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV*, pp. 397–466, 2008, doi: 10.1016/B978-0-12-818655-8.00019-6.
- [30] J., Hill, "1,3,4-Oxadiazoles," *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995*, vol. 4, pp. 267–287, 1996, doi: 10.1016/B978-008096518-5.00084-8.
- [31] A., Rauf, S., Sharma, S., Gangal, "One-pot synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles," *Chinese Chemical Letters*, vol. 19, no. 1, pp. 5–8, 2008, doi: 10.1016/j.ccllet.2007.11.026.
- [32] K., Yates, R., A., McClelland, "Mechanisms of Ester Hydrolysis in Aqueous Sulfuric Acids," *J Am Chem Soc*, vol. 89, no. 11, pp. 2686–2692, 1967.
- [33] K., M., Aitken, R., A., Aitken, "Improved synthesis and characterisation of 1,3,4-oxadiazole," *Arkivoc*, vol. 2012, no. 5, pp. 75–79, 212AD.
- [34] S., Redhu, R., Kharb, "Recent Updates on Chemistry and Pharmacological aspects of 1,3,4-oxadiazole scaffold," *International Journal of Pharmaceutical Innovations*, vol. 3, no. 1, pp. 93–110, 2013.
- [35] M., Chen, *et al.*, "Synthesis and biological activities of cyclanone O-(2-(3-aryl-4-amino-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetyl)oxime derivatives," *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, vol. 192, no. 12, pp. 1259–1263, Dec. 2017, doi: 10.1080/10426507.2017.1315419.
- [36] V., Padmavathi, G., Dinneswara, Reddy, S., Nagi, Reddy, K., Mahesh, "Synthesis and biological activity of 2-(bis((1,3,4-oxadiazolyl)/1,3,4-thiadiazolyl)methylthio)methylene)malononitriles," *Eur J Med Chem*, vol. 46, no. 4, pp. 1367–1373, Apr. 2011, doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.063.

- [37] H., C., Brown, M., T., Cheng, "Nucleophilic Attack on the 2,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,3,4-oxadiazoles. I. Synthesis of 3,5-Bis(perfluoroalkyl)-1,2,4-triazoles and 4-Methyl-1,2,4,4H-triazoles," *Journal of Organic*, vol. 27, no. 9, pp. 3240–3243, 1962.
- [38] C., J., Chen, *et al.*, "Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives," *Bioorg Med Chem*, vol. 15, no. 12, pp. 3981–3989, 2007, doi: 10.1016/j.bmc.2007.04.014.
- [39] B., K., Banik, *et al.*, "Green synthetic approach: An efficient eco-friendly tool for synthesis of biologically active oxadiazole derivatives," *Molecules*, vol. 26, no. 4, 2021, doi: 10.3390/molecules26041163.
- [40] K., Schwärzer, C., P., Tüllmann, S., Graßl, B., Górski, C., E., Brocklehurst, P., Knochel, "Functionalization of 1,3,4-Oxadiazoles and 1,2,4-Triazoles via Selective Zincation or Magnesiumation Using 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl Bases," *Org Lett*, vol. 22, no. 5, pp. 1899–1902, 2020, doi: 10.1021/acs.orglett.0c00238.
- [41] A., Saeed, "An expeditious, solvent-free synthesis of some 5-aryl-2-(2-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles," *Chem Heterocycl Compd (N Y)*, vol. 43, no. 8, pp. 1072–1075, 2007, doi: 10.1007/s10593-007-0167-x.
- [42] P., H., J., Carlsen and K. B. Jørgensen, "Synthesis of unsymmetrically substituted 4H-1,2,4-triazoles," 1994. doi: 10.1002/jhet.5570310419.
- [43] A., B., Theocharis and N. E. Alexandrou, "Synthesis and spectral data of 4,5-bis[5-aryl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-benzyl-1,2,3-triazoles," *J Heterocycl Chem*, vol. 27, no. 6, pp. 1685–1688, 1990.
- [44] W., R., Tully, C., R., Gardner, R., J., Gillespie, R., Westwood, "2-(Oxadiazolyl)- and 2-(Thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as Agonists and Inverse Agonists at Benzodiazepine Receptors," *J Med Chem*, vol. 34, no. 7, pp. 2060–2067, 1991, doi: 10.1021/jm00111a021.
- [45] C., T., Brain, J., M., Paul, Y., Loong, P., J., Oakley, "Novel procedure for the synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from 1,2-diacylhydrazines using polymer-supported Burgess reagent under microwave conditions," *Tetrahedron Lett*, vol. 40, no. 16, pp. 3275–3278, 1999.
- [46] F., W., Short, L., M., Long, "Synthesis of 5-aryl-2-oxazolepropionic acids and analogs. Antiinflammatory agents," *J Heterocycl Chem*, vol. 6, no. 5, pp. 707–712, 1969, doi: 10.1002/jhet.5570060518.

- [47] V., K., Tandon, R., B., Chhor, "An efficient one pot synthesis of 1,3,4-oxadiazoles," *Synth Commun*, vol. 31, no. 11, pp. 1727–1732, 2001, doi: 10.1081/SCC-100103993.
- [48] S., Liras, M., P., Allen, B., E., Segelstein, "A mild method for the preparation of 1,3,4-oxadiazoles: Triflic anhydride promoted cyclization of diacylhydrazines," *Synth Commun*, vol. 30, no. 3, pp. 437–443, 2000, doi: 10.1080/00397910008087340.
- [49] R., Mazurkiewicz, M., Grymel, "An efficient synthesis of 1,3,4-oxadiazoles from N,N'-diacylhydrazines using Ph₃P·Br₂, Ph₃P·CCl₄ or Ph₃P·CBr₄ adducts as condensing agents," *Pol J Chem*, vol. 71, no. 1, pp. 77–82, 1997.
- [50] S., Rostamizadeh, S., A., G., Housaini, "Microwave assisted syntheses of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles," *Tetrahedron Lett*, vol. 45, no. 47, pp. 8753–8756, 2004, doi: 10.1016/j.tetlet.2004.09.095.
- [51] K., Jasiak, A., Kudelko, "Oxidative cyclization of N-aryloxyhydrazones to 2-(2-arylethenyl)-1,3,4-oxadiazoles using DDQ as an efficient oxidant," *Tetrahedron Lett*, vol. 56, no. 43, pp. 5878–5881, 2015, doi: 10.1016/j.tetlet.2015.09.018.
- [52] M., Dabiri, P., Salehi, M., Baghbanzadeh, M., Bahramnejad, "A facile procedure for the one-pot synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles," *Tetrahedron Lett*, vol. 47, no. 39, pp. 6983–6986, 2006, doi: 10.1016/j.tetlet.2006.07.127.
- [53] E., Jedlovská, J., Lesko, "A simple one - pot procedure for the synthesis of 1,3,4 - oxadiazoles," *Synth Commun*, vol. 24, no. 13, pp. 1879–1885, 1994, doi: 10.1080/00397919408010196.
- [54] G., Prabhu, V., V., Sureshbabu, "Hypervalent iodine(V) mediated mild and convenient synthesis of substituted 2-amino-1,3,4-oxadiazoles," *Tetrahedron Lett*, vol. 53, no. 32, pp. 4232–4234, 2012, doi: 10.1016/j.tetlet.2012.05.154.
- [55] G., Majji, S., K., Rout, S., Guin, A., Gogoi, B., K., Patel, "Iodine-catalysed oxidative cyclisation of acylhydrazones to 2,5-substituted 1,3,4-oxadiazoles," *RSC Adv*, vol. 4, no. 11, pp. 5357–5362, 2014, doi: 10.1039/c3ra44897e.
- [56] R., M., Shaker, A., F., Mahmoud, F., F., Abdel-Latif, "Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles," *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem*, vol. 180, no. 2, pp. 397–406, 2005, doi: 10.1080/104265090509199.
- [57] Y., Xie, J., Liu, P., Yang, X., Shi, J., Li, "Synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles from isoselenocyanates via cyclodeselenization," *Tetrahedron*, vol. 67, no. 30, pp. 5369–5374, 2011, doi: 10.1016/j.tet.2011.05.100.

- [58] P., Dupau, R., Epple, A., A., Thomas, V., V., Fokin, K., B., Sharpless, “Osmium-Catalyzed Dihydroxylation of Olefins in Acidic Media: Old Process, New Tricks,” *Adv Synth Catal*, vol. 344, no. 3–4, pp. 421–433, 2002, doi: 10.1002/1615-4169(200206)344:3/4<421::AID-ADSC421>3.0.CO;2-F.
- [59] A., Pace, S., Buscemi, N., Vivona, “The synthesis of fluorinated heteroaromatic compounds. part 1. Five-membered rings with more than two heteroatoms. A review,” *Org Prep Proced Int*, vol. 37, no. 5, pp. 447–506, 2005, doi: 10.1080/00304940509354978.
- [60] A., Kudelko, K., Jasiak, K., Ejsmont, “Study on the synthesis of novel 5-substituted 2-[2-(pyridyl)ethenyl]-1,3,4-oxadiazoles and their acid-base interactions,” *Monatsh Chem*, vol. 146, no. 2, pp. 303–311, 2015, doi: 10.1007/s00706-014-1355-x.
- [61] S., A., Khanum, S., Shashikanth, B., S., Sudha, S., A., Deepak, H., S., Shetty, “Synthesis and anti-mildew activity of 5-(2-aryloxy)aryloxymethyl-2-phenyl-1, 3,4-oxadiazoles against downy mildew of pearl millet,” *Pest Manag Sci*, vol. 60, no. 11, pp. 1119–1124, 2004, doi: 10.1002/ps.917.
- [62] K., Jasiak, A., Kudelko, W., Zieliński, N., Kuźnik, “Study on DDQ-promoted synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles from acid hydrazides and aldehydes,” *Arkivoc*, vol. 2017, no. 2, pp. 87–106, 2016, doi: 10.3998/ark.5550190.p009.668.
- [63] K., Jasiak, A., Kudelko, A., Biernasiuk, A., Malm, “Study on antibacterial and antifungal activity of 2-(2-arylethenyl)-1,3,4-oxadiazoles,” *Trends Org Chem*, vol. 1, 2008.
- [64] S., G., Narella, M., G., Shaik, A., Mohammed, M., Alvala, A., Angeli, C., T., Supuran, “Synthesis and biological evaluation of coumarin-1,3,4-oxadiazole hybrids as selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors,” *Bioorg Chem*, vol. 87, no. March, pp. 765–772, 2019, doi: 10.1016/j.bioorg.2019.04.004.
- [65] H., Beyzaei, S., Sargazi, G., Bagherzade, A., Moradi, E., Yarmohammadi, “Ultrasound-assisted synthesis, antioxidant activity and computational study of 1,3,4-oxadiazol-2-amines,” *Acta Chim Slov*, vol. 68, no. 1, pp. 109–117, 2021, doi: 10.17344/acsi.2020.6208.
- [66] P., V., Frank, K., S., Girish, B., Kalluraya, “Solvent-free microwave-assisted synthesis of oxadiazoles containing imidazole moiety,” *Journal of Chemical Sciences*, vol. 119, no. 1, pp. 41–46, 2007, doi: 10.1007/s12039-007-0007-7.
- [67] A., Husain, M., Ajmal, “Synthesis of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives and their biological properties,” *Acta Pharmaceutica*, vol. 59, no. 2, pp. 223–233, 2009, doi: 10.2478/v10007-009-0011-1.

- [68] K., I., Bhat, K., Sufeera, P., Chaitanya, Sunil, Kumar, “Synthesis, characterization and biological activity studies of 1,3,4-oxadiazole analogs,” *Journal of Young Pharmacists*, vol. 3, no. 4, pp. 310–314, 2011, doi: 10.4103/0975-1483.90243.
- [69] P., Sharma, A., Tripathi, P., N., Tripathi, S., Sen, Singh, S., P., Singh, S., K., Shrivastava, “Novel Molecular Hybrids of N-Benzylpiperidine and 1,3,4-Oxadiazole as Multitargeted Therapeutics to Treat Alzheimer’s Disease,” *ACS Chem Neurosci*, vol. 10, no. 10, pp. 4361–4384, Oct. 2019, doi: 10.1021/acschemneuro.9b00430.
- [70] M., Amir, S., Kumar, “Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation properties of ibuprofen derivatives,” *Acta Pharmaceutica*, vol. 57, no. 1, pp. 31–45, 2007, doi: 10.2478/v10007-007-0003-y.
- [71] Zabiulla, M., J., Nagesh. Khadri, A., Bushra. Begum, M., K., Sunil, S., A., Khanum, “Synthesis, docking and biological evaluation of thiadiazole and oxadiazole derivatives as antimicrobial and antioxidant agents,” *Results Chem*, vol. 2, p. 100045, 2020, doi: 10.1016/j.rechem.2020.100045.
- [72] I., E., Mikhailov, Y., M., Artyushkina, G., A., Dushenko, V., I., Minkin, “2,5-Diaryl-1,3,4-oxadiazoles: synthesis, spectral-luminescent properties, and complexation with beryllium(II),” *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, vol. 69, no. 12, pp. 2302–2306, 2020.
- [73] N., Baral, S., Nayak, S., Pal, S., Mohapatra, “5-(2-Chlorophenyl)-3-(2 H -chromen-3-yl)-1,2,4-oxadiazole,” *IUCrdata*, vol. 3, no. 1, 2018, doi: 10.1107/s2414314618001293.
- [74] M., Sato, M., Yokoyama, “Preparation of Phosphorus-Containing Polymers. XXII. Phenoxaphosphine-Containing Poly-1,3,4-Oxadiazoles,” vol. 18, no. 8, pp. 2751–2754, 1980.
- [75] G., Brocks, A., Tol, “Electronic structure of poly-oxadiazoles,” *Journal of Chemical Physics*, vol. 106, no. 15, pp. 6418–6423, 1997, doi: 10.1063/1.473632.
- [76] J., Bettenhausen, M., Greczmiel, M., Jandke, P., Strohriegl, “Oxadiazoles and phenylquinoxalines as electron transport materials,” *Synth Met*, vol. 91, no. 1–3, pp. 223–228, 1997, doi: 10.1016/s0379-6779(98)80035-0.
- [77] C., Adachi, T., Tsutsui, S., Saito, “Organic electroluminescent device having a hole conductor as an emitting layer,” *Appl Phys Lett*, vol. 55, no. 15, pp. 1489–1491, 1989, doi: 10.1063/1.101586.

- [78] C., Wang, G., Y., Jung, A., S., Batsanov, M., R., Bryce, M., C., Petty, “New electron-transporting materials for light emitting diodes: 1,3,4-oxadiazole-pyridine and 1,3,4-oxadiazole-pyrimidine hybrids,” *J Mater Chem*, vol. 12, no. 2, pp. 173–180, 2002, doi: 10.1039/b106907c.
- [79] X., Y., Shang, S., J., Wang, X., C., Ge, M., Xiao, Y., Z., Meng, “Synthesis and photoluminescent properties of poly(arylene ether)s containing oxadiazole and fluorene moieties,” *Mater Chem Phys*, vol. 104, no. 2–3, pp. 215–219, 2007, doi: 10.1016/j.matchemphys.2007.02.049.
- [80] Y., Tao *et al.*, “Multifunctional bipolar triphenylamine/oxadiazole derivatives: Highly efficient blue fluorescence, red phosphorescence host and two-color based white OLEDs,” *Chemical Communications*, no. 1, pp. 77–79, 2009, doi: 10.1039/b816264f.
- [81] P., Venkatakrishnan, P., Natarajan, J., N., Moorthy, Z., Lin, T., J., Chow, “Twisted bimesitylene-based oxadiazoles as novel host materials for phosphorescent OLEDs,” *Tetrahedron*, vol. 68, no. 36, pp. 7502–7508, 2012, doi: 10.1016/j.tet.2012.05.101.
- [82] Y., Tao, *et al.*, “A simple carbazole/oxadiazole hybrid molecule: An excellent bipolar host for green and red phosphorescent OLEDs,” *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 47, no. 42, pp. 8104–8107, 2008, doi: 10.1002/anie.200803396.
- [83] A., Singh, *et al.*, “Ferrocenylethenyl-substituted oxadiazoles with phenolic and nitro anchors as sensitizers in dye sensitized solar cells,” *New Journal of Chemistry*, vol. 43, no. 12, pp. 4745–4756, 2019, doi: 10.1039/c8nj06242k.
- [84] M., Markowitz, *et al.*, “Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: Results of a 48-week controlled study,” *J Acquir Immune Defic Syndr (1988)*, vol. 46, no. 2, pp. 125–133, 2007, doi: 10.1097/QAI.0b013e318157131c.
- [85] Jamie, D., Croxtall, Susan, J., Keam, “Raltegravir A Review of its Use in the Management of HIV Infection in Treatment-Experienced Patients,” *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition*, vol. 69, no. 8, pp. 1059–1075, 2009, doi: 10.1201/9781315152110.
- [86] F., Caputo, S., Corbetta, O., Piccolo, D., Vigo, “Seeking for Selectivity and Efficiency: New Approaches in the Synthesis of Raltegravir,” *Org Process Res Dev*, vol. 24, no. 6, pp. 1149–1156, 2020, doi: 10.1021/acs.oprd.0c00155.

-
- [87] S., T., Fogue, D., R., Van Harken, R., D., Smyth, “Determination of tiodazosin concentrations in human plasma with a fluorescence high-performance liquid chromatographic method,” *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, vol. 342, no. C, pp. 221–227, 1985, doi: 10.1016/S0378-4347(00)84508-9.
- [88] H., Tomkinson, J., Kemp, S., Oliver, H., Swaisland, M., Taboada, T., Morris, “Pharmacokinetics and tolerability of zibotentan (ZD4054) in subjects with hepatic or renal impairment: Two open-label comparative studies,” *BMC Clin Pharmacol*, vol. 11, pp. 1–11, 2011, doi: 10.1186/1472-6904-11-3.
- [89] L., Rosanò, V., Di Castro, F., Spinella, M., R., Nicotra, P., G., Natali, A., Bagnato, “ZD4054, a specific antagonist of the endothelin A receptor, inhibits tumor growth and enhances paclitaxel activity in human ovarian carcinoma in vitro and in vivo,” *Mol Cancer Ther*, vol. 6, no. 7, pp. 2003–2011, Jul. 2007, doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0151.
- [90] D., L., Trump, *et al.*, “Preliminary study of the specific endothelin a receptor antagonist zibotentan in combination with docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer,” *Prostate*, vol. 71, no. 12, pp. 1264–1275, 2011, doi: 10.1002/pros.21342.
- [91] D., R., Shepard, R., Dreicer, “Zibotentan for the treatment of castrate-resistant prostate cancer,” *Expert Opin Investig Drugs*, vol. 19, no. 7, pp. 899–908, 2010, doi: 10.1517/13543784.2010.491822.
- [92] J., Millard, M., Vincent, R., Morin, M., Benard, “Medicament a proprietes hypnotiques et sedatives, a base d’(orthohydroxyphenyl) 2-oxadiazole-1,3,4.,”, patent francuski, 837.085, 1961.
- [93] E., Yarmohammadi, H., Beyzaei, R., Aryan, A., Moradi, “Ultrasound-assisted, low-solvent and acid/base-free synthesis of 5-substituted 1,3,4-oxadiazole-2-thiols as potent antimicrobial and antioxidant agents,” *Mol Divers*, vol. 25, no. 4, pp. 2367–2378, Nov. 2021, doi: 10.1007/s11030-020-10125-y.
- [94] R., Somani, P., Shirodkar, “Oxadiazole: A biologically important heterocycle,” *Der Pharma Chemica*, vol. 1, no. 1, pp. 130–140, 2009.
- [95] S., Singh, L., K., Sharma, A., Saraswat, I., R., Siddiqui, R., K., P., Singh, “Electrochemical oxidation of aldehyde-N-arylhydrazones into symmetrical-2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles,” *Research on Chemical Intermediates*, vol. 40, no. 3, pp. 947–960, 2013, doi: 10.1007/s11164-012-1013-z.

- [96] A., Siwach, P., K., Verma, "Therapeutic potential of oxadiazole or furadiazole containing compounds," *BMC Chem*, vol. 14, no. 1, pp. 1–40, 2020, doi: 10.1186/s13065-020-00721-2.
- [97] Z., Zheng, Q., Liu, W., Kim, N., Tharmalingam, B., B., Fuchs, E., Mylonakis, "Antimicrobial activity of 1,3,4-oxadiazole derivatives against planktonic cells and biofilm of *Staphylococcus aureus*," *Future Med Chem*, vol. 10, no. 3, pp. 283–296, Feb. 2018, doi: 10.4155/fmc-2017-0159.
- [98] S., Bala, S., Kamboj, A., Kumar, "Heterocyclic 1, 3, 4-oxadiazole compounds with diverse biological activities: A comprehensive review," *J. Pharm. Res*, vol. 3, no. 12, pp. 2993–2997, 2010.
- [99] H., Tajik, A., Dadras, "Synthesis and herbicidal activity of novel 5-chloro-3-fluoro-2-phenoxy pyridines with a 1,3,4-oxadiazole ring," *J Pestic Sci*, vol. 36, no. 1, pp. 27–32, 2011, doi: 10.1584/jpestics.G10-62.
- [100] B., S., Chauhan, D., E., Johnson, "Growth Response of Direct-Seeded Rice to Oxadiazon and Bispyribac-Sodium in Aerobic and Saturated Soils," *Weed Sci*, vol. 59, no. 1, pp. 119–122, 2011, doi: 10.1614/ws-d-10-00075.1.
- [101] S., Wet-Osot, W., Phakhodee, M., Pattarawarapan, "Application of N-Acylbenzotriazoles in the Synthesis of 5-Substituted 2-Ethoxy-1,3,4-oxadiazoles as Building Blocks toward 3,5-Disubstituted 1,3,4-Oxadiazol-2(3H)-ones," *Journal of Organic Chemistry*, vol. 82, no. 18, pp. 9923–9929, 2017, doi: 10.1021/acs.joc.7b01863.
- [102] D., Zeng, *et al.*, "Design, synthesis, and antimicrobial behavior of novel oxadiazoles containing various N-containing heterocyclic pendants," *Pest Manag Sci*, vol. 76, no. 8, pp. 2681–2692, 2020, doi: 10.1002/ps.5814.
- [103] X., Zheng, *et al.*, "Syntheses and insecticidal activities of novel 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles," *J Fluor Chem*, vol. 123, no. 2, pp. 163–169, 2003, doi: 10.1016/S0022-1139(03)00168-4.
- [104] X., Qian, S., Cao, Z., Li, G., Song, Q., Huang, "Oxadiazole Derivatives as Novel Insect-Growth Regulators: Synthesis and Structure-Bioactivity Relationship," *New Discoveries in Agrochemicals*, pp. 273–282, 2004, doi: 10.1021/bk-2005-0892.ch026.
- [105] W., Shi, X., Qian, R., Zhang, G., Song, "Synthesis and quantitative structure - Activity relationships of new 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles," *J Agric Food Chem*, vol. 49, no. 1, pp. 124–130, 2001, doi: 10.1021/jf0007941.

- [106] K., Tian, *et al.*, “Synthesis of novel indole derivatives containing double 1,3,4-oxadiazole moiety as efficient bactericides against phytopathogenic bacterium *Xanthomonas oryzae*,” *Chemical Papers*, vol. 73, no. 1, pp. 17–25, 2019, doi: 10.1007/s11696-018-0555-y.
- [107] A., C., Das, A., Debnath, D., Mukherjee, “Effect of the herbicides oxadiazon and oxyfluorfen on phosphates solubilizing microorganisms and their persistence in rice fields,” *Chemosphere*, vol. 53, no. 3, pp. 217–221, 2003, doi: 10.1016/S0045-6535(03)00440-5.
- [108] K., Ampong-Nyarko, S., K., De Datta, *A HANDBOOK FOR WEED CONTROL IN RICE*. Manila: International Rice Research Institute, 1991.
- [109] N., Yang, G., Yuan, “One-pot synthesis of 1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ones with CO₂ as a C1 synthon promoted by hypiodite,” *Org Biomol Chem*, vol. 17, no. 27, pp. 6639–6644, 2019, doi: 10.1039/c9ob01200a.
- [110] M., Zhang, Z., Hu, T., He, “Conducting probe atomic force microscopy investigation of anisotropic charge transport in solution cast PBD single crystals induced by an external field,” *Journal of Physical Chemistry B*, vol. 108, no. 50, pp. 19198–19204, 2004, doi: 10.1021/jp0482058.
- [111] E., Kurach, *et al.*, “Semiconducting alkyl derivatives of 2,5-Bis(2,2'-bithiophene-5-yl)-1, 3,4-thiadiazole - Effect of the substituent position on the spectroscopic, electrochemical, and structural properties,” *Journal of Physical Chemistry C*, vol. 117, no. 29, pp. 15316–15326, 2013, doi: 10.1021/jp4033832.
- [112] A., A., Al-Amiery, L., M., Shaker, A., H., Kadhum, M., S., Takriff, “Exploration of furan derivative for application as corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution: Effect of immersion time and temperature on efficiency,” in *Materials Today: Proceedings*, Elsevier Ltd, 2021, pp. 2968–2973. doi: 10.1016/j.matpr.2020.12.807.
- [113] Z., E., Piao, J., Guo, D., Wang, W., Mao, Y., Pu, J., F., Chen, “Measurement and Model Evaluation of Solubility of 2-(4-tert-Butylphenyl)-5-(4-biphenyl)-1,3,4-oxadiazole in Different Organic Solvents at Various Temperatures,” *J Chem Eng Data*, vol. 69, no. 3, pp. 1131–1140, Mar. 2024, doi: 10.1021/acs.jced.3c00682.
- [114] S., Janietz, A., Wedel, “Electrochemical Redox Behavior and Electroluminescence in the Mixed Energy-Sufficient System Thianthrene and 2-(4-Biphenyl)-5-(4-tert-butylphenyl)-1,3,4-oxadiazole,” *Advanced Materials*, vol. 9, no. 5, pp. 403–407, 1997.

- [115] V., Kalia, *et al.*, “Synthesized oxadiazole derivatives as benign agents for controlling mild steel dissolution: Experimental and theoretical approach,” *J Mol Liq*, vol. 313, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.molliq.2020.113601.
- [116] S., Kumar, *et al.*, “Newly synthesized oxadiazole derivatives as corrosion inhibitors for mild steel in acidic medium: Experimental and theoretical approaches,” *J Mol Liq*, vol. 357, Jul. 2022, doi: 10.1016/j.molliq.2022.119077.
- [117] “O Chelatach”, <https://adob.com.pl/o-chelatach/>, [dostęp 28.08.2024].
- [118] J., Hoffmann, H., Górecki, “Nowe technologie wytwarzania nawozów mikroelementowych,” *Zeszyty Problemowe Postępów Nauk Rolniczych*, vol. 471, no. 2, 2000.
- [119] B., S., Sekhon, “Chelates for Micronutrient Nutrition among Crops,” *Resonance*, vol. 8, no. 7, pp. 46–53, 2003, doi: 10.1007/bf02834402.
- [120] S., López-Rayó, P., Nadal, M., A., Pozo, A., Domínguez, J., J., Lucena, “Efficacy of Micronutrient Chelate Treatments in Commercial Crop of Strawberry on Sand Culture,” *Commun Soil Sci Plant Anal*, vol. 44, no. 1–4, pp. 826–836, 2013, doi: 10.1080/00103624.2013.749440.
- [121] M., Borowiec, J., Hoffmann, K., Hoffmann, “Ocena właściwości kompleksujących chelatów nawozowych,” *Przemysł Chemiczny*, vol. 89, no. 4, pp. 312–316, 2010.
- [122] J., Hoffmann, K. Hoffmann, “Nawozy mikroelementowe Micronutrient fertilizers,” *Przemysł Chemiczny*, vol. 85, no. 8–9, pp. 827–830, 2006.
- [123] P., Rodríguez-Lucena, E., Roperó, L., Hernández-Apaolaza, J., J., Lucena, “Iron supply to soybean plants through the foliar application of IDHA/Fe³⁺: Effect of plant nutritional status and adjuvants,” *J Sci Food Agric*, vol. 90, no. 15, pp. 2633–2640, 2010, doi: 10.1002/jsfa.4132.
- [124] D., F., Clemens, B., M., Whitehurst, G., B., Whitehurst, “Chelates in agriculture,” *Fertilizer Research*, vol. 25, no. 2, pp. 127–131, 1990, doi: 10.1007/BF01095092.
- [125] A., Kirstin, S., Sockwell, “Multidentate Ligand Design for the F-Elements Recommended Citation,” *All Dissertations Dissertations*, vol. 8, 2018.
- [126] G., J., P., Deblonde, *et al.*, “Spectroscopic and Computational Characterization of Diethylenetriaminepentaacetic Acid/Transplutonium Chelates: Evidencing Heterogeneity in the Heavy Actinide(III) Series,” *Angewandte Chemie - International Edition*, vol. 57, no. 17, pp. 4521–4526, 2018, doi: 10.1002/anie.201709183.

- [127] N., López-Vinent, A., Cruz-Alcalde, J., A., Malvestiti, P., Marco, J., Giménez, S., Esplugas, “Organic fertilizer as a chelating agent in photo-Fenton at neutral pH with LEDs for agricultural wastewater reuse: Micropollutant abatement and bacterial inactivation,” *Chemical Engineering Journal*, vol. 388, p. 124246, 2020, doi: 10.1016/j.cej.2020.124246.
- [128] J., R., Hart, “Ethylenediaminetetraacetic Acid and Related Chelating Agents,” *Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2011, doi: 10.1002/14356007.a10_095.pub2.
- [129] A., Saleem, *et al.*, “Dynamics of AB-DTPA-extractable Zn in high and low limed calcareous soils amended with biochar and farmyard and poultry manures,” *Arabian Journal of Geosciences*, vol. 13, no. 3, 2020, doi: 10.1007/s12517-020-5127-0.
- [130] D., Kumar, *et al.*, “Impact of Conservation Agriculture on Vertical Distribution of DTPA-Zinc and Organic Carbon of Soil,” *Int J Curr Microbiol Appl Sci*, vol. 8, no. 04, pp. 585–593, 2019, doi: 10.20546/ijcmas.2019.804.063.
- [131] L., Wu, H., Wang, H., Lan, H., Liu, J., Qu, “Adsorption of Cu(II)-EDTA chelates on triammonium-functionalized mesoporous silica from aqueous solution,” *Sep Purif Technol*, vol. 117, pp. 118–123, 2013, doi: 10.1016/j.seppur.2013.06.016.
- [132] S., Rubel, *Pracownia Chemiczna Analiza Ilościowa*. Warszawa: Wydawnictwa Szkolne i Pedagogiczne Spółka Akcyjna, 1999.
- [133] J., Schubert, “Chelation in medicine.,” *Sci Am*, vol. 214, no. 5, pp. 40–50, 1966, doi: 10.1038/scientificamerican0566-40.
- [134] G., A., Lawrance, *Introduction to Coordination Chemistry*. Wiley, 2009. doi: 10.1002/9780470687123.
- [135] M., Y., A., Zuluaga, M., Cardarelli, Y., Roupael, S., Cesco, Y., Pii, G., Colla, “Iron nutrition in agriculture: From synthetic chelates to biochelates,” *Sci Hortic*, vol. 312, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.scienta.2023.111833.
- [136] S., Backer, A., S., Bulick, J., Manna, C., L., Rand, J., Xie, “Vinyl Monomers Having Chelating Functionality,” patent międzynarodowy WO 2013/066927 A1, 2013
- [137] J., J., Lucena, J., A., Sentís, M., Villén, T., Lao, M., Pérez-Sáez, “IDHA chelates as a micronutrient source for green bean and tomato in fertigation and hydroponics,” *Agron J*, vol. 100, no. 3, pp. 813–818, 2008, doi: 10.2134/agronj2007.0257.
- [138] Gevaert Photo Producten NV, “Hardening of Proteinaceous Materials,” patent brytyjski, BE606234, 1961.

-
- [139] H., Stetter, H., Spangenberger, "Herstellung cyclischer Diamine des mittleren Ringgebietes durch Ringöffnung bicyclischer Verbindungen," *Chem Ber*, vol. 91, no. 9, pp. 1982–1988, 1958.
- [140] E., S., H., El-Ashry, N., Rashed, L., F., Awad, E., S., Ramadan, S., M., Abdel-Maggeed, N., Rezki, "Synthesis of 5-aryl-3-glycosylthio-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles and their acyclic analogs under conventional and microwave conditions," *J Carbohydr Chem*, vol. 27, no. 2, pp. 70–85, Feb. 2008, doi: 10.1080/07328300802030795.
- [141] Inotek Pharmaceuticals, "N-benzyl substituted pyridyl porphyrin compounds and methods of use thereof," patent międzynarodowy, WO 2007/038630 A2, 2007
- [142] V., I., Grigor'eva, R., S., Mil'ner, "Vinyl derivatives of 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles," *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, vol. 4, no. 1, pp. 23–25, 1970.

DOROBEK NAUKOWY

1.1. Projekty badawcze i nagrody

- 1) Kierowanie własnym projektem badawczym 04/050/SDU/10-22-02

„Badania nad syntezą i właściwościami nowych heterocyklicznych, biodegradowalnych chelatów mikroelementowych do zastosowań w nowoczesnym rolnictwie” finansowanego przez Politechnikę Śląską w ramach działalności naukowej w nowej tematyce badawczej, w latach 2020-2022.

- 2) Zespołowa Nagroda Rektora stopnia II za osiągnięcia naukowe przyznana przez Rektora Politechniki Śląskiej, 2.10.2023.

1.2. Działalność organizacyjna

- 1) Członek wydziałowego zespołu ds. Systemu Zapewnienia Jakości Kształcenia na Politechnice Śląskiej.
- 2) Opieka nad studentami realizującymi badania naukowe w ramach pracy w Studenckim Kole Naukowym Chemików.

1.3. Publikacje naukowe związane z tematyką rozprawy doktorskiej

- 1) Łuczyński, M., Kudelko, A. „Synthesis and Biological Activity of 1,3,4-Oxadiazoles Used in Medicine and Agriculture”, *Applied Sciences*, **2022**, 12(8), 3756, doi: 10.3390/app12083756, [IF 2.7; MNiSW 100 pkt].
- 2) Łuczyński, M., Kubiesa, K., Kudelko, A., „Synthesis of 2,5-Dialkyl-1,3,4-oxadiazoles Bearing Carboxymethylamino Groups”, *Molecules*, **2022**, 27(22), 7687, doi: 10.3390/molecules27227687, [IF 4.6; MNiSW 140 pkt].
- 3) Łuczyński, M., Kudelko, A., “Microwave-Assisted Synthesis of Unsymmetrical 5-Phenyl-1,3,4-oxadiazoles Containing Bis(carboxymethyl)amino Group”, *Applied Sciences*, **2023**, 13(22), 12427, doi: 10.3390/app132212427, [IF 2.5; MNiSW 100 pkt].
- 4) Łuczyński, M., Kudelko, A., “Chelaty mikroelementowe w rolnictwie”, *Interdyscyplinarne Badania Młodych Naukowców, Katedra Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych, Politechnika Śląska, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej*, **2020**, 75-86, ISBN: 978-83-65138-26-2, [MNiSW 20 pkt].

1.4. Inne publikacje

- 1) Kudelko, A., Olesiejuk, M., Łuczyński, M., Świątkowski, M., Sierański, T., Kruszyński, R., „1,3,4-Thiadiazole-containing azo dyes: synthesis, spectroscopic properties and molecular structure”, *Molecules*, **2020**, 25(12), 2822, doi: 10.3390/molecules25122822, [IF 4.412; MNiSW 140 pkt].
- 2) Łuczyński, M., Kudelko, A., „Reakcje sprzęgania wybranych skondensowanych azyn i diazyn oraz ich zastosowanie”, *Przegląd wybranych prac z zakresu chemii analitycznej, fizycznej i technologii chemicznej*, Lublin, **2019**, 166-179, ISBN: 978-83-65932-89-1.
- 3) Olesiejuk, M., Łuczyński, M., Kudelko, A., „Badania nad syntezą pochodnych 2-amino-1,3,4-oksadiazolu i 2-amino-1,3,4-tiadiazolu jako potencjalnych prekursorów barwników azowych”, *Innowacyjne Badania Młodych Naukowców*, Instytut Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych, Politechnika Śląska, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, **2019**, 136-159, ISBN: 978-83-65138-25-5, [MNiSW 20 pkt].
- 4) Łuczyński, M., „Synteza i zastosowanie aktywnych biologicznie pochodnych 1,3,4-oksadiazolu i 1,3,4-tiadiazolu”, *Badania Młodych Naukowców*, Katedra Materiałów Inżynierskich i Biomedycznych, Politechnika Śląska, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, **2021**, 102-122, ISBN: 978-83-65138-29-3, [MNiSW 20 pkt].
- 5) Łuczyński, M., „Synteza i zastosowanie aktywnych biologicznie pochodnych 1,2,4-triazolu”, *Interdyscyplinarne Badania Młodych Naukowców*, Politechnika Śląska, Wydawnictwo Politechniki Śląskiej, **2023**, 301-320, ISBN: 978-83-7880-905-0, [MNiSW 20 pkt].

1.5. Zgłoszenia patentowe

- 1) Łuczyński, M., Kudelko, A., „Sposób otrzymywania pochodnych 1,3,4-oksadiazolu”, Zgłoszenie patentowe nr P.442489 z dnia 10.10.2022.

1.6. Konferencje

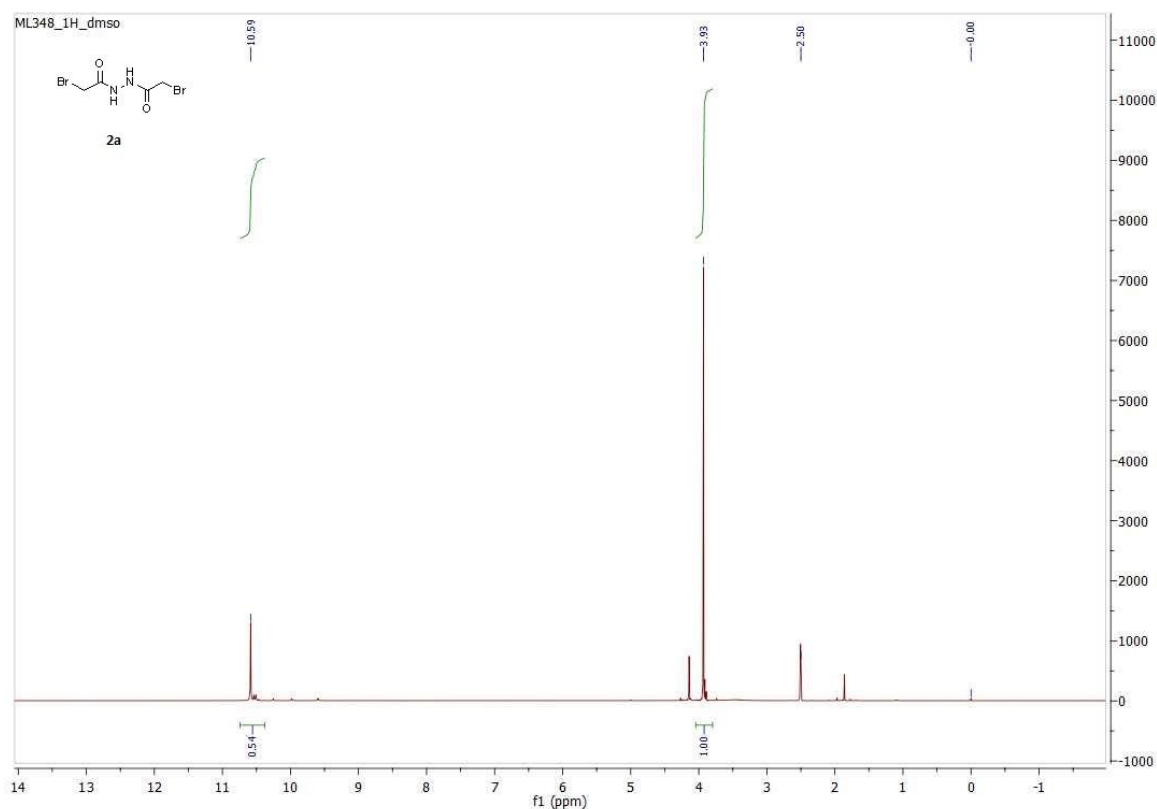
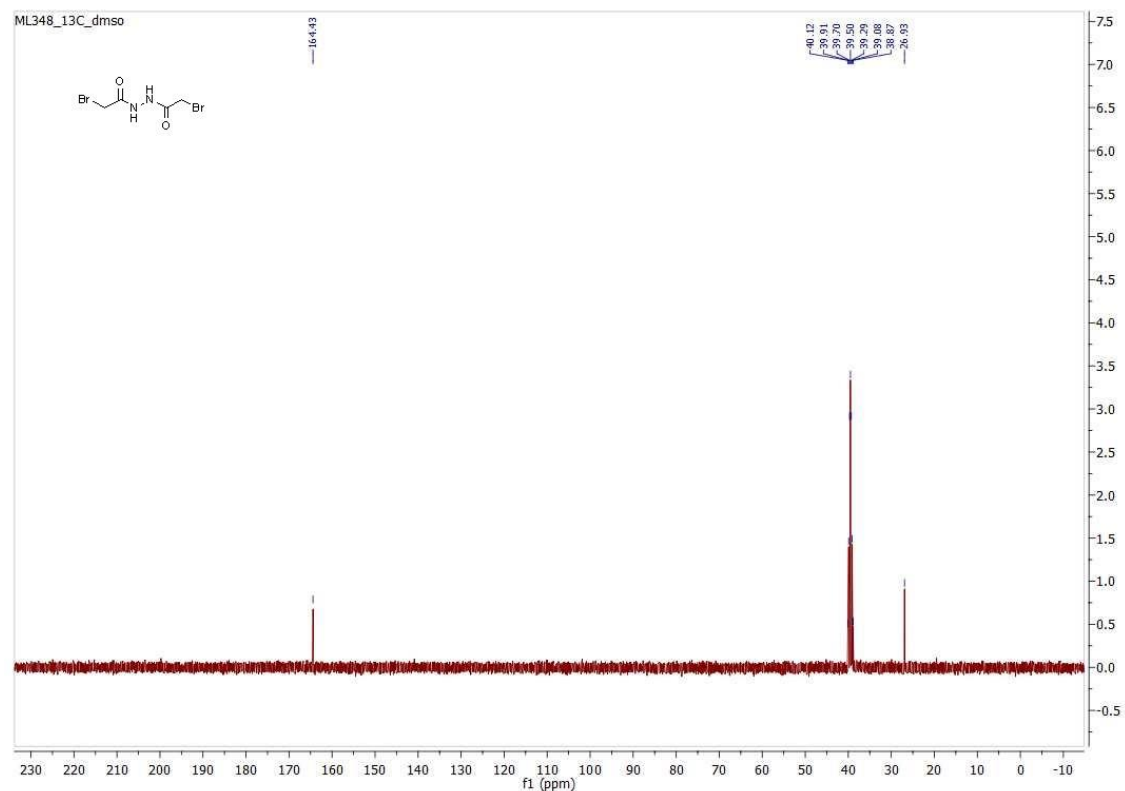
1.6.1. Komunikaty ustne

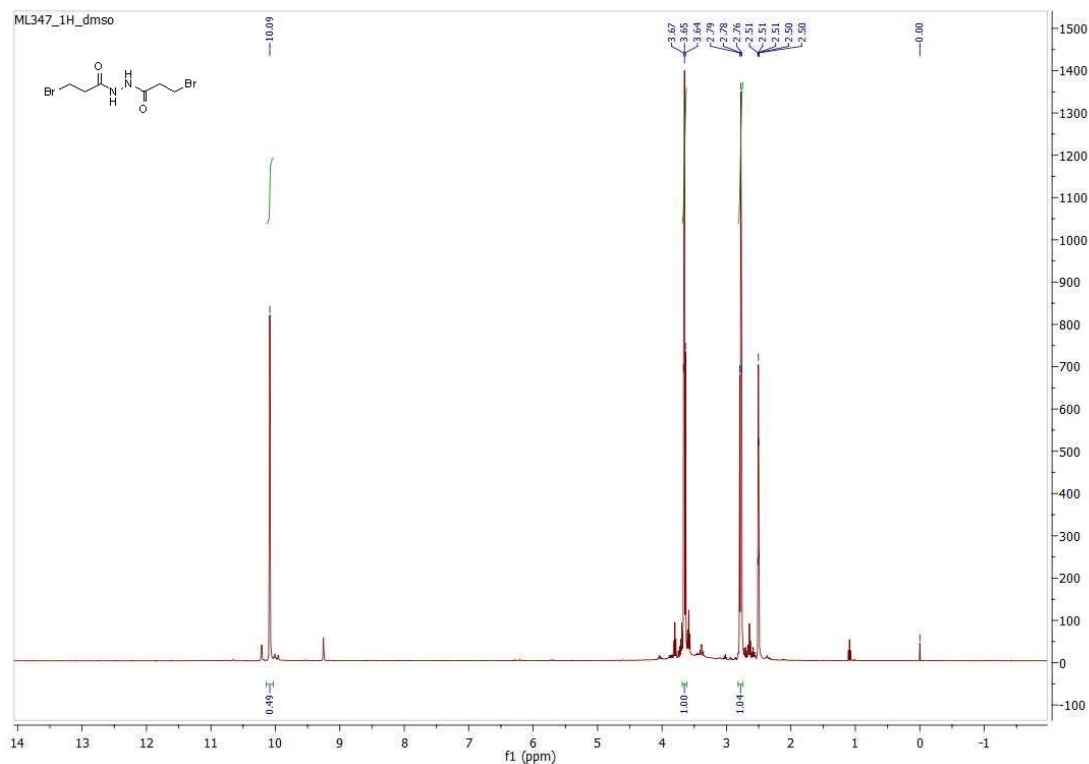
- 1) Łuczyński, M., Kudelko, A., „Reakcje sprzęgania wybranych skondensowanych azyn i diazyn oraz ich zastosowanie”, XI Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL „Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju”, Lublin, 23-24.03.2019.
- 2) Łuczyński, M., Olesiejuk, M., Kudelko, A., „Study on the synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazole and 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives as potential precursors for new azo dyes”, IV Międzynarodowa Interdyscyplinarna Konferencja Doktorantów Uczelni Technicznych – InterTechDoc’2019, Ustroń, 10-12.04.2019.
- 3) Łuczyński, M., Kudelko, A., „Budowa, synteza i właściwości wybranych ligandów organicznych stosowanych do produkcji chelatów mikroelementowych w rolnictwie”, XII Interdyscyplinarna Konferencja Naukowa TYGIEL „Interdyscyplinarność kluczem do rozwoju”, Lublin, 24-27.09.2020.
- 4) Łuczyński, M., Kudelko, A., „Synteza i zastosowanie aktywnych biologicznie pochodnych 1,3,4-oksadiazolu i 1,3,4-tiadiazolu” VI Międzynarodowa Konferencja Doktorantów Uczelni Technicznych – InterTechDoc’2021, Ustroń, 21-23.07.2021.
- 5) Łuczyński, M., „Synteza i zastosowanie aktywnych biologicznie pochodnych 1,2,4-triazolu”, VIII Międzynarodowa Interdyscyplinarna Konferencja Doktorantów Uczelni Technicznych – InterTechDoc’23, Ustroń, 19-20.04.2023.

1.6.2. Postery

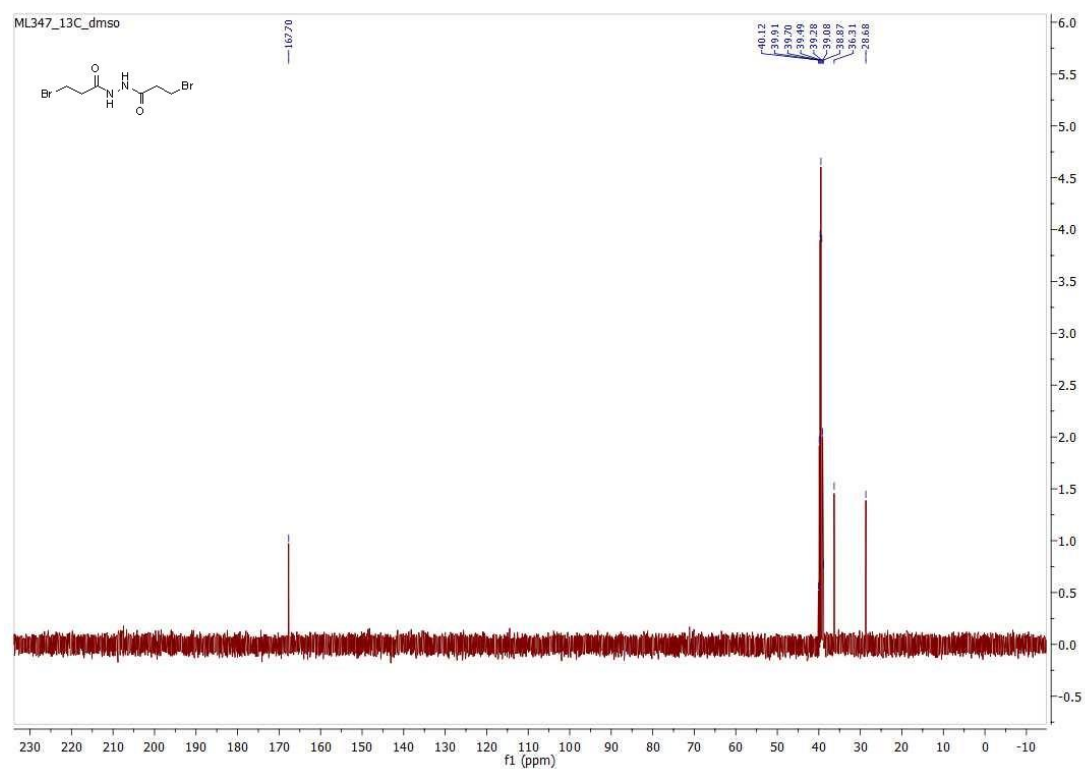
- 1) Łuczyński, M., Kudelko, A., „Synteza i charakterystyka wybranych halogenowych pochodnych 4-aminochinazoliny”, Science Beyond Disciplines, 8th edition of the Conference for Young Scientists, Chorzów, 19-20.09.2019.
- 2) Łuczyński, M., Kubiesa, K., Kudelko, A., „Badania nad syntezą pochodnych 2-merkaptometylo-1,3,4-oksadiazolu w reakcjach z udziałem 2,2-difenylo-2-merkaptocetydrydu o ortoestrów trietylowych”, 63 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego, Łódź, 13-16.09.2021.
- 3) Łuczyński, M., Kudelko, A., „Synteza pochodnych 2,5-bis(aminoalkilo)-1,3,4-oksadiazolu – nowych potencjalnych prekursorów dla reakcji kompleksowania”, X Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, 18-19.05.2023.

ZAŁĄCZNIKI

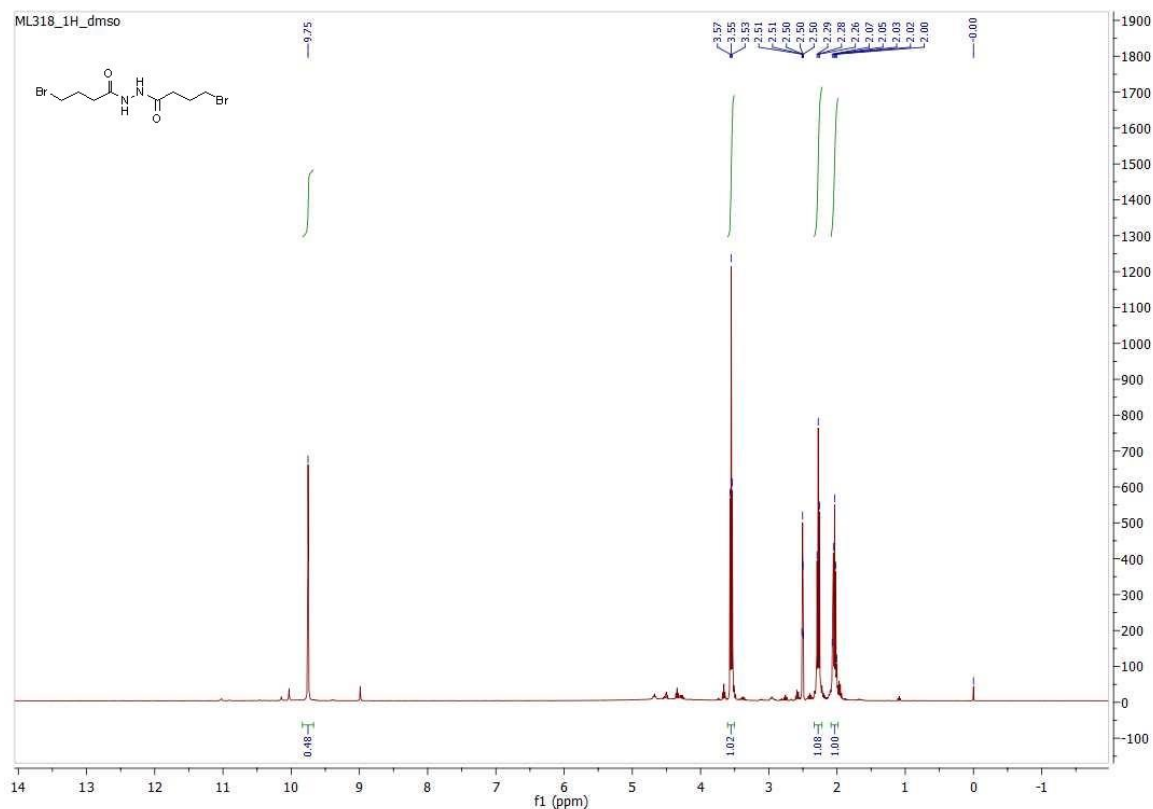
Widma ^1H - i ^{13}C -NMRRysunek 1. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) 2-bromo- N' -(2-bromoacetylo)acetohydrazyd (**2a**)Rysunek 2. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO) 2-bromo- N' -(2-bromoacetylo)acetohydrazyd (**2a**)



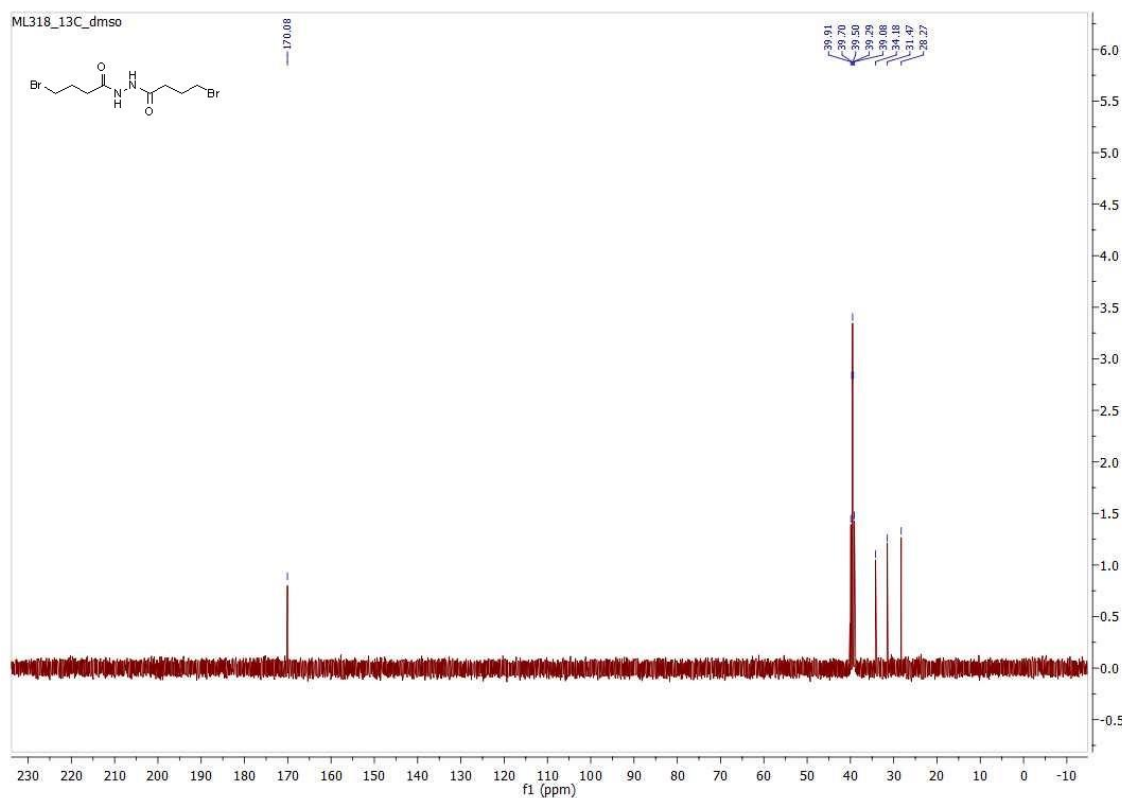
Rysunek 3. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 3-bromo- N' -(3-bromopropanoilo)propanohydrazyd (**2b**)



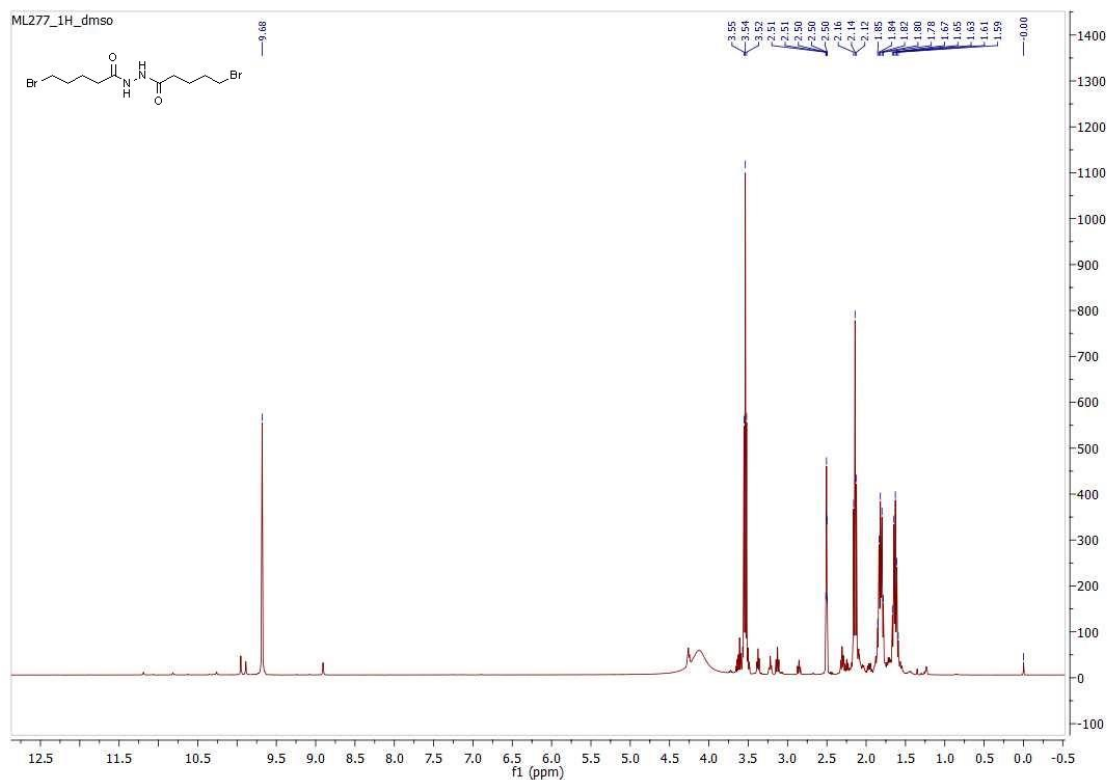
Rysunek 4. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) 3-bromo- N' -(3-bromopropanoilo)propanohydrazid (**2b**)



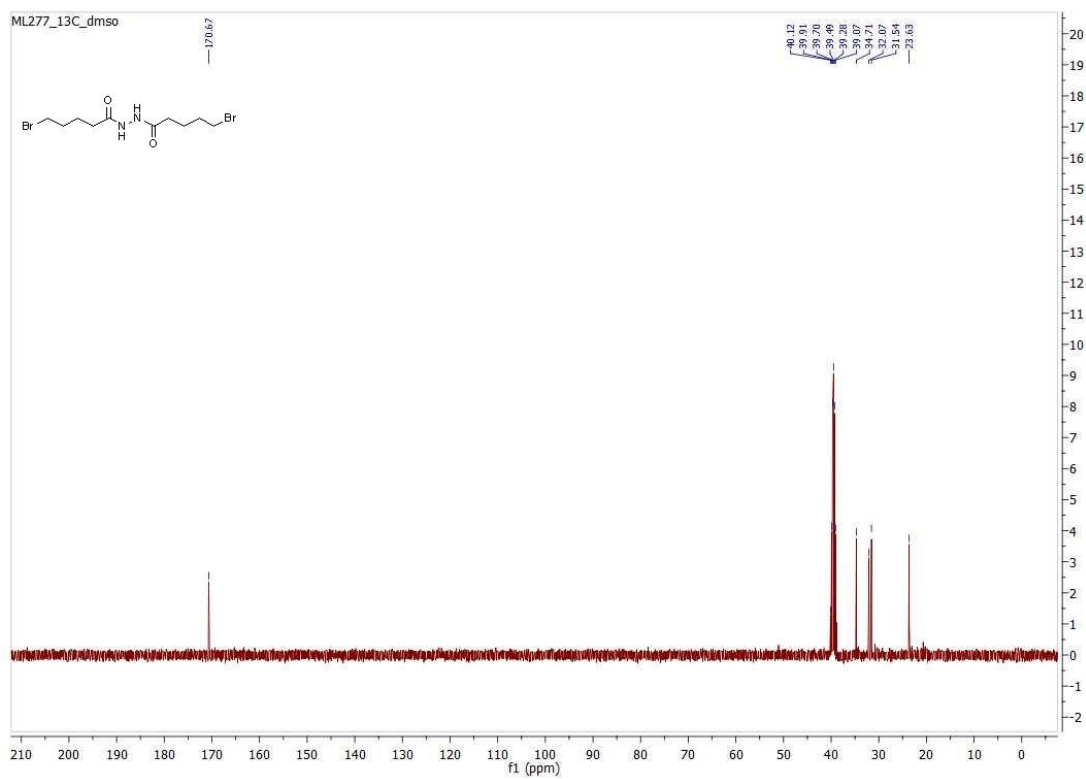
Rysunek 5. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 4-bromo- N' -(4-bromobutanoilo)butanohydrazyd (2c)



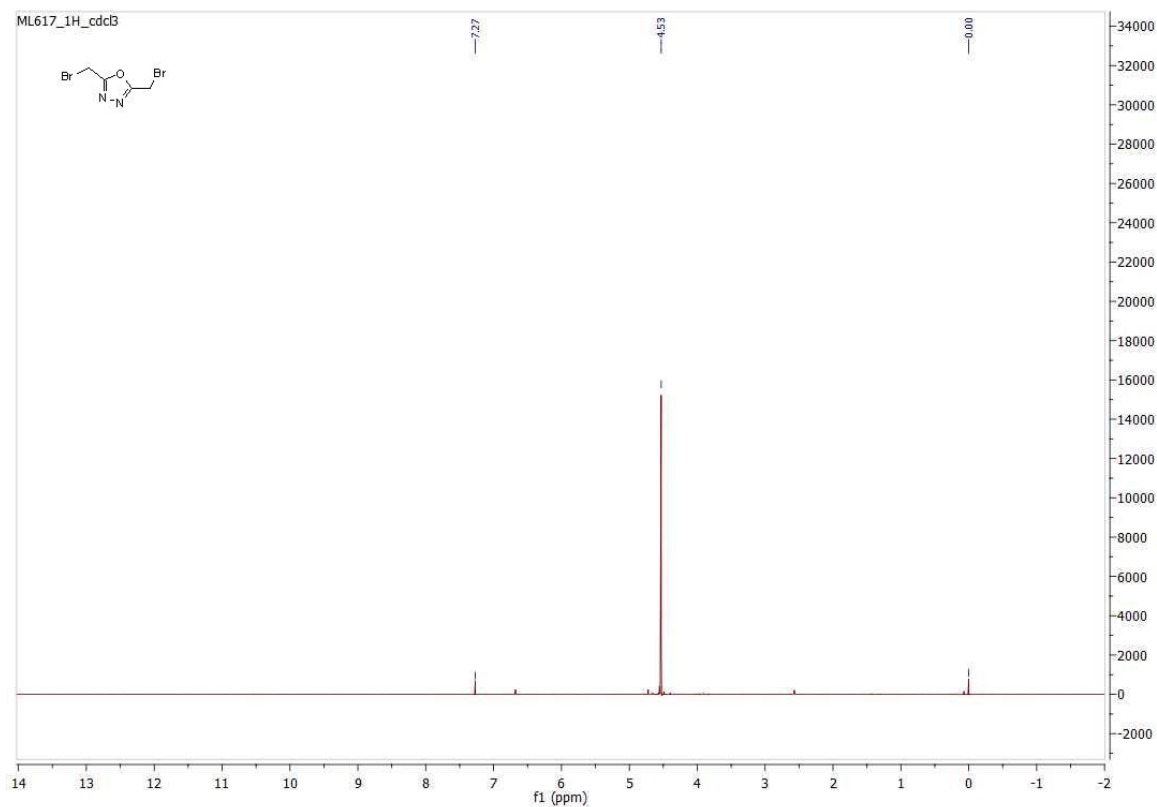
Rysunek 6. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) 4-bromo- N' -(4-bromobutanoilo)butanohydrazyd (2c)



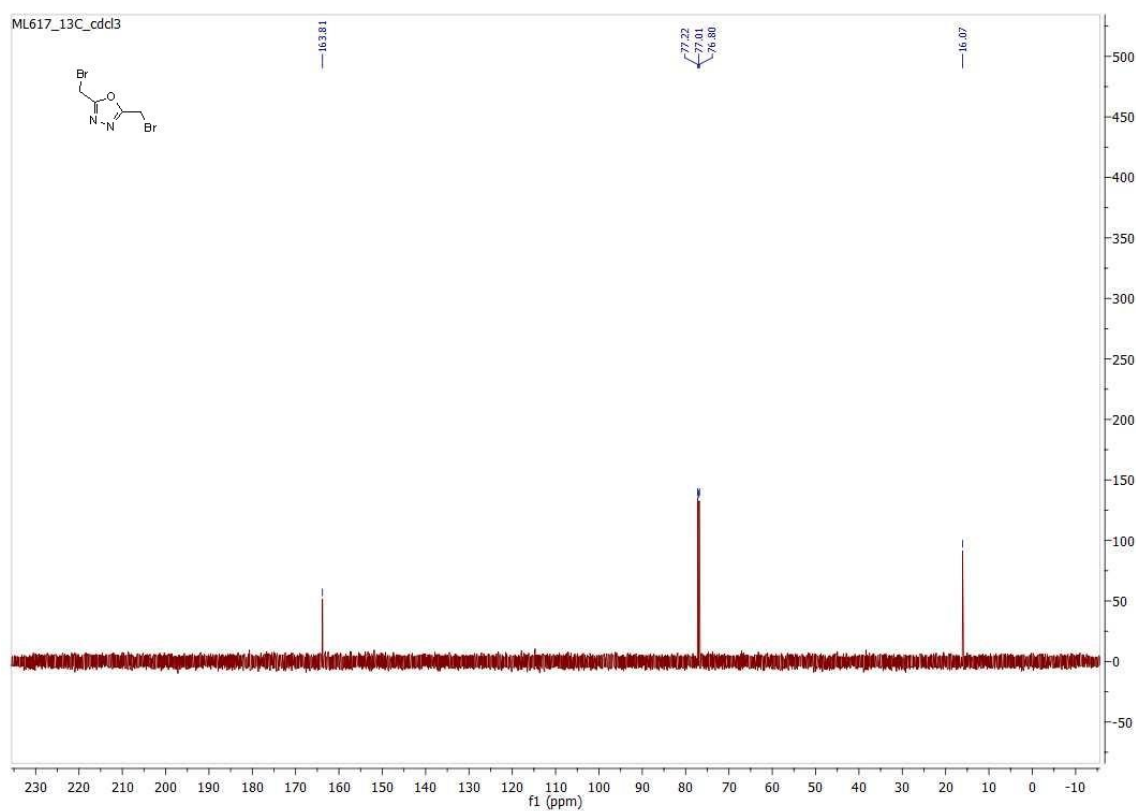
Rysunek 7. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 5-bromo- N' -(5-bromopentanoil)pentanohydrazyd (2d)



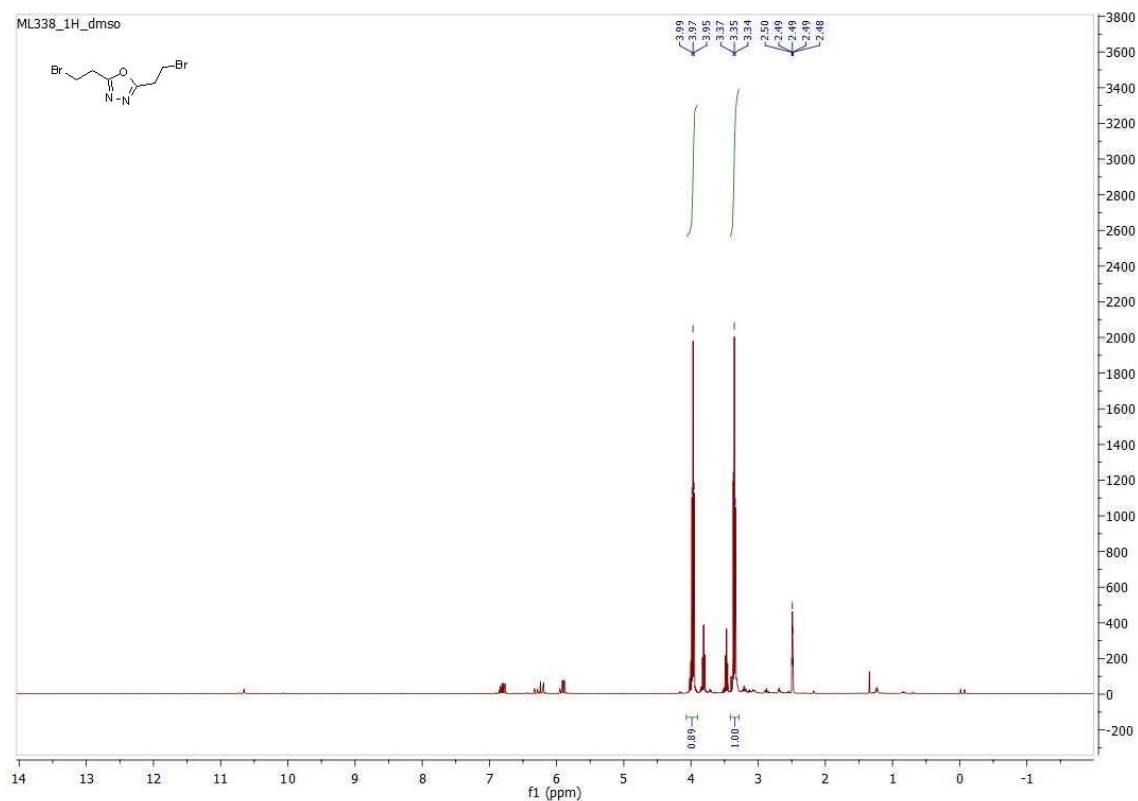
Rysunek 8. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) 5-bromo- N' -(5-bromopentanoil)pentanohydrazyd (2d)



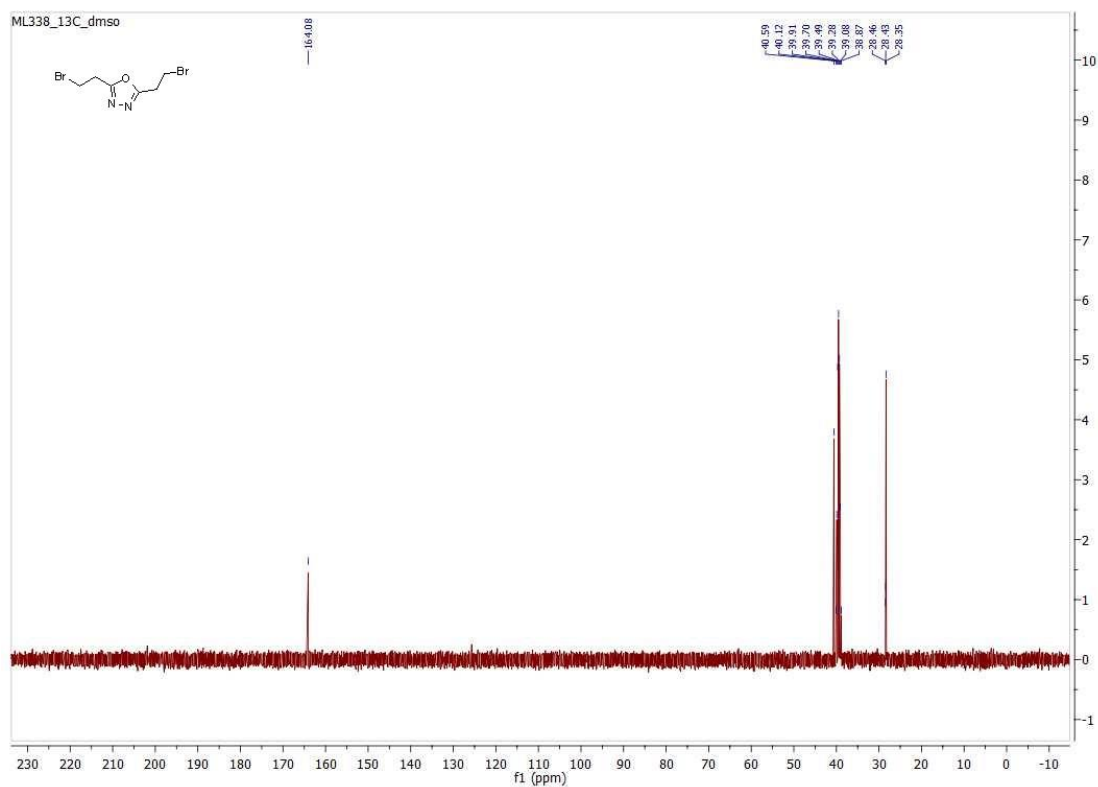
Rysunek 9. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2,5-bis(bromometylo)-1,3,4-oksadiazol (**3a**)



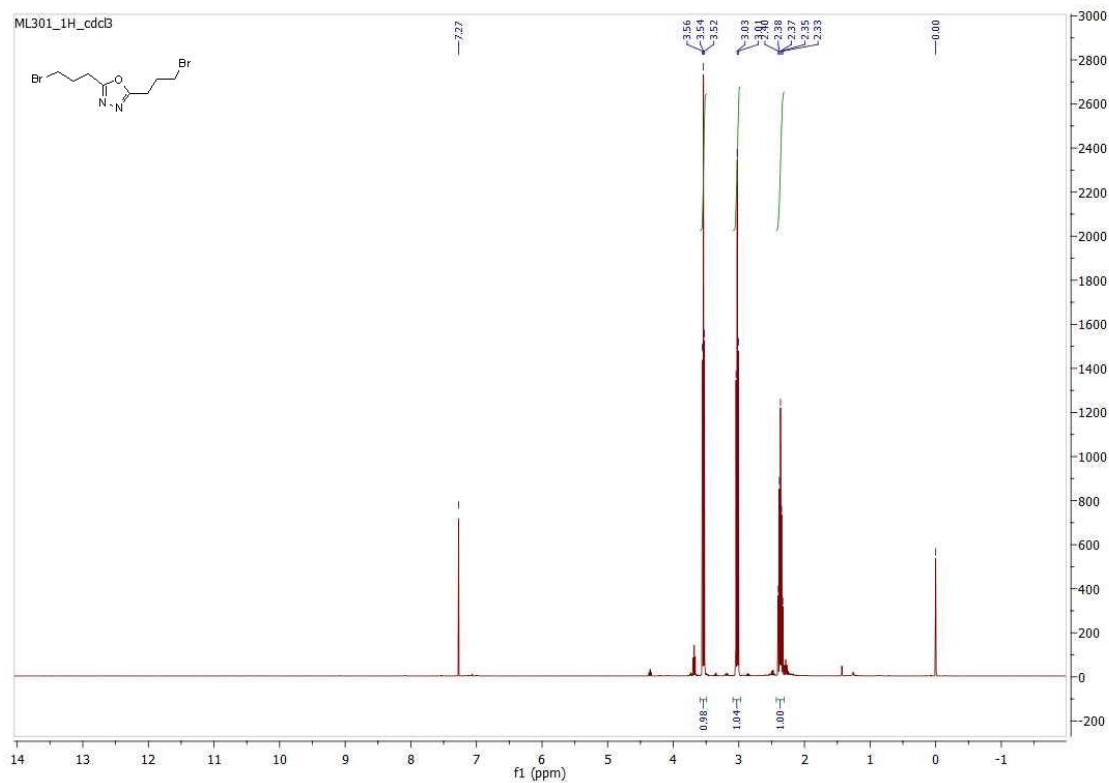
Rysunek 10. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 2,5-bis(bromometylo)-1,3,4-oksadiazol (**3a**)



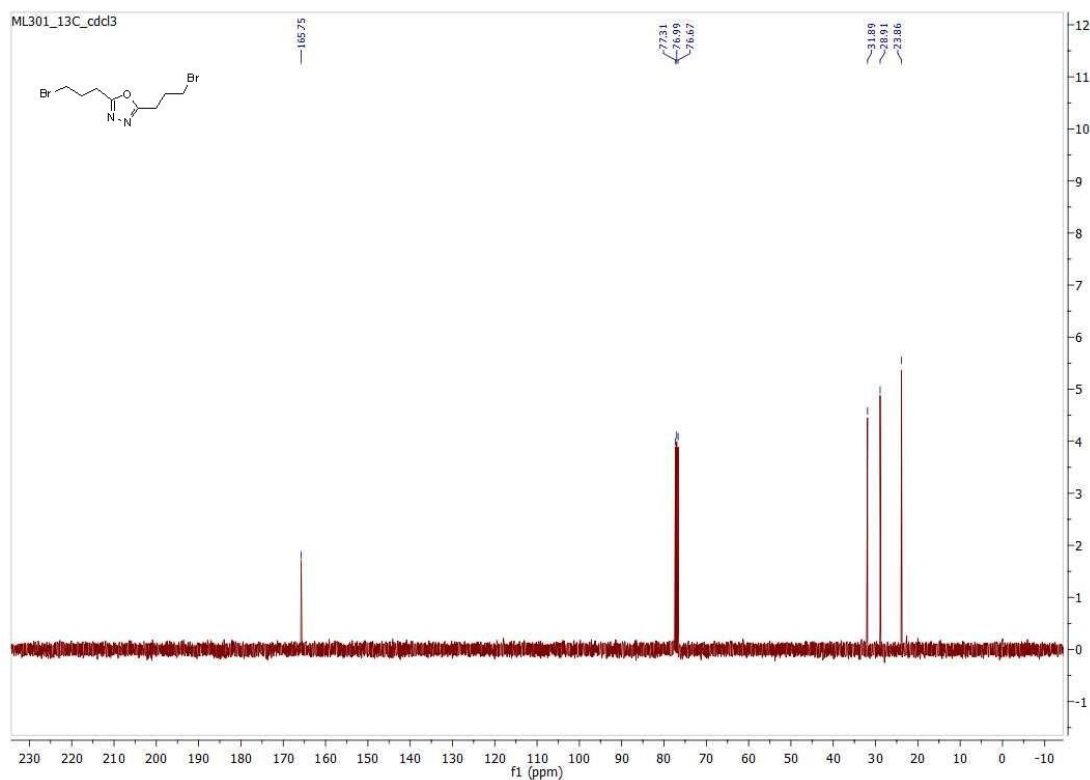
Rysunek 11. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) 2,5-bis(2-bromoetylo)-1,3,4-oksadiazol (**3b**)



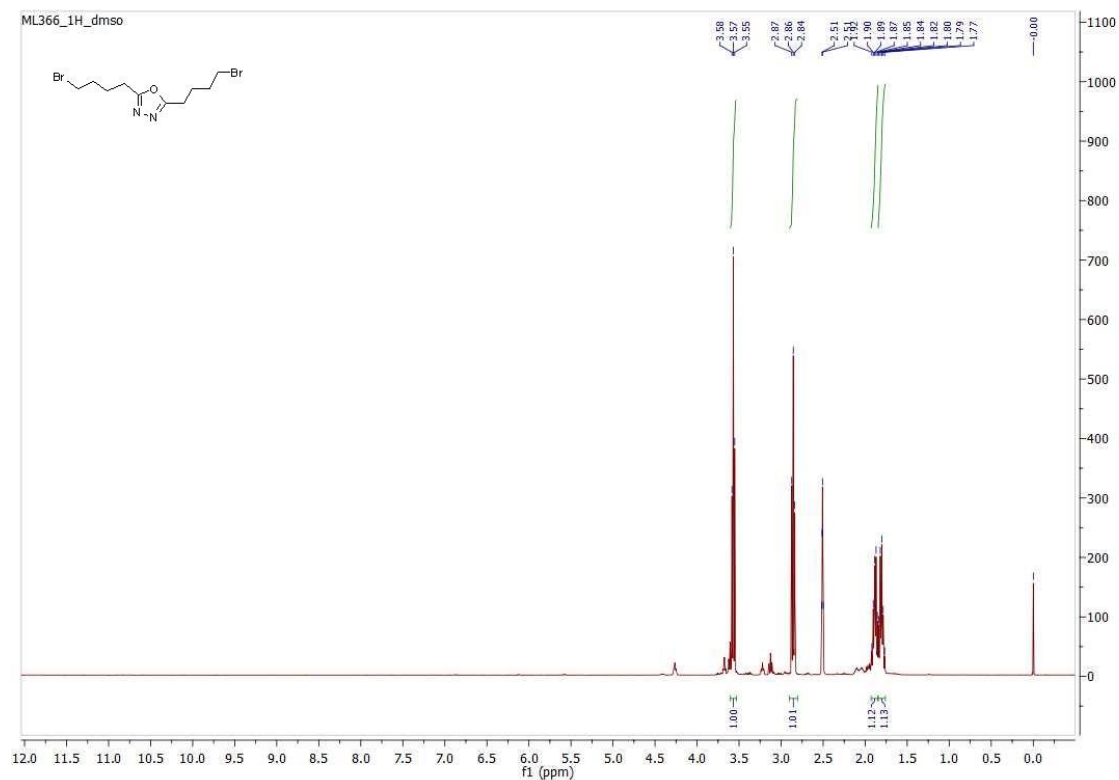
Rysunek 12. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO) 2,5-bis(2-bromoetylo)-1,3,4-oksadiazol (**3b**)



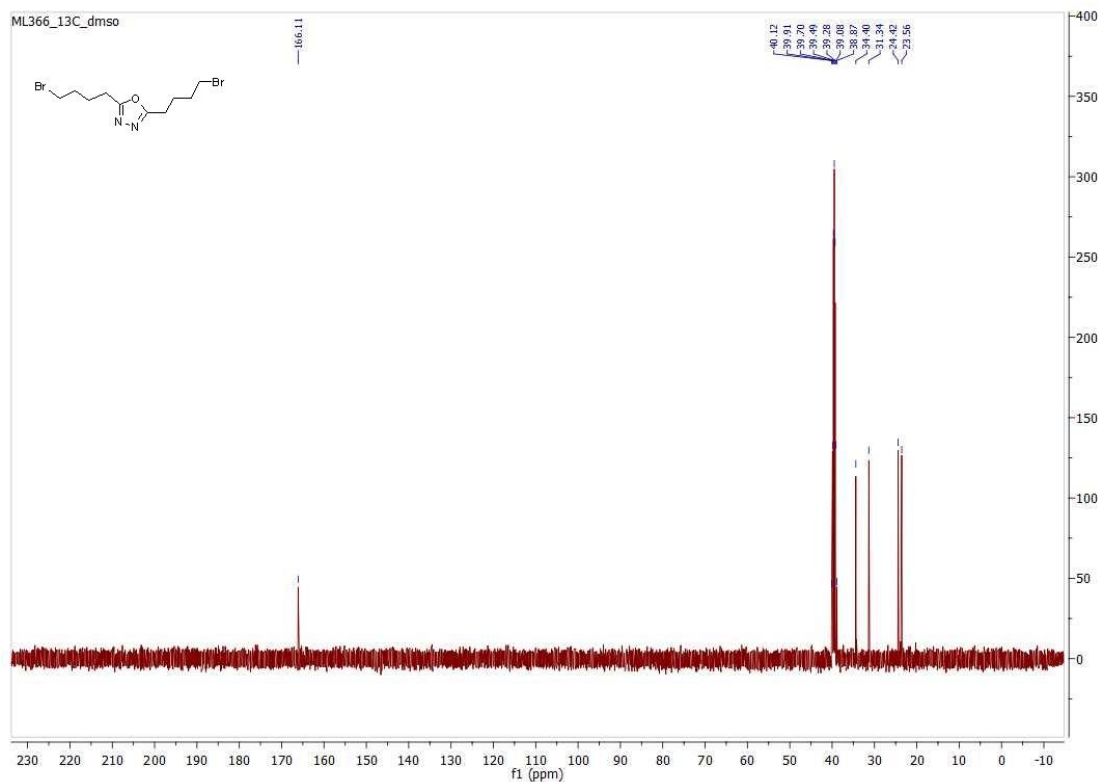
Rysunek 13. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2,5-bis(3-bromopropyl)-1,3,4-oksadiazol (**3c**)



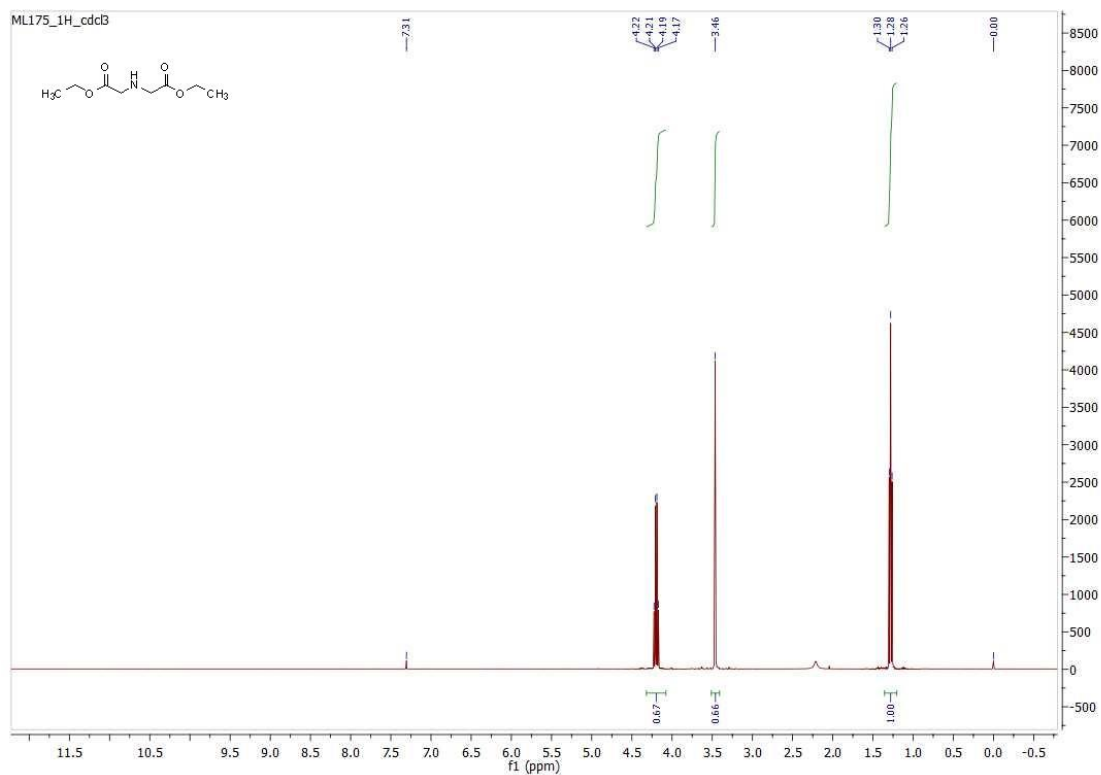
Rysunek 14. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 2,5-bis(3-bromopropyl)-1,3,4-oksadiazol (**3c**)



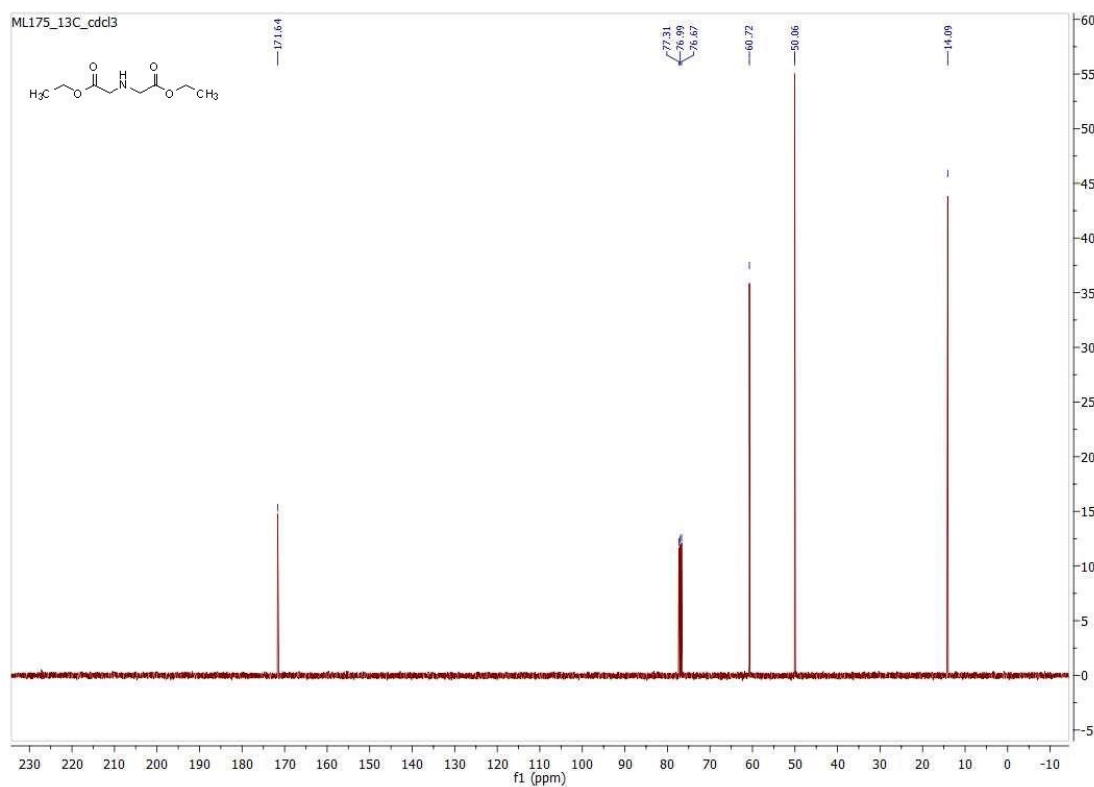
Rysunek 15. ^1H -NMR (400 MHz, DMSO) 2,5-bis(4-bromobutylo)-1,3,4-oksadiazol (**3d**)



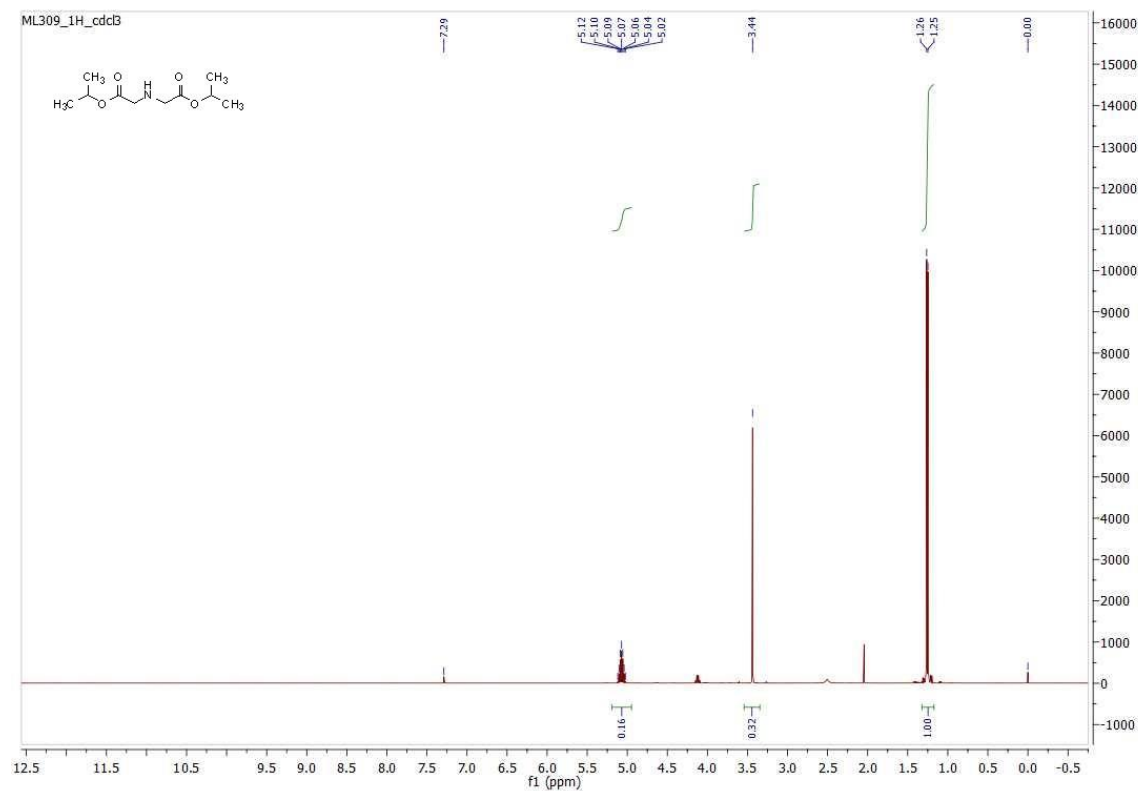
Rysunek 16. ^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO) 2,5-bis(4-bromobutylo)-1,3,4-oksadiazol (**3d**)



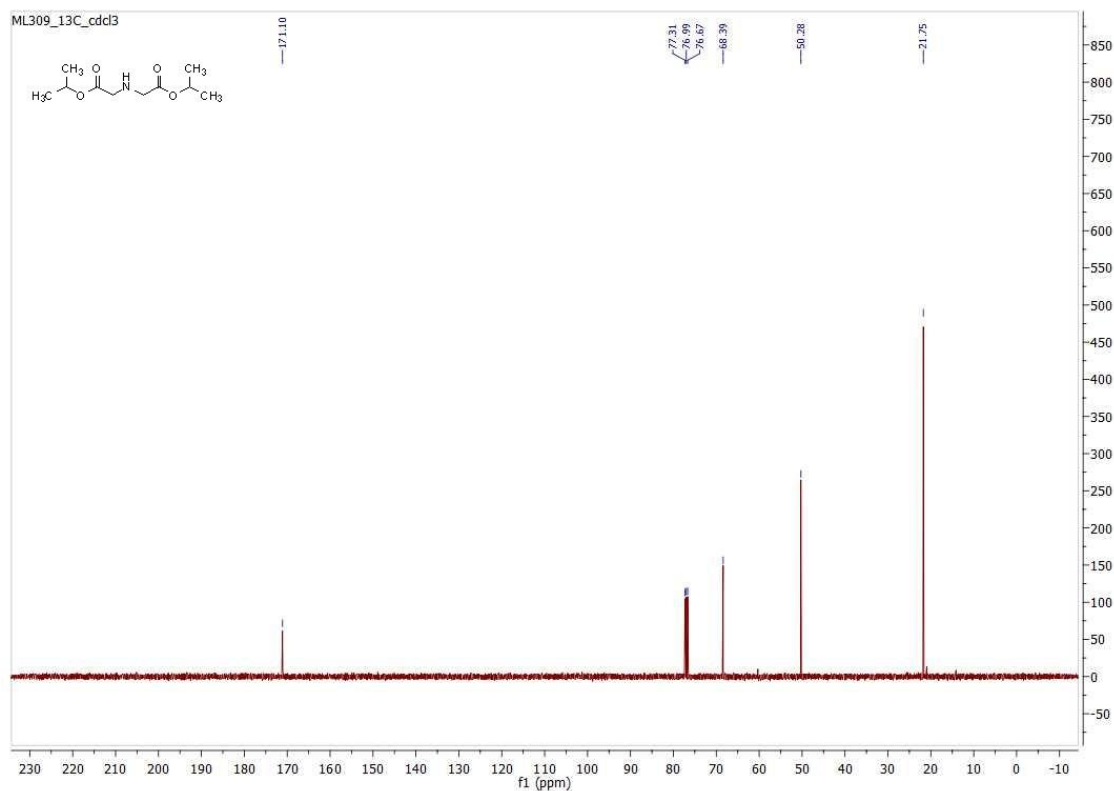
Rysunek 17. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) iminodictanu dietylu (**5a**)



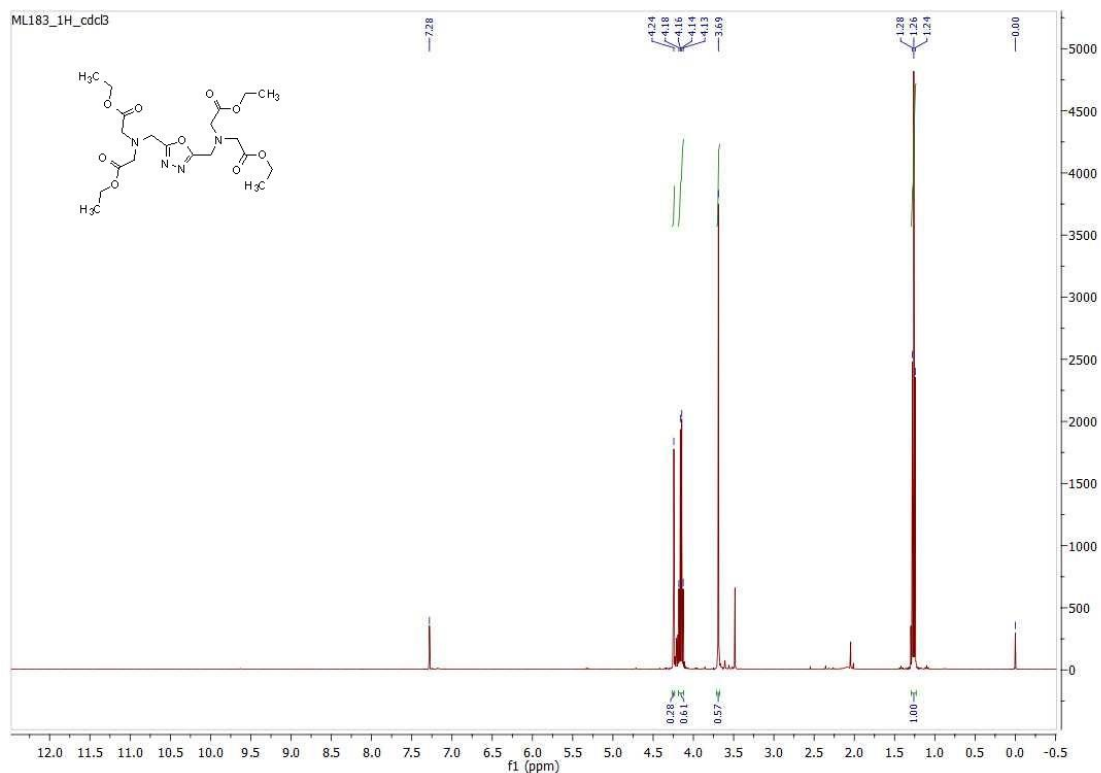
Rysunek 18. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) iminodictanu dietylu (**5a**)



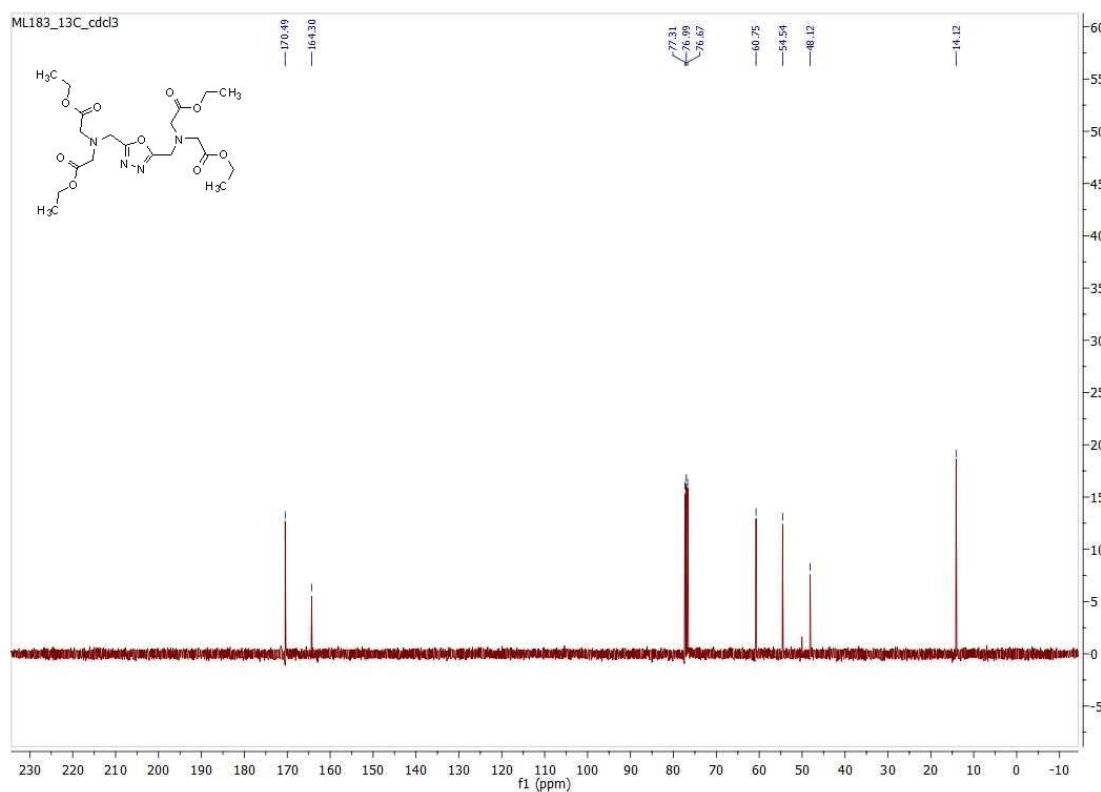
Rysunek 19. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) iminodictan diizopropylu (**5b**)



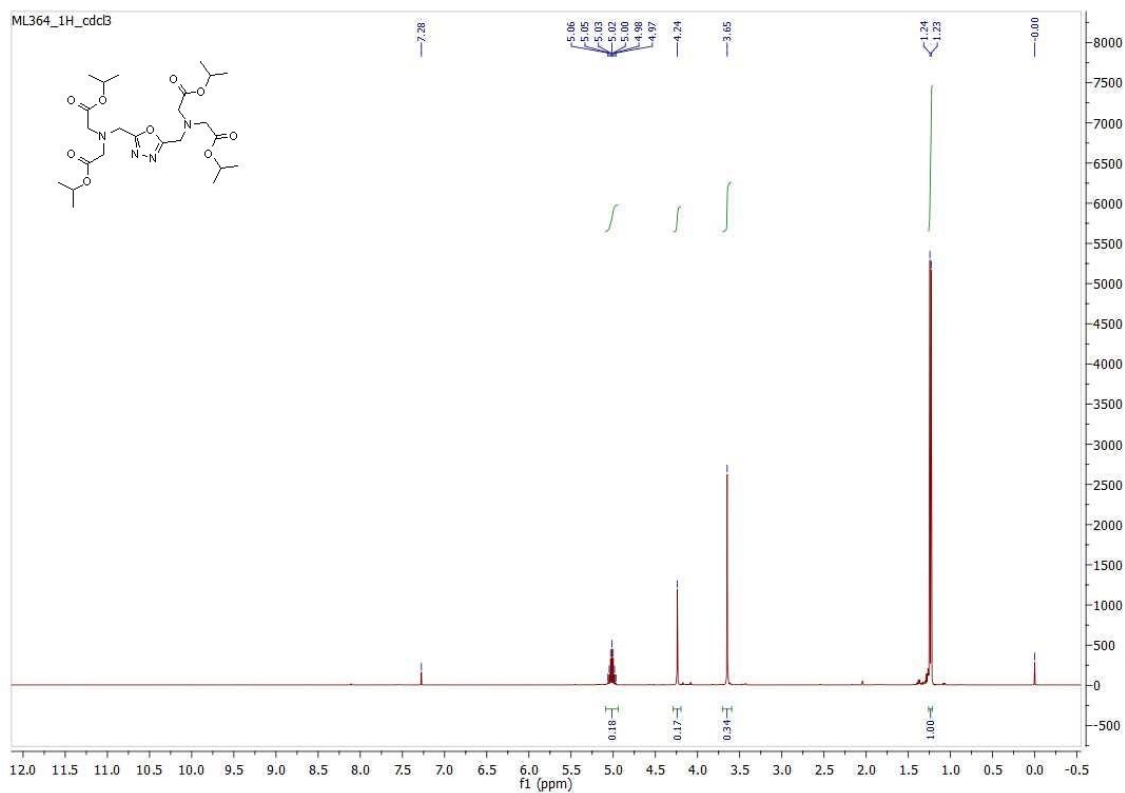
Rysunek 20. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) iminodictan diizopropylu (**5b**)



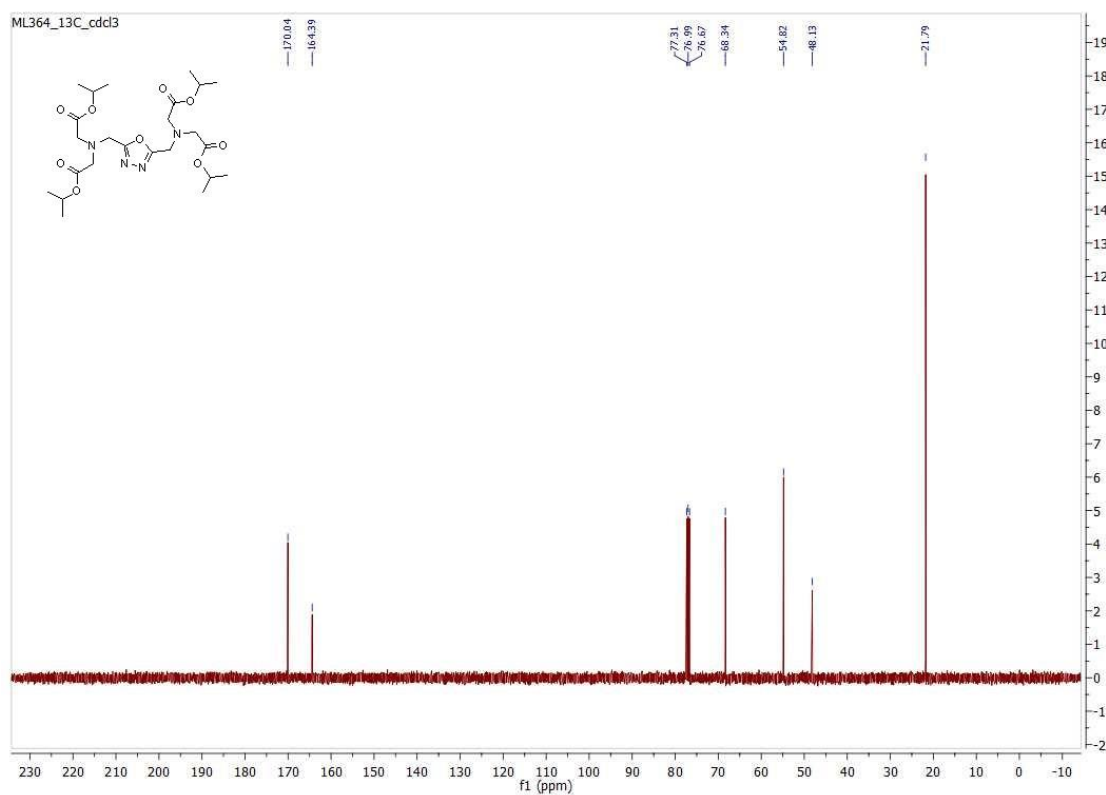
Rysunek 21. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2,2',2'',2''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraetylu (**6a**)



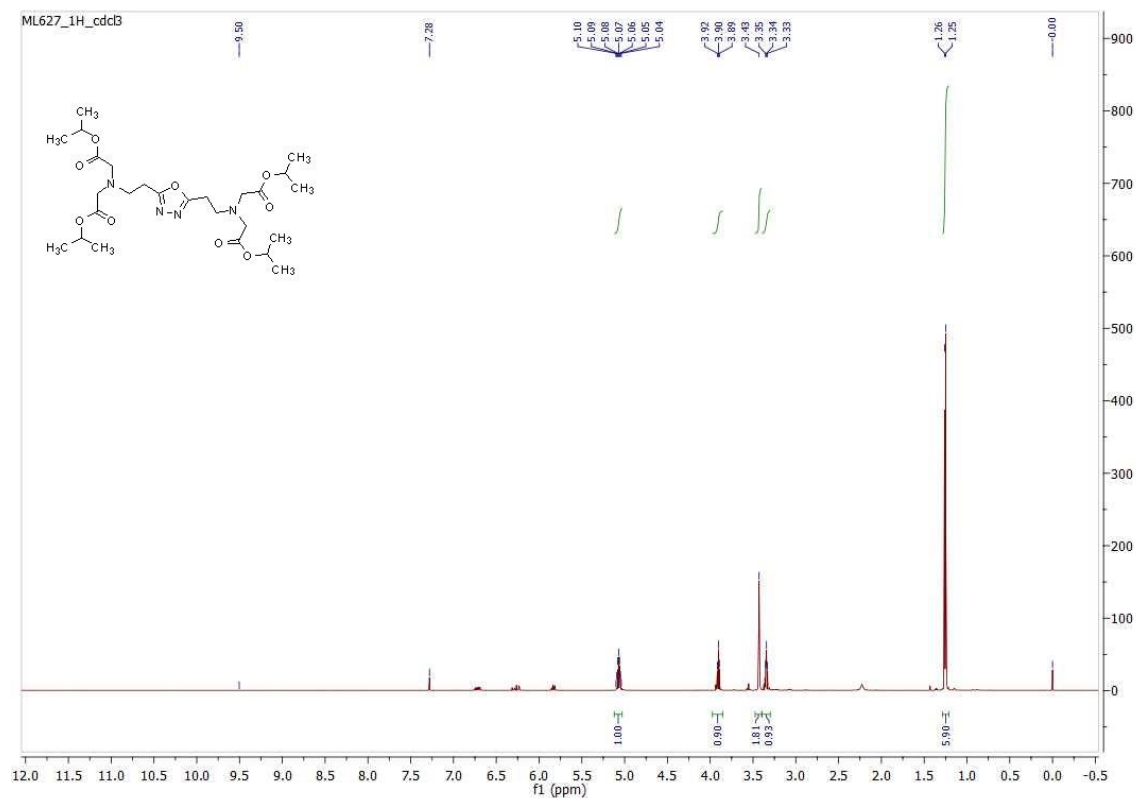
Rysunek 22. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 2,2',2'',2''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraetylu (**6a**)



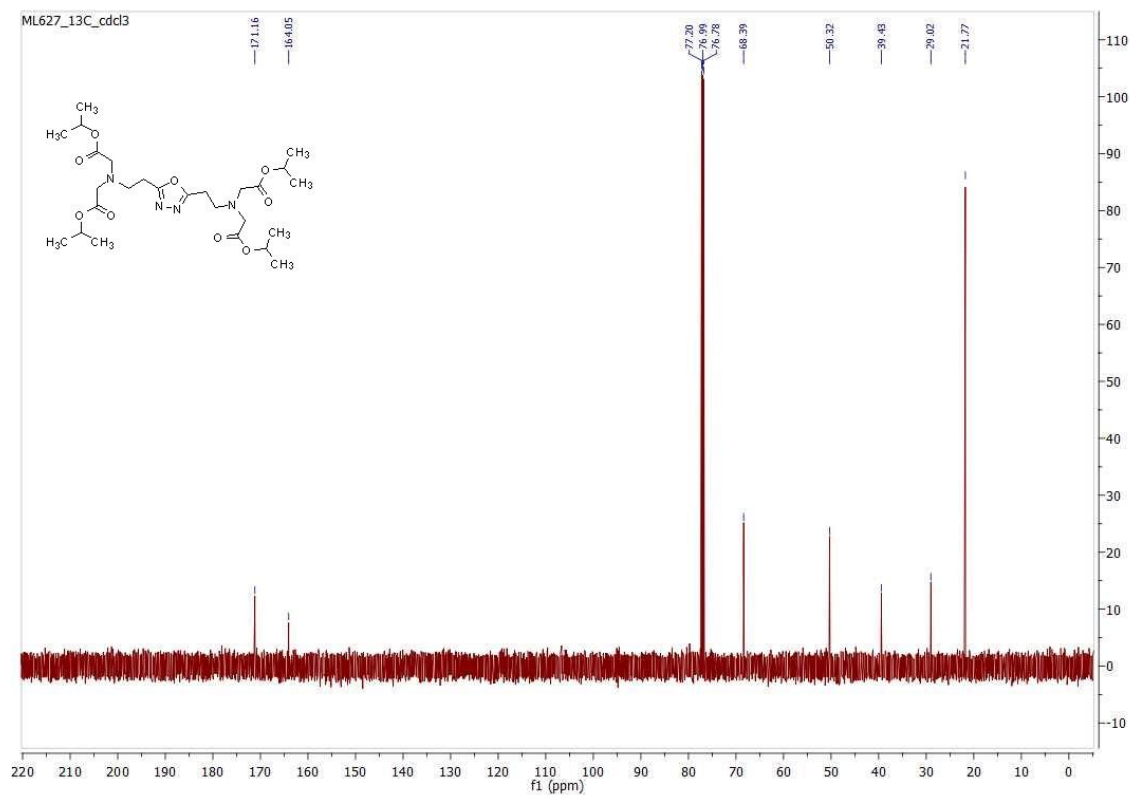
Rysunek 23. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(metyleno))bis(azanotriylo)tetraoctan tetraizopropylu (**6b**)



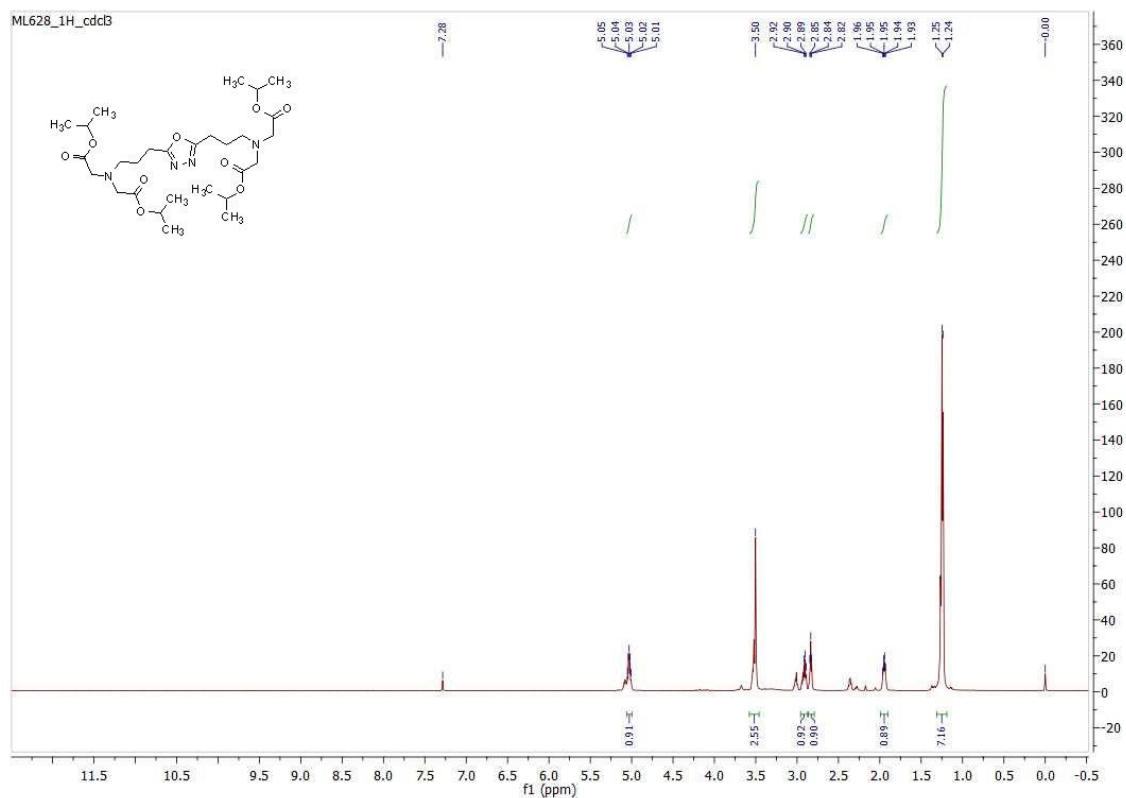
Rysunek 24. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(metyleno))bis(azanotriylo)tetraoctan tetraizopropylu (**6b**)



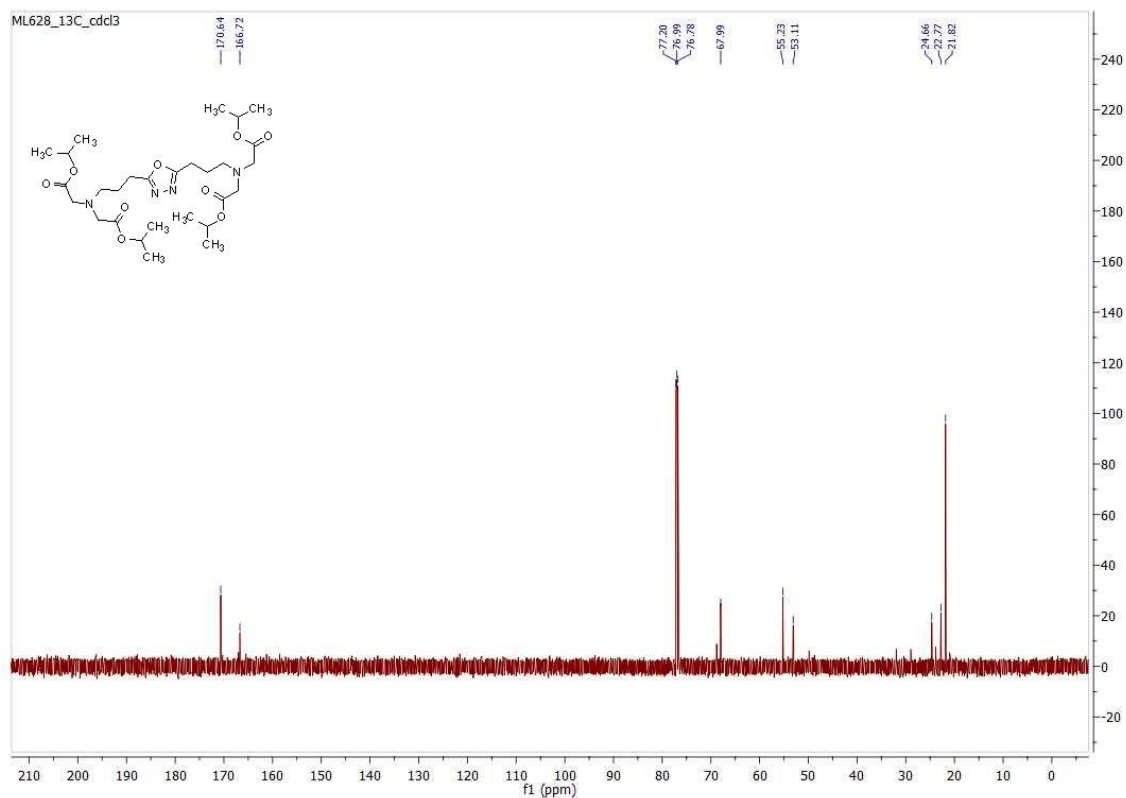
Rysunek 25. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(etano-2,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (**6c**)



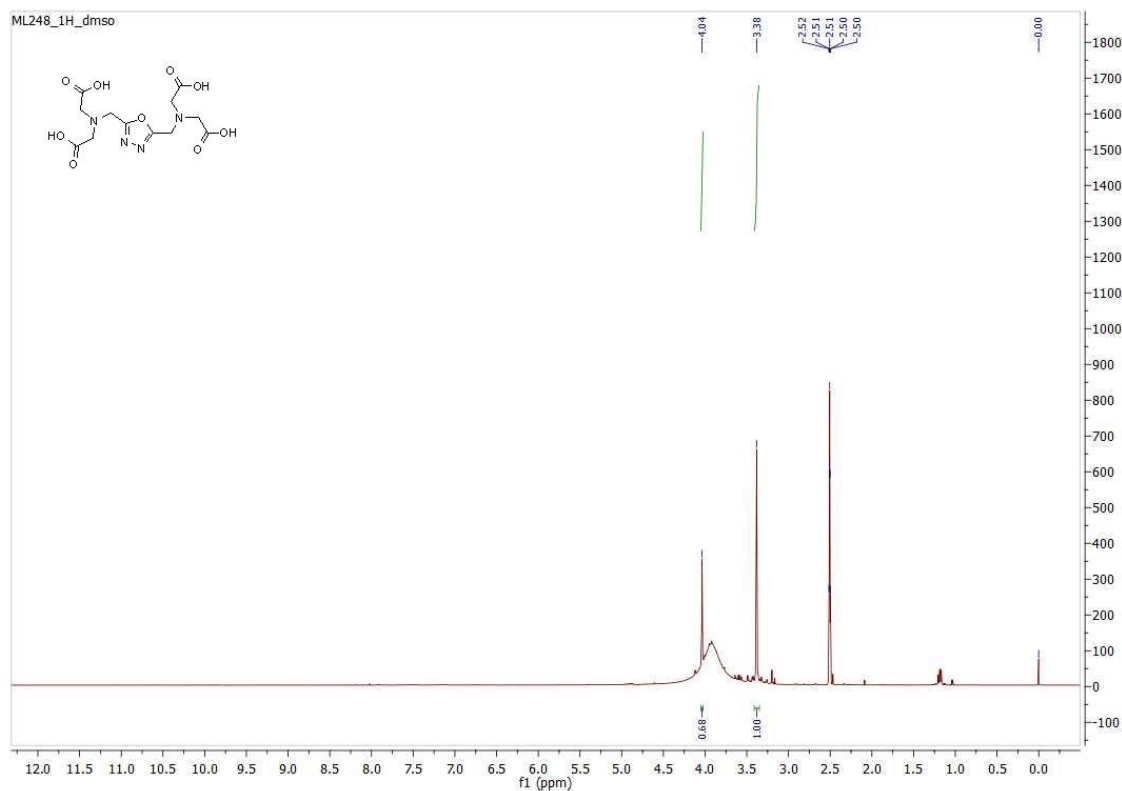
Rysunek 26. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(etano-2,1-diylo))bis(azanetriylo))tetraoctan tetraizopropylu (**6c**)



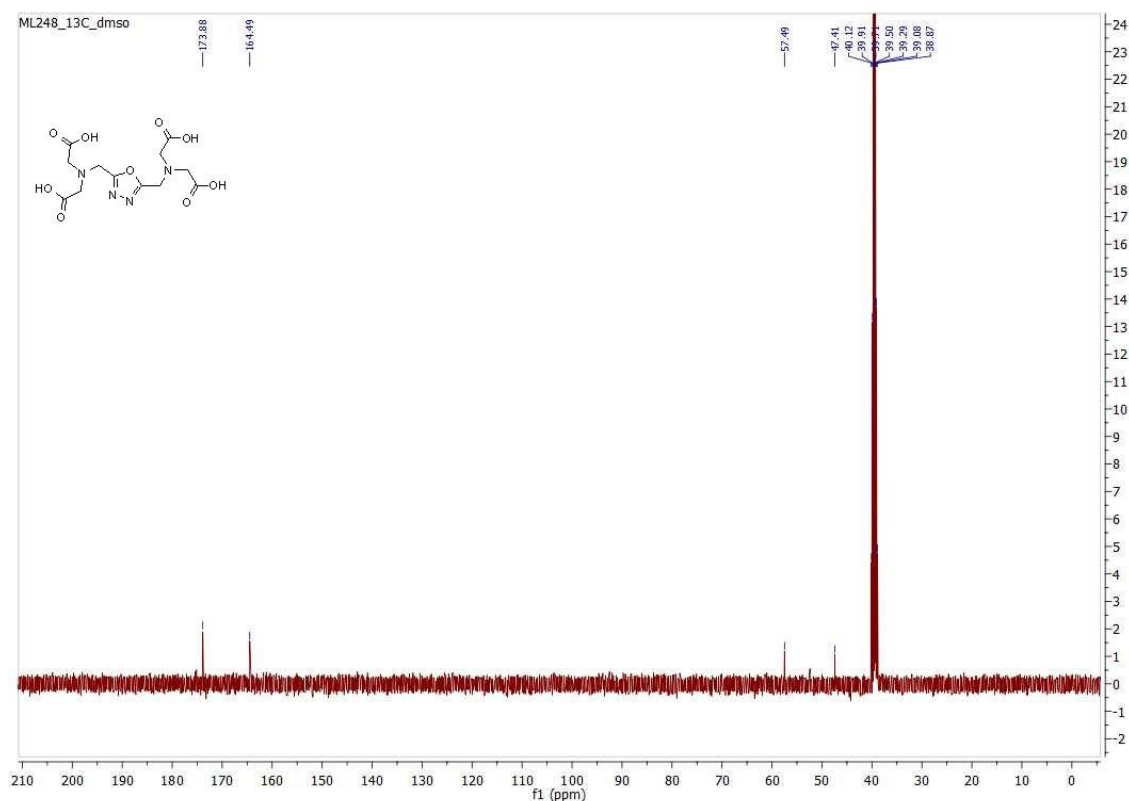
Rysunek 27. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(propano-3,1-diylo))bis(azanotriylo))tetraoctan tetraizopropylu (**6d**)



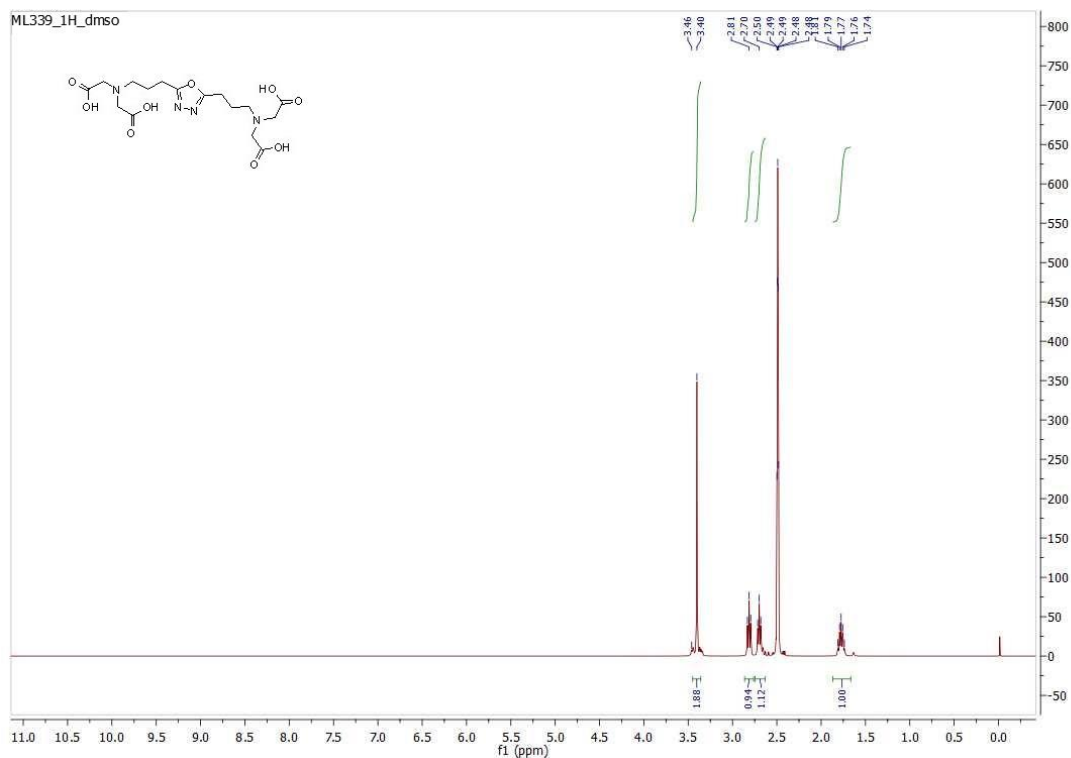
Rysunek 28. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(propano-3,1-diylo))bis(azanotriylo))tetraoctan tetraizopropylu (**6d**)



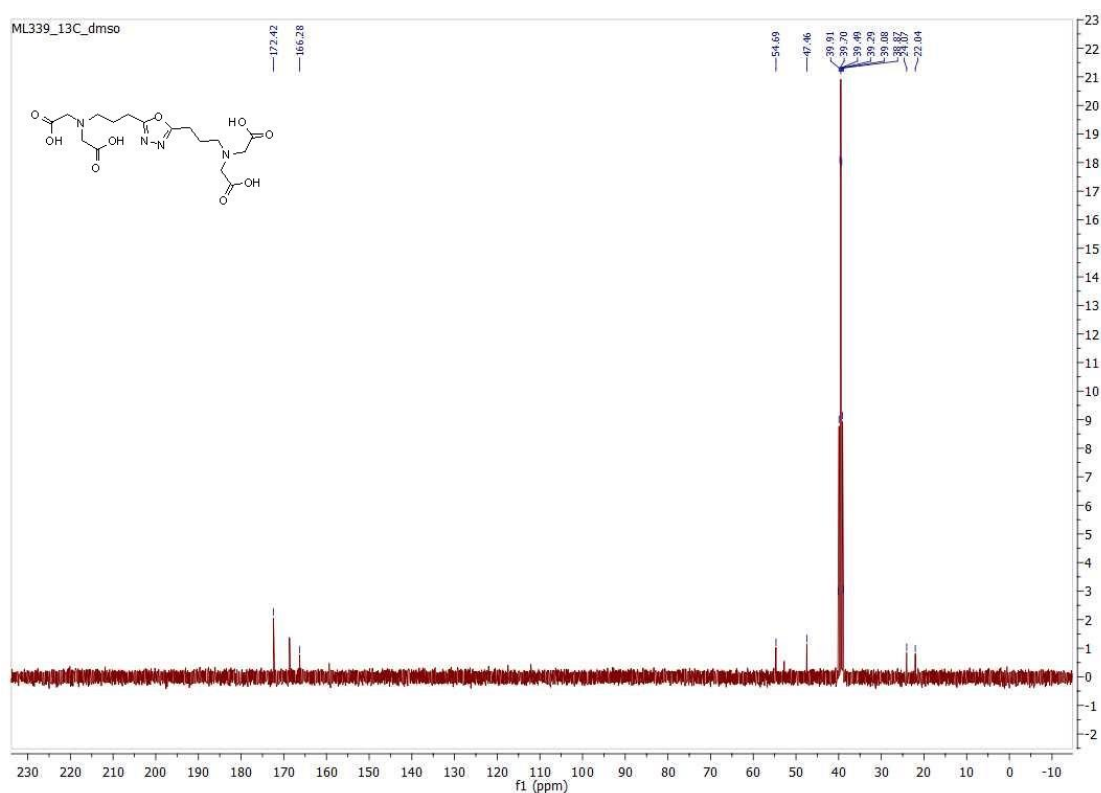
Rysunek 31. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) Kwas 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctowy (**7b**)



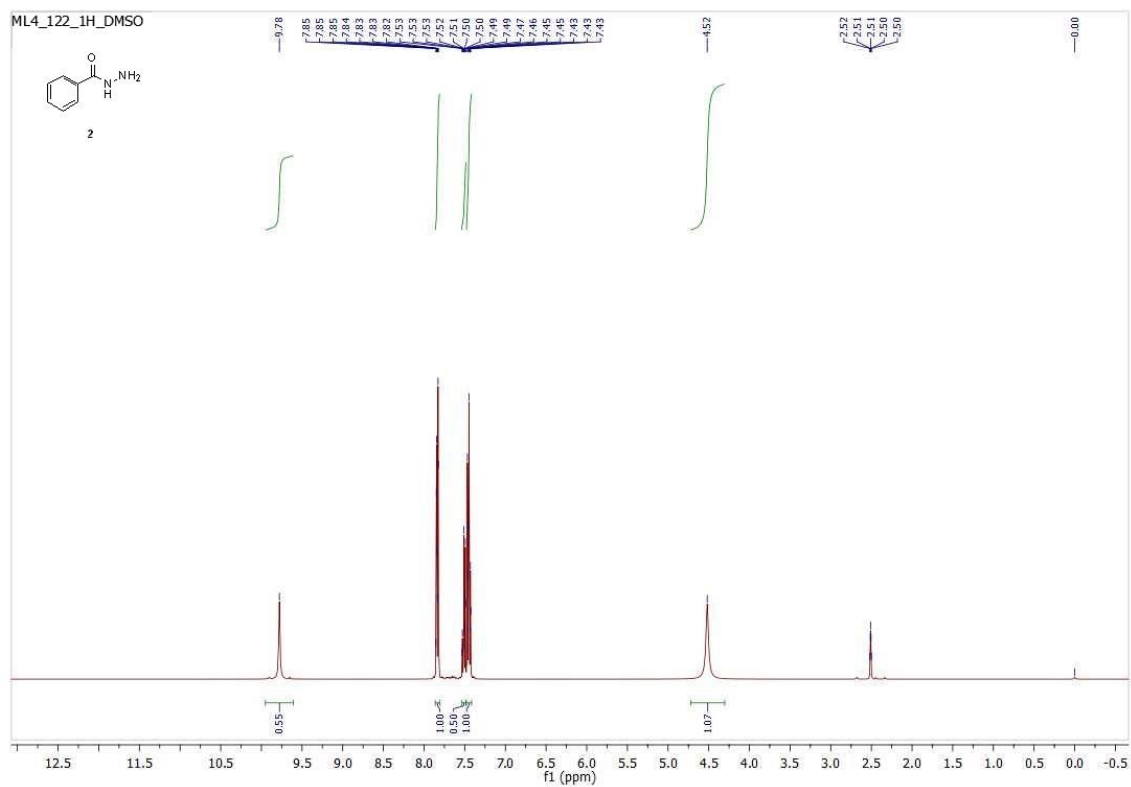
Rysunek 32. ¹³C-NMR (400 MHz, DMSO) Kwas 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(metyleno))bis(azanetriylo))tetraoctowy (**7b**)



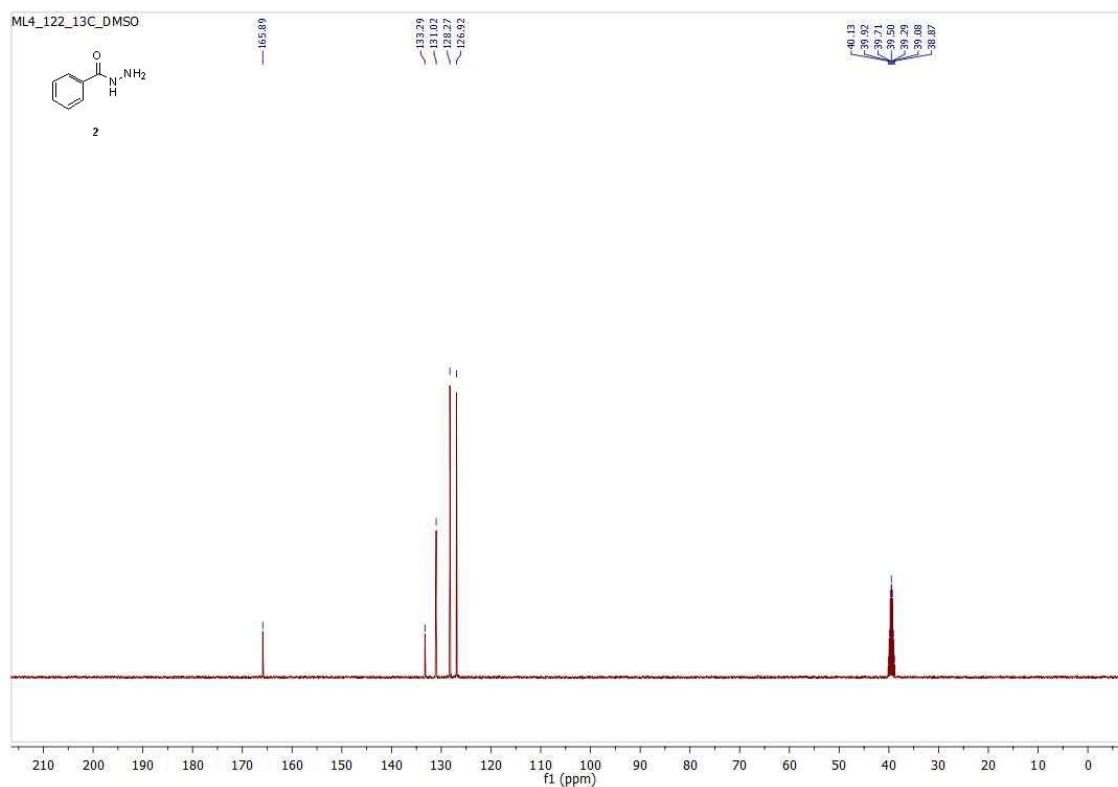
Rysunek 33. $^1\text{H-NMR}$ (100 MHz, DMSO) Kwas 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(propano-3,1-diylo))bis(azanotriylo))tetraoctowy (**7d**)



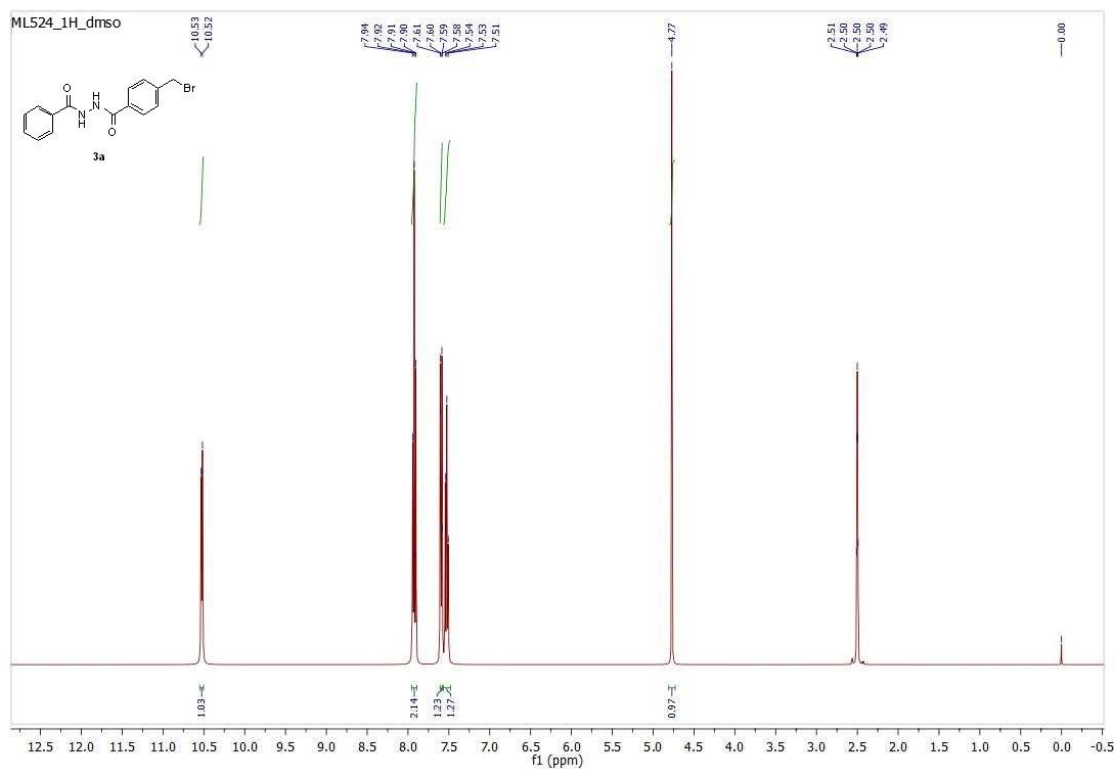
Rysunek 34. $^{13}\text{C-NMR}$ (400 MHz, DMSO) Kwas 2,2',2'',2'''-(((1,3,4-oksadiazolo-2,5-diylo)-bis(propano-3,1-diylo))bis(azanotriylo))tetraoctowy (**7d**)



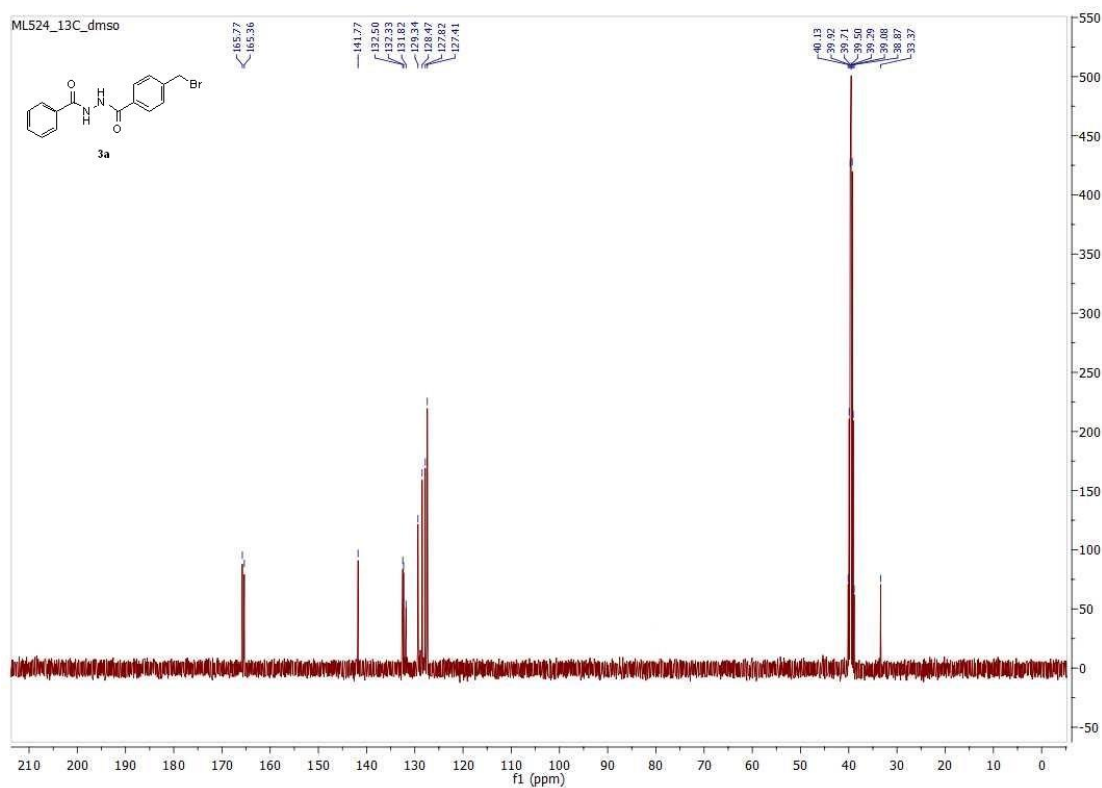
Rysunek 35. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) benzhydrazyd (9)



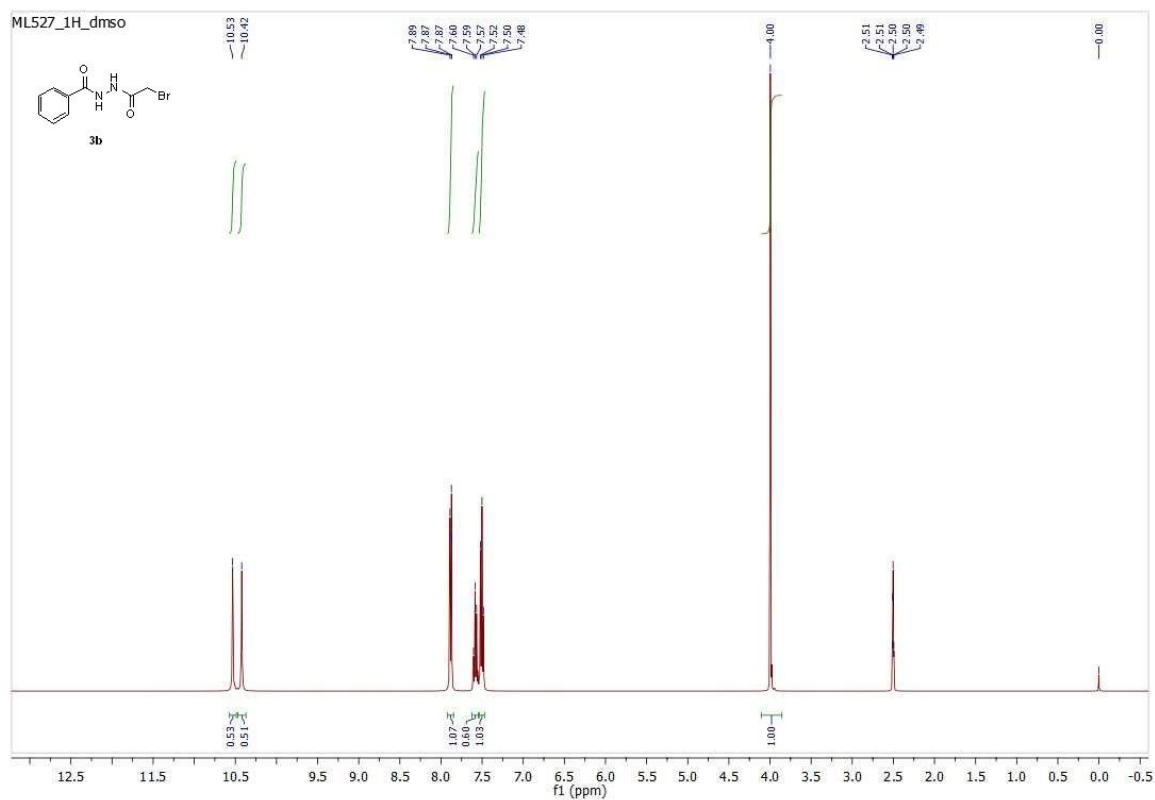
Rysunek 36. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) benzhydrazyd (9)



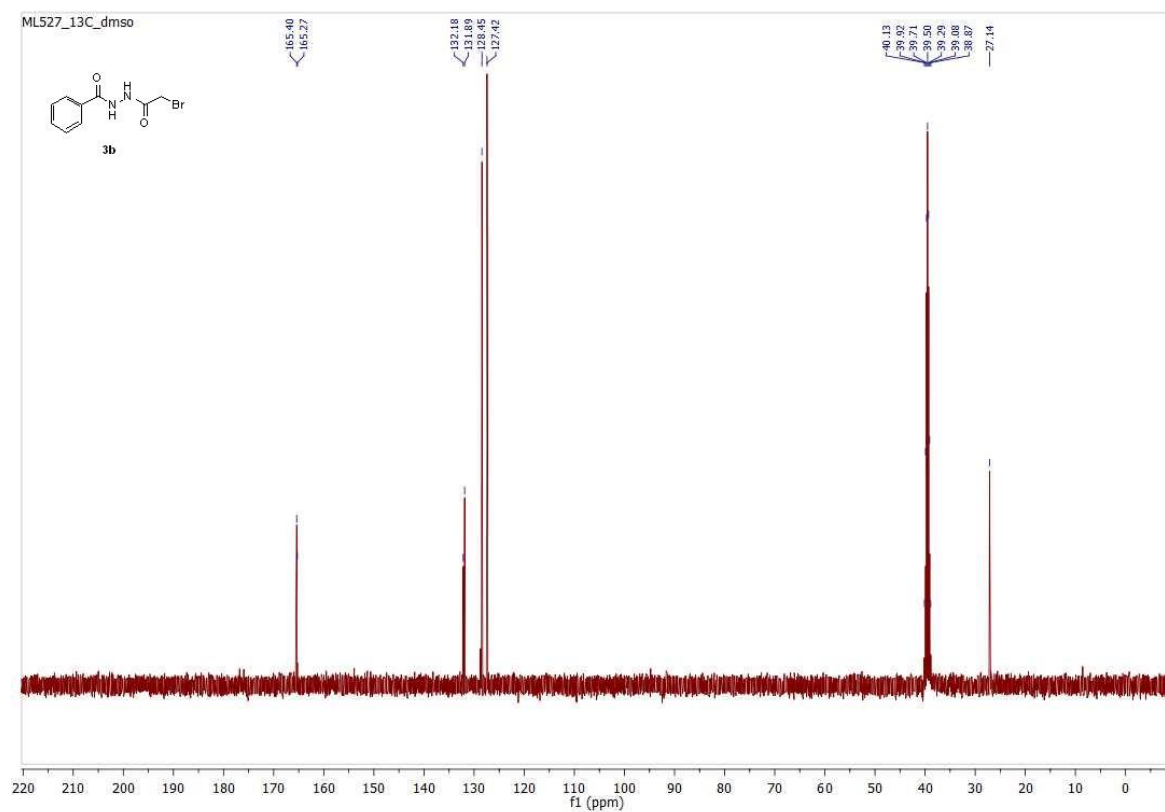
Rysunek 37. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) *N'*-benzoilo-4-(bromometylo)benzohydrazyd (**12a**)



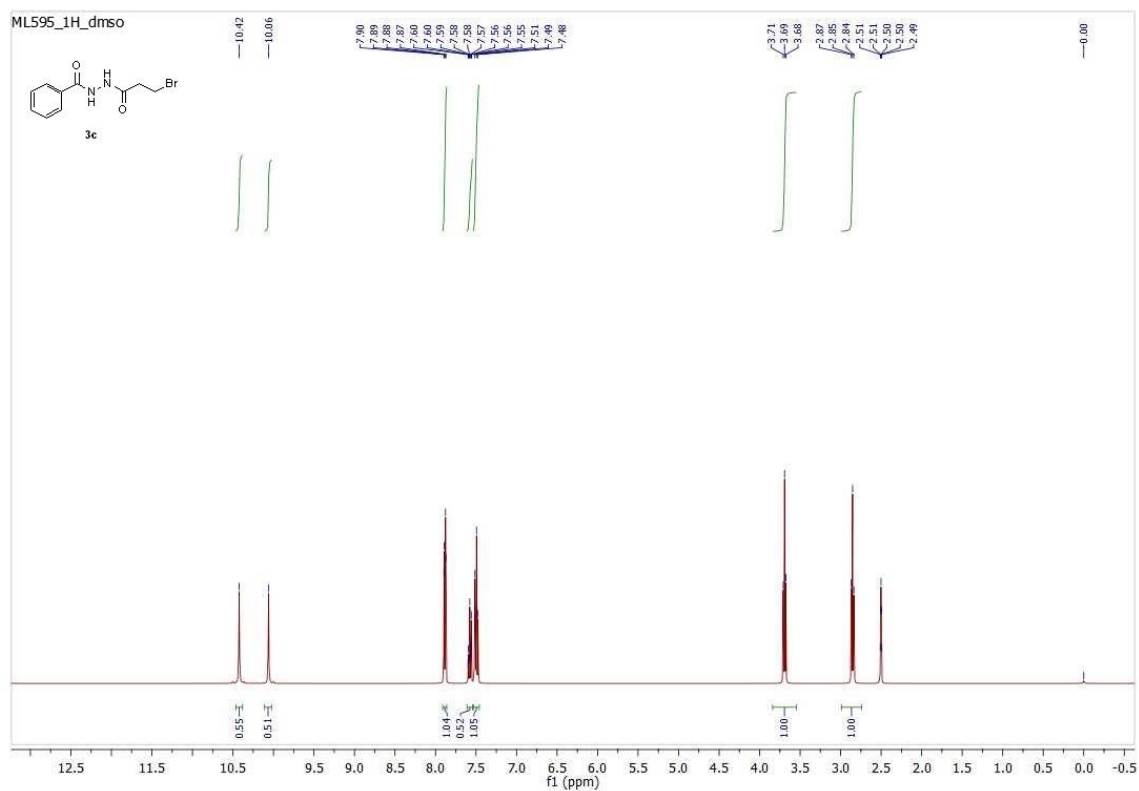
Rysunek 38. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) *N'*-benzoilo-4-(bromometylo)benzohydrazyd (**12a**)



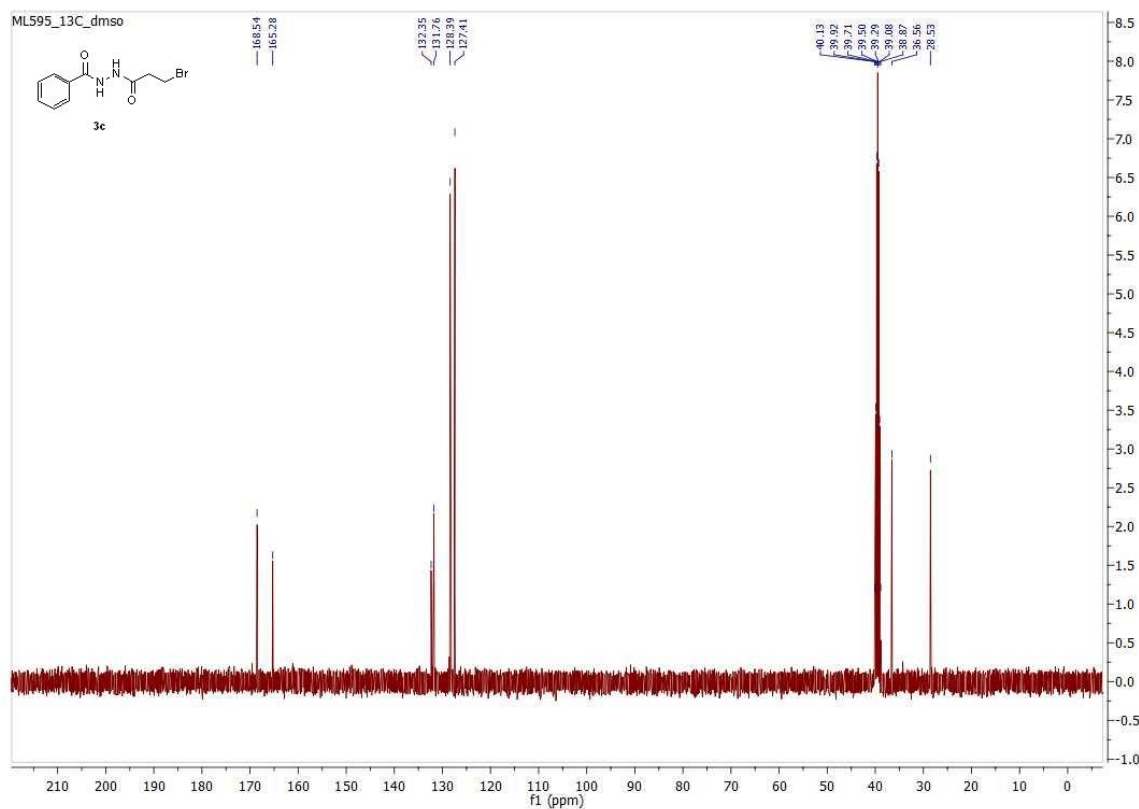
Rysunek 39. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) *N'*-(2-bromoacetylo)benzohydrazyd (**12b**)



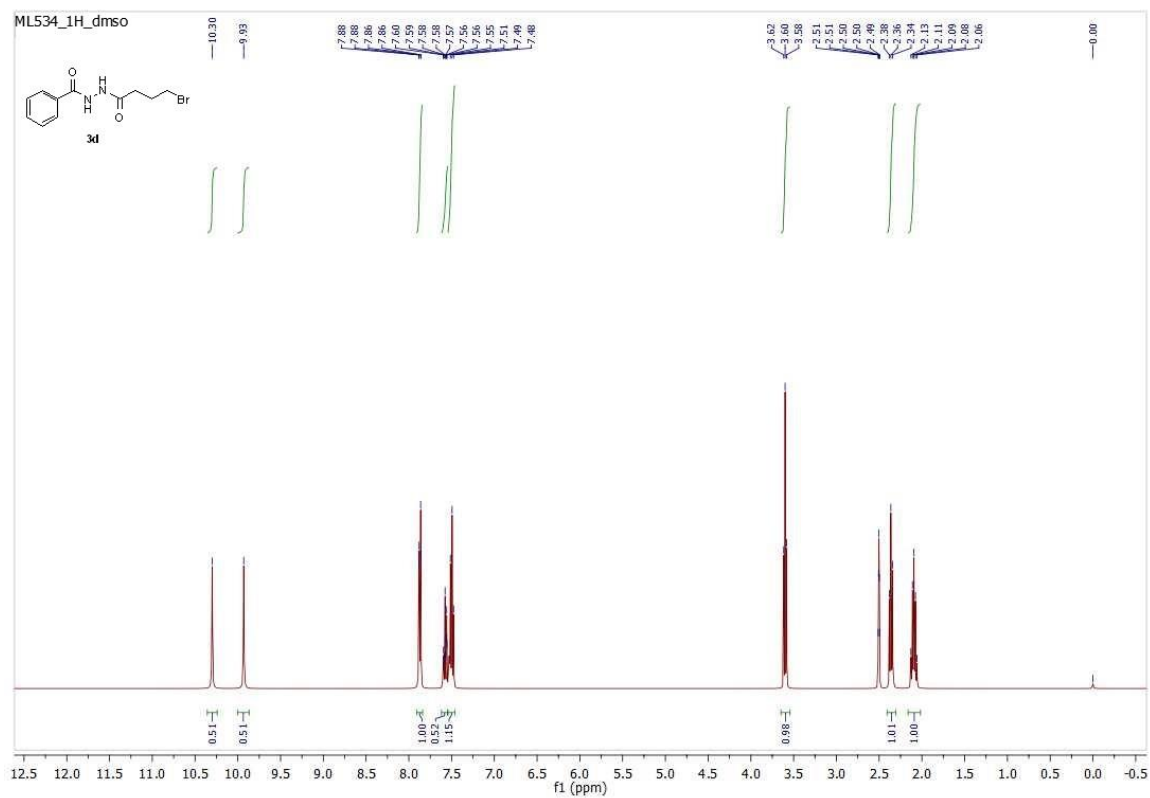
Rysunek 40. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) *N'*-(2-bromoacetylo)benzohydrazyd (**12b**)



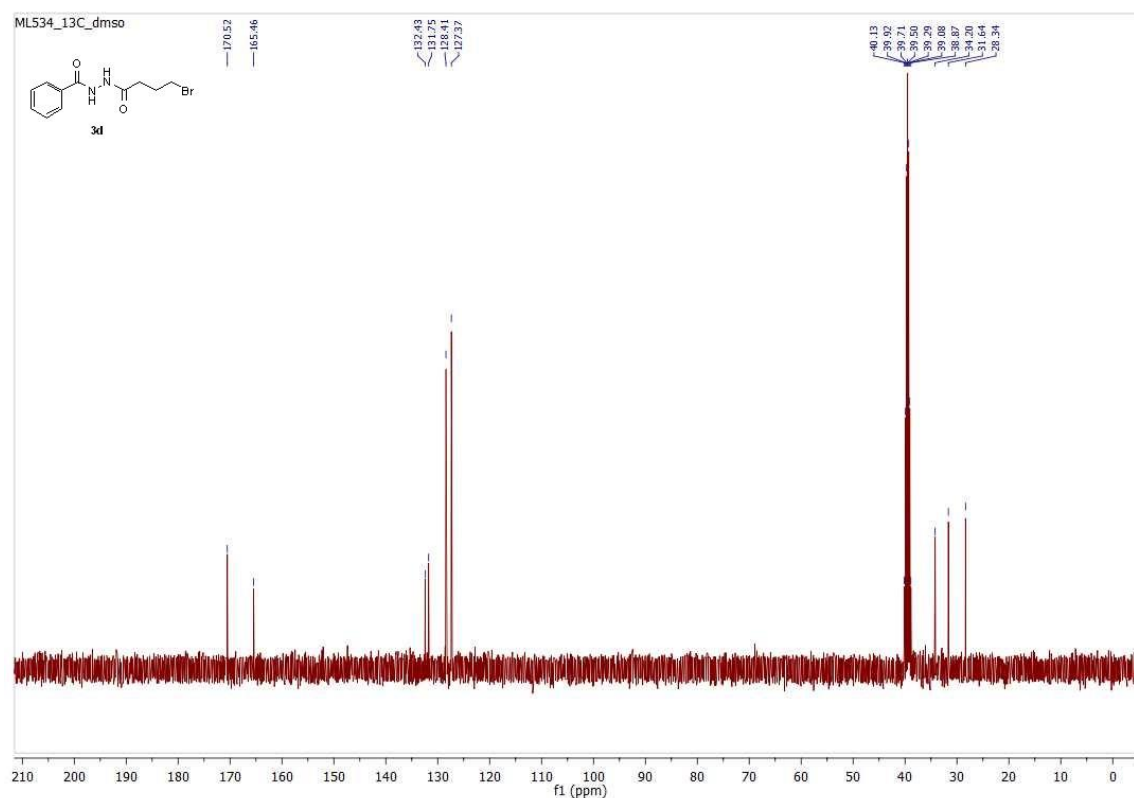
Rysunek 41. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) N' -(3-bromopropanoilo)benzohydrazyd (**12c**)



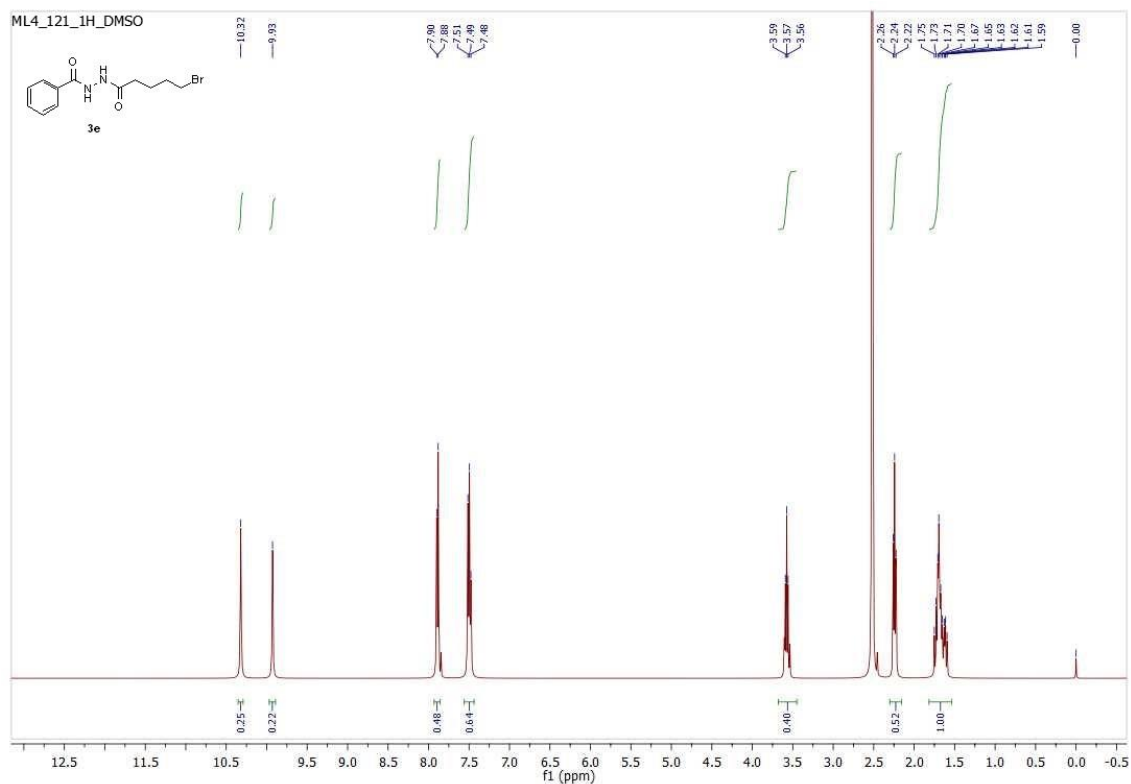
Rysunek 42. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) N' -(3-bromopropanoilo)benzohydrazyd (**12c**)



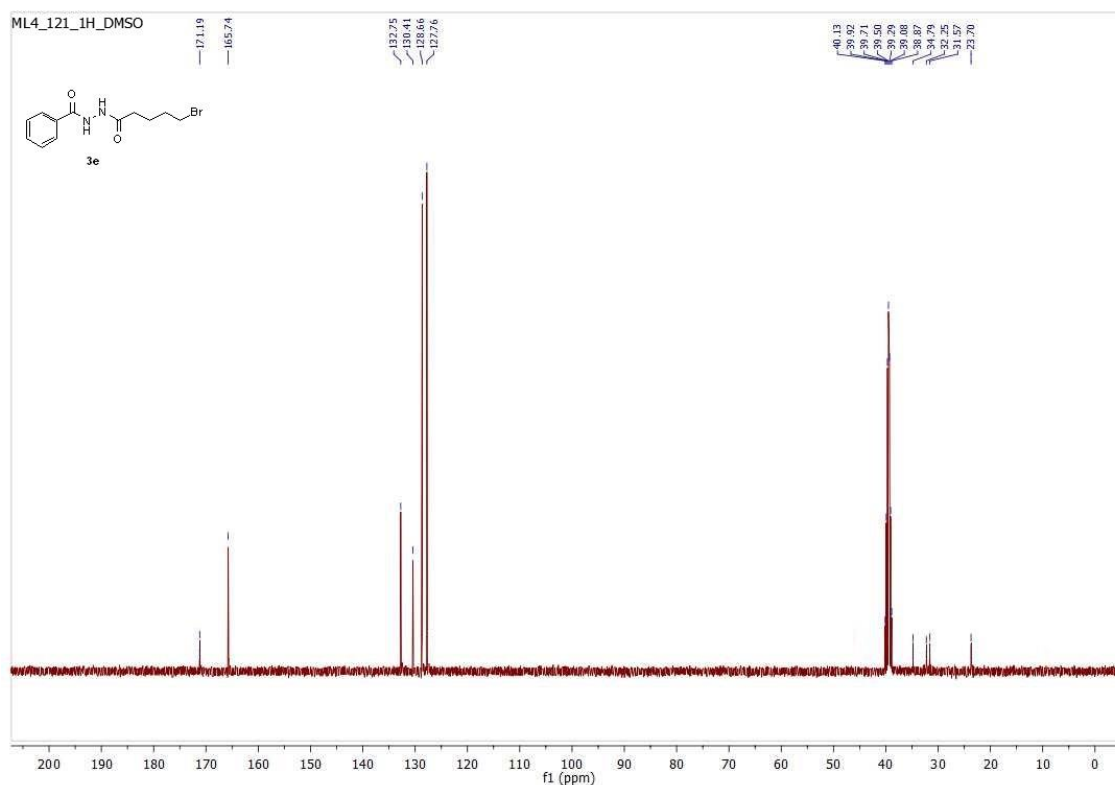
Rysunek 43. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) *N'*-(4-bromobutanoilo)benzohydrazid (**12d**)



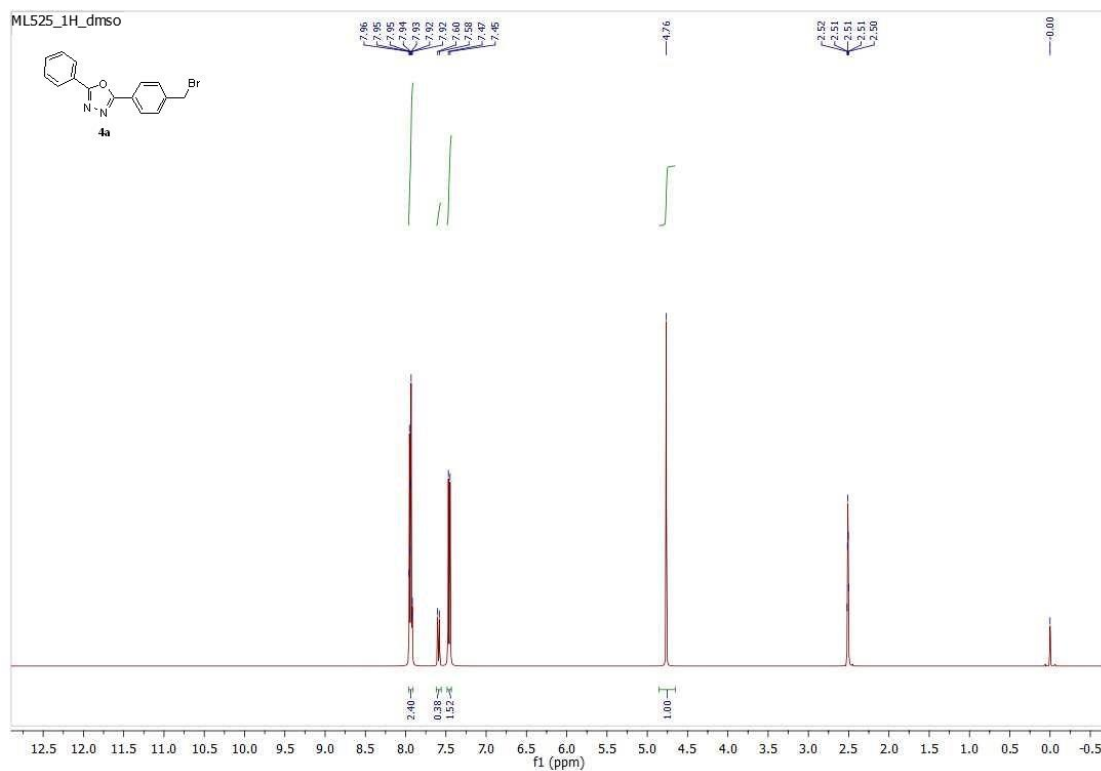
Rysunek 44. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) *N'*-(4-bromobutanoilo)benzohydrazid (**12d**)



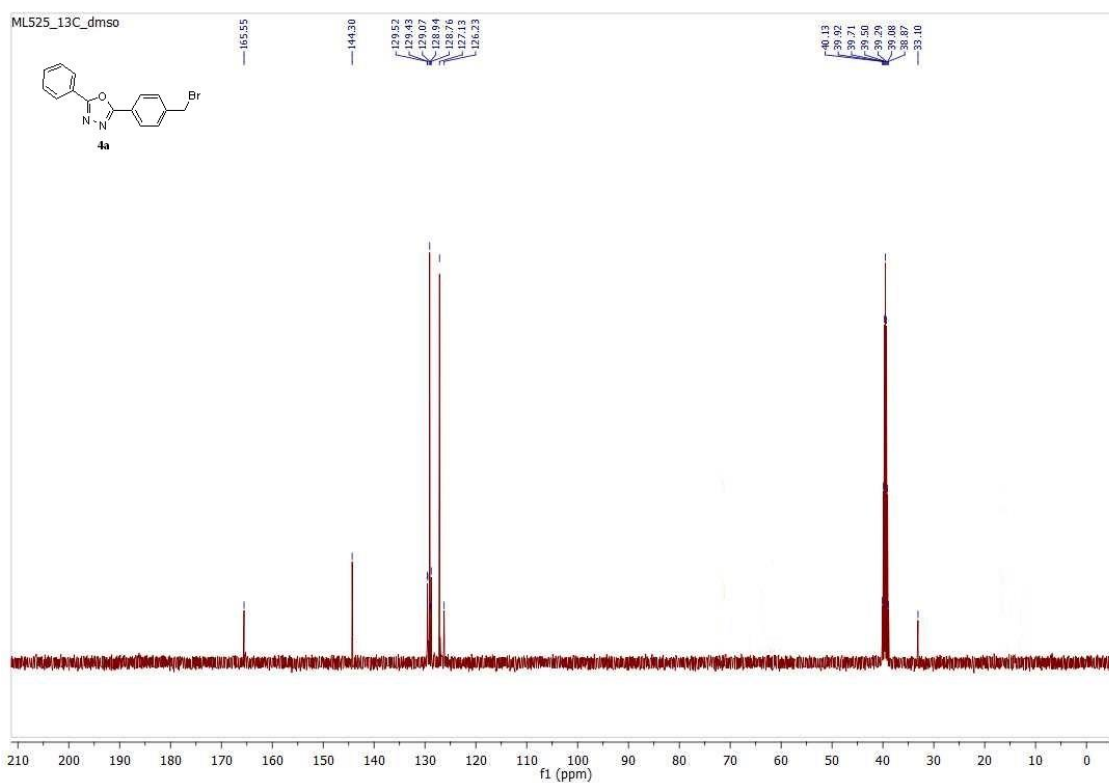
Rysunek 45. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) *N'*-(5-bromopentanoil)benzohydrazyd (**12e**)



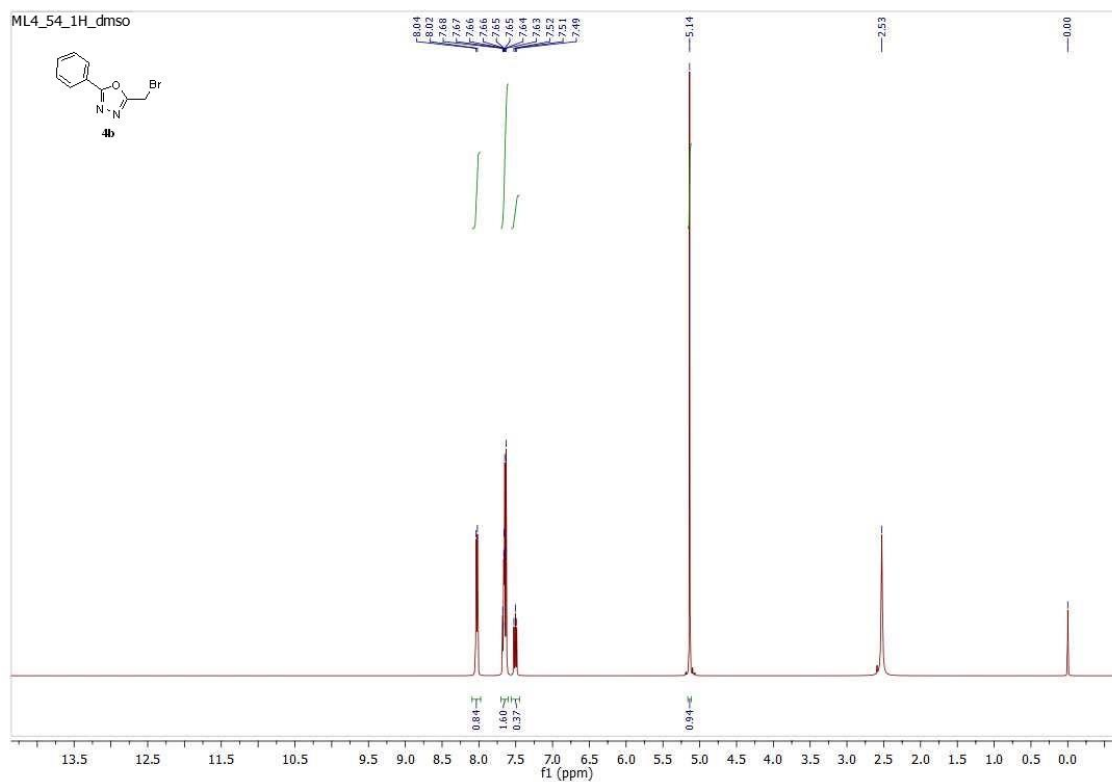
Rysunek 46. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) *N'*-(5-bromopentanoil)benzohydrazyd (**12e**)



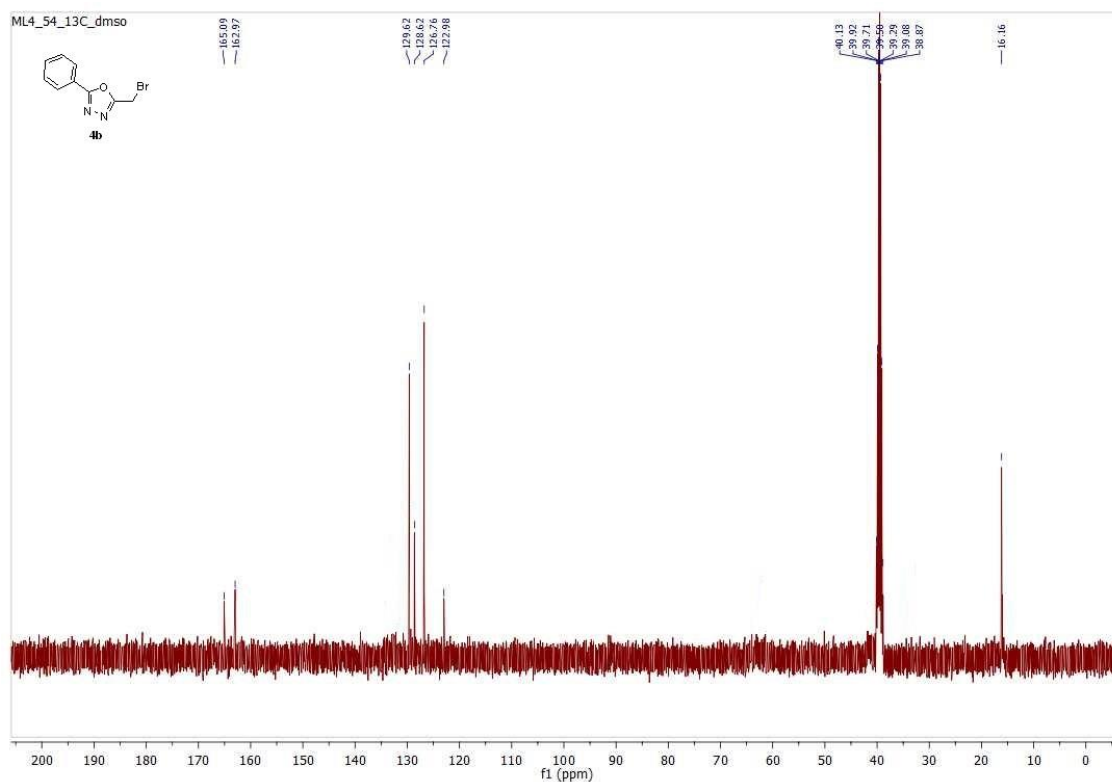
Rysunek 47. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 2-(4-bromometylo)fenylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (**13a**)



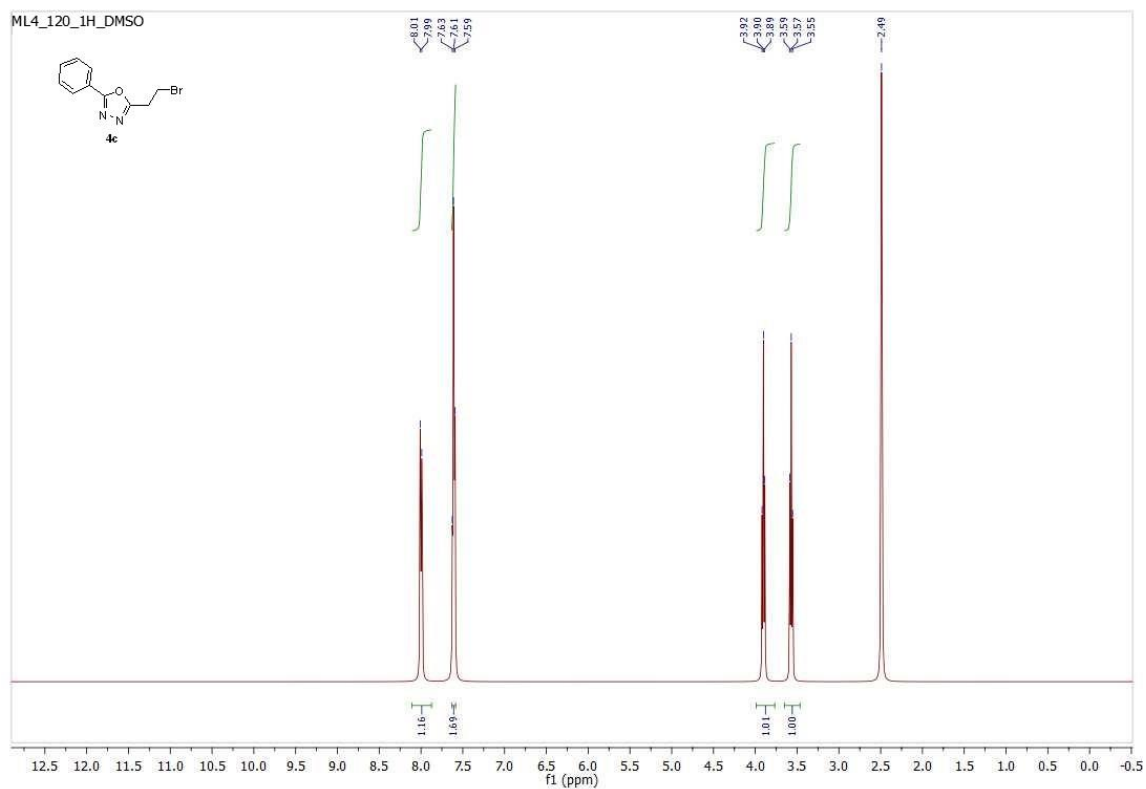
Rysunek 48. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) 2-(4-bromometylo)fenylo)-5-fenylo-1,3,4-oksadiazol (**13a**)



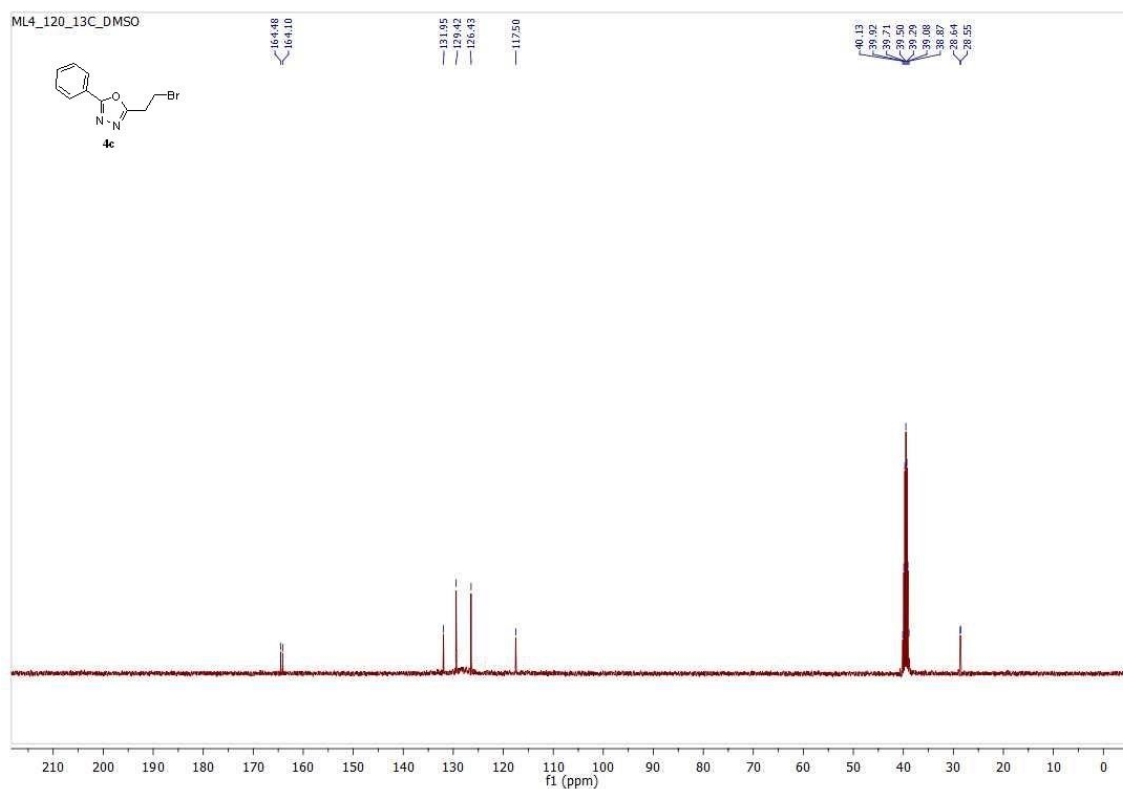
Rysunek 49. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 2-(bromometylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (**13b**)



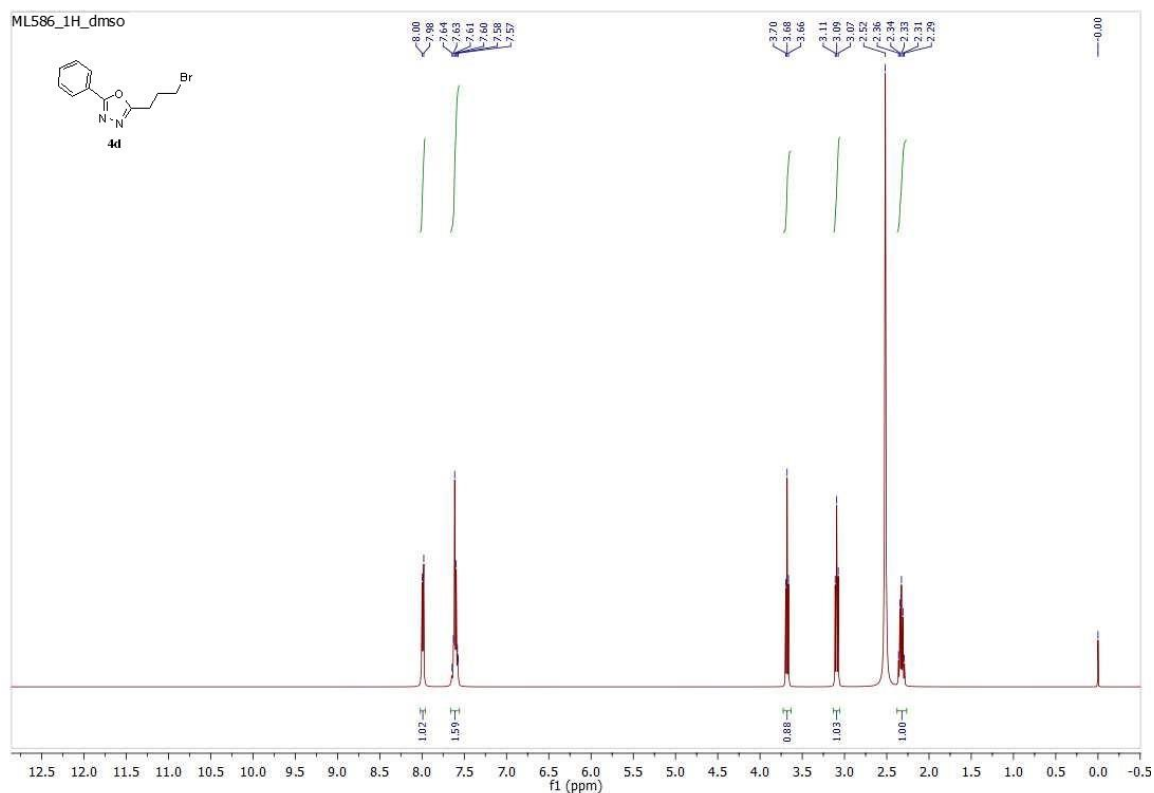
Rysunek 50. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) 2-(bromometylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (**13b**)



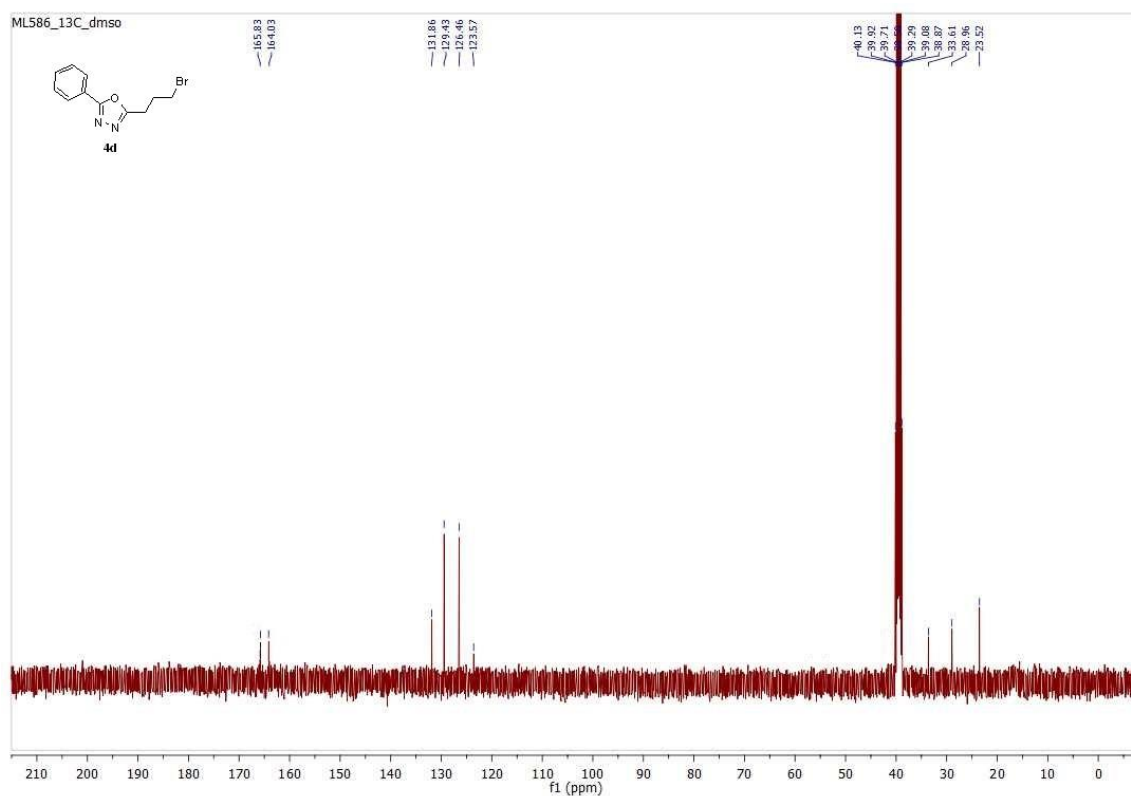
Rysunek 51. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) 2-(2-bromoetylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (**13c**)



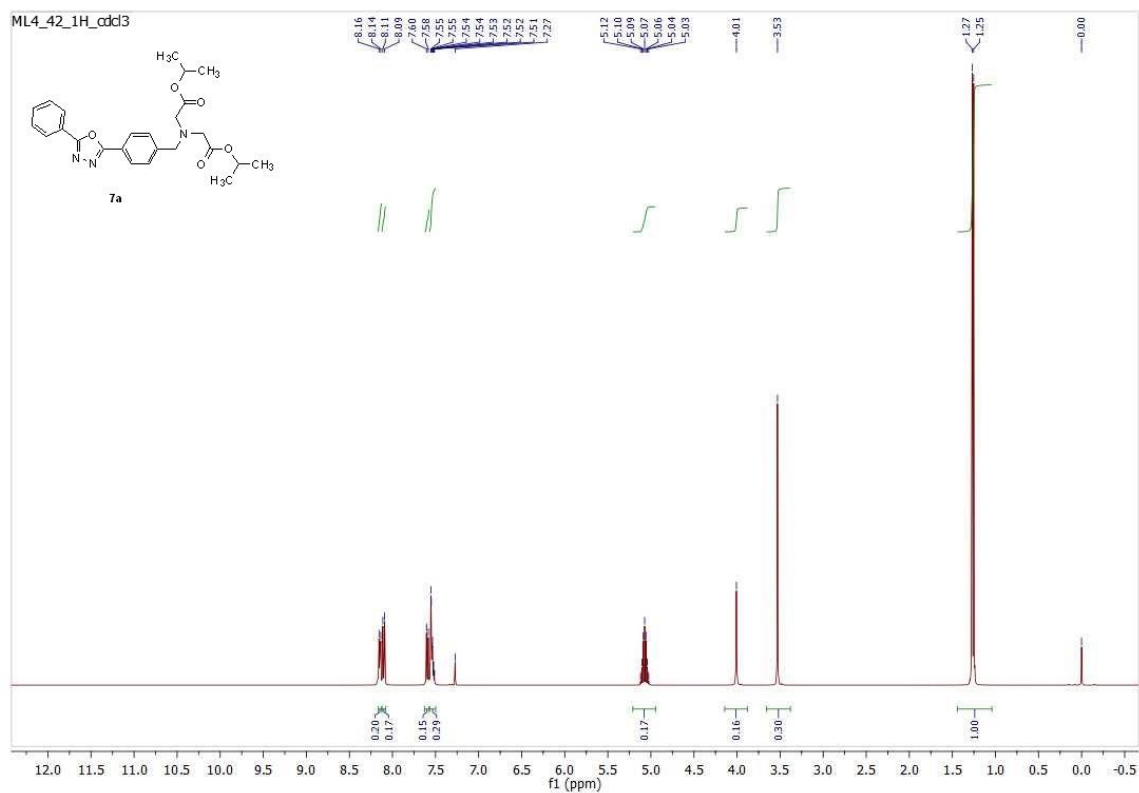
Rysunek 52. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) 2-(2-bromoetylo)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (**13c**)



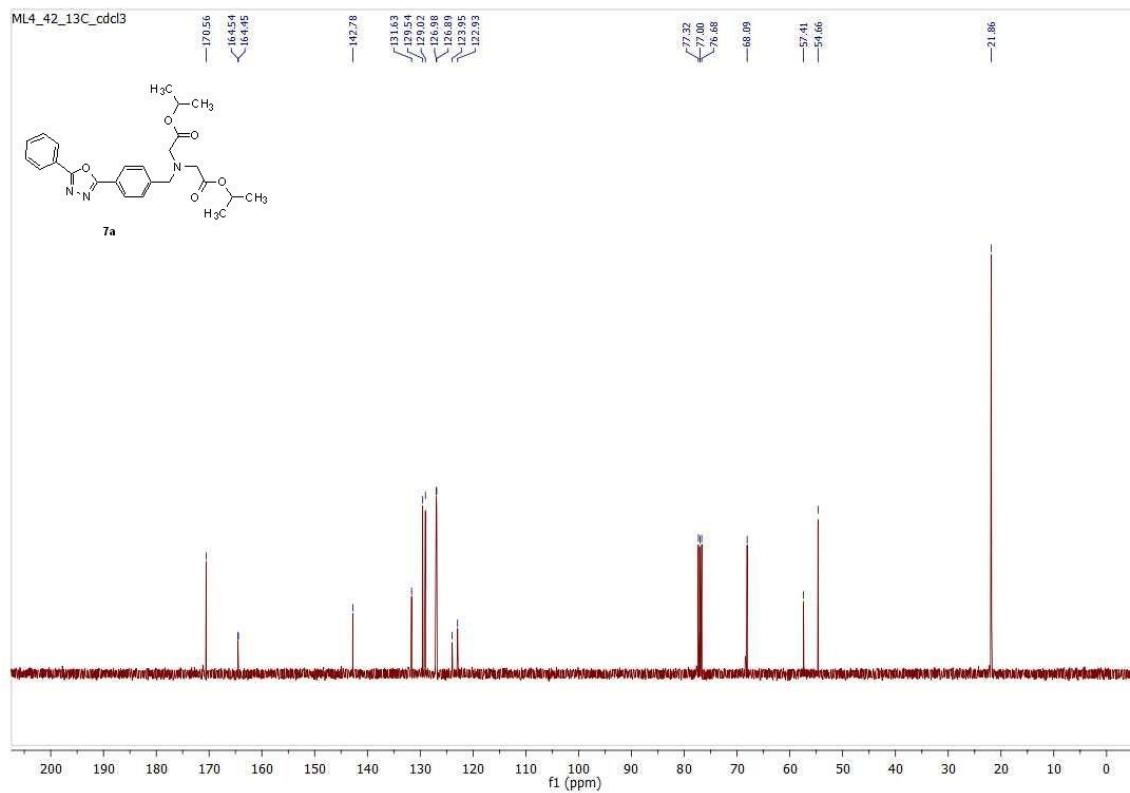
Rysunek 52. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, dmsol) 2-(3-bromopropyl)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (**13d**)



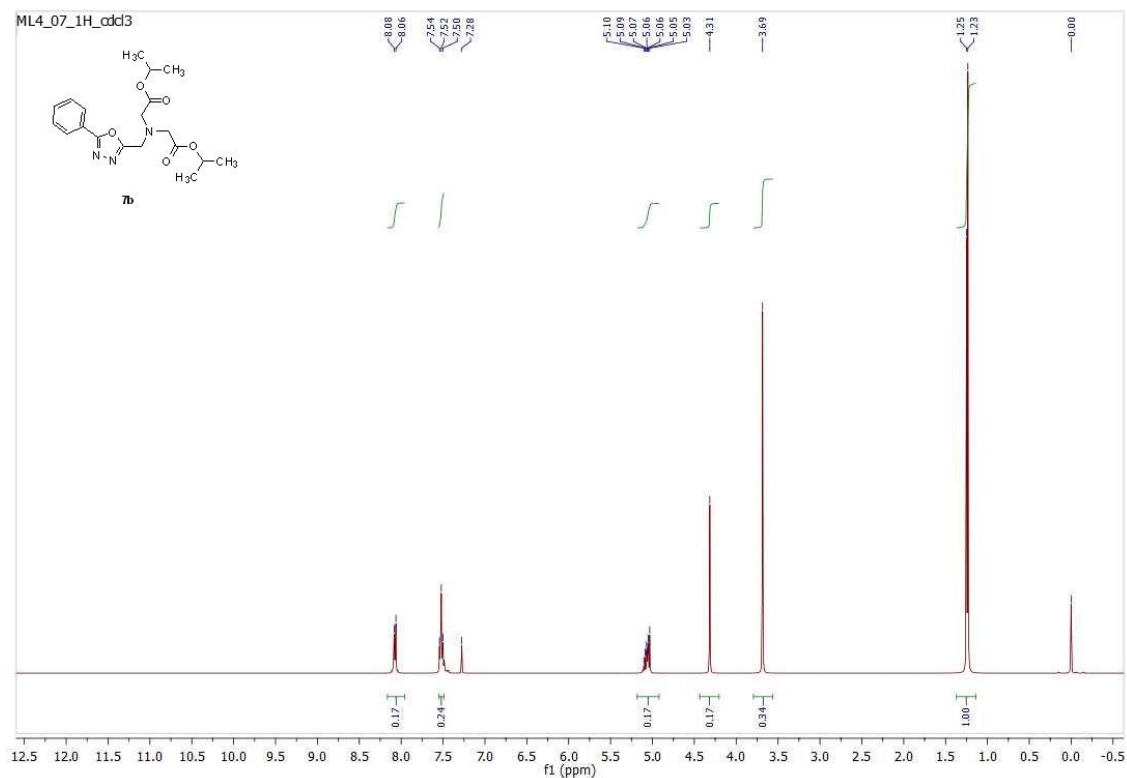
Rysunek 53. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) 2-(3-bromopropyl)-5-fenyl-1,3,4-oksadiazol (**13d**)



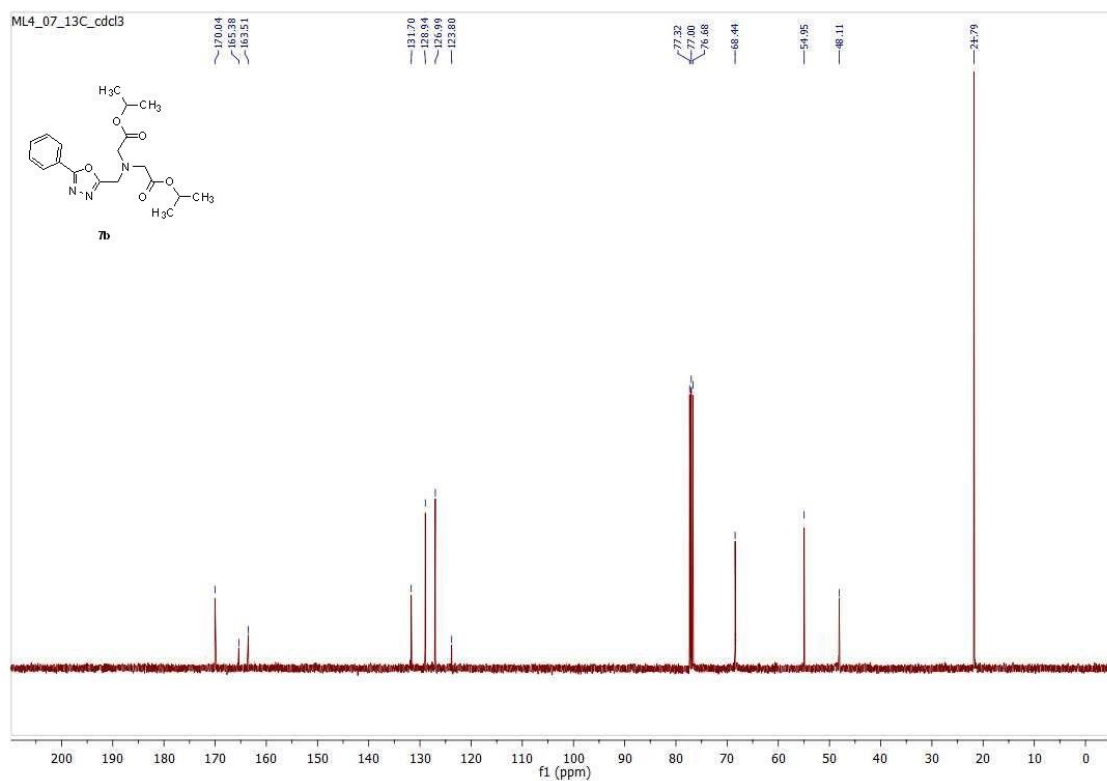
Rysunek 56. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzyl)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14a**)



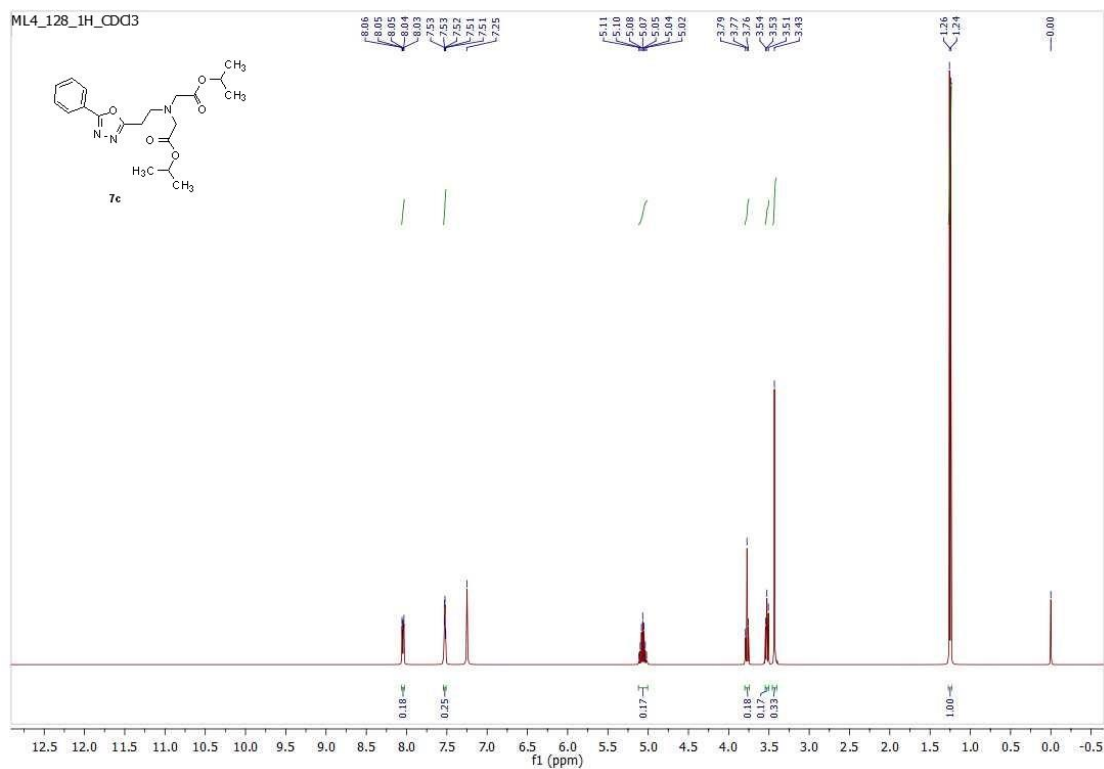
Rysunek 57. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzyl)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14a**)



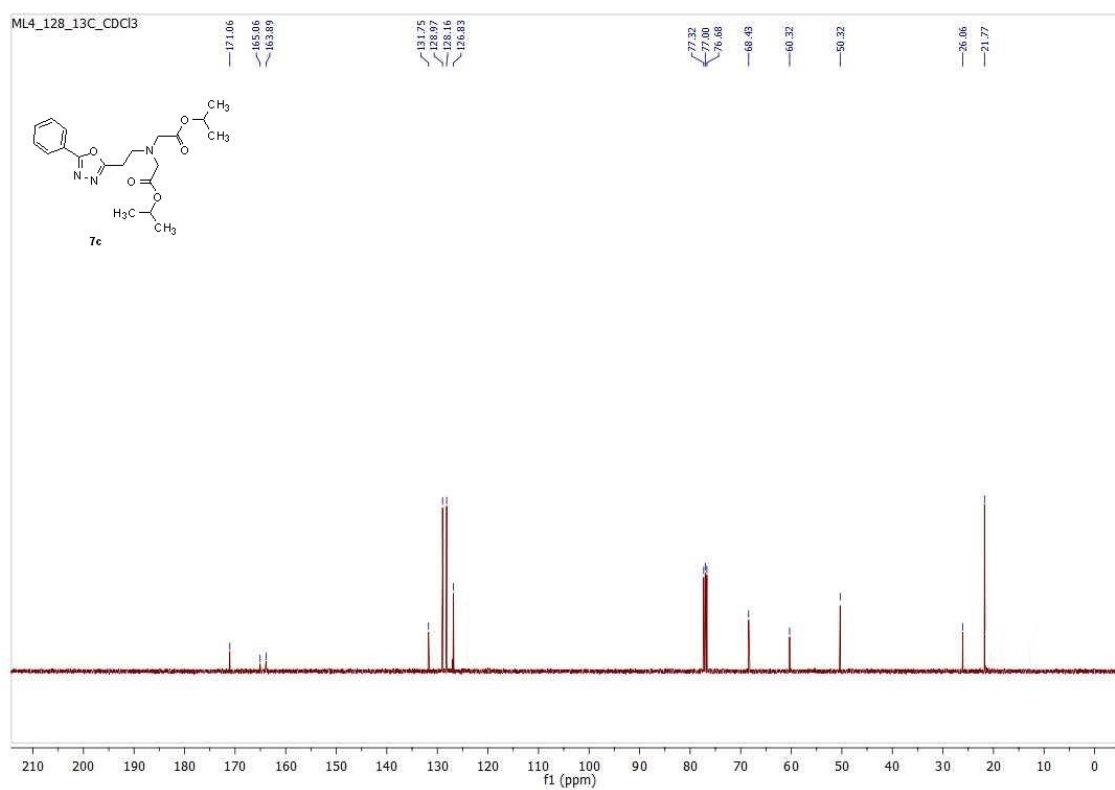
Rysunek 58. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,2'-(((5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14b**)



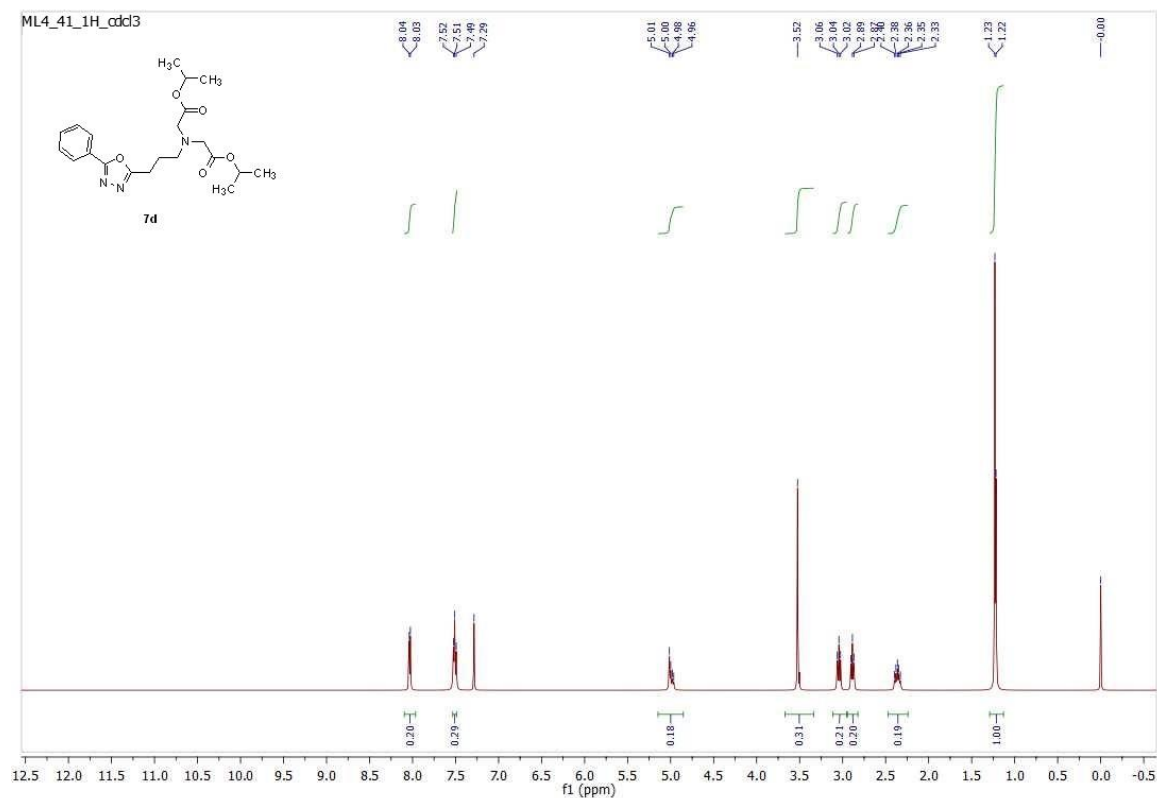
Rysunek 59. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 2,2'-(((5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14b**)



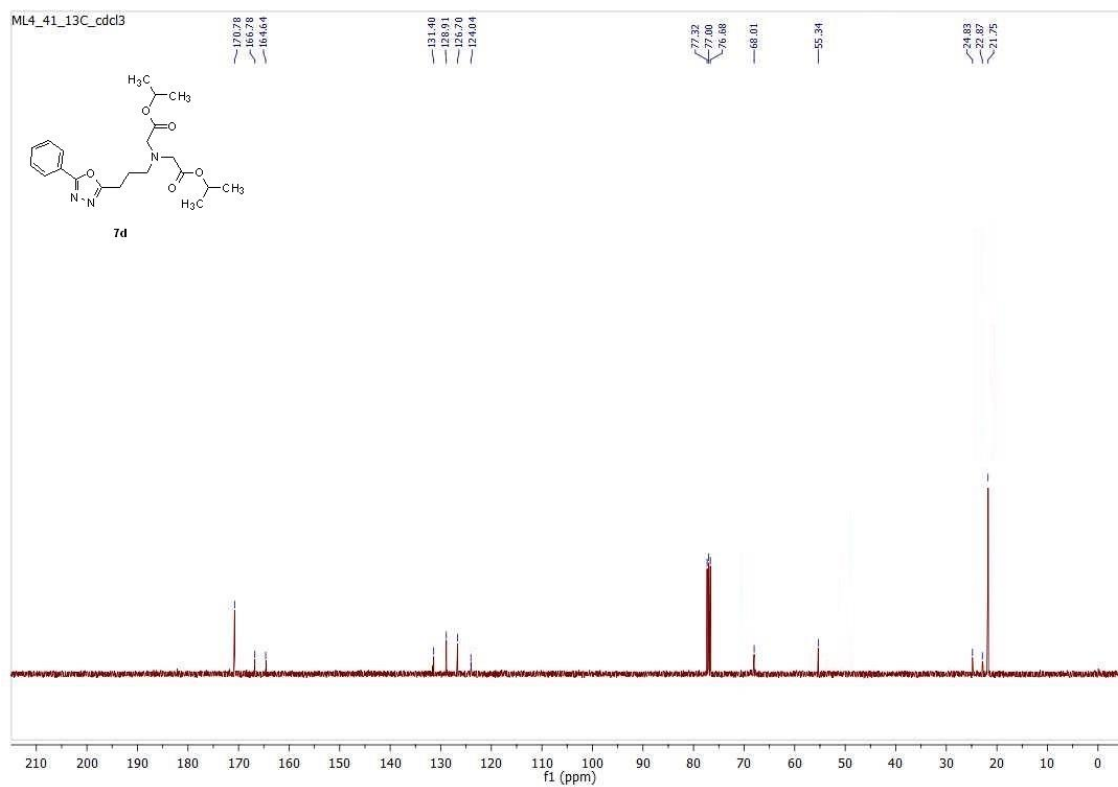
Rysunek 60. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,2'-((2-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14c**)



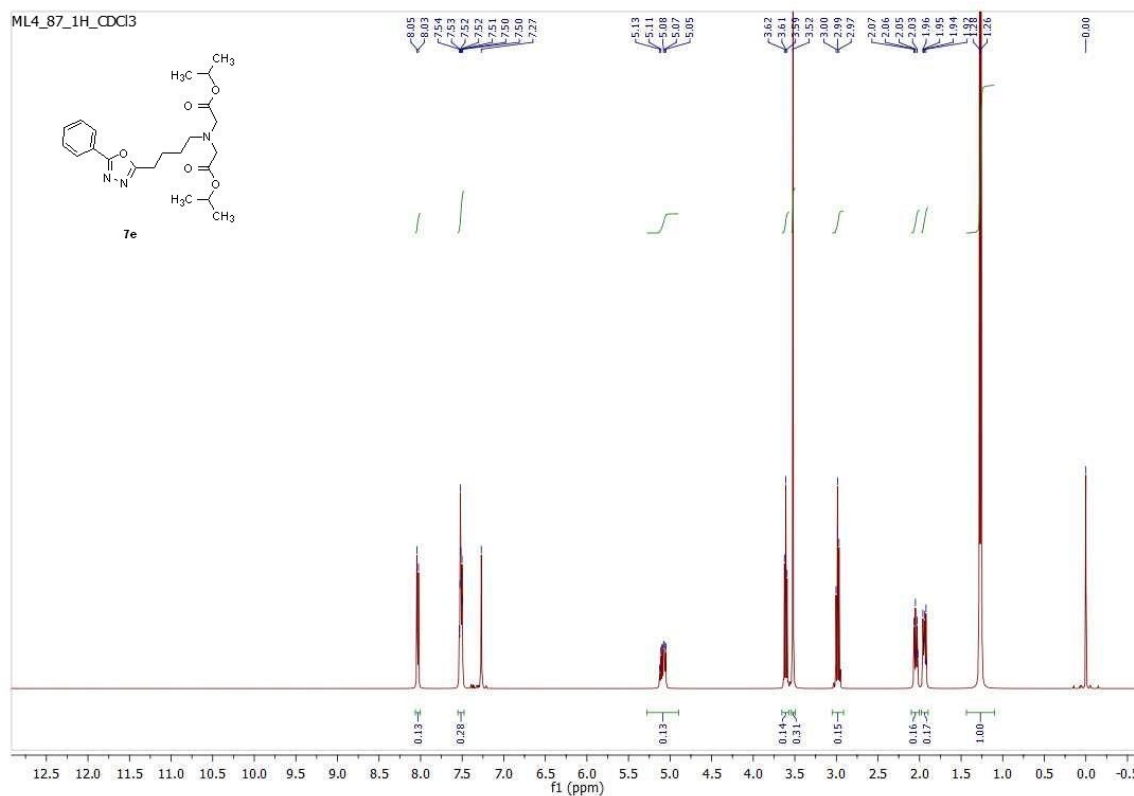
Rysunek 61. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 2,2'-((2-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14c**)



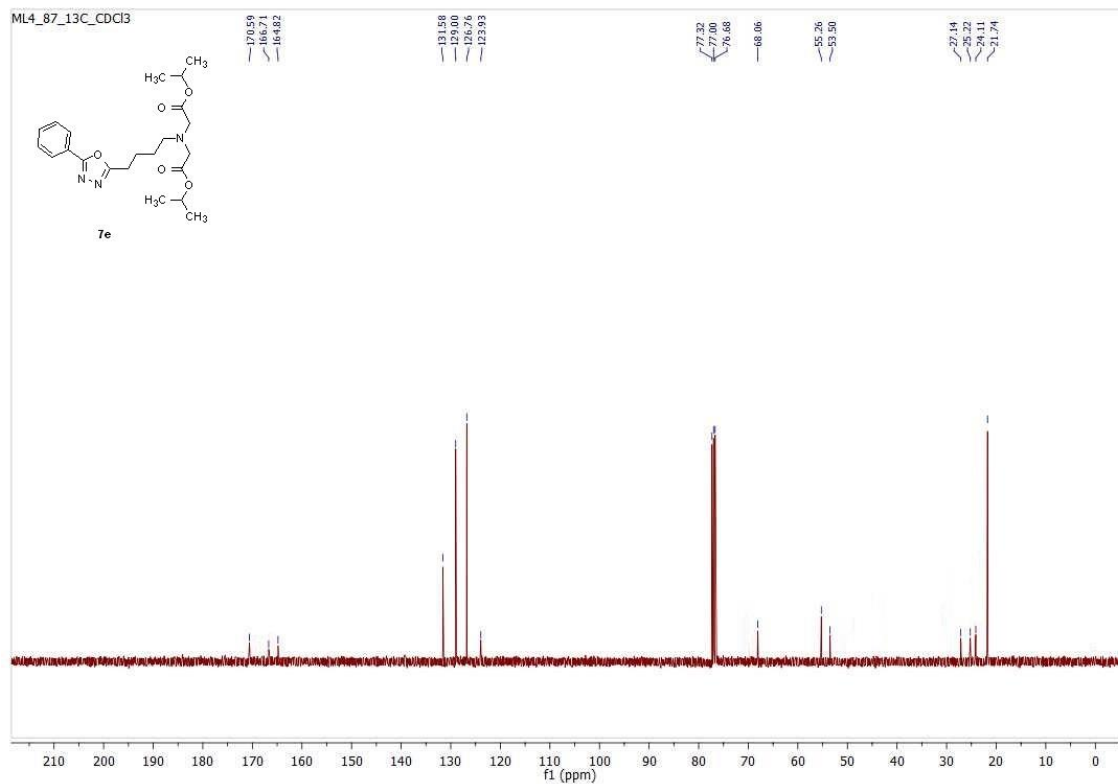
Rysunek 62. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,2'-((3-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14d**)



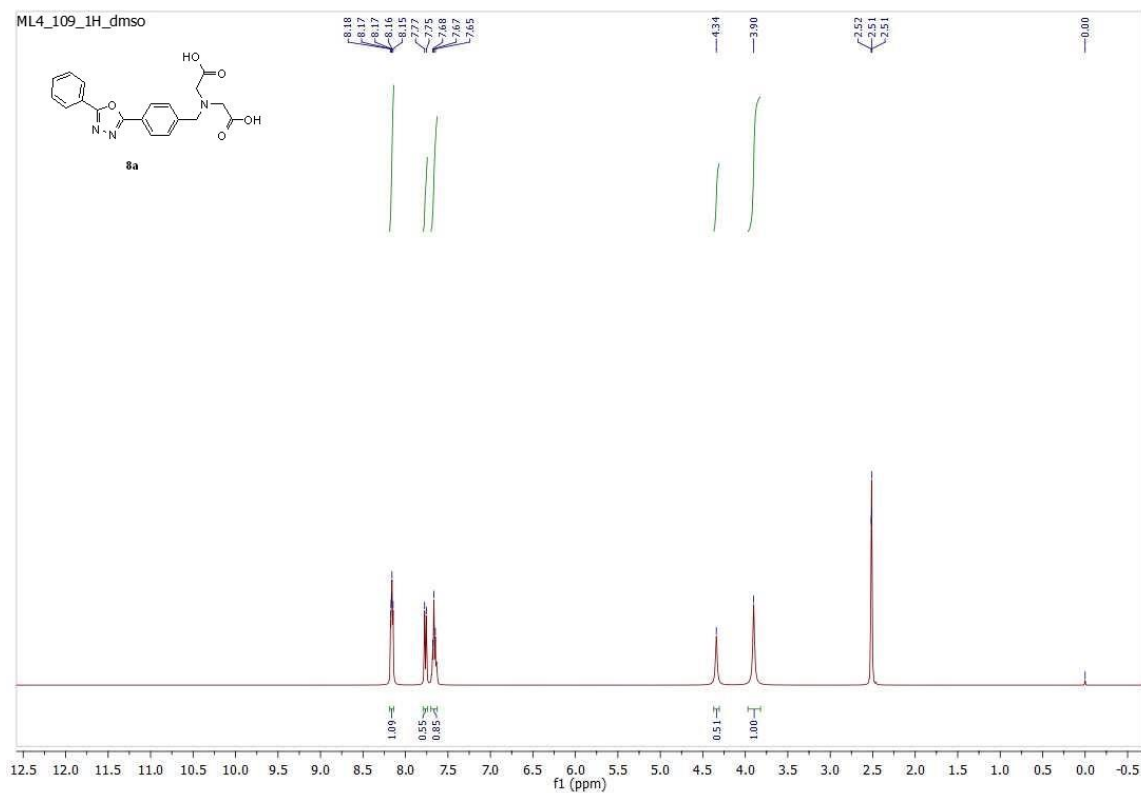
Rysunek 63. ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃) 2,2'-((3-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14d**)



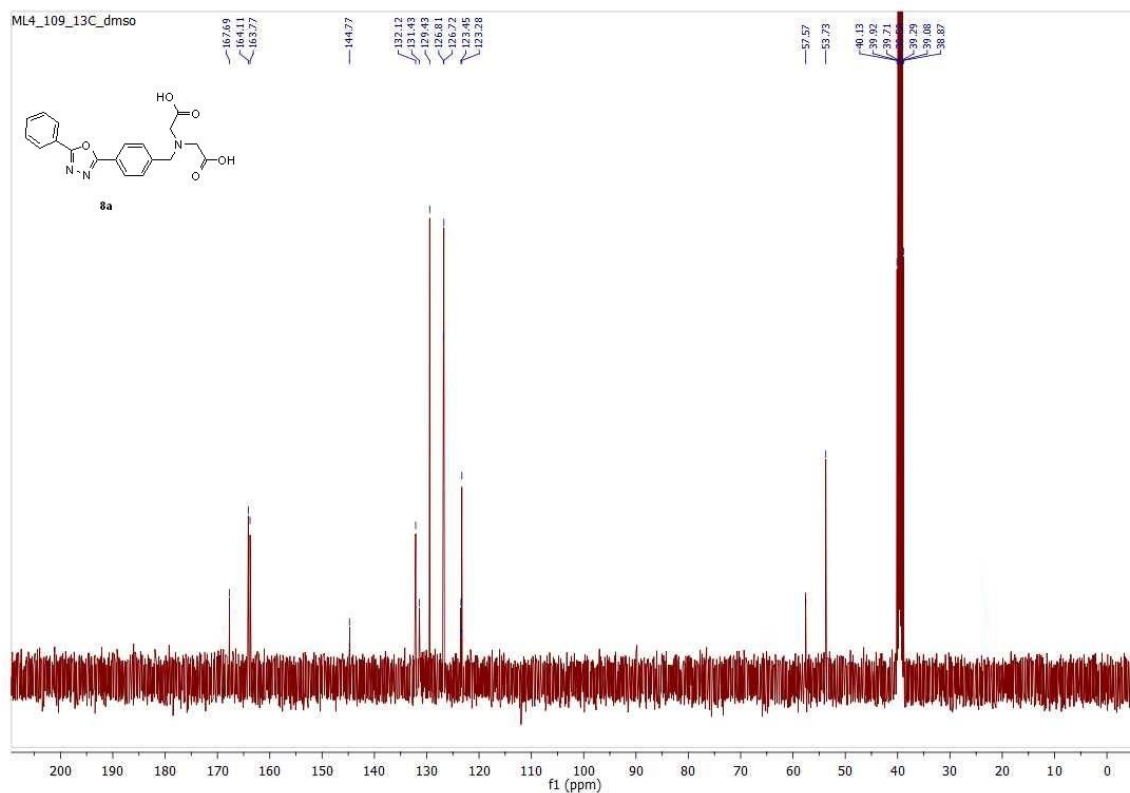
Rysunek 64. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14e**)



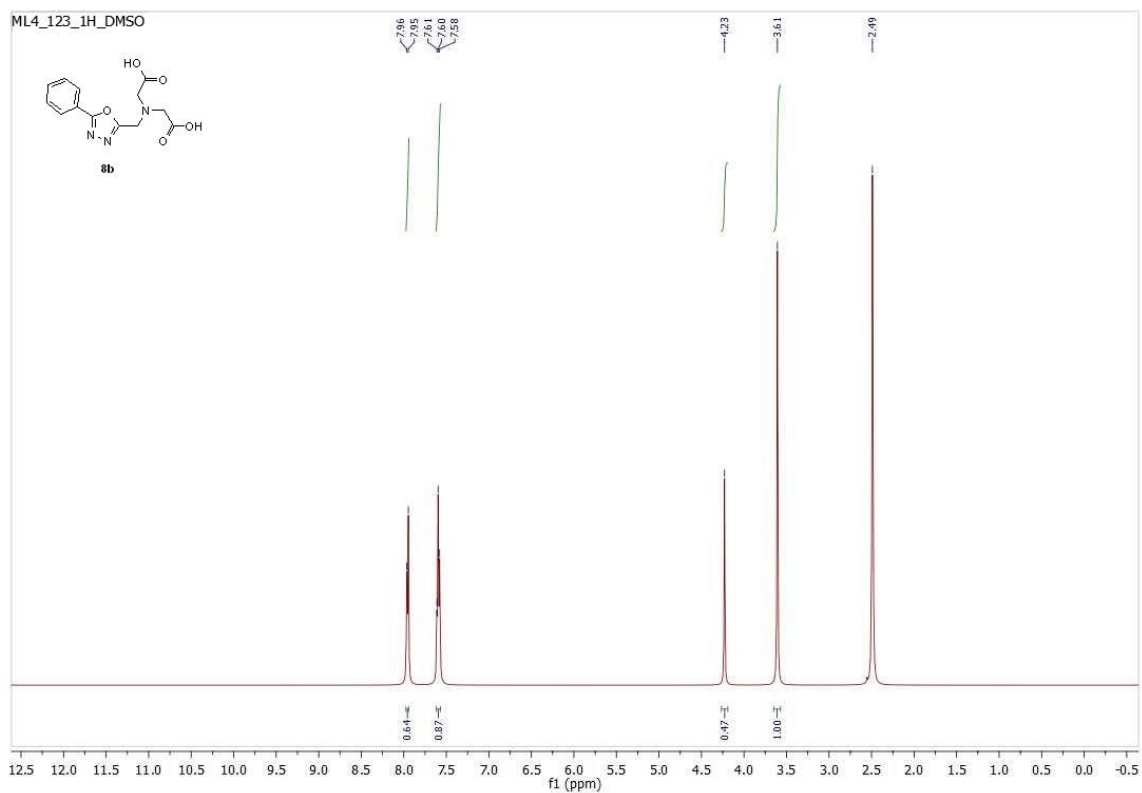
Rysunek 65. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butylo)azanodiylo)diocetan diizopropylu (**14e**)



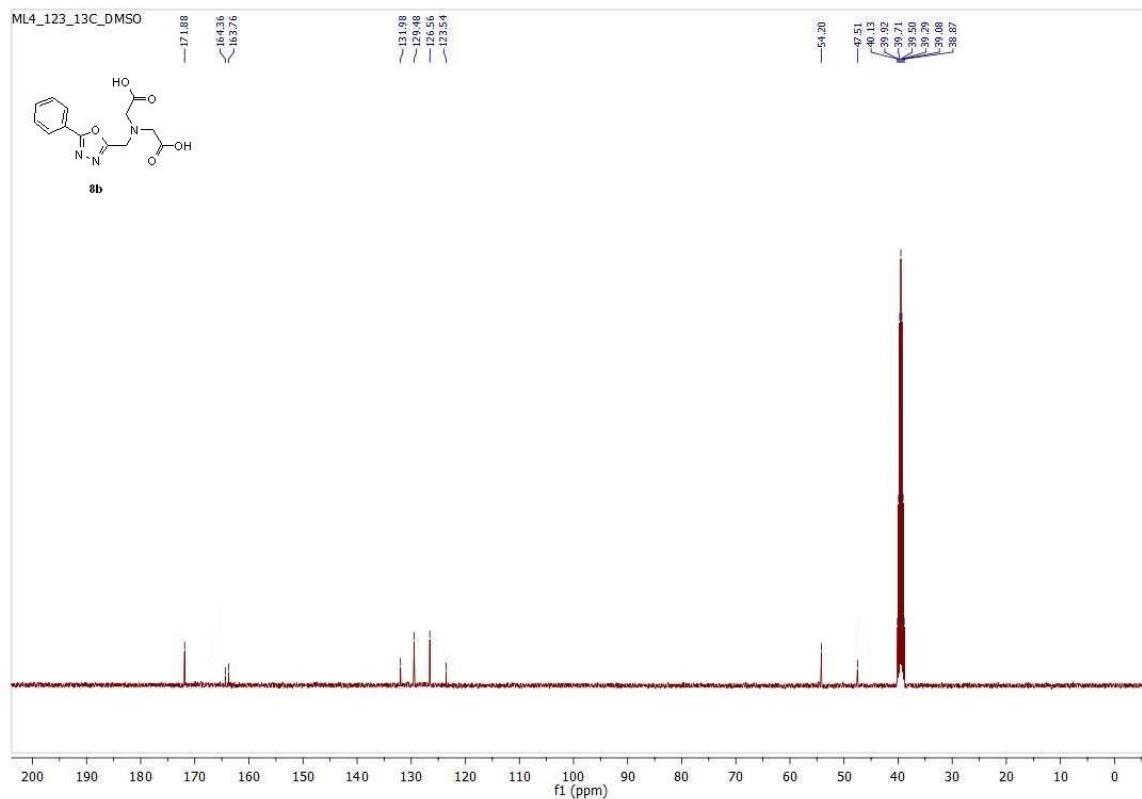
Rysunek 66. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzyl)azanodiylo)dioktowy (**15a**)



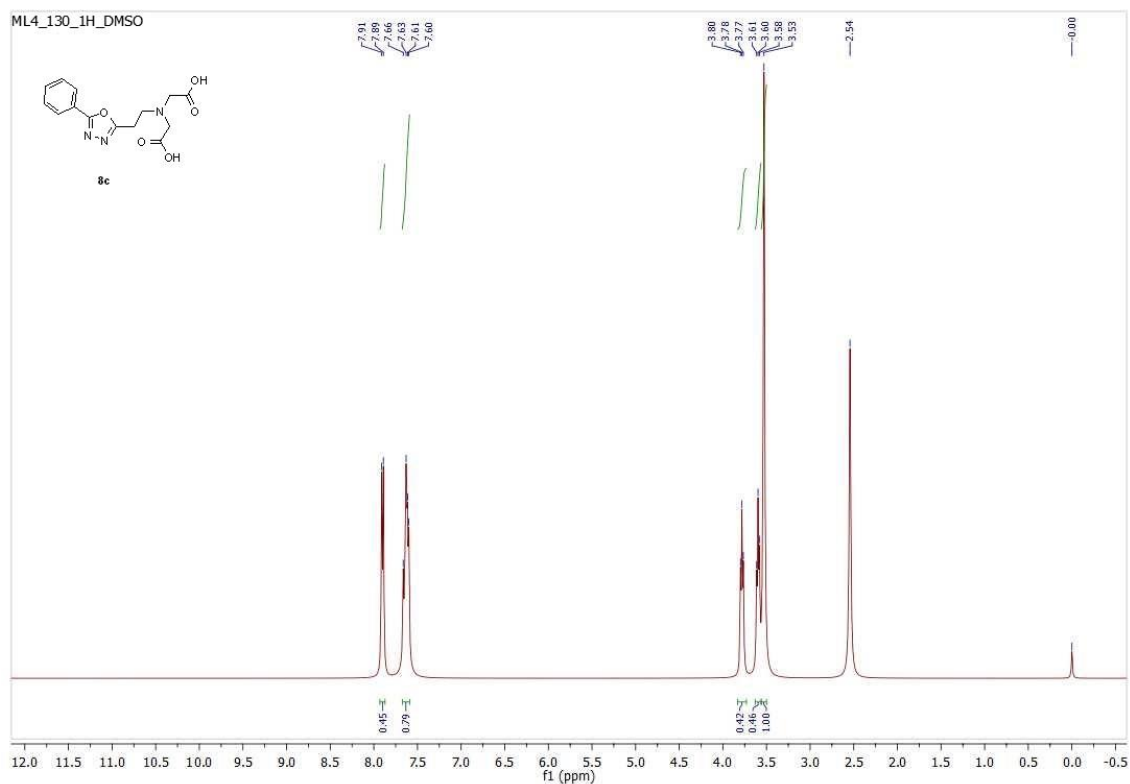
Rysunek 67. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)benzyl)azanodiylo)dioktowy (**15a**)



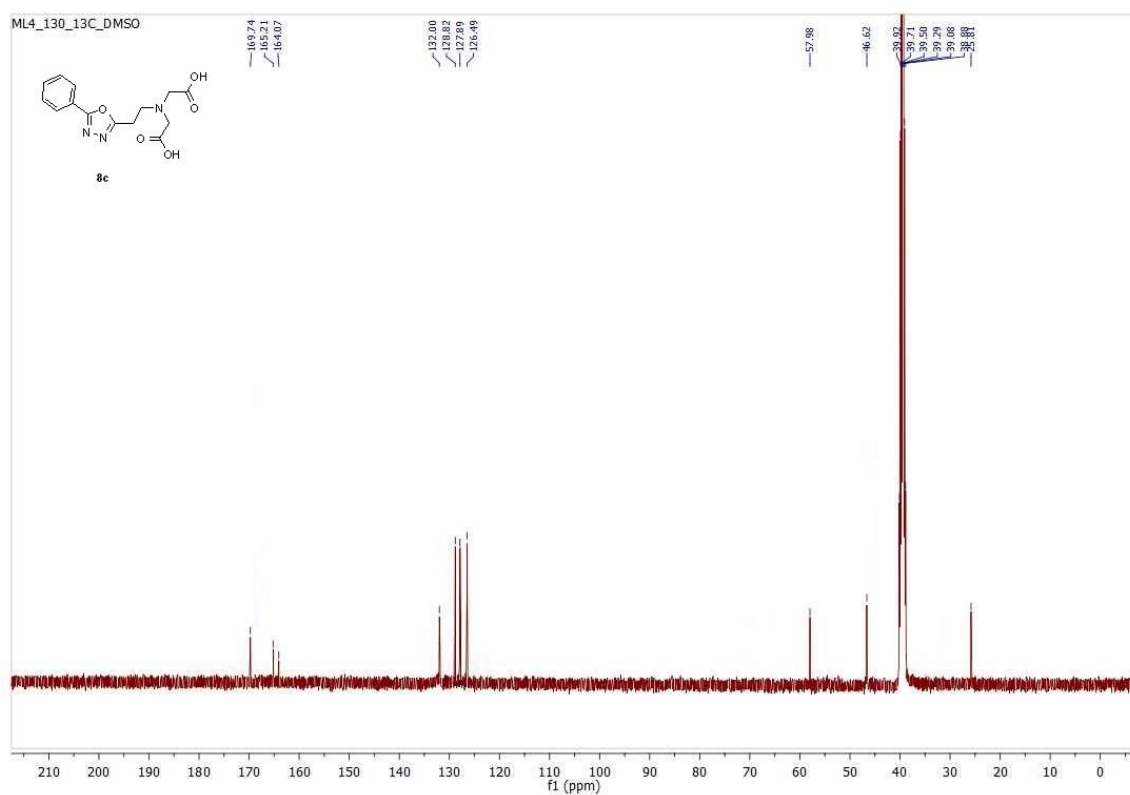
Rysunek 68. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) kwas 2,2'-(((5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)diocowy (**15b**)



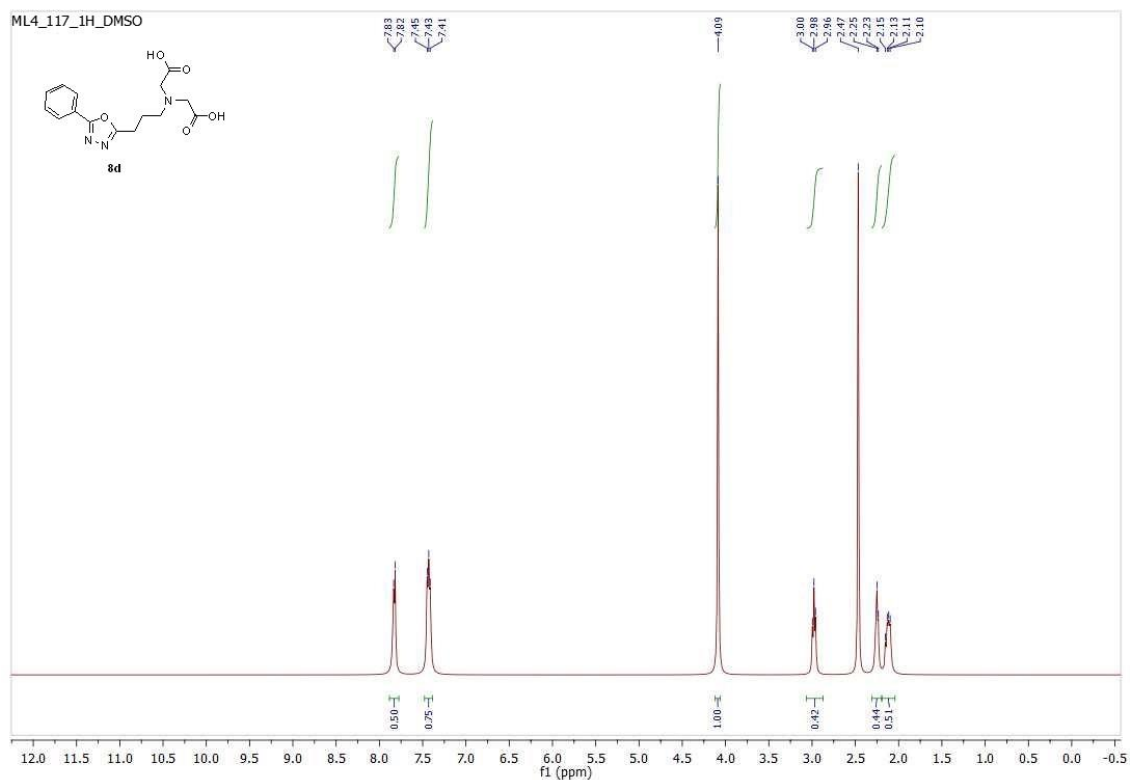
Rysunek 69. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) kwas 2,2'-(((5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)metylo)azanodiylo)diocowy (**15b**)



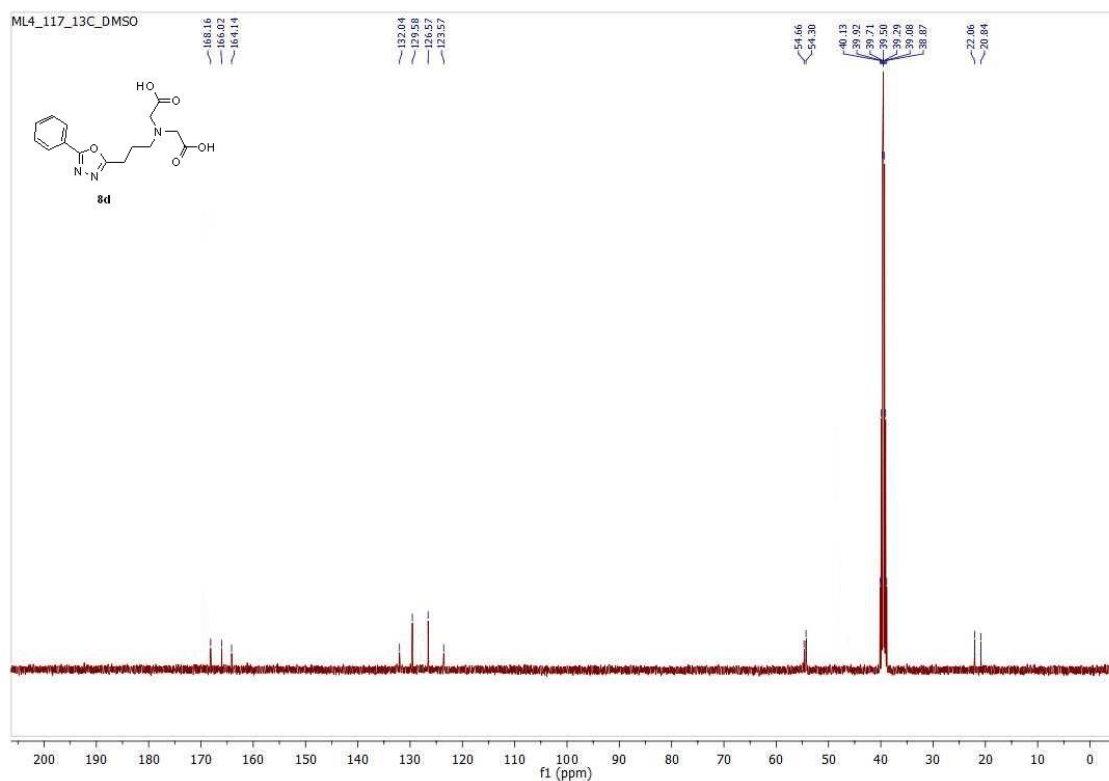
Rysunek 70. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((2-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)diocowy (**15c**)



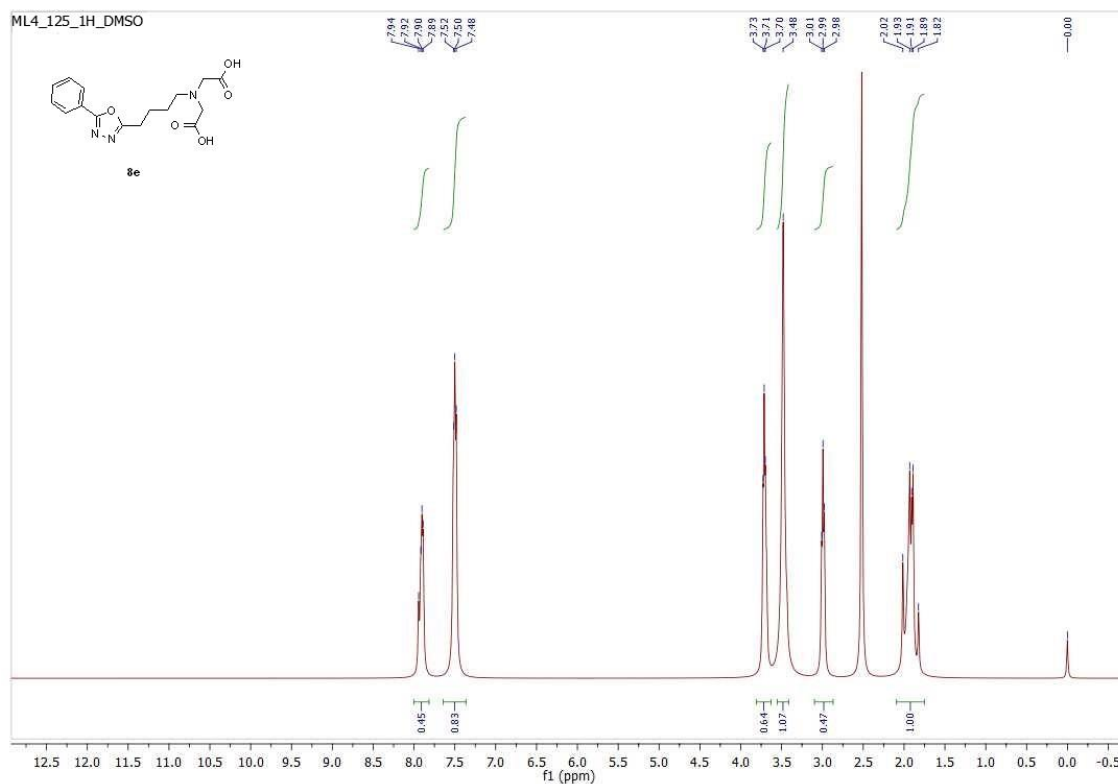
Rysunek 71. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((2-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)etylo)azanodiylo)diocowy (**15c**)



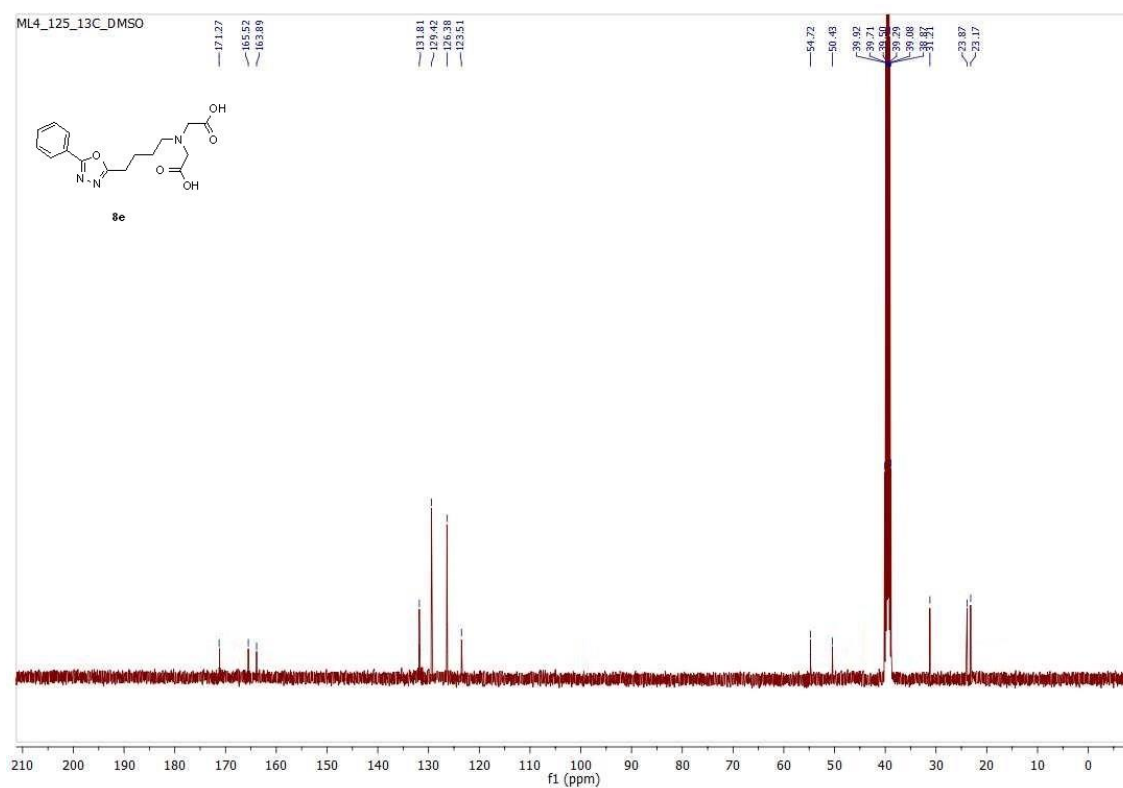
Rysunek 72. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((3-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)diocowy (**15d**)



Rysunek 73. $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((3-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)propylo)azanodiylo)diocowy (**15d**)



Rysunek 74. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butyl)azanodiylo)diocowy (**15e**)



Rysunek 75. ¹³C-NMR (100 MHz, DMSO) kwas 2,2'-((4-(5-fenyl-1,3,4-oksadiazol-2-ilo)butyl)azanodiylo)diocowy (**15e**)