

Ферштат Леонид Леонидович

«Новые подходы к синтезу фуроксанов с гетероциклическими заместителями»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

Е-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zios.ru/> 31 марта 2015 года

Дата приема к защите 7 апреля 2015 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

vak2.ed.gov.ru 15 апреля 2015 г.

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**

На правах рукописи



ФЕРШТАТ

Леонид Леонидович

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ФУРОКСАНОВ С ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМИ
ЗАМЕСТИТЕЛЯМИ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2015

Работа выполнена в лаборатории азотсодержащих соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук
(ИОХ РАН)

Научный руководитель:

Махова Нина Николаевна

доктор химических наук, профессор,
зав. лабораторией азотсодержащих соединений ИОХ РАН

Официальные оппоненты:

Бабаев Евгений Вениаминович

доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии Химического факультета
МГУ им. М. В. Ломоносова

Зубков Федор Иванович

Кандидат химических наук, доцент кафедры органической
химии факультета физико-математических и естественных
наук Российского Университета дружбы народов

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Российский государственный педагогический
университет им. А.И. Герцена»

Защита диссертации состоится «16 июня» 2015 г. в 12³⁰ на заседании
Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской
академии наук (ИОХ РАН) по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им.
Н. Д. Зелинского РАН и на сайте Института <http://zioc.ru/>

Автореферат разослан «28 апреля» 2015 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по
адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного
совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
Д 002.222.01 ИОХ РАН
доктор химических наук

Л. А. Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической и медицинской химии. Гетероциклические соединения находят применение в разнообразных областях науки и техники, таких как фармакология, агрохимия, наука о материалах, электроника, молекулярная биология. В связи с этим разработка новых методов синтеза функциональных производных гетероциклических структур различных классов сохраняет высокую актуальность.

Среди огромного числа известных типов гетероциклов 1,2,5-оксадиазол-2-оксид (фуроксан) занимает особое место. Этот гетероцикл обладает уникальными свойствами, которые отличают его от других азолов. Он содержит в своем составе два «активных» атома кислорода в виде «скрытой» нитрогруппы или двух нитрозогрупп, что обуславливает применение многих производных фуроксана в разработке технологий «двойного назначения». С одной стороны на их основе могут быть синтезированы азот-кислородсодержащие высокоэнергетические структуры. С другой стороны, многие производные фуроксана являются экзогенными донорами оксида азота (NO) и, в зависимости от концентрации высвобождаемого NO, могут обладать сосудорасширяющей или цитотоксической активностью. Кроме того, в сравнении с другими NO-донорами фуроксаны проявляют весьма благоприятный фармакологический профиль в качестве сосудорасширяющих агентов: медленно трансформируются и длительно действуют без развития нитратной толерантности. Поэтому разработка простых и эффективных методов синтеза новых функциональных производных фуроксанов, содержащих энергоемкие или фармакофорные фрагменты, представляет интерес в дизайне новых материалов двойного назначения.

В лаборатории азотсодержащих соединений ИОХ РАН химия фуроксанов относится к числу традиционных направлений исследований, благодаря чему были предложены различные синтетические методологии получения широкого круга функциональных производных фуроксана, включая ряд энергоемких производных. Вместе с тем, важным в прикладном плане аспектом химии фуроксанов является объединение в одной молекуле нескольких гетероциклических фрагментов, одним из которых является фуроксан. Построение гетероциклических ансамблей фуроксанового ряда может представлять интерес с различных точек зрения: в качестве перспективных строительных блоков для создания новых материалов на основе функциональных производных гетероциклических ансамблей, в роли гибридных фармакологически активных соединений, в которых присутствует фуроксановый цикл – потенциальный NO-донор, в качестве новых типов энергоемких соединений. Однако, по сравнению с аннелированными производными, гетероциклические ансамбли на основе фуроксанов мало изучены. Во многом это объясняется более сложными методами синтеза неконденсированных производных фуроксанов. Поэтому разработка эффективных и малостадийных синтетических стратегий построения гетероциклических ансамблей фуроксанового ряда с последующим изучением свойств этих соединений является актуальной проблемой.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых, простых, удобных и эффективных методов синтеза фуроксанов с гетероциклическими заместителями.

В ходе исследования предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать новые методы синтеза фуроксанов с гетероциклическими заместителями, связанными как непосредственно с циклом, так и через S- и O-мостики, на основе трансформации нитрофуроксанов.
2. Разработать новые методы синтеза гетероциклических ансамблей фуроксанового ряда на основе трансформации производных фуроксанкарбоновых кислот.
3. Исследовать некоторые прикладные свойства синтезированных соединений.

Научная новизна

Систематически исследовано два новых подхода к построению фуроксанов с гетероциклическими заместителями: 1) нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитрофуроксанах на гетероатомные нуклеофилы и 2) введение ряда производных фуроксанкарбоновых кислот в реакции гетероциклизации. В процессе исследования получены следующие основные научные результаты.

Впервые систематически исследовано взаимодействие 2-алкил- и 2-арилакриловых кислот с различными нитрозирующими реагентами и найдено, что при действии избытка нитрита натрия в уксусной кислоте при 20 °С протекает полностью региоселективная домино-трансформация этих соединений, приводящая к 3-арил- и 3-алкил-4-нитрофуроксанам.

Впервые исследована возможность синтеза фуроксанов, связанных с гетероциклическими фрагментами S- и O-мостиками, посредством нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах на анионы гетарилтиолов и гидроксигетероциклов. Показано, что наиболее эффективным реагентом для этих реакций является DBU в MeCN. Выявлено влияние характера заместителя у C(3) атома фуроксанового цикла и структуры исходного гетарилтиола на результаты реакции. Показано, что 3-арил-4-нитрофуроксаны более эффективны в этой реакции, чем 3-алкил(бензил)-4-нитрофуроксаны. При введении электроноакцепторного заместителя (NO₂, CONH₂) к C(3) атому углерода 4-нитрофуроксаны выступают в условиях реакции с индолотриазинтиолами в качестве окислителей, что приводит к их окислительному сдвиганию дисульфидным мостиком.

На основе [3+2]-циклоприсоединения терминальных и интернальных ацетиленов к 4-азидофуроксанам, полученным нуклеофильным замещением нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах на азид-анион, впервые синтезированы 4-(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксаны. Обнаружено, что принципиальную роль для успешного проведения этой реакции играет использование ионных жидкостей (ИЖ) в качестве реакционной среды. Показано, что с терминальными ацетиленами (RC≡CH) реакция протекает с высокой региоселективностью с преимущественным образованием 4-(4-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов (соотношение региоизомеров 3:1-6:1).

Впервые показано, что генерация нитроформонитрилоксида может быть успешно осуществлена циклореверсией динитрофуроксана при катализе ИЖ. Проведение этой реакции в присутствии различных диполярфилов (C=C, C≡C, C=O и C≡N) привело к созданию нового общего подхода к синтезу 3-нитроазолов, в том числе был синтезирован первый представитель (1,4,2-диоксазол-5-ил)фуроксанов. На основании квантово-

химических расчетов методами B3LYP/6-31G(d) и M05-2X/6-31G(d) предложен механизм цикловерсии динитрофуоксана и предсказана региоселективность циклоприсоединения терминальных олефинов, ацетиленов и нитрилов к нитроформонитрилоксиду.

Установлено, что (5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуоксаны могут быть успешно синтезированы на основе тандемной *one-pot* трансформации гидразида 3-метил-4-фуоксанкарбоновой кислоты под действием алифатических, ароматических и гетероциклических карбоновых кислот или их хлорангидридов в присутствии POCl₃. Изучение реакционной способности синтезированных соединений, включая конденсацию Клаусона-Кааса, привело к получению ранее неизвестных полигетероциклических ансамблей, содержащих кроме фуоксанового цикла два или три различных гетероцикла (фуран, тиофен, пиррол, 1*H*-1,2,3-триазол, пиримидин) в одной молекуле.

Показано, что дегидратация амидов фуоксанкарбоновых кислот при действии (CF₃CO)₂O/Py в мягких условиях приводит к соответствующим нитрилам фуоксанового ряда независимо от расположения амидного фрагмента у C(3)- или C(4)- атомов углерода в фуоксановом цикле и характера второго заместителя. При систематическом исследовании возможности синтеза тетразолилфуоксанов на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения нитрилов фуоксанкарбоновых кислот к различным источникам азид-иона предложен альтернативный *one-pot* подход к синтезу аммониевых солей (1*H*-тетразол-5-ил)фуоксанов, основанный на взаимодействии синтезированных нитрилов и триметилсилилазида в присутствии фторида аммония. Обнаруженная реакция позволяет получать в *one-pot* варианте как аммониевые соли, так и свободные тетразолилфуоксаны.

Впервые продемонстрирована возможность получения 4-моно- и 3,4-бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуоксанов посредством циклизации соответствующих фуоксаниламидоксимов с триметилортоформиатом при катализе Sc(OTf)₃. Впервые исследована циклоконденсация амидоксимов фуоксанового ряда с хлорангидридами карбоновых кислот и показано, что оптимальными условиями для осуществления тандемного процесса (без выделения промежуточных *O*-ацилпроизводных) является проведение реакции в присутствии Cs₂CO₃ в исключительно мягких условиях (MeCN, 20 °C). Предложенный подход позволил синтезировать обширную серию неизвестных ранее 4-моно- и 3,4-бис(5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуоксанов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические заместители при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла, в том числе гетероциклические ансамбли, содержащие до 5 гетероциклов в одной молекуле.

Практическая значимость.

В результате проведенного исследования разработаны простые, эффективные, региоселективные *one-pot* методы получения ранее неизвестных представителей фуоксанов с гетероциклическими заместителями: (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуоксанов, (3-нитро-1,4,2-диоксазол-5-ил)фуоксана, (5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуоксанов, аммониевых солей (1*H*-тетразол-5-ил)фуоксанов, а также ранее неизвестных гетероциклических ансамблей, в которых фуоксановый цикл связан с гетероциклическими фрагментами различными гетероатомными (S- и O-) или гетероциклическими (1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольными) мостиками. В целом, проведенное исследование привело к синтезу библиотеки неизвестных ранее (гетарилсульфанил)фуоксанов и первых представителей (гетарилокси)фуоксанов, а

также ансамблей гетероциклов, в которых наряду с одним, двумя или тремя фуросановыми циклами содержатся, 1,2,4-оксадиазольный, 1,3,4-оксадиазольный, пиррольный, 1,2,3-триазольный, фурановый, тиофеновый, пиримидиновый, пиридиновый, пиразольный и другие гетероциклы в различной комбинации. На основе цикловерсии динитрофуросана разработан новый, общий *one-pot* метод синтеза 3-нитроазолов, в том числе с фуросаносодержащим заместителем.

Для успешного выполнения поставленных в работе задач разработаны методы синтеза ряда исходных соединений. В частности, разработан простой, эффективный, безопасный и полностью региоселективный метод синтеза 4-нитрофуросанов, позволяющий получать как 3-арил-, так и практически недоступные ранее 3-алкил-4-нитрофуросаны. Оба типа соединений использовались в работе в качестве субстратов для исследования нуклеофильного замещения на гетероатомные и гетероциклические нуклеофилы. На основе дегидратации амидов фуросанового ряда разработан общий метод синтеза цианфуросанов, которые послужили исходными соединениями для синтеза (1*H*-тетразол-5-ил)фуросанов и их аммониевых солей, а также для получения производных (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуросанов.

Исследована антипролиферативная активность 20 представителей синтезированных производных фуросана с различными гетероциклическими заместителями по отношению к опухолевым линиям клеток A549, HCT116, RD, MCF7, MS и м-HeLa. Большая часть исследованных соединений проявила слабую антипролиферативную активность. 3-Фенил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фуросан показал себя достаточно активным по отношению к линиям раковых клеток RD, MS и м-HeLa, а особенно к линии A549, которая является достаточно устойчивой к действию противоопухолевых средств. 3,4-Бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуросан проявляет цитотоксическую активность на всех исследуемых линиях клеток, сравнимую с цитотоксической активностью препаратов сравнения камптотецином и даунорубицином.

Нитрилы фуросанового ряда, аммониевые соли тетразолилфуросанов и алкилнитрофуросаны представляют интерес в качестве потенциальных компонентов энергоемких составов. Выявлена высокая термическая стабильность 3-алкил-4-нитрофуросанов, что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования в качестве возможных компонентов СТРТ.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на V Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2012), XIX Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2012» (Москва, 2012), VI Всероссийской конференции «Энергетические конденсированные системы» (Черноголовка, 2012), 16th International Seminar “New Trends in Research of Energetic Materials” (Pardubice, Czech Republic, 2013), VI Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2014), 17th International Seminar “New Trends in Research of Energetic Materials” (Pardubice, Czech Republic, 2014), XVII Молодежной школе-конференции по органической химии Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2014), VII Всероссийской конференции «Энергетические конденсированные системы» (Черноголовка, 2014).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах (еще 2 приняты к публикации) и 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, посвященного известным методам синтеза фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями, обсуждения результатов, экспериментальной части, приложений (протоколы биологических испытаний и результаты исследования термической стабильности 3-алкил-4-нитрофуроксанов), выводов, списка сокращений и условных обозначений и содержит 211 страниц машинописного текста, список цитируемой литературы, включающий 231 наименование.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза 1,2,5-оксадиазолов с гетероциклическими заместителями с привлечением современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей, монографий и книг.

Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. ЯМР-исследования синтезированных соединений проводились в лаборатории ядерного магнитного резонанса № 30 ФГБУН ИОХ РАН (к.х.н. М. И. Стручкова) и группе № 49 (к.х.н. В. В. Качала). Рентгеноструктурный анализ некоторых синтезированных соединений проводился в ФГБУН ИНЭОС РАН (к.х.н. И. В. Ананьев, к.х.н. И. С. Бушмаринов, А. С. Головешкин). Дифференциально-термический анализ выполнялся в Институте проблем химической физики РАН (г. Черноголовка) в лаборатории д.х.н. В. Г. Прокудина. Дифференциальная сканирующая калориметрия осуществлялась к.х.н. В. С. Смирновым в Институте проблем химической физики РАН (г. Черноголовка). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для разработки методов синтеза фуроксанов с гетероциклическими заместителями в настоящей работе систематически исследовано два новых подхода: 1) нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитрофуроксанах на гетероатомные нуклеофилы и 2) введение ряда производных фуроксанкарбоновых кислот в реакции гетероциклизации.

1. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций 4-нитрофуроксанов.

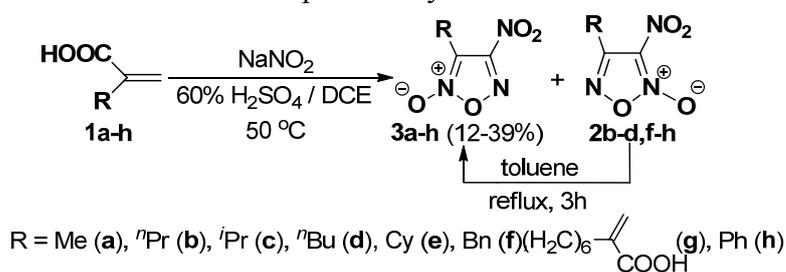
Для реализации первого подхода исследовано нуклеофильное замещение нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах под действием гетероатомных нуклеофилов (гетарилтиолы, гидроксигетероциклы, азид-анион), а также цикловерсия 3,4-динитрофуроксана до нитроформонитрилоксида в присутствии различных диполярфилов, включая производные фуроксана. Поскольку описанные в литературе способы получения 4-нитрофуроксанов имеют серьезные ограничения – они либо не носят общего характера, либо связаны с применением опасных реагентов, исследования

были начаты с разработки простого и общего метода синтеза 4-нитрофуроксанов как с ароматическими, так и алифатическими заместителями.

1.1 Региоселективный метод синтеза 4-нитрофуроксанов на основе домино-трансформации 2-замещенных акриловых кислот.

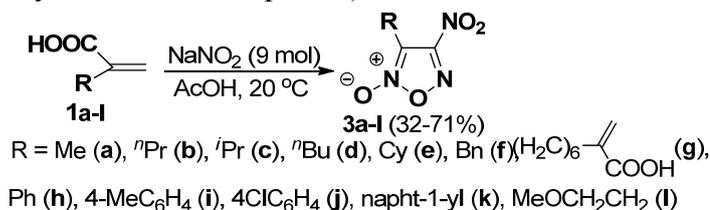
Один из общих методов синтеза различных производных фуроксана основан на взаимодействии непредельных соединений (в первую очередь, олефинов) с нитрозирующими реагентами. Роль такого реагента, как правило, выполняет оксид азота N_2O_3 , легко генерируемый из нитрита натрия в кислой среде. В частности, взаимодействие метакриловой кислоты с нитритом натрия в двухфазной системе 1,2-дихлорэтан – 60% H_2SO_4 привело к получению 3-метил-4-нитрофуроксана с выходом 24% (А. Д. Николаева, Ю. Н. Матюшин, В. И. Пепекин, В. С. Смелов, В. В. Булидоров, Т. И. Булидорова, А. Я. Апин. *Изв. АН СССР, Сер. хим.*, 1972, 965-967). Позднее в нашей лаборатории в эту реакцию вводились некоторые другие 2-алкилакриловые кислоты, однако нитрофуроксаны были получены с низкими выходами и в виде смеси 3- и 4-нитроизомеров в двух случаях из трех (Н. Н. Махова, В. Г. Дубонос, А. Н. Блинников, И. В. Овчинников, Л. И. Хмельницкий. *ЖОрХ*, 1997, 33, 1216-1223). Поскольку 2-алкил- и 2-арилзамещенные акриловые кислоты являются широко доступными соединениями, мы более детально исследовали эту реакцию.

Как оказалось, метод синтеза нитрофуроксанов посредством взаимодействия акриловых кислот с нитритом натрия в двухфазной системе 1,2-дихлорэтан – 60% H_2SO_4 при небольшом нагревании носит достаточно общий характер. В реакцию удалось ввести ряд алкилакриловых кислот **1a-g** и фенилакриловую кислоту **1h**, однако в большинстве случаев (за исключением метильного и циклогексильного производных) целевые продукты были получены в виде смеси изомерных 3- и 4-нитрофуроксанов **2** и **3**, соотношение которых варьировалось в интервале от 5:1 до 12:1 с преобладанием 4-нитроизомеров **3**. Положения заместителей в производных нитрофуроксанов могут быть однозначно установлены на основе совокупности данных 1H , ^{13}C и ^{14}N ЯМР спектров. Производные 3-нитрофуроксанов **2b-d,f-h** не выделялись, а количественно изомеризовались в термодинамически более стабильные 4-нитрофуроксаны **3b-d,f-h** кипячением полученных смесей изомеров в толуоле в течение 3 часов.



С целью увеличения региоселективности и выходов нитрофуроксанов в этой реакции мы решили исследовать поведение акриловых кислот **1a-h** под действием различных нитрозирующих систем. В качестве модельного субстрата была выбрана метакриловая кислота **1a**. Варьировались тип нитрозирующего агента, его количество, характер реакционной среды, температура и время реакции. Наиболее подходящими условиями получения 3-метил-4-нитрофуроксана **3a** с выходом 51% оказалось использование 9-кратного мольного избытка нитрита натрия в уксусной кислоте при комнатной температуре.

Эти условия оказались эффективными и для *one-pot* трансформации других 2-замещенных алкил- и арилакриловых кислот **1b-l**. Во всех случаях реакция протекала полностью региоселективно с образованием исключительно 4-нитрофуроксанов с выходами от умеренных до хороших. Реакция двухосновной кислоты **1g** протекала по обоим акриловым фрагментам с образованием 3,3'-(гексан-1,6-диил)бис(4-нитрофуроксана) **3g**. Важными достоинствами разработанного метода наряду с использованием простейших реагентов являются простота выделения конечных продуктов (разбавление реакционной массы водой и простое фильтрование либо экстрагирование продукта метиленхлоридом).



Строение всех полученных соединений **3a-l** было доказано совокупностью методов ¹H, ¹³C и ¹⁴N ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. Строение соединения **3g** также подтверждено данными порошковой рентгеновской дифракции (рис. 1).

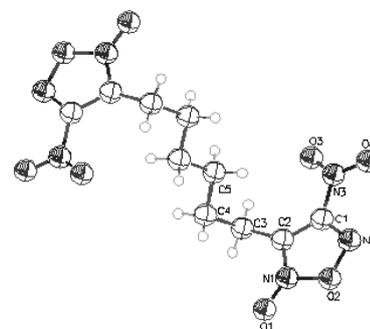
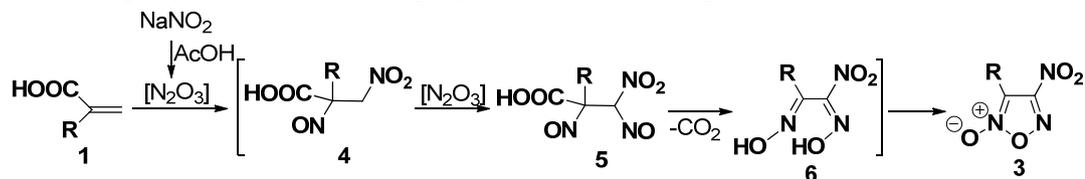


Рис. 1. Общий вид молекулы **3g**.

Для объяснения региоселективного образования 4-нитрофуроксанов **3** из акриловых кислот **1** нами был предложен следующий механизм. На первой стадии происходит присоединение высвобождающейся при взаимодействии нитрита натрия с уксусной кислотой молекулы N₂O₃ по двойной связи исходной акриловой кислоты **1**. Образующийся псевдонитрозит **4** подвергается дальнейшему нитрозированию по активной метиленовой группе, давая динитрозонитропроизводное **5**, в котором обе нитрозогруппы далее изомеризуются в оксимные с одновременным декарбоксилированием. Полученный *амфи*-нитроглиоксим **6** окисляется *in situ* в конечный 4-нитрофуроксан **3** также под действием окислов азота. Суммарный процесс можно классифицировать как домино-трансформацию 2-замещенных акриловых кислот. Образование смеси региоизомеров в двухфазной системе связано, очевидно, с тем, что при нагревании в присутствии H₂SO₄ образуется смесь изомерных глиоксимов.

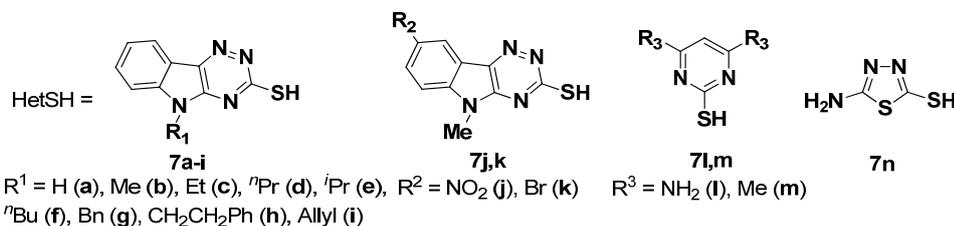


Таким образом, нами был разработан простой, эффективный, безопасный и полностью региоселективный метод, позволяющий получать как 3-арил-, так и практически недоступные ранее 3-алкил-4-нитрофуроксаны, основанный на домино-трансформации 2-замещенных акриловых кислот с избытком нитрита натрия в уксусной кислоте в мягких условиях. Простейшие 3-алкил-4-нитрофуроксаны могут представлять

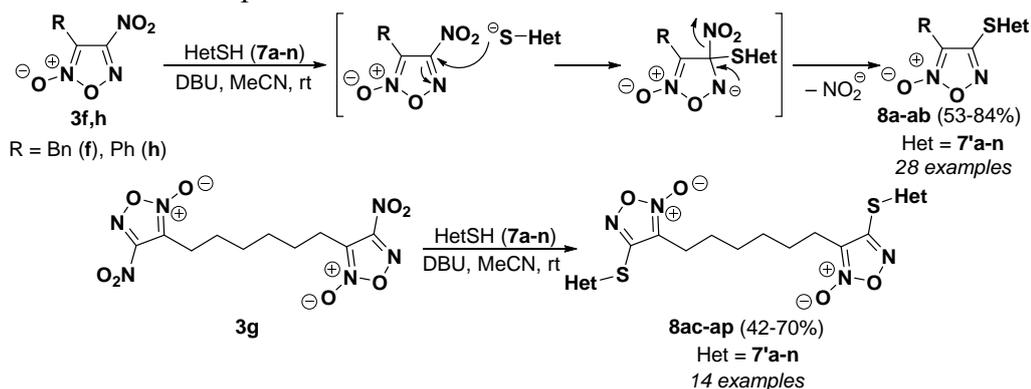
интерес не только в качестве предшественников фуруксанов с гетероциклическими заместителями, но и в качестве компонентов энергоемких составов.

1.2 Синтез гетероциклических систем, в которых фуруксановый цикл связан с фармакофорным гетероциклическим фрагментом S- и O-мостиками.

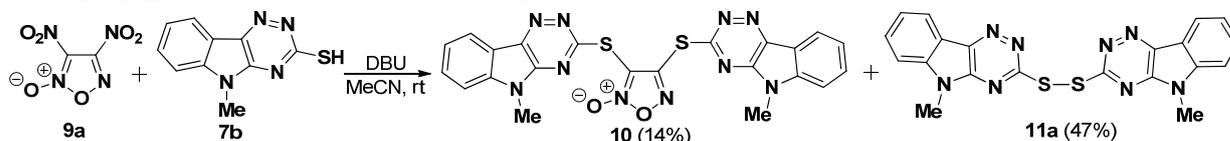
Разработка удобного метода синтеза 4-нитрофуруксанов позволила нам начать исследование реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуруксанах под действием фармакофорных гетероциклических тиолов и фенолов с целью построения гетероциклических ансамблей фуруксанового ряда, в которых биологически активные гетероциклы и фуруксаны – доноры NO, могут быть связаны друг с другом посредством гетероатомных S- и O-мостиков. Исследование было начато с реакций с гетарилтиолами **7**. Каждый тип выбранных гетероциклических систем **7** обладает тем или иным видом фармакологической активности.



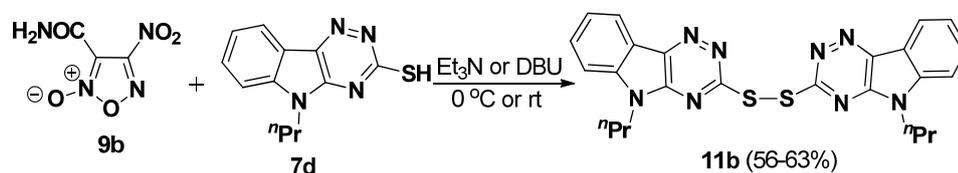
С целью поиска оптимальных условий осуществления реакции нуклеофильного замещения в качестве модельных соединений были выбраны 4-нитро-3-фенилфуруксан **3h** и триазинтиол **7a**, на примере взаимодействия которых были исследованы различные основания и реакционные среды: KOH/DMF, K₂CO₃/DMF, K₂CO₃/ацетон, Et₃N/MeCN, DBU/MeCN, DBU/[bmim]BF₄, [bmim]OH/DMF и [bmim]OH/[bmim]BF₄ ([bmim] – 1-бутил-3-метилимидазолий). Первый представитель гетарилсульфанилфуруксанов **8a** был получен только в системе DBU/MeCN при комнатной температуре с выходом 65%. Поэтому далее найденные условия были распространены на гетарилтиолы **7b-n**, а из других 4-нитрофуруксанов были выбраны 4-нитро-3-бензилфуруксан **3f** и 1,6-бис(4-нитрофуруксан-3-ил)гексан **3g**. Во всех случаях нами были получены целевые гетарилсульфанилфуруксаны **8a-ap**, независимо от природы заместителя при C(3) атоме углерода фуруксанового цикла и гетероциклического заместителя в исходных гетарилтиолах. Среди нитрофуруксанов наиболее активным в реакции нуклеофильного замещения оказался 4-нитро-3-фенилфуруксан **3h**, в то время как взаимодействие нитрофуруксанов **3f** и **3g** с гетарилтиолами **7a-n** протекало сравнительно медленнее и с более низкими выходами соответствующих продуктов. Для упрощения схемы гетероциклические фрагменты Het, входившие в состав исходных гетероциклических тиолов, обозначены номерами **7'a-n**.



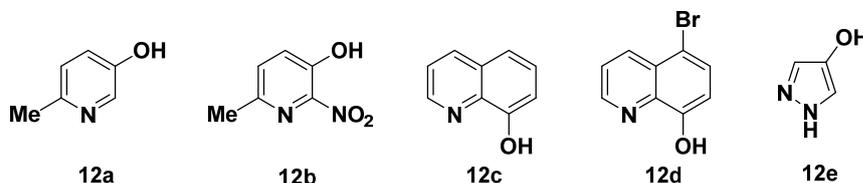
Поведение 4-нитрофуроксанов с электронакцепторными заместителями у С(3) атома углерода цикла отличалось от поведения фуроксанов **3f-h**. Так, взаимодействие 3,4-динитрофуроксана **9a** с гетарилтиолом **7b** привело к бис(гетарилсульфанил)фуроксану **10** с низким выходом. Основным же продуктом этой реакции оказался дисульфид **11a**, т.е. динитрофуроксан **9a** выступил в этой реакции в качестве окислителя.



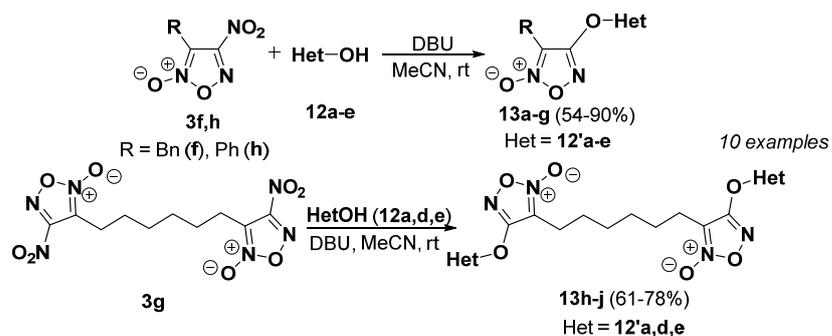
Аналогичным образом ведет себя в реакции с индолотриазинтиолом **7d** и амид 4-нитрофуроксан-3-карбоновой кислоты **9b** – вместо ожидаемого продукта замещения нитрогруппы нами был получен исключительно дисульфид **11b**. Варьирование типа используемого основания (Et_3N вместо DBU), а также температуры проведения процесса (0-20 °C) не способствовало изменению направления реакции, а выход соединения **11b** изменялся незначительно, что также свидетельствует об окислительной природе нитрофуроксана **9b**.



Для исследования нуклеофильного замещения нитрогруппы в нитрофуроксанах на HetO -фрагмент в реакцию с 4-нитрофуроксанами **3f-h** были введены гидроксигетероциклы **12a-e**.



Найденные для реакции с тиолами оптимальные условия проведения процесса (DBU/MeCN) оказались эффективными и для реакции нитрофуроксанов **3f-h** с гидроксигетероциклами **12**. Как и в случае с гетарилтиолами, наиболее реакционноспособным нитрофуроксаном в реакции нуклеофильного замещения под действием гидроксигетероциклов оказался 4-нитро-3-фенилфуроксан **3h**. Соответствующие 4-гетарилокси-3-фенилфуроксаны **13a-e** были получены с высокими выходами (68-90%). Однако при переходе к 3-бензил-4-нитрофуроксану **3f** и 1,6-бис(4-нитрофуроксан-3-ил)гексану **3g** реакция перестает носить общий характер. Так, на основе нитрофуроксана **3f** удалось получить только два типа гетарилфуроксаниловых эфиров **13f,g** в реакции с гидроксигетероциклами **12a,e** с выходами 72% и 54%, соответственно. Взаимодействие фуроксана **3g** удалось успешно провести только с тремя нуклеофилами **12a, 12d** и **12e** с образованием соответствующих соединений **13h-j** с достаточно хорошими выходами (61-78%). По всей вероятности, меньшая реакционная способность гидроксигетероциклов связана с их меньшей нуклеофильностью по сравнению с нуклеофильностью гетарилтиолов. Для упрощения схемы гетероциклические фрагменты Het , входившие в состав исходных гетероциклических фенолов, обозначены номерами **12'a-e**.

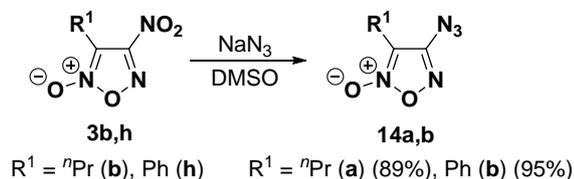


Строение синтезированных гетарилсульфанилфуроксанов **8a-ap** и **10**, дисульфидов **11a,b** и гетарилоксифуроксанов **13a-j** было подтверждено на основе совокупности данных элементного анализа, ^1H и ^{13}C ЯМР спектров и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Таким образом, в результате исследования нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах на гетарилтиолят- и гетарилфенолят-анионы был разработан общий метод синтеза ранее неизвестных гетероциклических систем, в которых фуроксанный цикл – потенциальный NO-донор, связан с фармакофорным гетероциклическим фрагментом S- и O-мостиками. В целом, проведенное исследование привело к синтезу библиотеки неизвестных ранее гетарилсульфанилфуроксанов.

1.3 Синтез (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов.

Вторым подходом к синтезу фуроксанов с гетероциклическими заместителями, основанном на нуклеофильном замещении нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах, явился синтез (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов (триазилилфуроксанов) **15**. В качестве исходных соединений были выбраны 4-нитрофуроксаны с алифатическим (4-нитро-3-пропилфуроксан **3b**) и ароматическим (4-нитро-3-фенилфуроксан **3h**) заместителями, в которых нитрогруппа была замещена на азидную при взаимодействии с азидом натрия в ДМСО с образованием соответствующих азидофуроксанов **14a,b**.

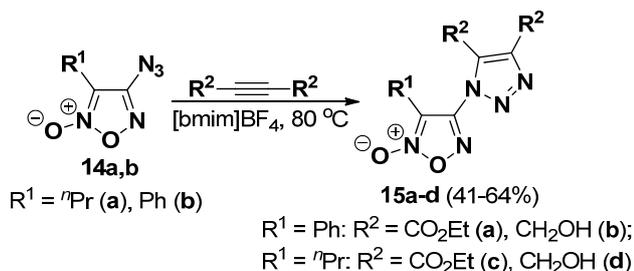


Для исследования возможности построения триазольного цикла посредством [3+2]-циклоприсоединения терминальных и интернальных ацетиленов к азидной группе азидофуроксанов **14a,b** мы провели оптимизацию условий реакции на примере взаимодействия 4-азидо-3-фенилфуроксана **14b** с диэтилацетилендикарбоксилатом (ДЭАД). Однако, независимо от соотношения исходных реагентов, растворителя и температуры проведения процесса триазилилфуроксан **15a**, в отличие от аналогичной реакции с азидофуразами, был зафиксирован лишь в следовых количествах посредством ^1H ЯМР спектроскопии. По-видимому, реакция циклоприсоединения значительно замедляется из-за сильного акцепторного влияния фуроксанового цикла, оттягивающего электронную плотность с азидной группы, а длительное нагревание реакционной смеси способствует разложению исходного азидофуроксана **14b**.

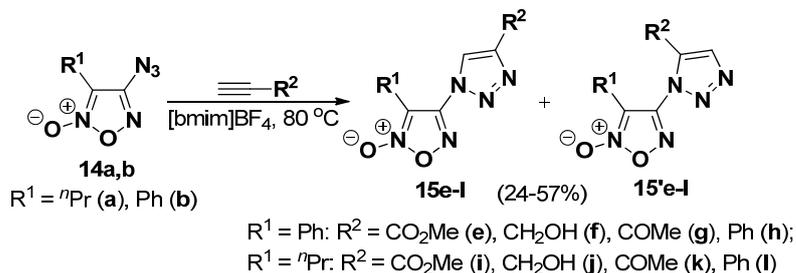
В последние годы для проведения различных гетеролитических процессов широко используются ионные жидкости (ИЖ) в качестве реакционной среды или катализаторов. ИЖ, состоящие из некоординированных ионных пар, представляют собой идеальное ионное окружение для полярных интермедиатов, что может привести к значительному увеличению скорости и селективности проводимых в них реакций. Поэтому мы решили

использовать ИЖ для осуществления реакции циклоприсоединения азидофуроксанов к ацетиленам.

Скрининг реакционных условий показал, что оптимальным является проведение реакции в ИЖ [bmim]BF₄ при 80 °С с трехкратным избытком диполярофила. В найденных условиях была исследована возможность построения триазольного цикла посредством [3+2]-циклоприсоединения терминальных и интернальных ацетиленов к азидофуроксанам **14a,b**. Кроме ДЭАД среди интернальных симметрично дизамещенных ацетиленов в реакцию вводился бутин-1,4-диол. В результате были получены триазолилфуроксаны **15a-d** с умеренными и хорошими выходами.



Взаимодействие азидофуроксанов **14a,b** с терминальными ацетиленами в среде ИЖ проходило с высокой региоселективностью с образованием смеси региоизомеров **15e-l** и **15'e-l** с преобладанием (4-R-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов **15e-l**. Соотношение региоизомеров **15e-l** и **15'e-l** составляло 3:1-6:1 (установлено на основе отношения интегральных интенсивностей сигналов протонов СН-фрагментов триазольных циклов в ¹Н ЯМР спектрах).



Строение синтезированных 1,2,3-триазолилфуроксанов было подтверждено на основе совокупности данных элементного анализа и ¹Н и ¹³С ЯМР спектров, а строение региоизомеров устанавливали с применением методов двумерных гомо- и гетероядерных корреляций ЯМР {¹Н-¹Н}gNOESY (рис. 2), {¹Н-¹³С}HSQC, {¹Н-¹³С}HMBC и {¹Н-¹⁵Н}HMBC.

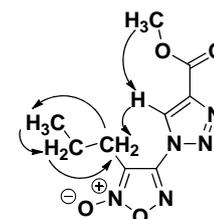
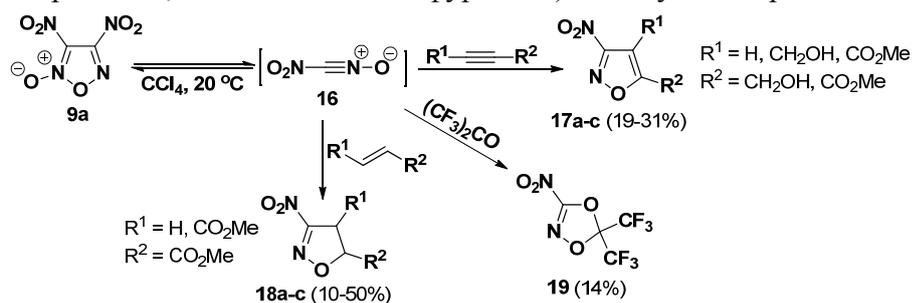


Рис. 2. Основные ЯЭО взаимодействия в молекуле **15i**.

В процессе выделения конечные продукты экстрагируются из ИЖ, что позволяет регенерировать ИЖ и использовать ее повторно в последующих реакциях. На примере проведения реакции азидофуроксана **14b** с ДЭАД нами было установлено, что ИЖ может использоваться до трех раз без потери эффективности. Таким образом, в этом разделе работы предложен новый метод синтеза первых представителей (1H-1,2,3-триазолил)фуроксанов на основе [3+2]-циклоприсоединения азидофуроксанов к терминальным и интернальным ацетиленам. В ходе исследования также было обнаружено, что реакцию удастся осуществить только в среде ИЖ, которые могут быть регенерированы и использованы многократно.

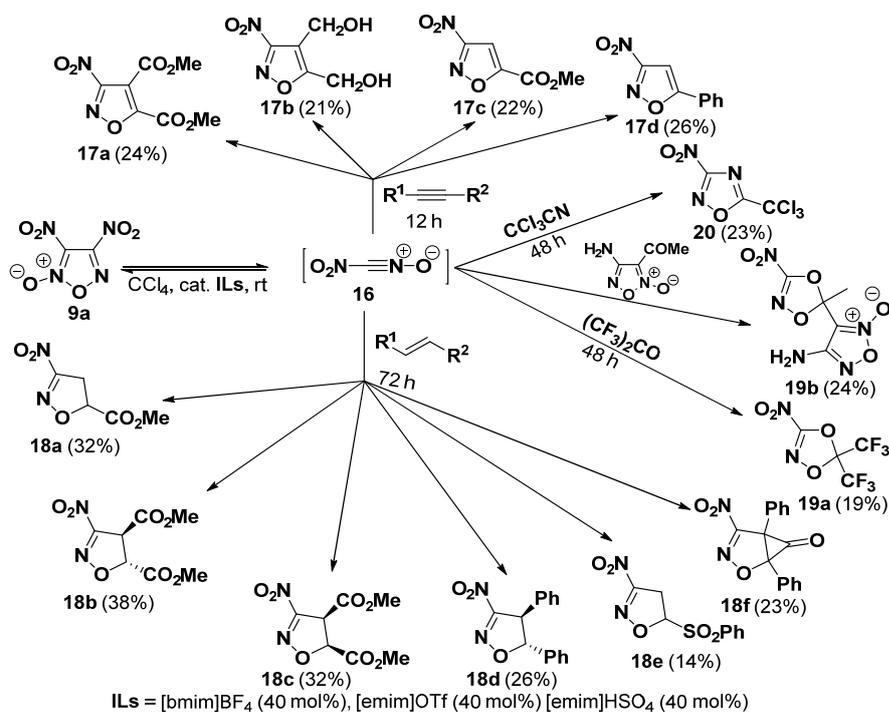
1.4. Циклореверсия динитрофуроксана как подход к синтезу 3-нитроазолов.

В заключение раздела диссертации, посвященного синтезу фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций 4-нитрофуроксанов, нами был опробован несколько иной подход, основанный на особенностях химического поведения 3,4-динитрофуроксана (ДНФО). Известно, что ДНФО **9a** в растворе в CCl_4 при $20\text{ }^\circ\text{C}$ существует в равновесии со своей мономерной формой — нитроформонитрилоксидом (НФНО) **16**, хотя это равновесие сдвинуто в сторону циклического продукта. Эту способность ДНФО к циклореверсии целесообразно было использовать для конструирования нитроизоксазольных (изоксазолиновых) систем посредством реакции [3+2]-циклоприсоединения НФНО **16** к активированным ацетиленам и олефинам. Вначале реакцию проводили в CCl_4 – растворителе, в котором получают исходный ДНФО, в избытке диполярфила при комнатной температуре из-за низкой термической стабильности ДНФО. Действительно, в ряде случаев нами были получены целевые 3-нитроизоксазолы и 3-нитроизоксазолины, однако время протекания реакции было довольно большим – от 36 часов до 10 дней, а выходы конечных продуктов невысокими. Очевидно, что даже в этих условиях значительная часть ДНФО **9a** разлагается, а не вступает в реакцию. Из других диполярфилов в реакцию вступал только гексафторацетон с образованием диоксазола **19**, в то время как другие изученные диполярфилы (фенилацетилен, *транс*-стильбен, винилфенилсульфон, дифенилциклопропенон, 4-амино-3-ацетилфуроксан) не вступали в реакцию.



С целью ускорения реакции циклоприсоединения и расширения области ее применения мы решили использовать ионные жидкости (ИЖ). При попытке проведения реакции в среде ИЖ $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ произошел взрывообразный распад ДНФО, поэтому ИЖ в дальнейшем применялась в каталитическом количестве, а в качестве растворителя использовали CCl_4 . Скрининг условий реакции показал, что оптимальное количество катализатора составляет 40 мол.%, причем продолжительность реакции не зависит от природы ионной жидкости ($[\text{bmim}]\text{BF}_4$, $[\text{emim}]\text{OTf}$, $[\text{emim}]\text{HSO}_4$). Все дальнейшие реакции были проведены в присутствии 40 мол.% $[\text{bmim}]\text{BF}_4$.

Как и ожидалось, при катализе $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ реакция [3+2]-циклоприсоединения протекала заметно быстрее (время реакции составило 12-72 ч). Кроме того, в реакцию успешно удалось ввести те диполярфилы, которые не взаимодействовали с НФНО **16** в отсутствие катализатора, включая 4-амино-3-ацетилфуроксан. В результате нами была получена серия производных 3-нитроазолов: 3-нитроизоксазолы **17a-d**, 3-нитроизоксазолины **18a-f**, 3-нитро-1,4,2-диоксазолы **19a,b**, и 3-нитро-1,2,4-оксадиазол **20**.



Строение всех полученных 3-нитроазолов **17a-d**, **18a-f**, **19a,b**, **20** подтверждено совокупностью методов ^1H , ^{13}C и ^{14}N ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Таким образом, в этом разделе работы предложен новый общий подход к синтезу 3-нитроазолов на основе катализируемого ИЖ [3+2]-циклоприсоединения различных диполярфилов к нитроформонитрилоксиду **16**, генерированному *in situ* цикloreверсией динитрофуросана **9a**, причем наряду с функционально замещенными 3-нитроазолами был синтезирован первый представитель (1,4,2-диоксазол-5-ил)фуросанов **19b**.

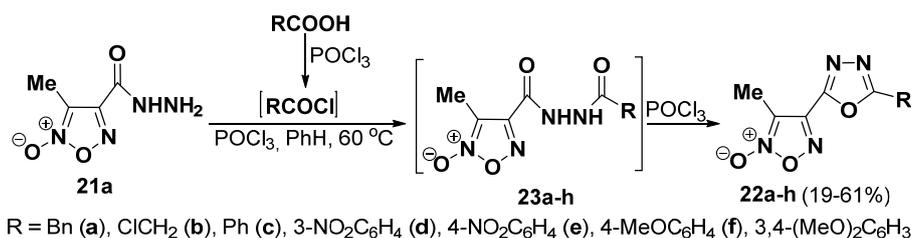
2. Синтез фуросанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций производных фуросанкарбоновых кислот.

Для построения фуросанов с гетероциклическими заместителями на основе производных фуросанкарбоновых кислот были исследованы несколько подходов: 1) циклизация гидразидов фуросанкарбоновых кислот до 1,3,4-оксадиазольного фрагмента в реакции с различными карбоновыми кислотами в присутствии POCl_3 ; 2) [3+2]-циклоприсоединение нитрилов фуросанового ряда к азид-иону с целью получения тетразолилфуросанов и 3) конденсация фуросаниламидоксимов, синтезированных взаимодействием нитрилов фуросанового ряда с гидроксиламином, с хлорангидридами карбоновых кислот или триметилортоформиатом в присутствии подходящих конденсирующих реагентов с целью синтеза (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуросанов.

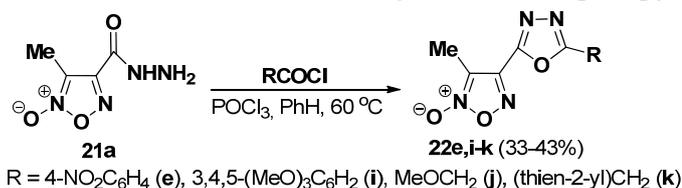
2.1. Синтез ансамблей фуросановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов.

Этот тип структур был синтезирован на основе трансформации легко доступного гидразида 3-метил-4-фуросанкарбоновой кислоты **21a**, синтезируемого в ходе четырехстадийной последовательности из этилацетоацетата. Этот гидразид вводился в реакцию конденсации с карбоновыми кислотами под действием POCl_3 , приводя к искомому (1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуросанам **22a-h** с умеренными выходами в результате *one-pot* процесса: вначале из карбоновых кислот образуются хлорангидриды, которые ацилируют исходный гидразид с промежуточным образованием 1,2-диацилгидразинов **23a-h**, которые, в свою очередь, вступают в реакцию циклодегидратации. Этот подход к

синтезу ансамблей фуросановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов носит общий характер: в реакцию были введены алифатические, ароматические и гетероциклические карбоновые кислоты.

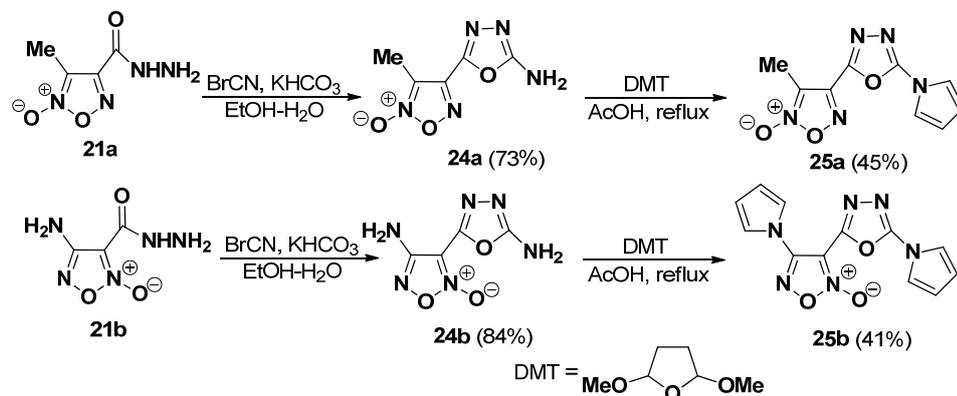


Альтернативным вариантом синтеза подобного рода соединений стало использование в реакции не самих карбоновых кислот, а их хлорангидридов. Очевидно, что механизм реакции остается прежним, однако применение хлорангидридов карбоновых кислот позволяет уменьшить количество используемого дегидратирующего агента.



С целью введения новых фармакофорных фрагментов в 1,3,4-оксадиазолилфуросаны, содержащих аминогруппу как у фуросанового, так и у оксадиазольного циклов, нами была исследована возможность введения аминогруппы в этих соединениях в конденсацию Клаусона-Кааса с 2,5-диметокситетрагидрофураном (ДМТ). Исходные аминоксадиазолилфуросаны **24a,b** были синтезированы ранее в нашей лаборатории путем конденсации гидразидов фуросанкарбоновых кислот **21a,b** с бромцианом.

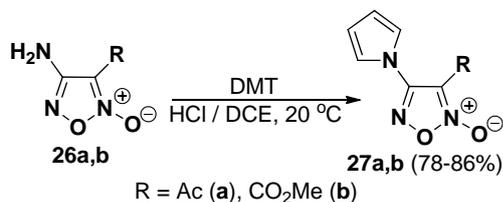
Конденсация Клаусона-Кааса синтезированных соединений **24a,b** проводилась по классической методике путем кипячения этих соединений с ДМТ в уксусной кислоте в течение 40 минут с образованием пиррольных производных **25a,b**. При введении в реакцию соединения **24b**, содержащего две аминогруппы, конденсация привела к получению тетраядерного неконденсированного ансамбля гетероциклов **25b**, включающего один фуросановый, один 1,3,4-оксадиазольный и два пиррольных цикла.



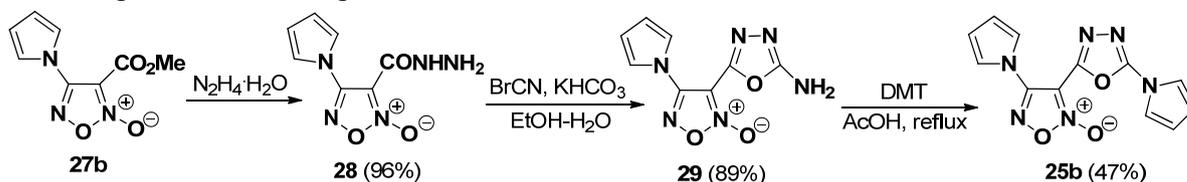
Мы не ожидали, что аминогруппа в соединении **24b**, связанная с фуросановым циклом, вступит в реакцию Клаусона-Кааса ввиду ее крайне низкой основности ($pK_{BH^+} \sim -3$). Тот факт, что в конденсацию вступили обе аминогруппы, позволил нам предположить возможность осуществления этой реакции и для других производных аминоксадиазолилфуросанов. Поэтому мы исследовали поведение двух других аминоксадиазолилфуросанов: 4-амино-3-

ацетилфуроксана **26a** и метилового эфира 4-аминофуроксан-3-карбоновой кислоты **26b** в конденсации Клаусона-Кааса.

Оказалось, что конденсация Клаусона-Кааса для аминофуроксанов **26a,b** в классическом варианте неприменима. Для осуществления трансформации уксусная кислота была заменена на соляную, которая способна дополнительно активировать протонированную форму 2,5-диметокситетрагидрофурана, увеличивая электрофильность С(2) атома углерода этого цикла, что обеспечивает взаимодействие с такими слабоосновными аминами, как 4-аминофуроксаны. С целью предотвращения полимеризации пиррола в сильноокислой среде, что является, по сути, основным побочным процессом при получении пирролов по реакции Клаусона-Кааса, мы провели реакцию в двухфазной системе соляная кислота – дихлорэтан. В таких условиях образующийся пиррол переходил в органическую фазу, что позволило получить пирролы **27a,b** с высокими выходами.



В качестве иного подхода к синтезу соединения **25b** нами была исследована возможность построения 2-амино-1,3,4-оксадиазольного цикла из гидразида пирролилфуроксанкарбоновой кислоты **28**, полученного путем нуклеофильного замещения метокси-группы в соединении **27b** действием гидразин-гидрата. Синтезированный гидразид **28** вступал в реакцию гетероциклизации с бромцианом и далее полученный аминоксадиазолилфуроксан **29** был введен в конденсацию Клаусона-Кааса с образованием гетероциклической системы **25b**.



Строение всех полученных соединений было установлено на основе совокупности методов ¹H и ¹³C ЯМР спектроскопии с применением методов двумерных гетероядерных корреляций ЯМР {¹H-¹³C} HSQC, {¹H-¹³C} HMBC, {¹H-¹⁵N} HMBC, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. Строение соединения **22e** также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

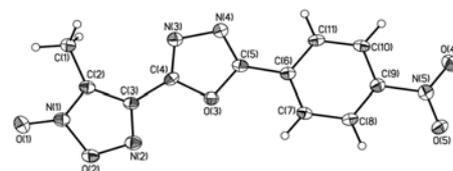


Рис. 3. Общий вид молекулы **22e**.

Строение соединения **22e** также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 3).

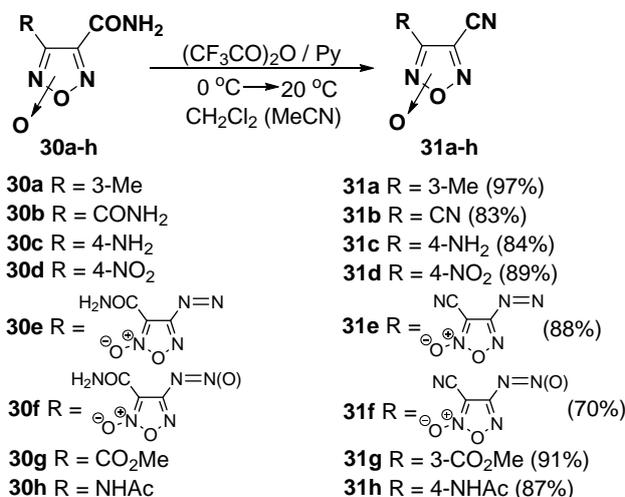
Таким образом, в результате этого раздела исследований разработан новый *one-pot* метод построения ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов из доступного гидразида 3-метил-4-фуроксанкарбоновой кислоты и различных по своей химической природе карбоновых кислот и их хлорангидридов – алифатических, ароматических, гетероциклических. Кроме того, разработаны методы проведения конденсации Клаусона-Кааса для аминоксадиазолил- и аминофуроксанов, а для синтеза тетрациклической системы **25b** предложены два альтернативных подхода, позволяющие получить это соединение с препаративными выходами.

2.2. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций нитрилов фуроксанкарбоновых кислот.

В качестве другого типа производных фуроксанкарбоновых кислот для синтеза фуроксанов с гетероциклическими заместителями нами были выбраны фуроксанкарбонитрилы, поскольку нитрильная группа может служить удобным структурным фрагментом для формирования ансамблей фуроксанового ряда, содержащих тетразольный и 1,2,4-оксадиазольный гетероциклы в качестве заместителей.

2.2.1. Общий метод синтеза изомерных цианфуроксанов.

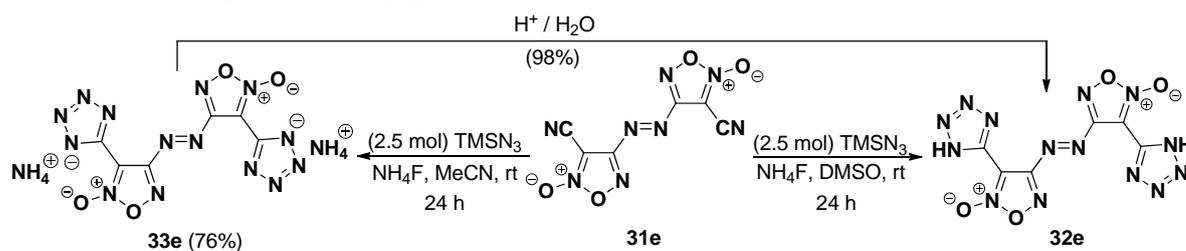
В литературе описано несколько представителей изомерных цианфуроксанов, но методы их синтеза основаны на различных синтетических подходах: окисление цианглиоксимов тетраацетатом свинца или двуокисью свинца, циклодимеризация цианформонитрилоксида, дегидратация оксима фуроксанкарбальдегида при действии SOCl_2/DMF или реакция фуроксаннитроловой кислоты с N_2O_4 . Несколько представителей изомерных цианфуроксанов, в которых ароматические или гетероциклические фрагменты связаны с фуроксановым циклом алифатическими мостиками, было получено путем дегидратации соответствующих амидов фуроксанкарбоновых кислот при действии $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{Py}$ при пониженной температуре. Для разработки общего подхода к синтезу цианфуроксанов с различными функциональными заместителями у второго атома углерода цикла мы выбрали последний метод, поскольку амиды **30a-f** описаны в литературе, причем значительная их часть была получена ранее в нашей лаборатории. Амид **30g**, содержащий сложноэфирную группу у C(4) атома углерода фуроксанового цикла, был получен впервые на основе реакции 3-аминокарбонил-4-фуроксанкарбоновой кислоты с диазометаном, а амид **30h** был синтезирован ацилированием амида **30a**. Амиды **30a-h** были успешно дегидратированы до соответствующих цианфуроксанов **31a-h** при действии двух эквивалентов $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{Py}$ в CH_2Cl_2 или в MeCN в мягких условиях с высокими выходами, причем метод оказался пригодным для получения цианфуроксанов независимо от положения амидной группы у C(3) или C(4) атомов углерода цикла и характера второго заместителя, а введение в реакцию диамидов фуроксандикарбоновых кислот **30b,e,f** успешно приводит к дицианзамещенным производным **31b,e,f**.



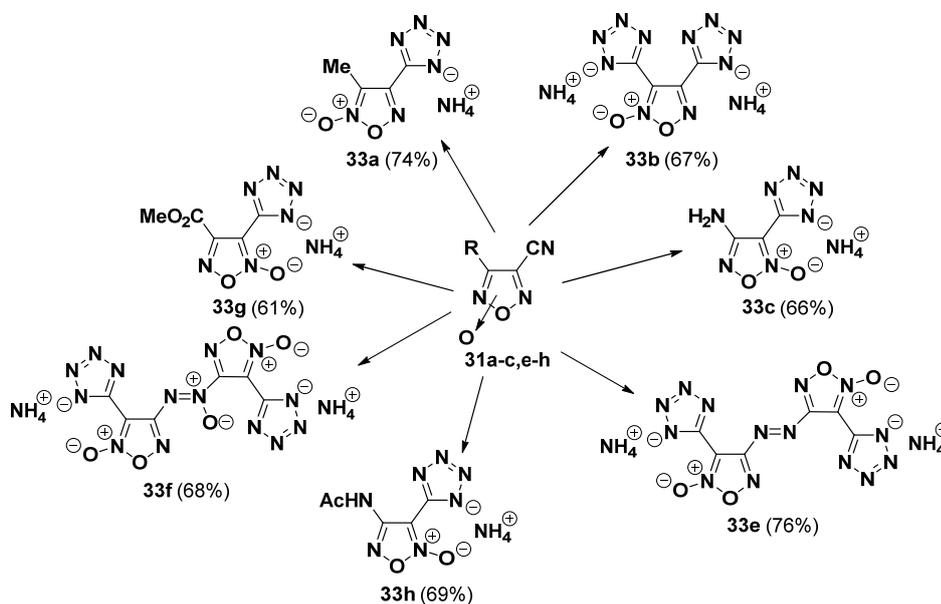
2.2.2. Синтез (1H-тетразолил)фуроксанов и их аммониевых солей.

Синтезированные нитрилы фуроксанового ряда **31a-h** были использованы в качестве предшественников для построения (1H-тетразолил)фуроксанов на основе

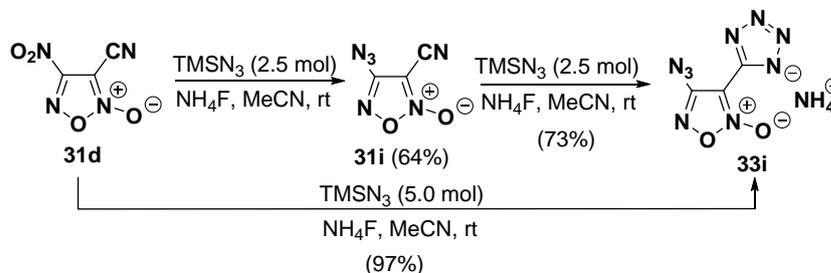
реакции [3+2]-циклоприсоединения к азид-аниону. Анализ литературных данных показал, что наиболее часто подобного рода перициклические процессы протекают при нагревании соответствующего нитрила с азидом натрия в диполярных апротонных растворителях, как правило, в присутствии кислот Льюиса в качестве катализаторов. В близких условиях (ДМФА, NH_4Cl , $80\text{ }^\circ\text{C}$) недавно были синтезированы первые представители тетразолилфуроксанов **32b,c** исходя из нитрилов **31b,c**. Однако эти условия оказались применимы только для синтеза 3-метил-4-тетразолилфуроксана **32a** из 3-метил-4-цианфуроксана **31a**, а другие синтезированные нами нитрилы, в частности **31d,e** разлагались в этих условиях из-за высокой чувствительности фуроксанового цикла к щелочным агентам. Поэтому мы заменили NaN_3 на TMSN_3 и провели скрининг условий получения 4,4'-бис(1*H*-тетразол-5-ил)-3,3'-азофуроксана **32e** с использованием TMSN_3 путем варьирования растворителя (AcOH, ДМСО, ДМФА, MeCN) и дополнительных реагентов (Bu_4NF , NH_4F). После завершения реакции реакцию массу подкисляли и экстрагировали конечный продукт эфиром. Искомый бистетразолилазофуроксан **32e** удалось вначале получить в системе $\text{TMSN}_3/\text{NH}_4\text{F}/\text{DMCO}$ с выходом 39%, в то время как в системе $\text{TMSN}_3/\text{NH}_4\text{F}/\text{MeCN}$ при $20\text{ }^\circ\text{C}$ с применением двух эквивалентов NH_4F неожиданно выпала в осадок диаммониевая соль бистетразолилазофуроксана **33e** с выходом 76%, после подкисления которой с количественным выходом был получен свободный бистетразолилазофуроксан **32e**.



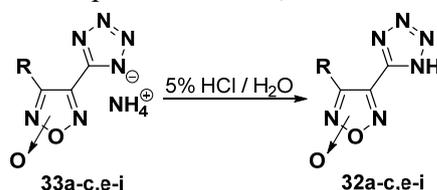
Найденные оптимальные условия были применены для реакции других цианфуроксанов **31a-d,f-h** с TMSN_3 и NH_4F . Во всех случаях, за исключением 4-нитро-3-цианфуроксана **31d** были получены целевые моно- и диаммониевые соли тетразолилфуроксанов **33a-c,f-h** с хорошими выходами независимо от положения *N*-оксидного атома кислорода в исходном цианфуроксане и характера второго заместителя.



При введении в реакцию нитроцианфуроксана **31d** первым актом реакции оказывается нуклеофильное замещение нитрогруппы на азид-ион с образованием 4-азидо-3-цианофуроксана **31i**, который был выделен и охарактеризован. Введение его в реакцию циклоприсоединения в найденных оптимальных условиях привело к аммониевой соли 4-азидо-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фуроксана **33i**. Синтез соли **33i** удалось осуществить также и в *one-pot* варианте из нитроцианфуроксана **31d** при увеличении количества TMSN_3 до 5 молей на один моль исходного цианфуроксана **31d**.



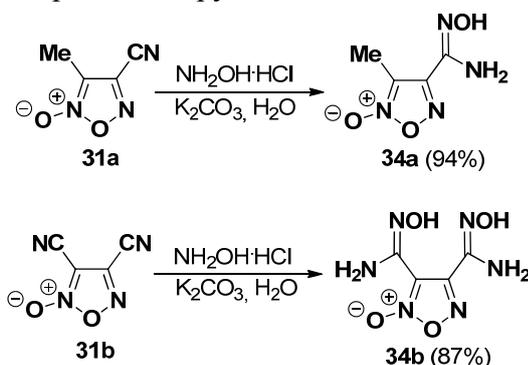
Все синтезированные аммониевые соли (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов **33a-c,e-i** были подкислены до свободных тетразолов **32a-c,e-i** с количественными выходами.



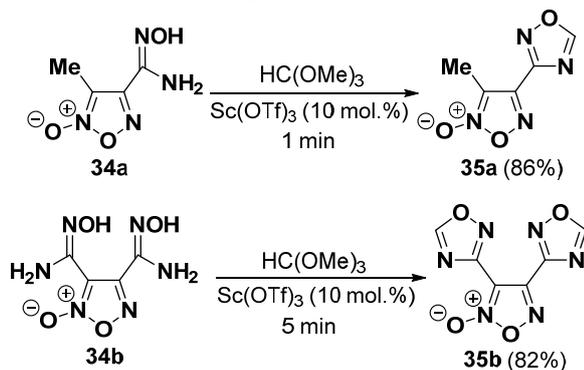
Таким образом, в этом разделе диссертации разработан новый, простой *one-pot* метод получения аммониевых солей (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов, основанный на [3+2]-циклоприсоединении нитрилов фуроксанового ряда к азид-аниону, генерированному из TMSN_3 в присутствии эквимольного количества NH_4F в мягких условиях. Показано, что эффективность реакции не зависит от расположения нитрильной группы у C(3) или C(4) атомов углерода фуроксанового цикла и характера второго заместителя. Особенно важно отметить, что метод позволяет получать в *one-pot*-варианте как аммониевые соли, так и свободные тетразолилфуроксаны.

2.2.3. Синтез (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов.

Нитрилы фуроксанового ряда оказались эффективными и в синтезе гетероциклических ансамблей, содержащих наряду с фуроксановыми 1,2,4-оксадиазольные циклы. С этой целью два представителя цианфуроксанов **31a,b** были трансформированы с высокими выходами в соответствующие амидоксимы **34a,b**, причем взаимодействие дигианфуроксана **31b** с солянокислым гидроксиламином в воде при 20 °C протекало сразу по обеим нитрильным группам.

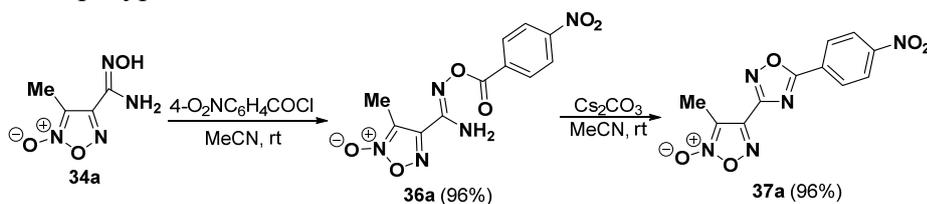


Исследование по синтезу (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов было разделено нами на два этапа. На первом этапе предполагалось на основе взаимодействия амидоксимов **34a,b** с триметилортоформиатом синтезировать монозамещенные 1,2,4-оксадиазолы **35a,b**, содержащие фуроксанильный заместитель при С(3) атоме углерода цикла. Оптимизация условий реакции амидоксима **34a** с триметилортоформиатом в присутствии каталитических количеств различных кислот Льюиса ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{PF}_2(\text{C}_2\text{F}_5)_3$) показала, что наилучшие результаты достигаются при использовании 10 мол.% $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ и проведении реакции в избытке ортоэфира без растворителя. В найденных условиях с высокими выходами были получены (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксаны **35a,b**.



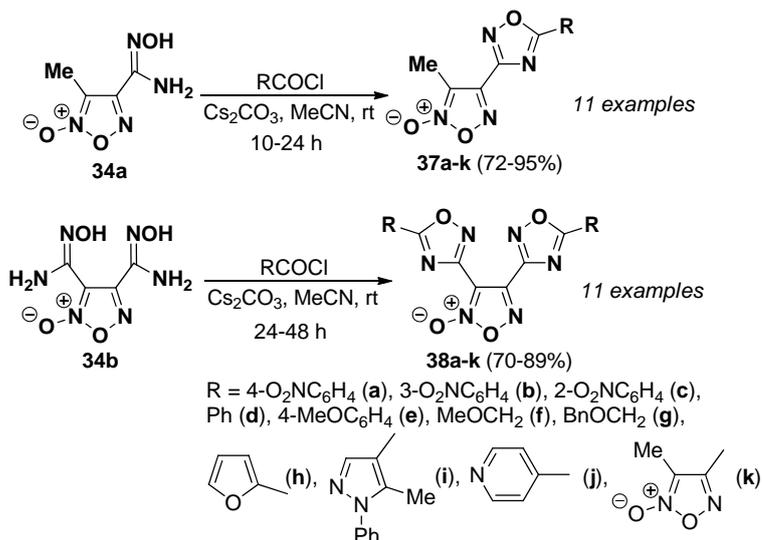
Для синтеза широкого круга (5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов, содержащих различные заместители при С(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла, мы выбрали другой подход, основанный на циклоконденсации амидоксимов **34a,b** с хлорангидами карбоновых кислот. Формирование 1,2,4-оксадиазольного цикла в аналогичных реакциях протекает в два этапа – *O*-ацилирование амидоксима и последующая циклоконденсация *O*-ацильного производного под действием различных кислот Льюиса или оснований. В качестве модельных соединений для оптимизации условий реакции нами были выбраны амидоксим **34a** и хлорангидрид *n*-нитробензойной кислоты. Как оказалось, ацилирование субстрата **34a** протекает очень быстро (время реакции – 3 минуты) с образованием *O*-ациламидоксима **36a** с выходом близким к количественному.

Способность соединения **36a** циклизоваться в 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **37a** была исследована при действии кислот Льюиса ($\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{PF}_2(\text{C}_2\text{F}_5)_3$), различных оснований (DBU , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Rb_2CO_3 , Cs_2CO_3), и TBAF в различных растворителях (MeCN , ДМФА, диоксан) при различных температурах (20-100 °C). Как оказалось, кислоты Льюиса не катализировали эту реакцию, DBU успешно промотировал реакцию, но выход конечного продукта был небольшим, Na_2CO_3 и K_2CO_3 были эффективны только при 50 °C,. Положительный результат был получен при использовании TBAF, однако выход конечного продукта **37a** составил только 54%. Лучшими условиями для циклизации *O*-ациламидоксима **36a** в 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **37a** с выходом 96% оказалось применение стехиометрического количества Cs_2CO_3 и проведение реакции в MeCN при комнатной температуре.

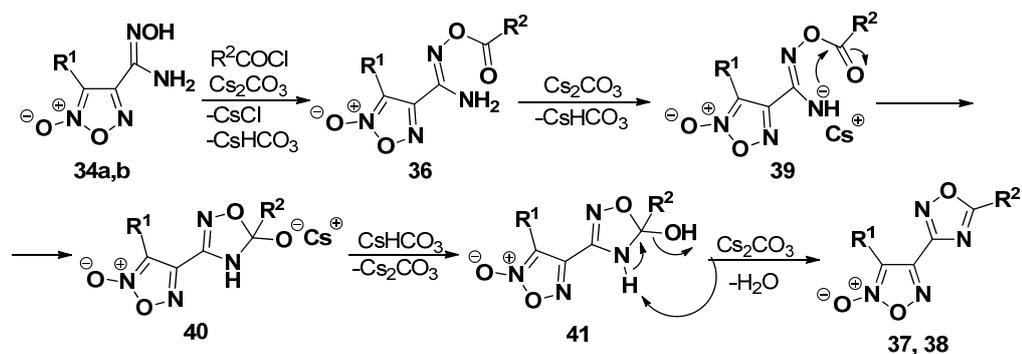


Поскольку и стадия ацилирования амидоксима **34a**, и стадия циклизации *O*-ацильного производного **36a** в 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **37a** протекают в чрезвычайно мягких условиях, мы исследовали возможность синтеза 1,2,4-оксадиазолилфуроксана **37a** в *one-pot* варианте. Скрининг различных оснований для тандемного осуществления процесса также показал высокую эффективность Cs₂CO₃ в исследуемой трансформации, однако расход Cs₂CO₃ увеличился в два раза из-за необходимости нейтрализации выделявшейся HCl, и время завершения реакции увеличилось до 10 часов.

В найденных условиях нам удалось получить серию 1,2,4-оксадиазолилфуроксанов **37a-k**, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические заместители при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла. Применение Cs₂CO₃ оказалось эффективным также в тандемном синтезе бис(1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов **38a-k** с высокими выходами на основе взаимодействия бисамидоксима **34b** с хлорангидами карбоновых кислот. В отличие от амидоксима **34a**, в этом случае время реакции составило 24-48 ч, что связано с различной реакционной способностью амидоксимных групп, расположенных при C(3) и C(4) атомах фуроксанового цикла. Тем не менее, в данном случае реакция также носит общий характер, что позволило синтезировать гетероциклические ансамбли, содержащие до 5 последовательно связанных гетероциклов в одной молекуле.



Для тандемной реакции взаимодействия амидоксимов **34a,b** с хлорангидами карбоновых кислот в присутствии карбоната цезия нами был предложен следующий механизм. Аминогруппа в образующемся на первой стадии *O*-ациламидоксиме **36** депротонируется под действием такого сильного основания, как карбонат цезия, с отщеплением гидрокарбоната цезия, и генерируемый NH-анион (существующий в виде цезиевой соли **39**) атакует карбоксильный атом углерода. Новая цезиевая соль дигидро-1,2,4-оксадиазола **40** далее претерпевает метатезис катионов с полученным на предыдущей стадии гидрокарбонатом цезия с образованием гидроксидигидро-1,2,4-оксадиазола **41** с одновременной регенерацией карбоната цезия, который промотирует заключительную стадию дегидратации, что в итоге приводит к целевым (5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанам **37** и **38**.



Строение всех полученных соединений **37a-k** и **38a-k** было установлено на основе совокупности методов ^1H и ^{13}C ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и данными элементного анализа. Строение соединения **37d** также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 4).

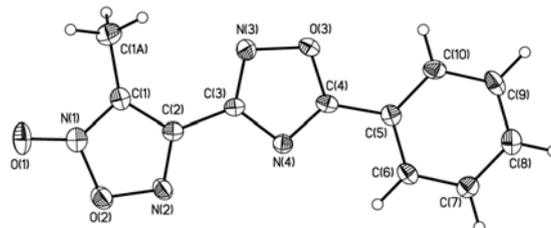


Рис. 4. Общий вид молекулы **37d**.

Таким образом, в этом разделе исследования разработан общий, эффективный одnoreакторный метод синтеза ранее неизвестных гетероциклических ансамблей 4-моно- и 3,4-бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов на основе тандемной гетероциклизации амидоксимов фуроксанового ряда с хлорангидридами алифатических, ароматических и гетероциклических карбоновых кислот в присутствии Cs_2CO_3 в чрезвычайно мягких условиях. Кроме того, показано, что синтез незамещенных в 5-ом положении 1,2,4-оксадиазольного цикла 4-моно- и 3,4-бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов с высокими выходами успешно протекает при взаимодействии фуроксаниламидоксимов с триметилортоформиатом при катализе $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Разработанные методы позволяют получать новые гетероциклические ансамбли, содержащие до 5 гетероциклов в одной молекуле.

3. Исследование цитотоксической активности

Двадцать представителей синтезированных в работе фуроксанов с гетероциклическими заместителями были переданы для исследования цитотоксической активности в Институт физиологически активных веществ РАН (г. Черноголовка). Цитотоксичность исследованных соединений была определена по МТТ-тесту. Исследования проводились на культурах клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома), MCF7 (аденокарцинома молочной железы), MS (меланома) и м-HeLa (аденокарцинома шейки матки). Большая часть исследованных соединений проявила слабую антипролиферативную активность. 4-(6-Метилпиридин-3-илокси)-3-фенилфуроксан **13a** показал себя достаточно активным по отношению к линиям RD, MS и м-HeLa, а особенно к линии A549, которая является достаточно устойчивой к действию противоопухолевых средств. 3,4-Бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан **35b** проявляет цитотоксичность на всех исследуемых линиях клеток, сравнимую с цитотоксичностью препаратов сравнения камптотецином и даунорубицином. Полученные результаты делают перспективными дальнейшие исследования в этой области.

4. Исследование термической стабильности 3-алкил-4-нитрофуроксанов.

Для оценки термической стабильности 3-алкил-4-нитрофуроксаны **3a-d** были переданы в Институт проблем химической физики РАН (г. Черноголовка). На основе данных дифференциально-термического анализа (ДТА), кинетических исследований термического разложения манометрическим методом и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) было показано, что все исследованные 3-алкил-4-нитрофуроксаны представляют собой высокоплотные стабильные соединения (время распада на 1% при 80 °С составляет от 23 до 156 лет), что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования в качестве возможных компонентов СТРТ. Из других синтезированных в работе структур в качестве потенциальных компонентов высокоэнергетических составов представляют интерес нитрилы фуроксанового ряда и аммониевые соли тетразолилфуроксанов.

ВЫВОДЫ

Систематически исследовано два подхода к синтезу фуроксанов с гетероциклическими заместителями: 1) нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитрофуроксанах на гетероатомные нуклеофилы и 2) введение ряда производных фуроксанкарбоновых кислот в реакции гетероциклизации.

При реализации первого подхода:

1. Разработан общий, региоселективный, безопасный метод синтеза 3-арил-4-нитрофуроксанов и практически недоступных ранее 3-алкил-4-нитрофуроксанов на основе домино-трансформации доступных 2-замещенных акриловых кислот при действии нитрита натрия в уксусной кислоте.
2. Разработан общий метод синтеза новых типов гетероциклических систем, в которых фуроксанный и гетероциклический фрагменты связаны S- и O-мостиками, основанный на нуклеофильном замещении нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах на HetS- и HetO-группы при действии гетарилтиолов и гидроксигетероциклов в системе DBU/MeCN. Синтезирована библиотека гетарилсульфанилфуроксанов.
3. Разработан способ получения неизвестных ранее (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов, основанный на региоселективном [3+2]-циклоприсоединении терминальных и интернальных ацетиленов к азидофуроксанам в среде ионных жидкостей.
4. Предложен новый способ генерации нитроформонитрилоксида цикloreверсией динитрофуроксана при катализе ионными жидкостями. На основе этой реакции в присутствии различных диполярфилов разработан новый, общий метод синтеза 3-нитроазолов (изоксазолов, изоксазолинов, 1,2,4-оксадиазолов и 1,4,2-диоксазолов), в том числе получен первый представитель (1,4,2-диоксазол-5-ил)фуроксанов.

При реализации второго подхода:

5. Разработан новый, общий метод синтеза (1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксанов, основанный на *one-pot* тандемной трансформации гидразида 3-метилфуроксан-4-карбоновой кислоты в присутствии ароматических, алифатических и гетероциклических карбоновых кислот при действии избытка POCl₃, что позволило синтезировать неизвестные ранее полигетероциклические ансамбли, содержащие,

- наряду с (1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксановым фрагментом, тиофеновый, фурановый, 1,2,3-триазольный, пиррольный и пиримидиновый гетероциклы.
6. Найдено, что дегидратация амидов фуроксанкарбоновых кислот при действии $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{Py}$ при 20 °С приводит к соответствующим цианфуроксанам с высокими выходами независимо от расположения амидного фрагмента у С(3) или С(4) атомов углерода фуроксанового цикла и характера второго заместителя.
 7. Предложен новый, общий, однореакторный метод синтеза аммониевых солей (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов, основанный на взаимодействии цианфуроксанов, триметилсилилазида и фторида аммония в мягких условиях. Обнаруженная реакция позволяет получать в *one-pot* варианте как аммониевые соли, так и свободные тетразолилфуроксаны.
 8. Разработан общий, эффективный, однореакторный способ получения неизвестных ранее 4-моно- и 3,4-бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические заместители при С(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла, основанный на тандемной гетероциклизации амидоксимов фуроксанового ряда при взаимодействии с хлорангидридами соответствующих карбоновых кислот в присутствии карбоната цезия в чрезвычайно мягких условиях. Метод позволяет получать полигетероциклические ансамбли, содержащие до пяти гетероциклов в одной молекуле.

При исследовании прикладных свойств полученных соединений

9. Изучена антипролиферативная активность 20 синтезированных фуроксанов с гетероциклическими заместителями на шести линиях рака человека, среди которых выявлены структуры с выраженной цитотоксической активностью, сравнимую с цитотоксической активностью препаратов сравнения камптотецином и даунорубицином.
10. Изучена термическая стабильность 3-алкил-4-нитрофуроксанов методами ДТА, ДСК и манометрическим методом и показано, что они представляют интерес в качестве возможных пластификаторов СТРТ.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Fershtat, L. L. Ionic liquid-promoted [3+2]-cycloaddition reactions of nitroformonitrile oxide generated by the cycloreversion of dinitrofuoxan / L. L. Fershtat, I. V. Ovchinnikov, N. N. Makhova // *Tetrahedron Lett.* – **2014**. – V. 55. – Issue 15. – P. 2398-2400.
2. Fershtat L. L. Dinitrogen Trioxide-Mediated Domino Process for the Regioselective Construction of 4-Nitrofuoxans from Acrylic Acids / L. L. Fershtat, M. I. Struchkova, A. S. Goloveshkin, I. S. Bushmarinov, N. N. Makhova // *Heteroat. Chem.* – **2014**. – V. 25. – Issue 4. – P. 226-237.
3. Fershtat L. L. Design of hetarylthiofuoxans by the nucleophilic substitution of NO_2 group in nitrofuoxans / L. L. Fershtat, M. A. Epishina, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – **2015**. – V. 25 – Issue 1. – P. 36-38.
4. Ферштат Л. Л. Циклореверсия динитрофуроксана – новый общий подход к синтезу нитроазолов / Л. Л. Ферштат, Д. В. Хакимов, Н. Н. Махова // *Изв. АН, Сер. Хим.* – **2015**. – №2. – С. 415-422.

5. Ферштат Л. Л. Синтез гетарилсульфанил- и гетарилоксифуроксанов нуклеофильным замещением нитрогруппы в нитрофуроксанах под действием гетероциклических тиолов и спиртов / Л. Л. Ферштат, М. А. Епишина, А. С. Куликов, М. И. Стручкова, Н. Н. Махова // Хим. гетероцикл. соед. – 2015. – Т. 51. – №2. – С. 176-186.
6. Ферштат Л. Л. Синтез новых ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов / Л. Л. Ферштат, Н. Н. Махова // V Молодежная конференция ИОХ РАН, Москва – 2012. – С. 191-192.
7. Ферштат Л. Л. Синтез фуроксанов с азотсодержащими гетероциклическими заместителями / Л. Л. Ферштат // XIX Международная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2012», Москва – 2012. – С. 396.
8. Ферштат Л. Л. Простой синтез 3-алкил-4-нитрофуроксанов / Л. Л. Ферштат, И. В. Овчинников, В. В. Кузнецов, Н. Н. Махова // VI Всероссийская конференция «Энергетические конденсированные системы», Черногловка – 2012. – С. 96-97.
9. Fershtat L. L. Synthesis of nitrofucoxans from acrylic acids / L. L. Fershtat, I. V. Ovchinnikov, N. N. Makhova // 16th International Seminar “New Trends in Research of Energetic Materials”, Pardubice, Czech Republic – 2013. – P. 570-575.
10. Fershtat L. L. Synthesis of nitroheterocycles by ionic liquids promoted [3+2]-cycloaddition reactions to nitroformonitrile oxide generated by cycloreversion of dinitrofucoxan / L. L. Fershtat, I. V. Ovchinnikov, N. N. Makhova // 17th International Seminar “New Trends in Research of Energetic Materials”, Pardubice, Czech Republic – 2014. – P. 647-652.
11. Ферштат Л. Л. Синтез новых гетероциклических ансамблей фуроксанового ряда на основе нуклеофильного замещения нитрогруппы в нитрофуроксанах под действием *N*-, *O*- и *S*-нуклеофилов / Л. Л. Ферштат, А. С. Куликов, М. А. Епишина, Н. Н. Махова // VI Молодежная конференция ИОХ РАН, посвященная 80-летию со дня основания ИОХ РАН, Москва – 2014. – С. 304-305.
12. Ферштат Л. Л. Региоселективный синтез и реакционная способность 4-нитрофуроксанов / Л. Л. Ферштат, М. А. Епишина, Н. Н. Махова // XVII Молодежная школа-конференция по органической химии Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии», Екатеринбург – 2014. – С. 95.
13. Махова Н. Н. Новые подходы к синтезу и трансформации нитрофуроксанов / Н. Н. Махова, Л. Л. Ферштат // IV Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике», Пермь – 2014. – С. 82.
14. Ферштат Л. Л. Новый общий метод синтеза изомерных цианфуроксанов и их трансформация в 1,2,4-оксадиазолил- и 1,2,4-триазолилфуроксаны / Л. Л. Ферштат, И. В. Овчинников, Н. Н. Махова // VII Всероссийская конференция «Энергетические конденсированные системы», Черногловка – 2014. – С. 13-15.