

**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

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

профессор, д.х.н. Н.Н. Махова

Москва – 2015

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	12
Синтез фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями.....	12
1.1. Синтез фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями посредством формирования 1,2,5-оксадиазольного цикла из предшественников, содержащих гетероциклические фрагменты.....	13
1.1.1. Синтез гетарилфуразанов и гетарилфуроксанов дегидратацией или окислением глиоксимов	13
1.1.2. Синтез 3,4-бис(гетарил)фуроксанов димеризацией нитрилоксидов.....	18
1.1.3. Дегидратация α -нитрооксимов как метод синтеза гетарилфуроксанов	23
1.1.4. Другие методы синтеза гетарилфуроксанов	23
1.1.5. Синтез гетарилгидроксифуразанов посредством термолиза α -гидроксимино(гетарилметил)карбонилазидов	24
1.2. Синтез фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе реакций гетероциклизации функционально замещенных 1,2,5-оксадиазолов.....	25
1.2.1. Синтез фуразанов, связанных с гетероциклами с одним гетероатомом	25
1.2.2. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклами с двумя гетероатомами.....	28
1.2.3. Синтез фуразанов с бициклическими гетероциклическими заместителями	33
1.2.4. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклами с тремя гетероатомами.....	36
1.2.5. Синтез фуразанов и фуроксанов с тетразольными заместителями	44
1.2.6. Гетероциклические ансамбли 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазолов.....	47
1.2.7. Гетероциклические ансамбли 1,3,4- и 1,2,5-оксадиазолов.....	53
1.2.8. Гетероциклические ансамбли 1,2,5-оксадиазолов	55
1.3. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством гетероатомных мостиков.....	66
1.3.1. Синтез фуразанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством NH-мостиков	66

1.3.2. Синтез фуразанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством О-мостиков	69
1.3.3. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством S-мостиков.....	72
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	74
2.1. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций 4-нитрофуроксанов.....	74
2.1.1. Региоселективный метод синтеза 4-нитрофуроксанов на основе домино-трансформации 2-замещенных акриловых кислот.....	74
2.1.2. Синтез гетероциклических систем, в которых фуроксанный цикл связан с фармакофорным гетероциклическим фрагментом S- и О-мостиками.	80
2.1.3. Синтез (1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов.....	85
2.1.4. Циклореверсия динитрофуроксана как подход к синтезу 3-нитроазолов.	89
2.2. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций производных фуроксанкарбоновых кислот.	96
2.2.1. Синтез ансамблей фуроксанных и 1,3,4-оксадиазольных циклов.	97
2.2.2. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций цианфуроксанов.	104
2.3. Биологическая активность.....	119
2.4. Исследование термической стабильности 3-алкил-4-нитрофуроксанов.	123
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	127
3.1. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций 4-нитрофуроксанов.....	127
3.1.1. Синтез 4-нитрофуроксанов на основе домино-трансформации 2-замещенных акриловых кислот.	127
3.1.2. Синтез гетероциклических систем, в которых фуроксанный цикл связан с фармакофорным гетероциклическим фрагментом S- и О-мостиками.	136
3.1.3. Синтез (1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов.	152
3.1.4. Синтез 3-нитроазолов на основе циклореверсии динитрофуроксана.	158
3.2. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций производных фуроксанкарбоновых кислот.	161
3.2.1. Синтез ансамблей фуроксанных и 1,3,4-оксадиазольных циклов.	161

3.2.2. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций цианфуроксанов.	169
ВЫВОДЫ	182
БЛАГОДАРНОСТИ	184
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	185
ПРИЛОЖЕНИЯ	207

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Alk	алкил
Ar	арил
bmim	1-бутил-3-метилимидазолий
Bn	бензил
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DFT	теория функционала плотности
emim	1-этил-3-метилимидазолий
ESI	электрораспылительная ионизация (electrospray ionization)
Het	гетарил
HMBC	гетероядерная корреляционная спектроскопия ЯМР для наблюдения дальних констант спин-спинового взаимодействия (Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy)
HSQC	гетероядерная корреляционная спектроскопия ЯМР для наблюдения прямых констант спин-спинового взаимодействия (Heteronuclear Single-Quantum Correlation Spectroscopy)
OTf	трифлат
Pu	пиридин
TBAF	тетрабутиламмоний фторид
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМТ	2,5-диметокситетрагидрофуран
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДЭАД	диэтилацетилендикарбоксилат
ИЖ	ионные жидкости
ИК	инфракрасная спектроскопия
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
ЯЭО	ядерный эффект Оверхаузера

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической и медицинской химии. Гетероциклические соединения находят свое 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 особое место занимает фуроксан (1,2,5-оксадиазол-2-оксид) благодаря своему уникальному строению. Фуроксанный цикл содержит в своем составе два активных атома кислорода в виде «скрытой» нитрогруппы, что обуславливает применение многих производных фуроксана в разработке технологий «двойного назначения». С одной стороны, фуроксанные соединения обладают положительной энтальпией образования, что наряду с высокой плотностью и низкой летучестью позволяет синтезировать на их основе азот-кислородсодержащие высокоэнергетические структуры. С другой стороны, 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 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 фуроксанный цикл – потенциальный NO-

донор, в качестве новых типов энергоемких соединений. Однако, по сравнению с аннелированными производными, гетероциклические ансамбли на основе фуроксанов относительно 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 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 4-арил- и 4-алкил-3-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 (NO_2 , CONH_2) к С(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-ион, 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 ($\text{RC}\equiv\text{CH}$) 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 цикловерсией динитрофуроксана при катализе ИЖ. Проведение этой реакции в присутствии различных диполярфилов ($\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$ и $\text{C}\equiv\text{N}$) 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 динитрофуроксана и предсказана региоселективность циклоприсоединения терминальных олефинов, ацетиленов и нитрилов к нитроформонитрилоксиду.

Установлено, что (5-*R*-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксаны могут быть успешно синтезированы на основе *one-pot* домино-трансформации гидразида 3-метил-4-фуроксанкарбоновой кислоты в присутствии алифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот или их хлорангидридов при действии POCl_3 . Изучение реакционной способности синтезированных соединений, включая конденсацию Клаусона-Кааса, привело к получению ранее неизвестных полигетероциклических ансамблей, содержащих кроме фуроксанового цикла два или три различных гетероцикла в одной молекуле (фуран, тиофен, пиррол, 1*H*-1,2,3-триазол, пиримидин).

Показано, что дегидратация амидов фуроксанкарбоновых кислот при действии $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{Py}$ в мягких условиях приводит к соответствующим нитрилам фуроксанового ряда независимо от расположения амидного фрагмента у С(3)- или С(4)- атомов углерода в фуроксановом цикле и характера второго заместителя. При систематическом исследовании возможности синтеза тетразолилфуроксанов на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения нитрилов фуроксанового ряда к различным источникам азид-иона

предложен альтернативный *one-pot* подход к синтезу аммониевых солей (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов, 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 тетразолилфуроксаны.

Впервые продемонстрирована возможность получения 4-моно- и 3,4-бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов посредством циклизации соответствующих фуроксаниламидоксимов с триметилортоформиатом при катализе Sc(OTf)₃. Впервые исследована циклоконденсация амидоксимов фуроксанового ряда с хлорангидридами карбоновых кислот и показано, что оптимальными условиями для осуществления тандемного процесса (без выделения промежуточного О-ацилпроизводного) является проведение реакции в присутствии Cs₂CO₃ в исключительно мягких условиях. Предложенный подход позволил синтезировать обширную серию неизвестных ранее 4-моно- и 3,4-бис(5-*R*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические заместители при С(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 фуроксанов с гетероциклическими заместителями: (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов, (3-нитро-1,4,2-диоксазол-5-ил)фуроксана, (5-*R*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов, аммониевых солей изомерных (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов, а также ранее неизвестных гетероциклических ансамблей, в которых фуроксанный 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 гетарилсульфанилфуроксанов и первых представителей (гетарилокси)фуроксанов, а также ансамблей гетероциклов, в которых наряду с одним, двумя или тремя фуроксанными 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 динитрофуроксана разработан новый, общий *one-pot* метод синтеза 3-нитроазолов, в том числе с фуроксансодержащим 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-нитрофуроксанов, позволяющий получать как 3-арил-, так и практически недоступные ранее 3-алкил-4-нитрофуроксаны. Оба типа соединений использовались в работе в качестве субстратов для исследования нуклеофильного замещения на гетероатомные и гетероциклические нуклеофилы. На основе дегидратации амидов фуроксанового ряда разработан общий метод синтеза цианфуроксанов, которые послужили исходными соединениями для синтеза (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов и их аммониевых солей, а также для получения производных (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов.

Исследована антипролиферативная активность 20 представителей синтезированных производных фуроксана 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)фуроксан 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 проявляет цитотоксическую активность на всех исследуемых линиях клеток, сравнимую с цитотоксической активностью препаратов сравнения камптотецином и даунорубицином.

Исследована термическая стабильность 3-алкил-4-нитрофуроксанов методами ДТА, ДСК и манометрическим методом и показано, что они представляют интерес в качестве возможных пластификаторов СТРТ. Из других синтезированных в работе соединений для исследования в качестве потенциальных компонентов энергоемких составов представляют интерес нитрилы фуроксанового ряда и аммониевые соли тетразолилфуроксанов.

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 4 приняты к публикации) и 9 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{14}N , в том числе с применением двумерных гомо- и гетероядерных корреляций $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}\text{gNOESY}$, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}\text{HSQC}$, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}\text{HMBC}$ и $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}\text{HMBC}$, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

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 В. Г. Прокудина. Дифференциальная сканирующая калориметрия осуществлялась В. С. Смирновым в Институте проблем химической физики РАН (г. Черноголовка). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

Синтез фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями

Фуразаны (1,2,5-оксадиазолы) и фуроксаны (1,2,5-оксадиазол-2-оксиды) представляют собой пятичленные гетероциклы с тремя связанными друг с другом гетероатомами в цикле. Первые производные фуразана и фуроксана были получены еще в XIX веке [1], хотя их структура тогда еще не была однозначно установлена. С тех пор синтез и свойства этих гетероциклических систем получили широкое развитие, что отражено в недавних обзорах [2-6], а химия фуроксанов была всесторонне обобщена в 2-х-томной монографии [7,8], второе издание которой увидело свет в 1996 г.

Фуразаны и фуроксаны обладают различными видами фармакологической активности – антибактериальной [9], фунгицидной [10], цитотоксической [11]. Некоторые производные фуроксанов являются экзогенными донорами оксида азота (NO) [12,13] и проявляют весьма благоприятный фармакологический профиль в качестве сосудорасширяющих агентов: медленно трансформируются и длительно действуют без развития нитратной толерантности [14]. Кроме того, благодаря положительной энтальпии образования и присутствию в цикле так называемых «активных» атомов кислорода, которые не связаны с атомами углерода или водорода, ряд производных фуразана и фуроксана зарекомендовали себя в качестве перспективных компонентов различных высокоэнергетических составов [15,16].

Объединение в одной молекуле нескольких гетероциклических фрагментов, одним из которых является фуразан или фуроксан, 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 фуроксанный цикл – потенциальный NO-донор, в качестве новых типов энергоемких соединений. Однако, по сравнению с аннелированными производными [17,18], гетероциклические ансамбли на основе 1,2,5-оксадиазолов относительно мало изучены. Во многом, это объясняется более сложными методами синтеза неконденсированных производных фуразанов и фуроксанов. Цель настоящего обзора состоит в обобщении известных данных по методам синтеза структур такого типа. Известные литературные данные по синтезу фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями можно разделить на две основные группы: замыкание 1,2,5-оксадиазольного цикла в предшественниках, уже содержащих гетероциклические фрагменты, и формирование гетероциклических заместителей путем гетероциклизации функциональных групп в производных фуразана и фуроксана. Кроме того, в настоящем обзоре будут рассмотрены

методы синтеза гетероциклических ансамблей, содержащих в качестве структурных элементов 1,2,5-оксадиазольные циклы, связанные друг с другом или с другими гетероциклами посредством гетероатомных мостиков.

1.1. Синтез фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями посредством формирования 1,2,5-оксадиазольного цикла из предшественников, содержащих гетероциклические фрагменты

В этом разделе вначале будут рассмотрены реакции, основанные на использовании гетарилзамещенных глиоксимов, которые в результате дегидратации могут приводить к фуразанам, а посредством окисления – к соответствующим фуроксанам. Затем будут обсуждены реакции, которые приводят только к гетарилфуроксанам, и, наконец, будут рассмотрены реакции, приводящие только к гетарилфуразанам.

1.1.1. Синтез гетарилфуразанов и гетарилфуроксанов дегидратацией или окислением глиоксимов

Наиболее широкий круг моно- и дизамещенных производных 1,2,5-оксадиазолов удалось синтезировать за счет применения вицинальных диоксимов (глиоксимов) в качестве исходных соединений. Циклизация глиоксимов в фуразаны протекает под действием дегидратирующих реагентов, в то время как их окисление приводит к фуроксанам, причем из одного и того же глиоксима в общем случае можно получить и фуразан, и фуроксан. Поэтому описанные в этом разделе примеры реакций, приводящие к фуразанам или фуроксанам, не выделены в отдельные подразделы. Большое влияние на возможность окисления вицинальных глиоксимов оказывает их конфигурация. Из трех возможных конфигураций (*син*-, *анти*- и *амфи*-) (рис. 1) наиболее благоприятной для окислительной циклизации является *амфи*-конфигурация [19].

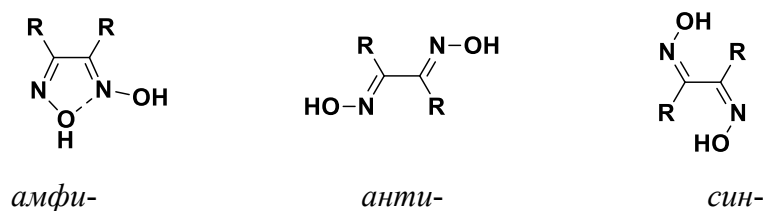


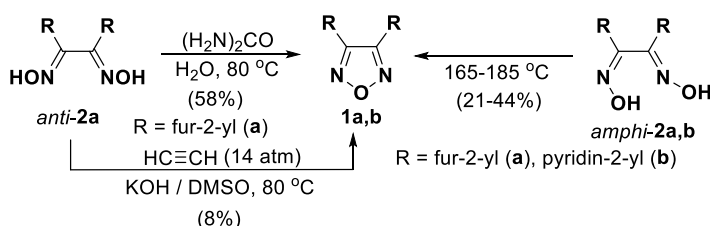
Рис. 1

Благодаря внутримолекулярной водородной связи оксимные группы в *амфи*-конфигурации находятся в *цис*-положении по отношению к C–C связи, причем положение свободной гидроксильной группы определяет положение будущего N-оксидного фрагмента. Некоторые *анти*- и *син*-глиоксими также способны окисляться в фуроксаны. По-видимому, в условиях реакции они переходят в *амфи*-форму.

В некоторых случаях конфигурация исходного глиоксима может оказывать влияние и на ход реакции внутримолекулярной циклодегидратации. Так, дифурилфуразан

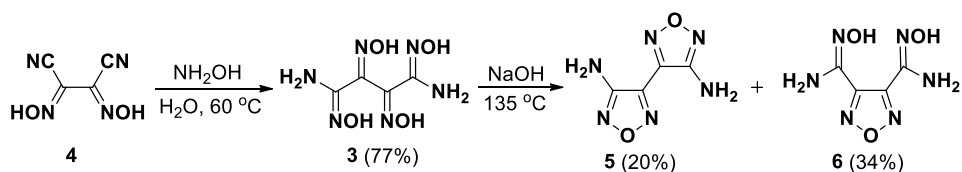
1a может быть получен при нагревании *анти*-глиоксима **2a** с водным раствором мочевины. Однако применение изомерного *амфи*-глиоксима **2a'** протекает в более жестких условиях в запаянной ампуле с более низким выходом конечного продукта **1a** (схема 1) [20]. Дегидратация ди(пиридин-2-ил)глиоксима **2b** также протекает при высокой температуре с образованием фуразана **1b** с умеренным выходом [21]. В то же время, дифурилфуразан **1a** может быть получен с незначительным выходом в условиях реакции Трофимова при пропускании ацетилена через раствор *анти*-дифурилглиоксима **2a** в ДМСО в присутствии щелочи (схема 1) [22]. Интересно отметить, что в отсутствие ацетилена подобной циклизации не происходит.

Схема 1



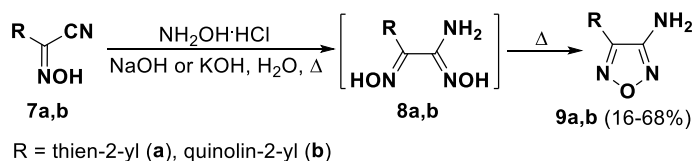
При нагревании тетраоксима **3**, полученного на основе взаимодействия дицианглиоксима **4** с гидроксиламином в присутствии щелочи, происходит одновременное замыкание двух 1,2,5-оксадиазольных циклов с образованием 4,4'-диамино-3,3'-бифуразанила **5**. Однако основным продуктом этой реакции является бисамидоксим **6**. Вероятно, дегидратация центрального глиоксимного фрагмента является термодинамически немного более предпочтительным процессом, чем аналогичная циклизация двух пар аминоглиоксимных фрагментов (схема 2) [23].

Схема 2



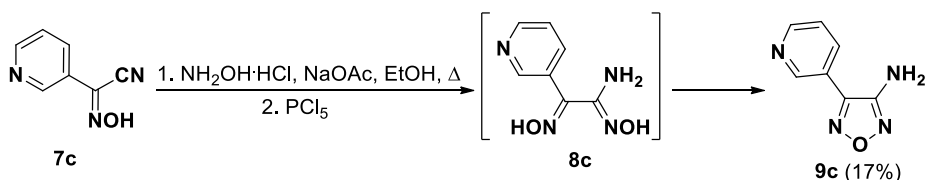
В некоторых случаях гетарилглиоксими могут генерироваться *in situ*. При кипячении цианоксимв **7a,b** с гидроксиламином в щелочной среде осуществляется тандемный процесс получения аминоглиоксимв **8a,b** с их последующей циклодегидратацией в фуразаны **9a,b** (схема 3) [24,25].

Схема 3



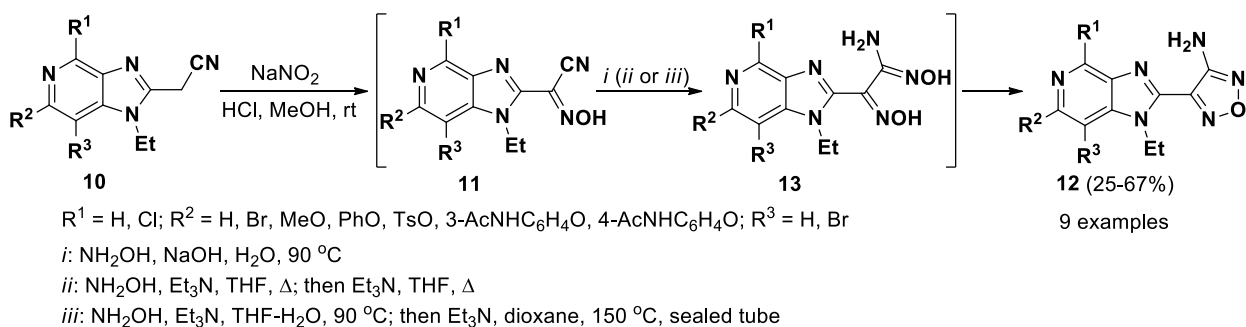
Аналогичная двухступенчатая *one-pot* методология получения аминифуразана **9c** из цианоксима **7c** с применением на второй стадии пентахлорида фосфора в качестве дегидратирующего агента привела к конечному фуразану **9c** с довольно низким выходом (схема 4) [26].

Схема 4



В некоторых случаях сами цианоксимы могут быть получены *in situ* с дальнейшей их трансформацией в аминифуразаны. Пример реализации такого подхода изображен на схеме 5. На основе нитрозирования активной метиленовой группы в функционализированных производных азабензимидазола **10** образуются геминальные цианоксимы **11**, которые при добавлении гидроксилamina в основной среде образуют целевые аминифуразаны **12** посредством циклодегидратации образовавшихся *in situ* аминоглиоксимов **13** [27-31]. Производные аминифуразанилазабензимидазолов **12** зарекомендовали себя как новый класс ингибиторов митоген-активируемой протеинкиназы 1 (MSK-1), ответственной за разрушение нейронов гиппокампа и приводящей к цереброваскулярной ишемии [27,28]. Кроме того, соединения **12** способны ингибировать семейство протеинкиназ B (включая гены АКТ1, АКТ2 и АКТ3), что может быть эффективным в терапии рака [30,31].

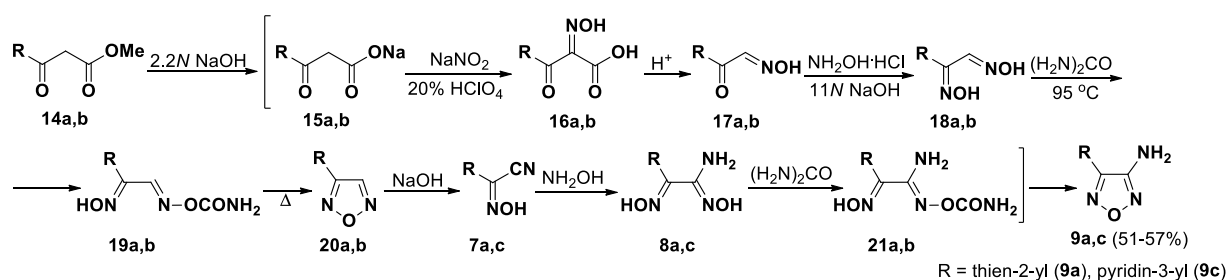
Схема 5



В 2005 г. А. Б. Шереметевым был предложен удобный и оригинальный метод синтеза гетариламинофуразанов **9a,c**, основанный на каскадной цепи превращений гетароилуксусных эфиров **14a,b** (схема 6). В щелочной среде 1,3-дикарбонильные субстраты **14a,b** гидролизуются с образованием натриевых солей **15a,b**, которые при добавлении нитрита натрия и хлорной кислоты нитрозируются по активной метиленовой группе, а образующиеся оксимы **16a,b** декарбоксилируются *in situ*. На следующей стадии взаимодействие интермедиатов **17a,b** с гидроксилaminом приводит к гетарилглиоксима

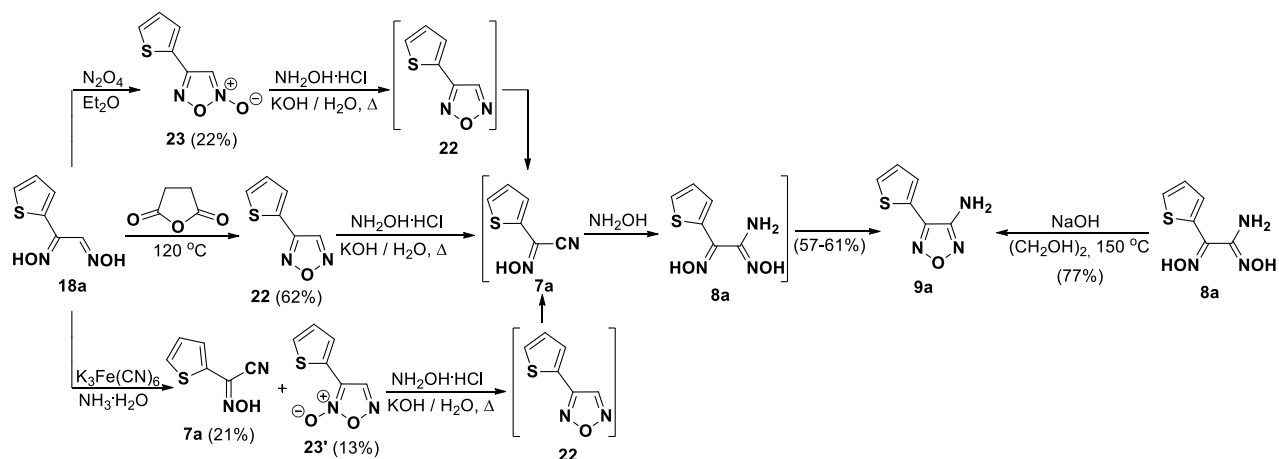
18a,b, которые при добавлении мочевины образуют карбамоильные производные **19a,b**, циклизующиеся при кипячении реакционной смеси в монозамещенные гетарилфуразаны **20a,b**. Однако реакция не останавливается на этой стадии, поскольку при высоких температурах в щелочной среде монозамещенный фуразановый цикл раскрывается до цианоксимонов **7a,c**, которые взаимодействуют с избытком гидроксилamina с промежуточным образованием аминоглиоксимонов **8a,c**. Под действием мочевины соединения **8a,c** трансформируются в интермедиаты **21a,b**, циклизация которых приводит к конечным гетариламинофуразанам **9a,c** [32]. Суммарно процесс, изображенный на схеме 6, можно классифицировать как домино-реакцию гетарилуксусных эфиров.

Схема 6



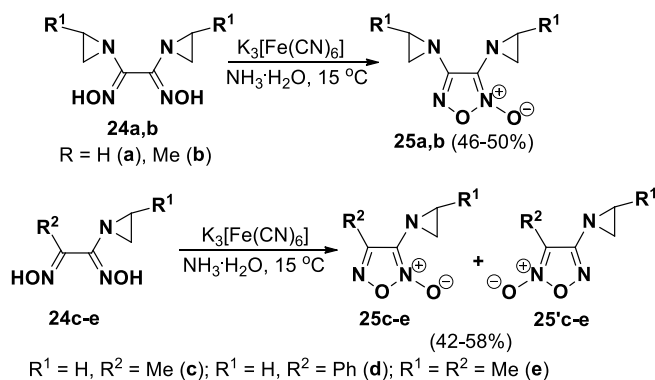
Нагревание тиенилглиоксима **18a** с ангидридом янтарной кислоты способствует его внутримолекулярной дегидратации, что приводит к тиенилфуразану **22**. Аналогичная реакция протекает при использовании тиениламиноглиоксима **8a** с образованием соответствующего аминифуразана **9a**. Соединение **9a** также является продуктом взаимодействия фуразана **22** с гидроксилaminом. В условиях реакции происходит раскрытие фуразанового цикла в субстрате **22** до цианоксимного фрагмента. Полученный интермедиат **7a** затем присоединяет молекулу гидроксилamina с промежуточным образованием аминоглиоксима **8a**, который в щелочной среде циклизуется в аминифуразан **9a**. Реакционная способность исходного тиенилглиоксима **18a** также исследовалась в реакции окисления, и было показано, что при действии четырехокси азота на соединение **18a** образуется 4-тиенилфуроксан **23**. Интересно отметить, что если в качестве окислителя использовать гексацианоферрат (III) калия, то циклизация приводит к 3-тиенилфуроксану **23'**, в котором *N*-оксидная группа расположена с другой стороны цикла. Однако в последнем случае основным продуктом реакции является цианоксим **7a**, образующийся в результате элиминирования молекулы воды. Оба изомерных фуроксана **23** и **23'** при введении в реакцию с гидроксилaminом в щелочной среде приводят к аминифуразану **9a**. Авторы работы предполагают восстановление *N*-оксидной группы в исходных фуроксанах **23** и **23'** под действием гидроксилamina до фуразана **22**, который трансформируется в аминифуразан **9a** через интермедиаты **7a** и **8a** (схема 7) [24].

Схема 7



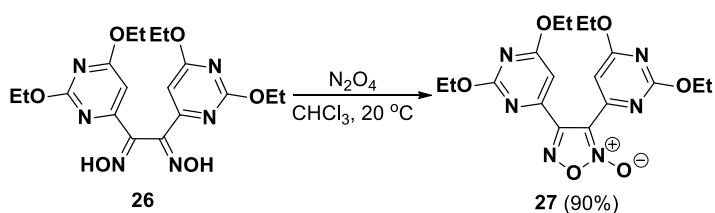
Несмотря на то, что азиридилилзамещенные глиоксимы **24a,b** существуют в *анти*-конфигурации, их окисление в фуроксаны **25a,b** протекает гладко под действием гексацианоферрата (III) калия в водном аммиаке. Введение в реакцию несимметрично замещенных глиоксимов **24c-e** приводит к смеси изомерных фуроксанов **25c-e** и **25'c-e** (схема 8) [33].

Схема 8



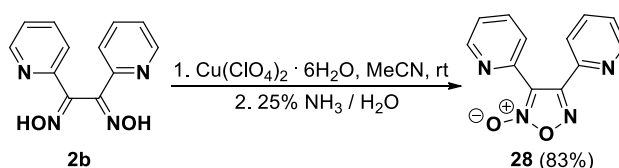
В аналогичной реакции, но с использованием в качестве окислителя четырехокиси азота, из соответствующего глиоксима **26** был получен 3,4-бис(2,6-диэтоксипиримидин-4-ил)фуроксан **27** (схема 9). Окисление смеси изомеров исходных глиоксимов привело к существенному снижению выхода. Авторы работы [34] объясняют такой эффект устойчивостью некоторых изомеров глиоксима **26** к окислению в фуроксаны, вызванной их неспособностью изомеризоваться в условиях реакции в *амфи*-глиоксим.

Схема 9



Для синтеза бис(пиридин-2-ил)фуроксана была предложена оригинальная двухстадийная последовательность, заключающаяся в первоначальном комплексообразовании исходного глиоксима **2b** с ионами Cu (II) и сопровождающаяся внутримолекулярным переносом электронов с оксимной группы на ион Cu(II). Таким образом, роль окислителя в этом процессе играет перхлорат меди (II), который в ходе реакции восстанавливается и дает комплекс состава $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4$. Дальнейшая обработка реакционной массы водным аммиаком с целью удаления остаточных ионов меди позволяет выделить конечный фуроксан **28** с хорошим выходом (схема 10) [35,36].

Схема 10

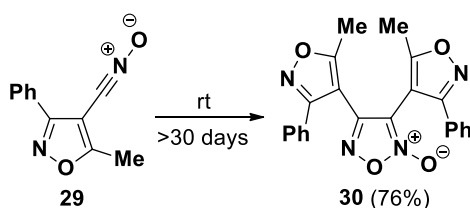


1.1.2. Синтез 3,4-бис(гетарил)фуроксанов димеризацией нитрилоксидов

Основным и наиболее широко используемым методом получения 3,4-бис(гетарил)фуроксанов является циклодимеризация гетарилкарбонитрилоксидов. В качестве исходных веществ обычно выступают не сами нитрилоксиды, а их предшественники, из которых нитрилоксиды генерируются в виде промежуточных продуктов, хотя известно несколько примеров стабильных при хранении нитрилоксидов с гетероциклическими заместителями.

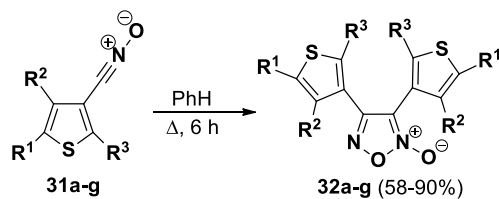
Долгое время среди нитрилоксидов такого типа был известен только 5-метил-3-фенилизоксазол-4-карбонитрилоксид **29**, который при длительном стоянии (>30 суток) при комнатной температуре димеризовался в соответствующий фуроксан **30** (схема 11) [37].

Схема 11



Позднее [38] был получен ряд стабильных производных тиенилкарбонитрилоксида **31a-g**, которые превращались в соответствующие фуроксаны **32a-g** только при длительном кипячении в бензоле (схема 12).

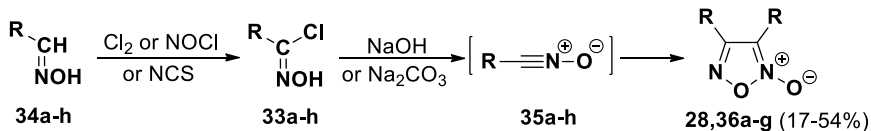
Схема 12



$R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{SO}_2\text{Me}$ (a); $R^1 = \text{OMe}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{SO}_2\text{Me}$ (b); $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{SO}_2^t\text{Bu}$ (c);
 $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{SO}_2\text{Me}$ (d); $R^1 = R^2 = \text{H}, R^3 = \text{SO}_2\text{Et}$ (e); $R^1 = R^3 = \text{SO}_2\text{Me}, R^2 = \text{H}$ (f); $R^1 = \text{Me}, R^2 = \text{Br}, R^3 = \text{SMe}$ (g)

Однако в подавляющем большинстве случаев нитрилоксиды представляют собой короткоживущие нестабильные интермедиаты, поэтому их предпочитают генерировать *in situ* из различных по своей химической природе предшественников для последующей циклодимеризации в фуроксановое соединение. Одними из таких предшественников нитрилоксидов являются хлорангидриды гидроксамовых кислот **33a-h**, получаемые хлорированием соответствующих альдоксимов **34a-h** хлором [39], хлористым нитрозилом [40] или *N*-хлорсукцинимидом [41,42]. При действии водного раствора щелочи или соды хлорангидриды гидроксамовых кислот **33a-h** элиминируют хлороводород с образованием нитрилоксидов **35a-h**, которые затем димеризуются в фуроксаны **28, 36a-g** (схема 13). С использованием такого подхода удалось получить обширный ряд 3,4-дизамещенных фуроксанов с различными гетероциклическими заместителями [39,43-49].

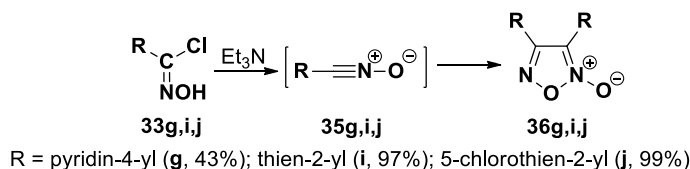
Схема 13



$R = \text{fur-2-yl}$ (a, 53%) [43], isoxazol-3-yl (b, 54%) [46], isoxazol-5-yl (c, 40%) [47], 1,2,4-triazol-3-yl (d, 71%) [48], 6-formaldoximinopyridin-2-yl (e, 46%) [49], pyridin-3-yl (f, 25%) [44], pyridin-4-yl (g, 17%) [45], pyridin-2-yl (**28, 33-35h**, 27%) [39]

Позднее методика была усовершенствована посредством замены неорганического основания на триэтиламин. Такая модификация позволила поднять выход 3,4-бис(пиридин-4-ил)фуроксана **36g** в 2,5 раза [44], а 3,4-бис(тиен-2-ил)- и 3,4-бис(5-хлортиен-2-ил)фуроксаны **36i,j** были получены с выходами, близкими к количественным [50] (схема 14).

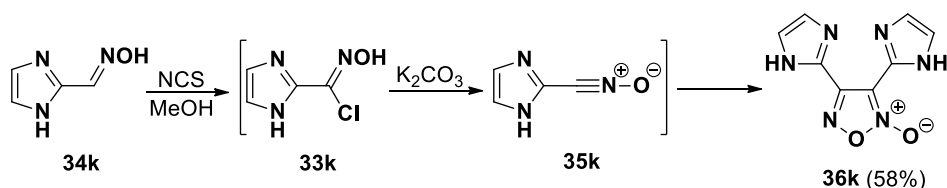
Схема 14



Метод получения 3,4-бис(имидазолил)фуроксана **36k** из соответствующего альдоксима **34k** был реализован в *one-pot* варианте. В качестве хлорирующего реагента использовался *N*-хлорсукцинимид, а затем к образовавшемуся хлорангидриду **33k**

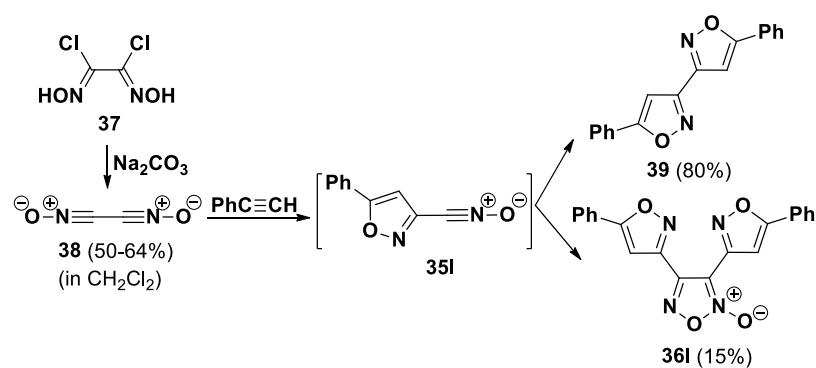
добавляли карбонат калия для генерации *in situ* нитрилоксида **35k**, который димеризовался в целевой фуроксан **36k** (схема 15) [51].

Схема 15



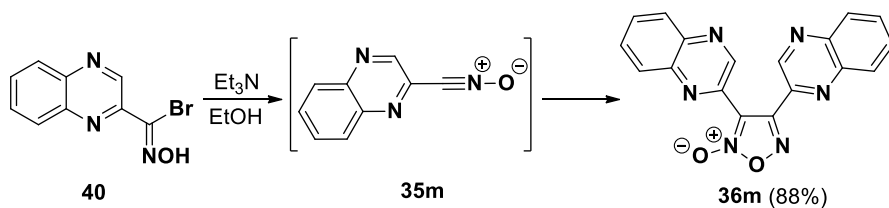
Через дихлорглиоксим **37** удалось получить и простейший биснитрилоксид – ди-*N*-оксид дициана **38**, который вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения при добавлении двух молей фенилацетилена. Большая часть ди-*N*-оксида **38** взаимодействует с диполярофилом по обеим нитрилоксидным группам с образованием бисизоксазола **39**, но некоторая часть после присоединения одной молекулы фенилацетилена димеризуется в фуроксановое соединение **36l** за счет оставшейся в интермедиате **35l** свободной нитрилоксидной группы (схема 16) [52].

Схема 16



Гораздо реже в синтезе 3,4-дигетарилфуроксанов применяются бромангидриды гидроксамовых кислот, что, по-видимому, связано с их низкой стабильностью. Единственный известный пример основан на дегидробромировании хиноксалинового производного **40** под действием триэтиламина с последующей *one-pot* циклодимеризацией образующегося нитрилоксида **35m** до фуроксана **36m** (схема 17) [53].

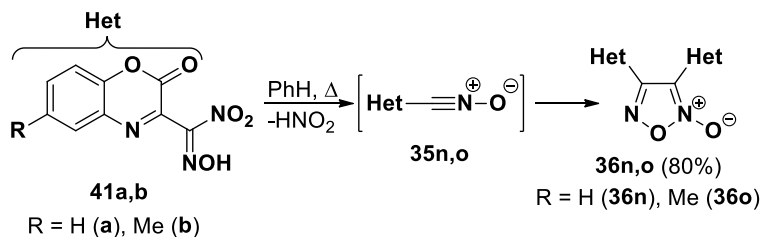
Схема 17



Помимо галогенангидридов гетарилгидроксамовых кислот, источником нитрилоксидного фрагмента могут служить нитроловые кислоты, которые при высоких температурах отщепляют азотистую кислоту. В частности, термолиз нитроловых кислот

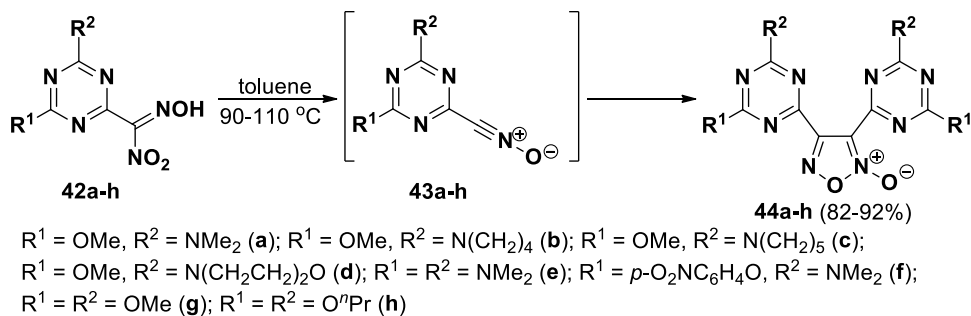
41a,b, содержащих фрагмент 1,4-бензоксазин-2-она, приводит к фуруксанам **36n,o** с хорошими выходами (схема 18) [54].

Схема 18



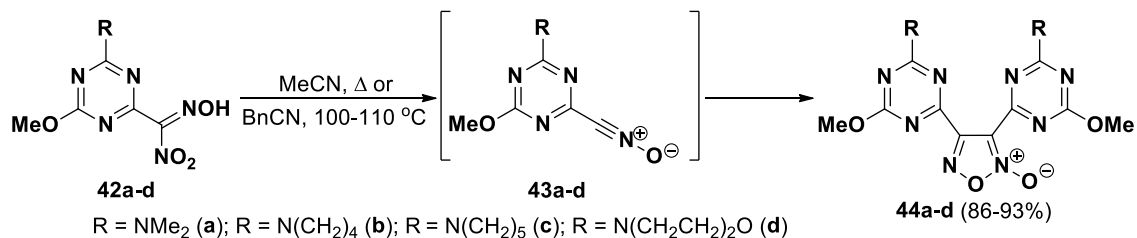
Аналогичным образом нагревание нитроловых кислот **42a-h** с 1,3,5-триазиновыми заместителями вызывает элиминирование азотистой кислоты с генерацией нитрилоксидов **43a-h**, которые димеризуются *in situ* в 3,4-бис(1,3,5-триазин-2-ил)фуруксаны **44a-h** (схема 19) [55].

Схема 19



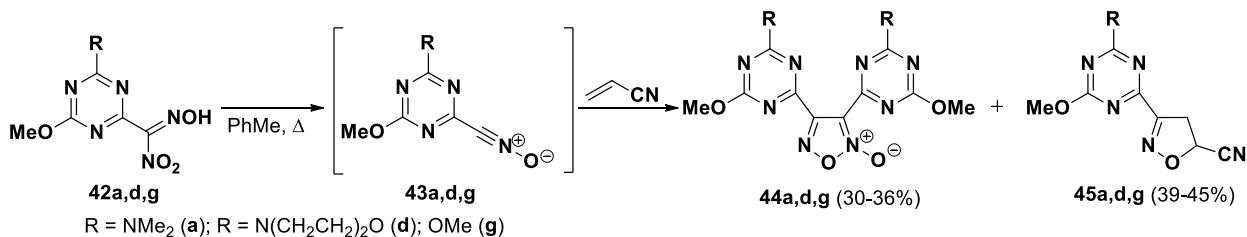
Попытки проведения термоллиза соединений **42a-d** в среде алифатических нитрилов с целью улавливания промежуточно образующихся нитрилоксидов **43a-d** посредством реакции [3+2]-циклоприсоединения не привели к желаемому результату. Во всех случаях с высокими выходами были получены только бистриазинилфуруксаны **44a-d** (схема 20) [56].

Схема 20



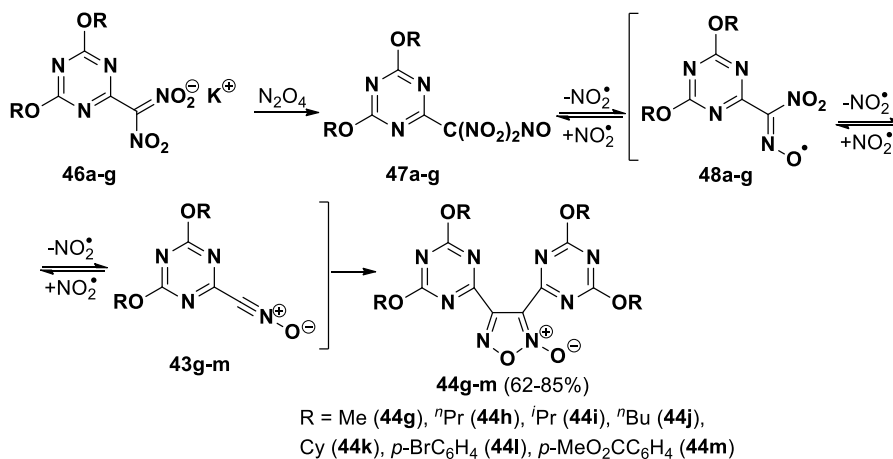
В то же время, кипячение соединений **42a,d,g** в смеси толуола и акрилонитрила во всех случаях приводит к эквимольной смеси фуруксанов **44a,d,g** и триазилизоксазолинов **45a,d,g** (схема 21) [57]. Следует отметить, что проведение термоллиза в отсутствие инертного растворителя полностью подавляет процесс циклодимеризации нитрилоксидов **43a,d,g**, и с хорошими выходами полностью региоселективно образуются дигидроизоксазолы **45a,d,g**.

Схема 21



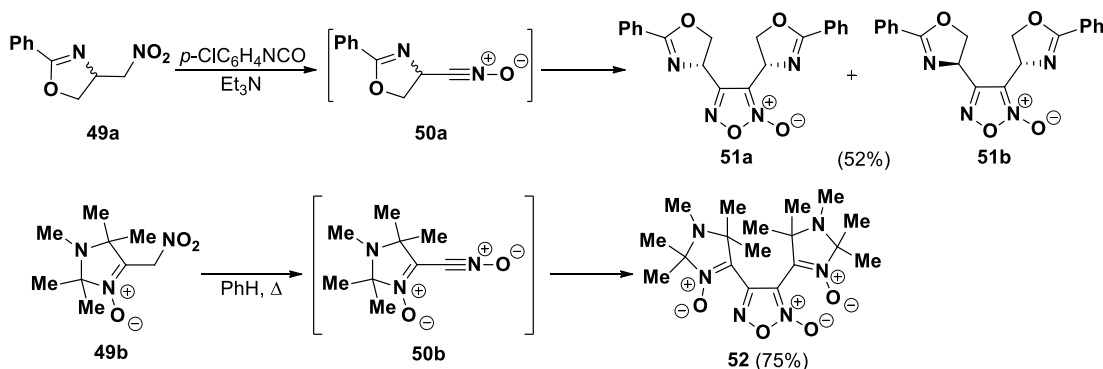
Особым методом генерации нитрилоксидов является действие четырехоксида азота на соли гетарилдинитрометанов, в частности, динитрометилтриазинов **46a-g** [58]. Механизм этой интересной реакции был установлен с помощью методов динамического ЯМР и сейчас является общепринятым (схема 22) [59]. Он включает в себя нитрозирование анионов динитрометильных фрагментов в калиевых солях **46a-g** до динитронитрозопроизводных **47a-g** с последующим элиминированием диоксида азота и образованием иминоксильных радикалов **48a-g**. Дальнейшее элиминирование второй молекулы диоксида азота способствует генерации нитрилоксидов **43g-m**, которые далее димеризуются в фуроксаны **44g-m**.

Схема 22



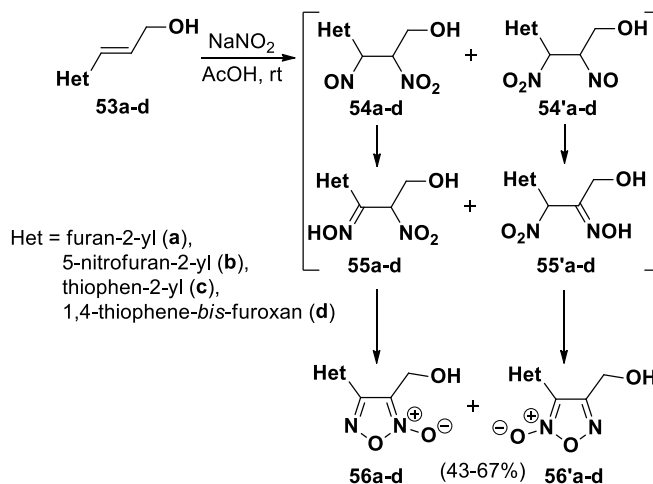
В качестве предшественников нитрилоксидов также могут выступать алифатические нитросоединения. Дегидратация гетарилнитрометана **49a** смесью 4-хлорфенилизоцианата и триэтиламина приводит к соответствующему нитрилоксиду **50a**, который димеризуется с образованием смеси диастереомеров **51a** и **51b** в соотношении 56:44 [60]. В некоторых случаях, в частности, для нитросоединения **49b**, достаточно небольшого нагревания для генерации нитрилоксида **50b**, который, несмотря на стерические препятствия, димеризуется в 3,4-бис(имидазолин-2-ил)фуроксан **52** (схема 23) [61].

Схема 23

1.1.3. Дегидратация α -нитрооксидов как метод синтеза гетарилфуроксанов

Еще один метод, пригодный для построения только гетарилфуроксанов, основан на нитрозировании гетероциклических аналогов коричневого спирта **53a-d**. Реакция протекает посредством присоединения молекулы N_2O_3 , образующегося при обработке нитрита натрия уксусной кислотой, к двойной связи исходных соединений **53a-d** с образованием изомерных псевдонитрозитов **54a-d** и **54'a-d**, которые *in situ* изомеризуются в α -нитрооксиды **55a-d** и **55'a-d**. Циклодегидратация интермедиатов **55a-d** и **55'a-d** приводит к соответствующим фуроксанам **56a-d** и **56'a-d** (схема 24) [10]. Основной недостаток этого метода заключается в образовании во всех случаях смеси изомерных гетарилфуроксанов.

Схема 24

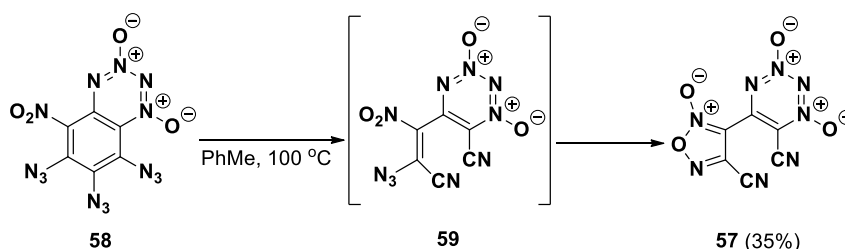


1.1.4. Другие методы синтеза гетарилфуроксанов

В 2006 г. был предложен оригинальный метод синтеза высокоэнергетической полиазотной гетероциклической структуры **57**, в которой фуроксанный цикл связан с 1,2,3,4-тетразин-1,3-диоксидным фрагментом, на основе термолитического расщепления бензольного кольца и последующей циклизации азидонитроэтиленового фрагмента в интермедиате **59** в фуроксанный цикл (схема 25), однако авторы работы [62]

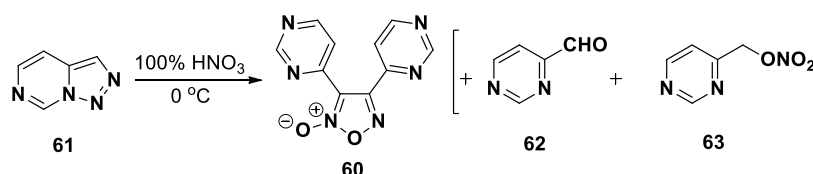
не исключают и обратного порядка протекания этих двух стадий – первоначального формирования фуроксанового цикла в результате термоллиза *o*-нитроазидов с последующим разрывом бензольного кольца с выделением азота.

Схема 25



В настоящем разделе следует также привести один нестандартный метод получения 3,4-бис(пиримидин-6-ил)фуроксана **60** посредством обработки 1,2,3-триазоло[1,5-с]пиримидина **61** дымящей азотной кислотой. Применение методов ИК- и ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии позволило зафиксировать присутствие в реакционной смеси альдегида **62** и нитроэфира **63** наряду с целевым продуктом **60**, однако с помощью хроматографии удалось выделить только фуроксан **60** (схема 26), хотя его выход не указан. Этот метод синтеза фуроксана **60** представляет скорее теоретический интерес, поскольку авторам работы [63] не удалось воспроизвести получение конечной гетероциклической структуры, а сама реакция в одном из экспериментов сопровождалась взрывом.

Схема 26

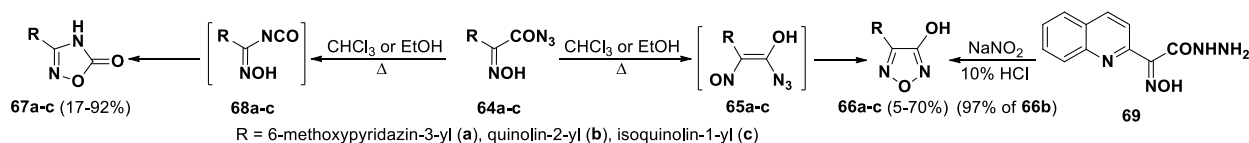


1.1.5. Синтез гетарилгидроксифуразанов посредством термоллиза α -гидроксимино(гетарилметил)карбонилазидов

Наряду с дегидратацией гетарилглиоксимов известен еще один подход к синтезу фуразанов с гетероциклическими заместителями, который основан на термоллизе α -оксиминогетарилкарбонилазидов **64a-c**. Термоллиз соединений **64a-c** способствует таутомерному сдвигу и генерации вицинальных нитрозоазидов **65a-c**, циклизация которых приводит к гидроксифуразанам **66a-c** (схема 27). Однако кроме структур **66a-c** во всех случаях были выделены оксадиазолонны **67a-c**. Соединения **67a-c** образуются в результате конкурирующей перегруппировки Курциуса, которая также протекает при высоких температурах через изоцианатные интермедиаты **68a-c**. Интересно отметить, что проведение термоллиза в хлороформе способствует образованию фуразанов **66a-c** с более высокими выходами, в то время как использование полярного растворителя – этанола

промотирует образование оксадиазолонов **67a-c** [25]. Попытка синтеза карбонилазида **64b** на основе нитрозирования гидразида **69** неожиданно привела к гидроксифуразану **66b** с выходом, близким к количественному [64].

Схема 27



1.2. Синтез фуразанов и фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе реакций гетероциклизации функционально замещенных 1,2,5-оксадиазолов

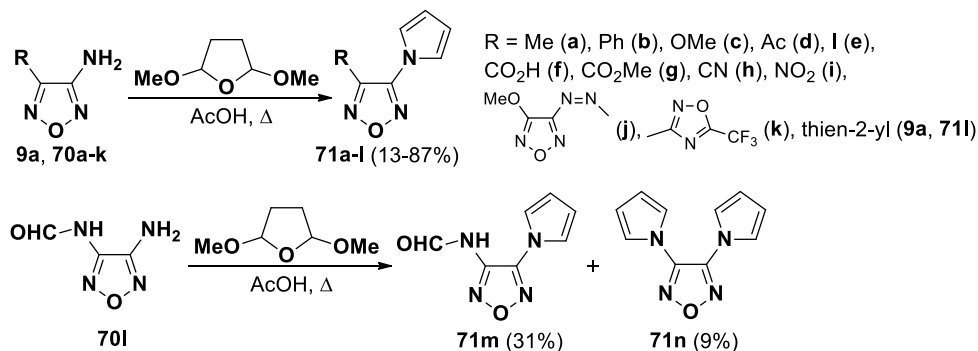
Группа методов, обсуждаемых в этом разделе, представляется гораздо более разнообразной, поскольку для разных типов формирующихся гетероциклов требуются различные подходы. Поэтому изложение этой части обзора строится по типу синтезируемого гетероциклического заместителя, связанного с 1,2,5-оксадиазолом, в порядке увеличения числа гетероатомов в формируемом гетероцикле.

1.2.1. Синтез фуразанов, связанных с гетероциклами с одним гетероатомом

В настоящем разделе обобщены данные по методам синтеза фуразанов, содержащих в качестве гетероциклического заместителя пиррольный, тиюфеновый, индольный или индолизиновый цикл. Данные по синтезу фуроксанов, связанных с гетероциклами с одним гетероатомом, на основе химических трансформаций функциональных групп в производных фуроксанов полностью отсутствуют.

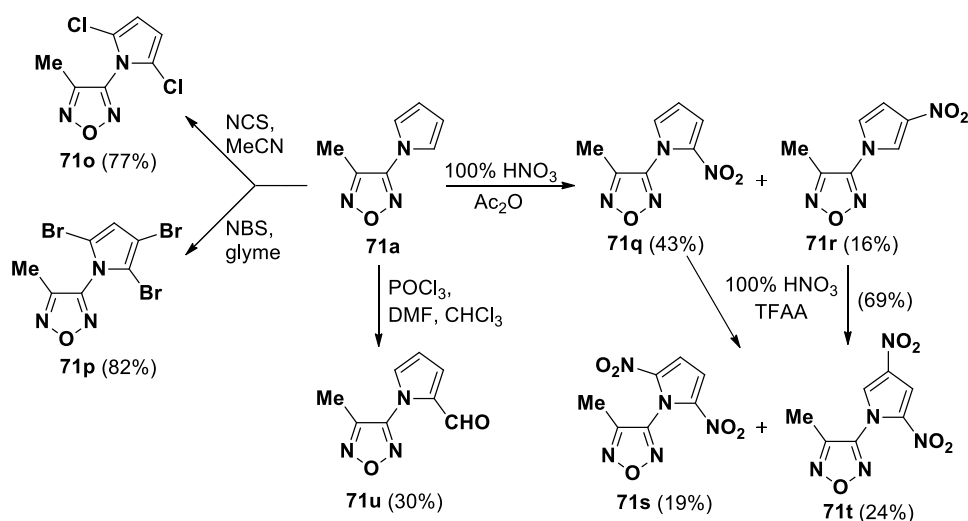
Аминофуразаны **9a** и **70a-k** вступают в конденсацию Клаусона-Кааса с 2,5-диметокситетрагидрофураном при непродолжительном кипячении в уксусной кислоте с образованием пирролилфуразанов **71a-l** (схема 28) [65,66]. Выходы конечных продуктов в значительной степени зависят от второго заместителя в фуразановом цикле. Низкие выходы соединений **71i,j** авторы объясняют протеканием параллельных окислительных процессов, вызванных наличием нитро- и азофуразанильной групп в субстратах **70i,j**. В то же время пирролилфуразан **71k** был получен с выходом <30%, что, по-видимому, связано с разложением исходного 1,2,4-оксадиазолилфуразана **70k** в условиях реакции. Интересно протекает взаимодействие моноформилзамещенного диаминофуразана **70l** с 2,5-диметокситетрагидрофураном. Вместе с ожидаемым продуктом **71m** был выделен с незначительным выходом дипирролилфуразан **71n**, что, очевидно, объясняется деформилированием *in situ* исходного соединения **70l** до диаминофуразана (схема 28) [65]. Вместе с тем, стоит отметить, что при введении в реакцию Клаусона-Кааса непосредственно диаминофуразана авторами была получена сложная смесь соединений, которую не удалось разделить.

Схема 28



Реакционная способность пирролилфуразанов была исследована в реакциях ароматического электрофильного замещения на примере 3-метил-4-(пиррол-1-ил)фуразана **71a**. Взаимодействие соединения **71a** с *N*-хлорсукцинимидом способствует селективному образованию дихлорпроизводного **71o**, в то время как аналогичная реакция бромирования приводит к трибромпирролилфуразану **71p**. Образование тетрабромзамещенного продукта было зафиксировано по данным ГХ-МС, однако выделить его не удалось, что, по-видимому, связано с его гидролитической неустойчивостью. Нитрование субстрата **71a** приводит к смеси моонитрозамещенных пирролов **71q** и **71r** в соотношении 2.5 : 1. Дальнейшая обработка соединения **71q** более сильной нитрующей системой (100% HNO₃ – TFAA) способствует образованию смеси 2,5- и 2,4-динитропроизводных **71s** и **71t**. Однако введение в аналогичную реакцию нитрования нитропиррола **71r** полностью региоселективно приводит к структуре **71t** с хорошим выходом. Формилирование соединения **71a** в условиях реакции Вильсмейера-Хаака приводит к 2-формилпирролу **71u** с небольшим выходом (схема 29) [67].

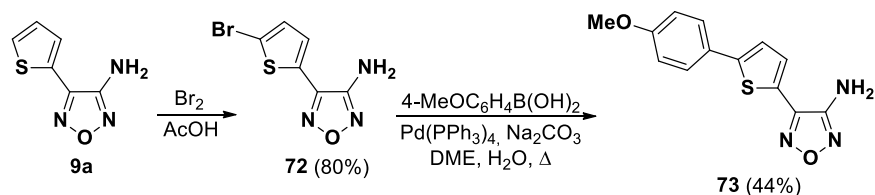
Схема 29



Бромирование тиениламинофуразана **9a** приводит к монобромпроизводному **72**, что связано с меньшей π -избыточностью тифенового цикла по сравнению с пиррольным.

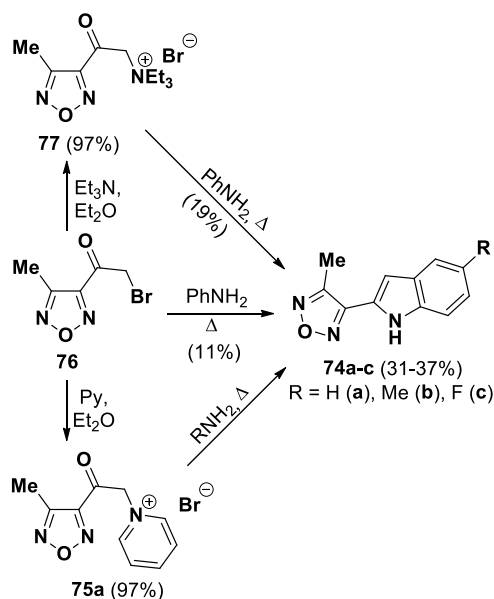
Введение соединения **72** в реакцию Сузуки-Мияура с *p*-метоксифенилбороновой кислотой позволяет получить аддукт кросс-сочетания **73** с умеренным выходом (схема 30) [68].

Схема 30



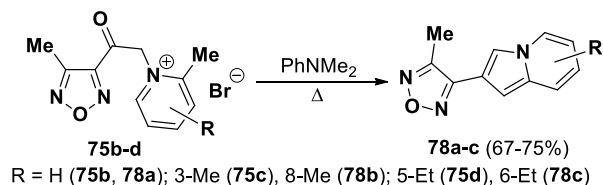
Синтез аннелированных аналогов пирролилфуразанов – индолилфуразанов **74a-c** – был осуществлен на основе взаимодействия пиридиновой соли **75a**, полученной из 3-бромацетил-4-метилфуразана **76** (схема 31) [69]. Применение непосредственно фуразана **76** или его триэтиламмониевой соли **77** в реакции Бишлера-Мёлау с незамещенным анилином позволило получить целевой индол **74a**, но с меньшим выходом в обоих случаях. Попытки введения в аналогичную гетероциклизацию различных анилинов с сильными электроакцепторными группами (NO₂, CF₃, CO₂Me) в *para*-положении бензольного кольца не увенчались успехом.

Схема 31



При кипячении пиридиновых солей бромацетилметилфуразана **75b-d** в *N,N*-диметиланилине пиридиновый фрагмент уже не является уходящей группой (в отличие от трансформаций, изображенных на схеме 31), а представляет собой структурный фрагмент, необходимый для построения индолизинового цикла. С использованием такого подхода удалось синтезировать бициклические структуры **78a-c** с хорошими выходами (схема 32) [70].

Схема 32

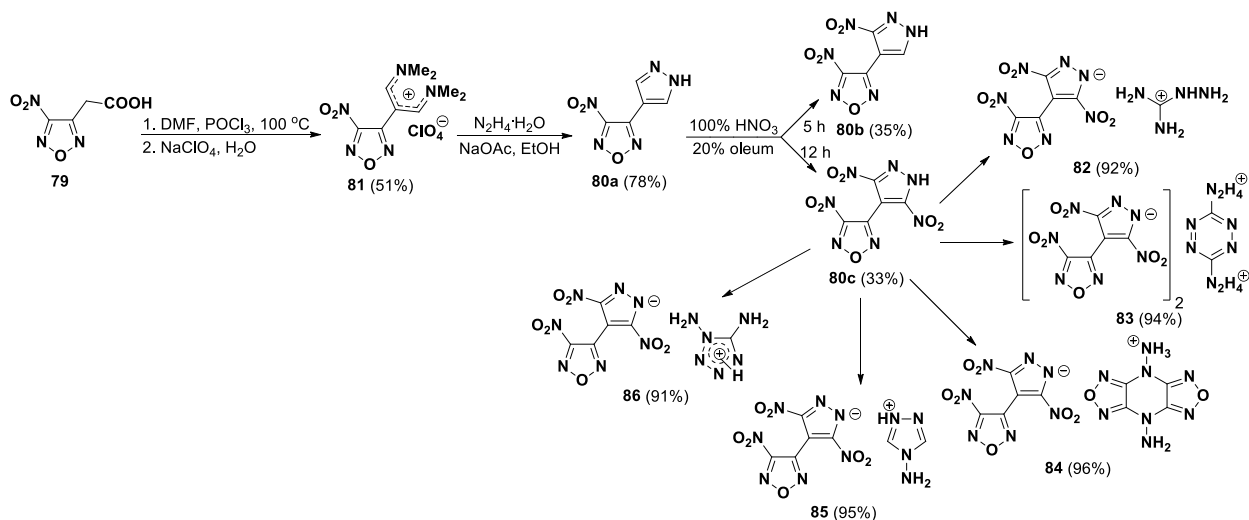


1.2.2. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклами с двумя гетероатомами

Получение структур такого типа представлено, главным образом, на примере гетарилфуразанов. Только в конце раздела будут даны отдельные известные примеры синтеза фуроксанов, связанных с гетероциклами с двумя гетероатомами.

Нитрофуразанилуксусная кислота **79** послужила исходным субстратом в трехстадийном синтезе 3-нитро-4-(пиразол-4-ил)фуразана **80a**. Первые две стадии трансформации протекают в *one-pot* варианте: при введении исходного соединения **79** в реакцию Вильсмейера-Хаака происходит образование тетраметилпропандиамина, который при добавлении в реакционную массу водного раствора перхлората натрия может быть выделен в виде соли **81**. Дальнейшая обработка продукта **81** гидразин-гидратом приводит к циклизации в целевой пиразол **80a**. Нитрование гетероциклической системы **80a** смесью 100% HNO_3 – 20% олеум в зависимости от времени реакции позволяет получить либо нитропиразолилфуразан **80b**, либо динитропроизводное **80c** (схема 33). Благодаря наличию подвижного атома водорода в пиразольном цикле на основе соединения **80c** был получен ряд высокоэнергетических солей **82-86** с высокими выходами [71].

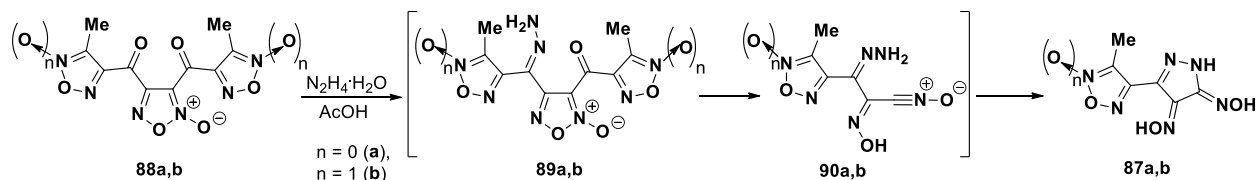
Схема 33



Фуразанил- и фуроксанилпиразолдиоксиды **87a,b** были синтезированы на основе взаимодействия 3,4-бис(фуразаноил)- и 3,4-бис(фуроксаноил)фуроксанов **88a,b** с гидразин-гидратом. Авторы предполагают образование на первой стадии гидразонов

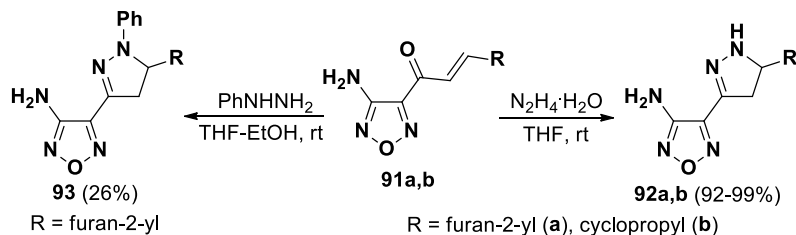
89a,b, которые под действием второй молекулы гидразин-гидрата элиминируют гидразид фуразан(фуроксан)карбоновой кислоты, при этом также происходит раскрытие центрального фуроксанового цикла до оксиминоацетонитрилоксидов **90a,b** и их дальнейшая рециклизация в конечные пиразолы **87a,b** (схема 34) [72]. К сожалению, авторы предпочли не указывать выходы соединений **87a,b**.

Схема 34



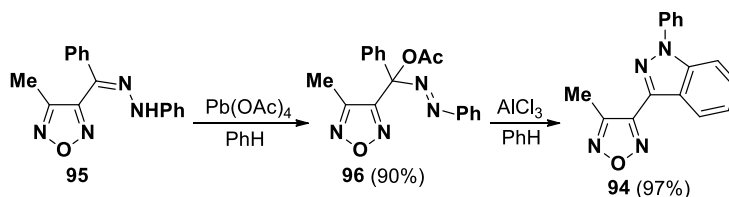
На основе взаимодействия α,β -ненасыщенных аминифуразанилкетонов **91a,b** с гидразин-гидратом были получены производные пиразолинилфуразанов **92a,b** с количественными выходами, в то время как аналогичная реакция субстрата **91a** с фенилгидразином привела к соответствующей гетероциклической системе **93** с низким выходом (схема 35) [73].

Схема 35



Единственный известный пример синтезированного фуразанилиндозола **94** – бензаннелированного аналога фуразанилпиразола – основан на двухстадийной трансформации гидразона **95**. При взаимодействии исходного соединения **95** с тетраацетатом свинца образуется азоацетат **96**, который в присутствии кислоты Льюиса претерпевает внутримолекулярную циклизацию в индазол **94** с почти количественным выходом (схема 36) [74].

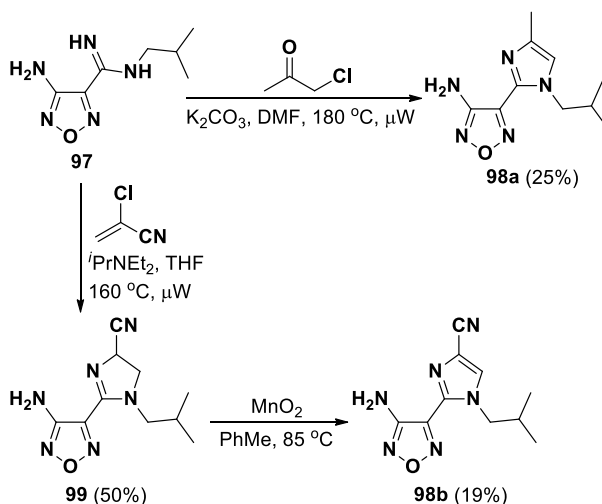
Схема 36



На основе взаимодействия производного аминифуразаниламида **97** с электрофильными реагентами был разработан метод синтеза имидазолилфуразанов при действии микроволнового излучения. Циклизация соединения **97** с 1-хлорпропаном

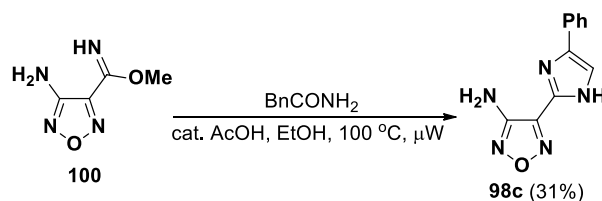
приводит к имидазолу **98a** с низким выходом. Взаимодействие амидина **97** с 2-хлоракрилонитрилом позволяет получить гетероциклическую структуру **99**, имидазолиновый цикл в которой был окислен до имидазольного действием двуокиси марганца с образованием соединения **98b** (схема 37) [75].

Схема 37



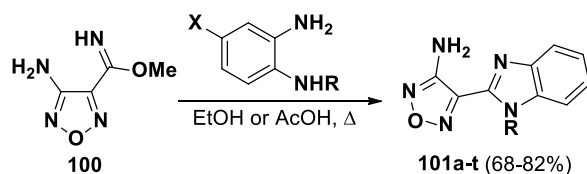
Иминоэфир **100** более активен в реакциях циклизации: взаимодействие с фенилацетамидом осуществляется при более низкой температуре, что приводит к имидазолу **98c** с удовлетворительным выходом (схема 38) [75].

Схема 38



Иминоэфир **100** служит также эффективным субстратом в синтезе бензимидазолилфуранов. Целевые гетероциклические структуры **101a-t** были получены посредством взаимодействия соединения **100** с производными *o*-фенилендиамина (схема 39) [75,76].

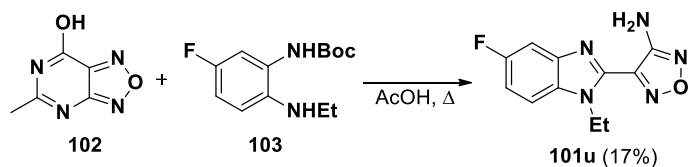
Схема 39



X = H: R = H (**a**), Me (**b**), Et (**c**), $i\text{Pr}$ (**d**), cC_3H_5 (**e**), cC_4H_7 (**f**), cC_5H_9 (**g**), cC_6H_{11} (**h**), $\text{cC}_3\text{H}_5\text{CH}_2$ (**i**), $\text{cC}_4\text{H}_7\text{CH}_2$ (**j**), $i\text{Bu}$ (**k**), Ph (**l**), 2- NCC_6H_4 (**m**), 3- NCC_6H_4 (**n**), 4- NCC_6H_4 (**o**), 2- MeOC_6H_4 (**p**), 3- MeOC_6H_4 (**q**), 4- MeOC_6H_4 (**r**)
X = OH: R = cC_4H_7 (**s**)
X = NH_2 : R = cC_4H_7 (**t**)

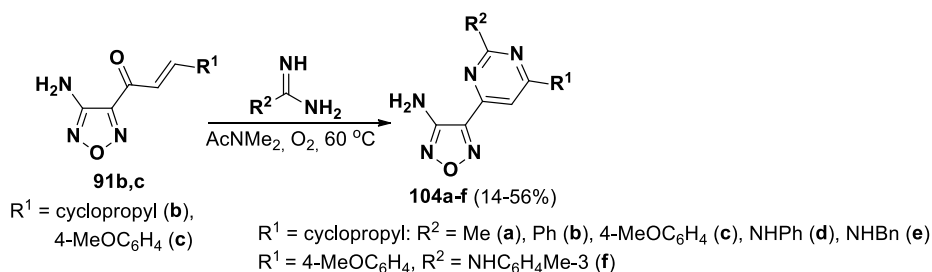
Бензимидазолилфуразан **101u** был получен на основе взаимодействия бициклического фуразанопиримидина **102** с замещенным по обоим атомам азота производным *o*-фенилендиамин **103**, однако выход конечного соединения **101u** составил всего 17% (схема 40) [27].

Схема 40



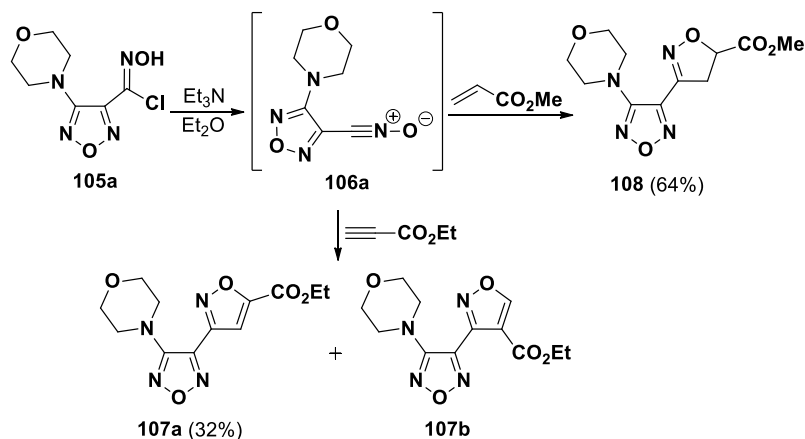
α,β -Ненасыщенные аминифуразанилкетоны **91b,c** в реакции с различными бинуклеофилами – амидинами и гуанидинами открывают путь к синтезу пиримидинилфуразанов **104a-f**, хотя и с умеренными выходами (схема 41) [73].

Схема 41



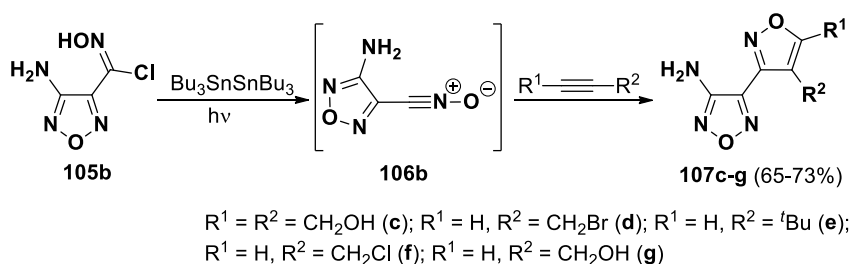
В работе [77] было показано, что нитрилоксид **106a**, генерируемый при действии триэтиламина на хлорангидрид гидроксамовой кислоты **105a** в присутствии этилпропиолата или метилакрилата вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с диполярофилами с образованием изоксазолов **107a** и **107b** и изоксазолина **108**, соответственно (схема 42). Соотношение региоизомеров **107a** и **107b** составило 3:2 по данным ^1H ЯМР спектроскопии, при этом в свободном виде был выделен только изоксазол **107a**. Продукта циклодимеризации нитрилоксида **106a** в соответствующий 3,4-бис(фуразанил)фуроксан не было зафиксировано.

Схема 42



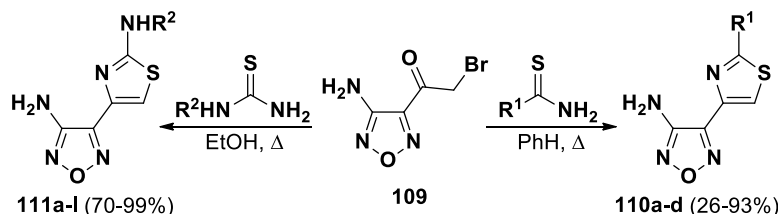
Генерация нитрилоксида **106b** из хлорангидрида гидроксамовой кислоты **105b** под действием гексабутилдиэтанна протекает сравнительно медленно. При добавлении алкинов в реакционную массу происходит 1,3-диполярное циклоприсоединение к диполю **106b** с образованием изоксазолилфуранов **107c-g** (схема 43) [78]. Поскольку концентрация алкинов заметно выше концентрации интермедиата **106b**, а также за счет наличия сильного электронакцепторного фуразанового заместителя в нитрилоксиде **106b**, процесс его димеризации, как и в предыдущем случае (см. схему 42), заметно подавляется, и фуроксановый продукт не образуется.

Схема 43



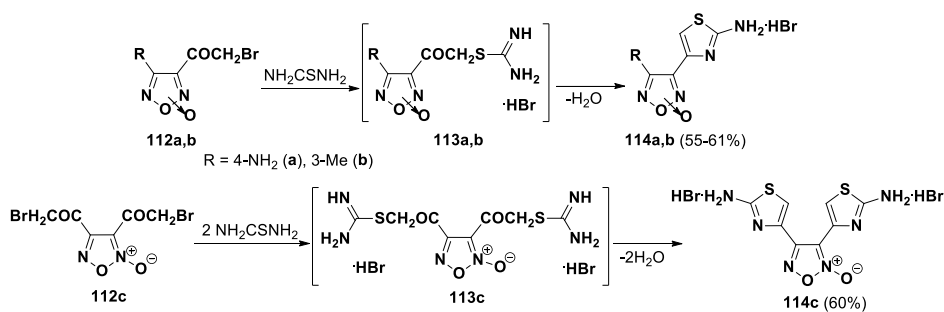
На основе циклизации бромацетиламинофуразана **109** с тиоамидами и тиомочевинами был разработан удобный и эффективный метод синтеза тиазолиламинофуранов **110a-d** и аминотиазолиламинофуранов **111a-l** (схема 44) [73].

Схема 44



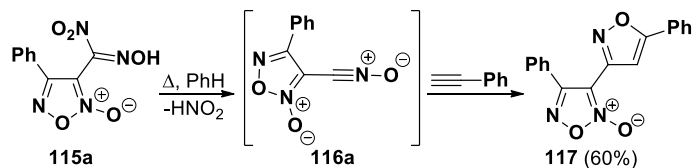
Аналогичным образом бромацетильные производные фуроксанов **112a-c** при взаимодействии с тиомочевинной в ацетоне при комнатной температуре образуют изотиурониевые соли **113a-c**, которые далее циклодегидратируются в производные 2-аминотиазола **114a-c** по реакции Ганча (схема 45) [79]. Результат реакции не зависит от положения *N*-оксидного атома кислорода по отношению к бромацетильному фрагменту в исходном фуроксане.

Схема 45



Известен единичный случай получения несимметрично замещенных фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения замещенных фуроксанкарбонитрилоксидов к различным диполярофилам. Так, термолиз заведомо полученной нитроловой кислоты **115a** в присутствии фенилацетилена полностью подавляет процесс димеризации нитрилоксида **116a** и способствует [3+2]-циклоприсоединению с образованием изоксазолилфуроксана **117** (схема 46) [80].

Схема 46



1.2.3. Синтез фуразанов с бициклическими гетероциклическими заместителями

В настоящем разделе описаны методы синтеза фуразанов, связанных с бициклическими гетероциклическими системами, каждый цикл в составе которых содержит от двух до четырех гетероатомов. В фуроксановом ряду такие аналогии полностью отсутствуют.

При кипячении пиразолилфуразана **87a** в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия происходит внутримолекулярная дегидратация глиоксимного фрагмента с образованием *N*-ацетилпиразолофуразана **118**, обработка которого водным раствором щелочи приводит к снятию ацетильной защиты. Полученная гетероциклическая система **119** проявляет кислотные свойства благодаря наличию NH-фрагмента, что объясняет некоторые ее химические свойства. Соединение **119** эффективно нитруется по атому азота пиразольного цикла с образованием нитропроизводного **120**, а также взаимодействует с адамантанолом в среде концентрированной H_2SO_4 , что приводит к *N*-адамантилпиразолофуразану **121**. Обработка субстрата **119** водной щелочью дает стабильную натриевую соль **122**, которая в реакции с алкилгалогенидами образует *N*-замещенные бициклические производные **123a,b** (схема 47) [72].

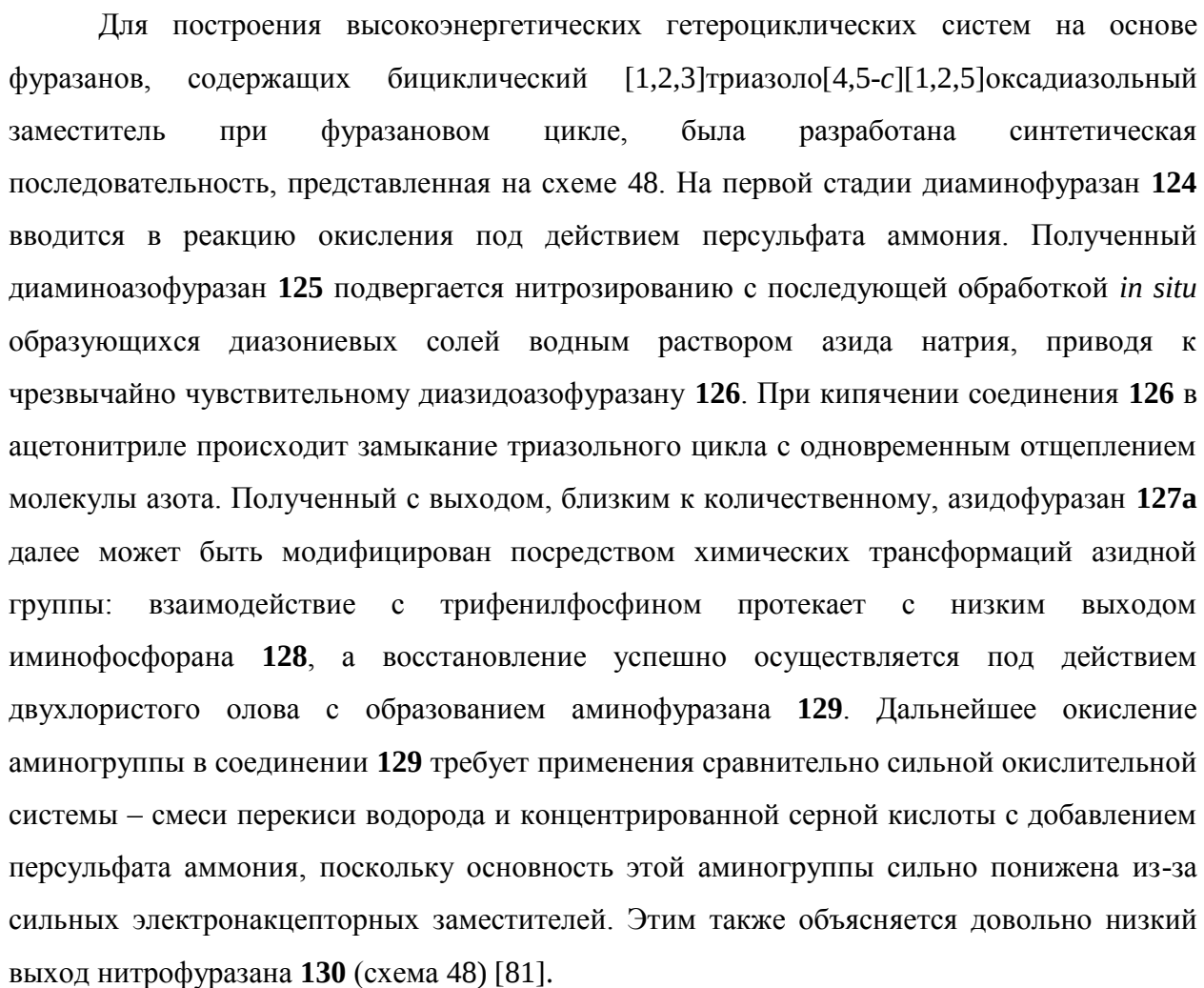
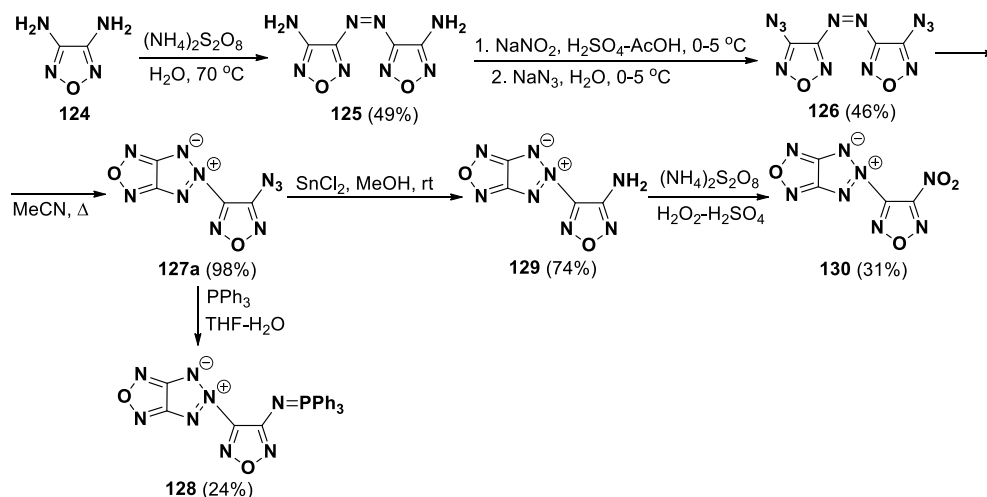
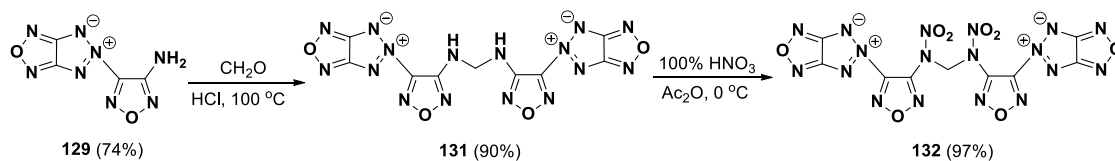


Схема 48



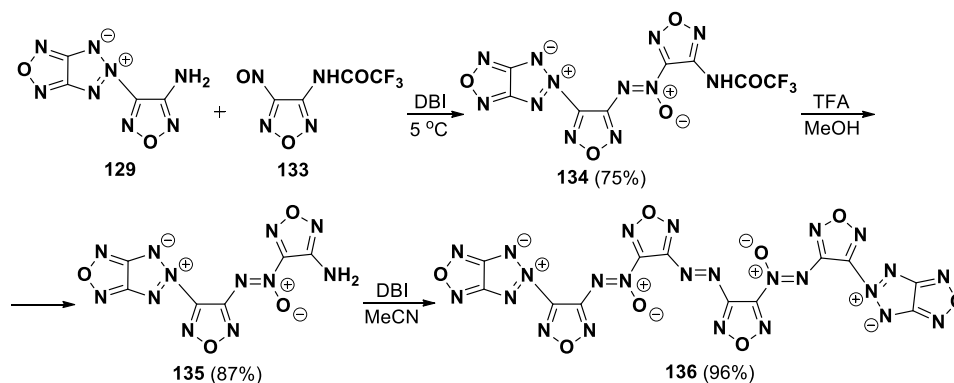
Тем не менее, аминифуразан **129** способен вступать в реакцию Манниха с параформом с образованием метиленбисаминопроизводного **131**, в котором оба NH-фрагмента эффективно нитруются дымящей азотной кислотой приводя к соединению **132** с почти количественным выходом (схема 49) [82].

Схема 49



Аминифуразан **129** способен также вступать в реакцию окислительной конденсации с нитрозофуразаном **133** под действием дибромизоцианурата. Обработка трифторуксусной кислотой полученного азоксипроизводного **134** приводит к снятию трифторацетильной защиты с аминифуразанильного фрагмента, что позволяет ввести соединение **135** в реакцию окисления с образованием полигетероциклической структуры **136** с выходом, близким к количественному (схема 50) [83].

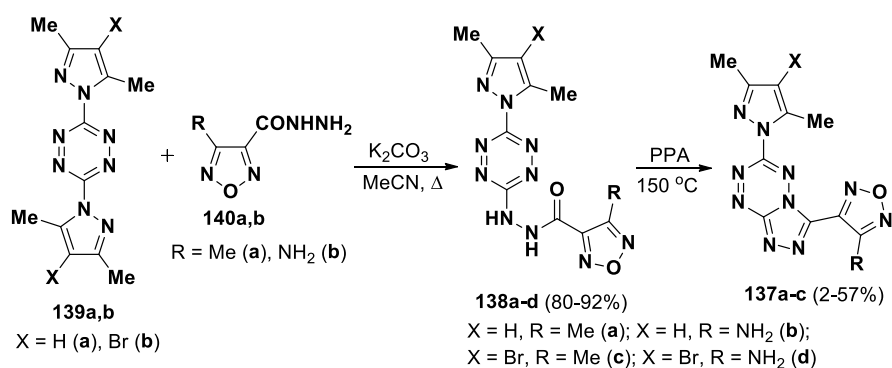
Схема 50



Производные фуразанов **137a-c**, связанные с [1,2,4]триазоло[4,3-*b*]тетразиновой бициклической системой, были синтезированы на основе внутримолекулярной

дегидратации фуразаноилгидразинов **138a-d**, полученных на основе нуклеофильного замещения одного из двух диметилпиразольных фрагментов в *s*-тетразаинах **139a,b** под действием гидразидов фуразанкарбоновых кислот **140a,b** (схема 51) [84]. Стадия циклизации протекает при температурах выше 150 °С, что обуславливает низкий выход аминопроизводного **137b** (2%), а также полное разложение термически нестабильного соединения **138d** в условиях реакции.

Схема 51

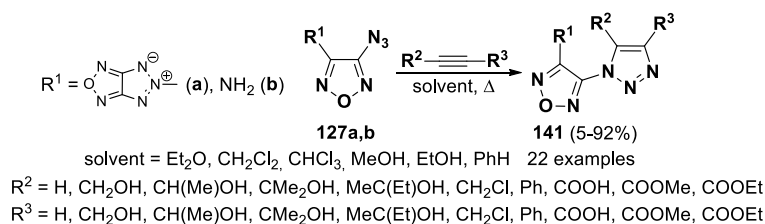


1.2.4. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклами с тремя гетероатомами

Большая часть гетероциклических структур, описываемых в настоящем разделе, посвящена получению и некоторым химическим свойствам производных 1,2,3-триазилилфуразанов. Далее будут изложены известные подходы к синтезу 1,2,4-триазилилфуразанов и, в заключение, даны методы получения весьма ограниченного круга изомерных 1,2,3-триазилилфуроксанов.

Основной метод синтеза 1,2,3-триазилилфуразанов основан на 1,3-диполярном циклоприсоединении различных диполярофилов к азидофуразанам. Так, взаимодействие исходных азидов **127a,b** с терминальными и интернальными ацетиленами приводит к моно- и дизамещенным триазолам **141** (схема 52) [85]. Важно отметить, что при введении в реакцию терминальных ацетиленов образуется смесь региоизомерных триазолов в соотношении 1:1.

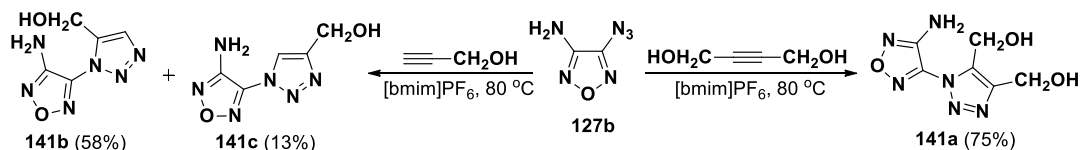
Схема 52



Применение в аналогичной реакции ионной жидкости – гексафторфосфата 1-бутил-3-метилимидазолия в качестве растворителя, позволяет повысить выход целевых

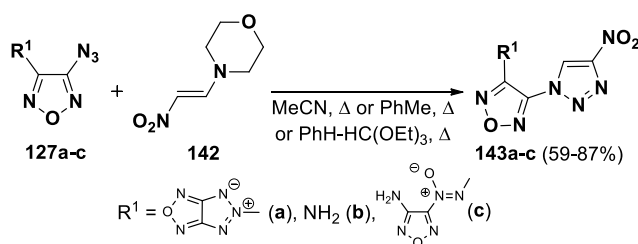
триазилилфуразанов **141a,b**, увеличить соотношение региоизомеров **141b** : **141c** и уменьшить время реакции в несколько раз (схема 53) [86].

Схема 53



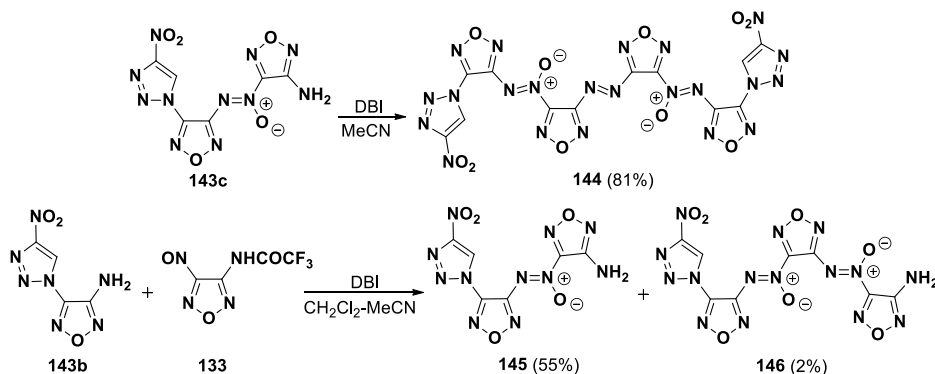
При введении в реакцию [3+2]-циклоприсоединения к азидофуразанам **127a-c** морфолинонитроэтилена **142** происходит полностью региоселективное образование 4-нитротриазилилфуразанов **143a-c**, сопровождаемое элиминированием молекулы морфолина (схема 54) [83,87]. Таким образом, в этом процессе диполярнофил **142** выступает в роли синтетического эквивалента нитроацетилена. Соединение **143b** также было синтезировано с применением ионной жидкости $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ в качестве реакционной среды, что позволило значительно сократить время реакции, однако при этом выход продукта снизился до 35% [86].

Схема 54



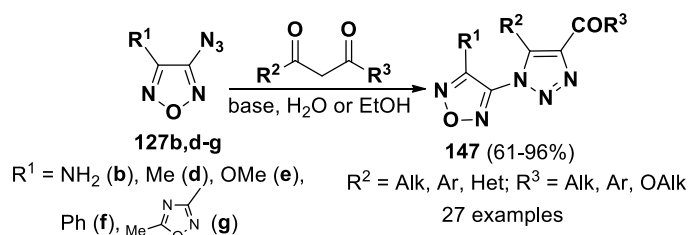
Благодаря наличию свободной аминогруппы триазилилфуразан **143c** вступает в реакцию окисления под действием дибромизоцианурата с образованием полигетероциклической системы **144**. В то же время аминифуразан **143b** был введен в окислительную конденсацию с нитрозофуразаном **133**, что привело к азоксифуразану **145**. Кроме того, в следовых количествах был выделен бисазоксипродукт **146** (схема 55) [83]. В условиях выделения соединений **145** и **146** происходит одновременное снятие трифторацетильной защиты с аминогрупп, связанных с фуразановым циклом.

Схема 55



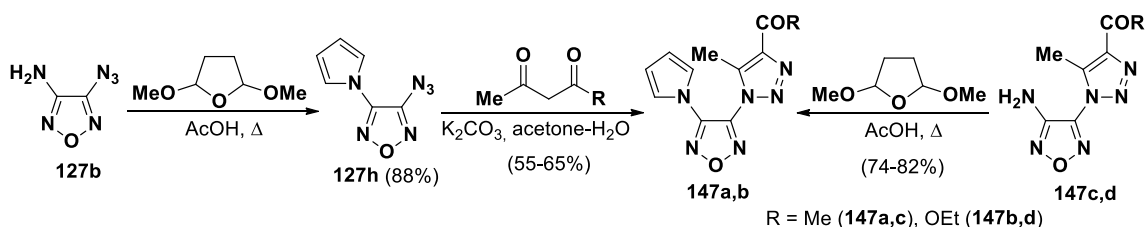
Азидофуразаны **127b,d-g** вступают в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с енолят-анионами β -дикарбонильных соединений, генерируемыми *in situ* в присутствии субстехиометрического количества органического или неорганического основания. Этот подход носит общий характер и позволяет получать триазилилфуразаны **147** с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими заместителями как в фуразановом, так и в триазольном циклах в большинстве случаев с высокими выходами (схема 56) [88-93].

Схема 56



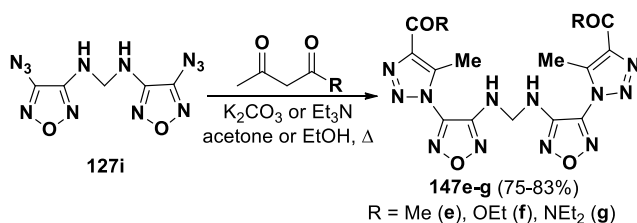
Полученный на основе конденсации Клаусона-Кааса пирролилазидофуразан **127h** реагирует с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром по типу [3+2]-циклоприсоединения с образованием триазилилфуразанов **147a,b**, которые также могут быть получены из аминифуразанов **147c,d** на основе взаимодействия с 2,5-диметокситетрагидрофураном (схема 57) [92].

Схема 57



При введении в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения к β -дикарбонильным соединениям *N,N'*-бис(4-азидофуразан-3-ил)метилendiамина **127i** взаимодействие осуществляется по обеим азидным группам, что приводит к симметричным гетероциклическим ансамблям **147e-g** (схема 58) [94].

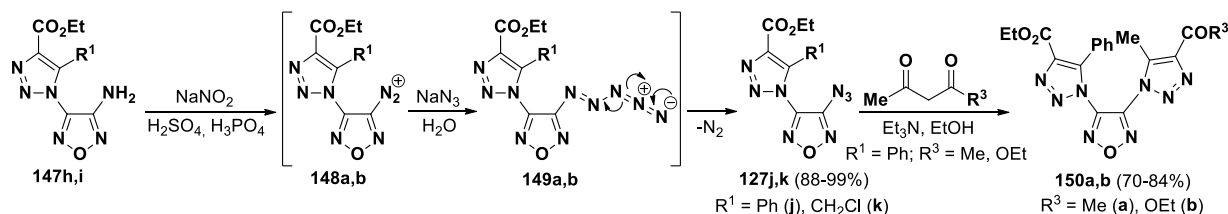
Схема 58



Аминогруппы в синтезированных триазилилфуразанах **147h,i** были трансформированы в азидные на основе двухстадийной последовательности, механизм которой изображен на схеме 59 [95]. На первом этапе происходит нитрозирование

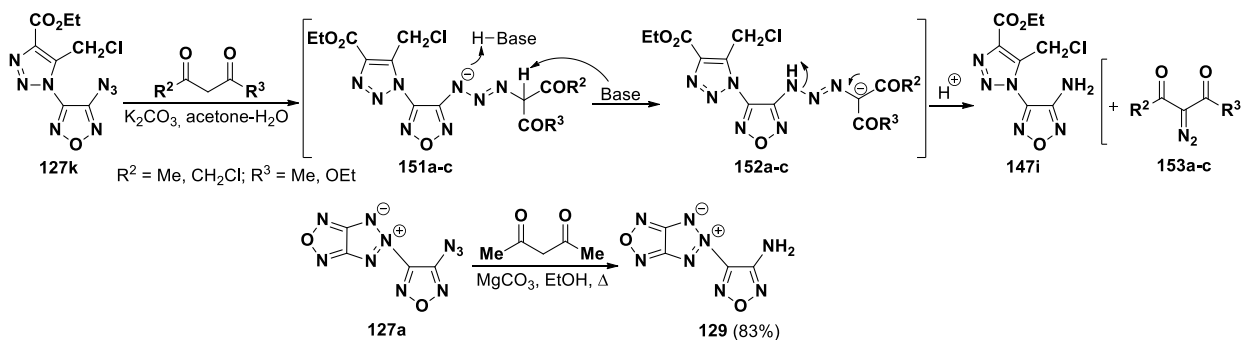
аминогруппы в соединениях **147h,i** с генерацией диазониевых катионов **148a,b**, которые при обработке водным раствором азидата натрия присоединяют азид-анион с промежуточным образованием пентазенов **149a,b**. Интермедиаты **149a,b** чрезвычайно нестабильны и, элиминируя молекулу азота, приводят к образованию целевых азидофуранов **127j,k**. Взаимодействие соединения **127j** с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром протекает по типу [3+2]-циклоприсоединения с образованием бистриазилилфуранов **150a,b** (схема 59) [92].

Схема 59



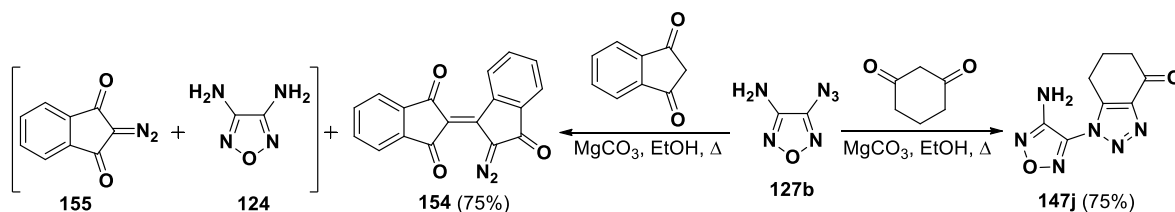
Введение в аналогичную реакцию циклоприсоединения азидофурана **127k**, содержащего хлорметильный заместитель в положении С(5) триазольного цикла, приводит исключительно к амину **147i** посредством диазопереноса [92]. Механизм этой интересной трансформации заключается в первоначальном присоединении аниона 1,3-дикарбонильного соединения к азидной группе субстрата **127k** с последующим катализируемым основанием переносом протона в триазенах **151a-c** и генерацией интермедиатов **152a-c**. Перенос электронов, сопровождающийся разрывом N-N-связи в структурах **152a-c**, приводит к аминифурану **147i** и диазосоединениям **153a-c**, однако последние выделить не удалось (схема 60) [96]. Похожая ситуация наблюдается при взаимодействии фуразанилазида **127a** с ацетилацетоном: в результате реакции был выделен исключительно аминифуран **129** [88]. По-видимому, интермедиаты **151a-c** образуются также в ходе реакции [3+2]-циклоприсоединения, но затем за счет внутримолекулярной атаки отрицательно заряженного атома азота по одной из карбонильной групп с последующим элиминированием молекулы воды образуются производные 1,2,3-триазолов.

Схема 60



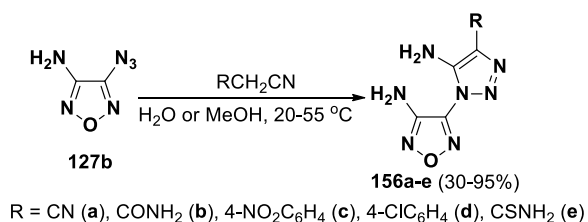
Результат [3+2]-циклоприсоединения азидофурананов с дикарбонильными соединениями также сильно зависит от структуры диполярофилов, которые могут проявлять двойственную реакционную способность. В частности, в реакцию с азидаминофурананом **127b** успешно вступает циклогексан-1,3-дион с образованием бициклической системы **147j**. Однако при взаимодействии с тем же субстратом **127b** другого циклического дикетона – индандиона, было выделено только диазосоединение **154** (схема 61). Структура **154** образуется в результате самоконденсации исходного дикетона с последующей реакцией диазопереноса, протекающей под действием азидофуранана **127b**. При помощи хроматографических и масс-спектрометрических методов удалось также зафиксировать образование диаминофуранана **124** и диазоиндандиона **155** (схема 61) [88].

Схема 61



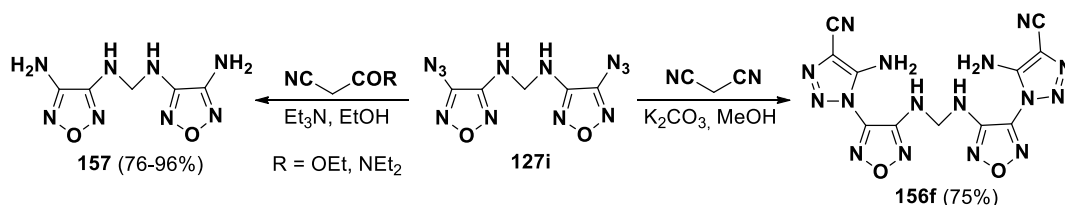
1,3-Диполярное циклоприсоединение азидаминофуранана **127b** успешно протекает также по C-C-связи нитрилов с активированной метиленовой группой, что приводит к аминотриазолам **156a-e** (схема 62) [97].

Схема 62



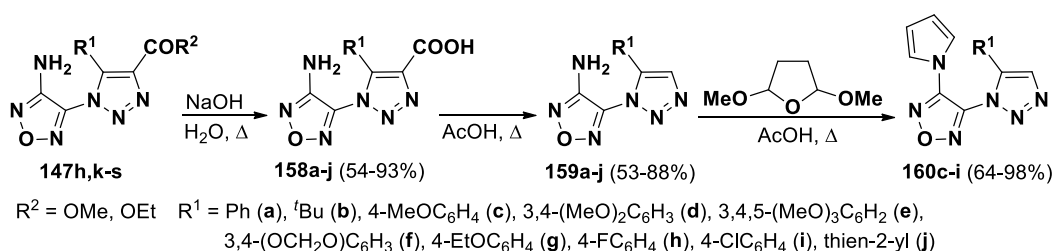
Взаимодействие *N,N'*-бис(4-азидофуранан-3-ил)метилendiамина **127i** с малонитрилом протекает аналогично по обеим азидным группам, в то время как введение в реакцию этилцианоацетата или диэтиламида циануксусной кислоты приводит исключительно к диаминопроизводному **157** в результате реакции диазопереноса (схема 63) [94].

Схема 63



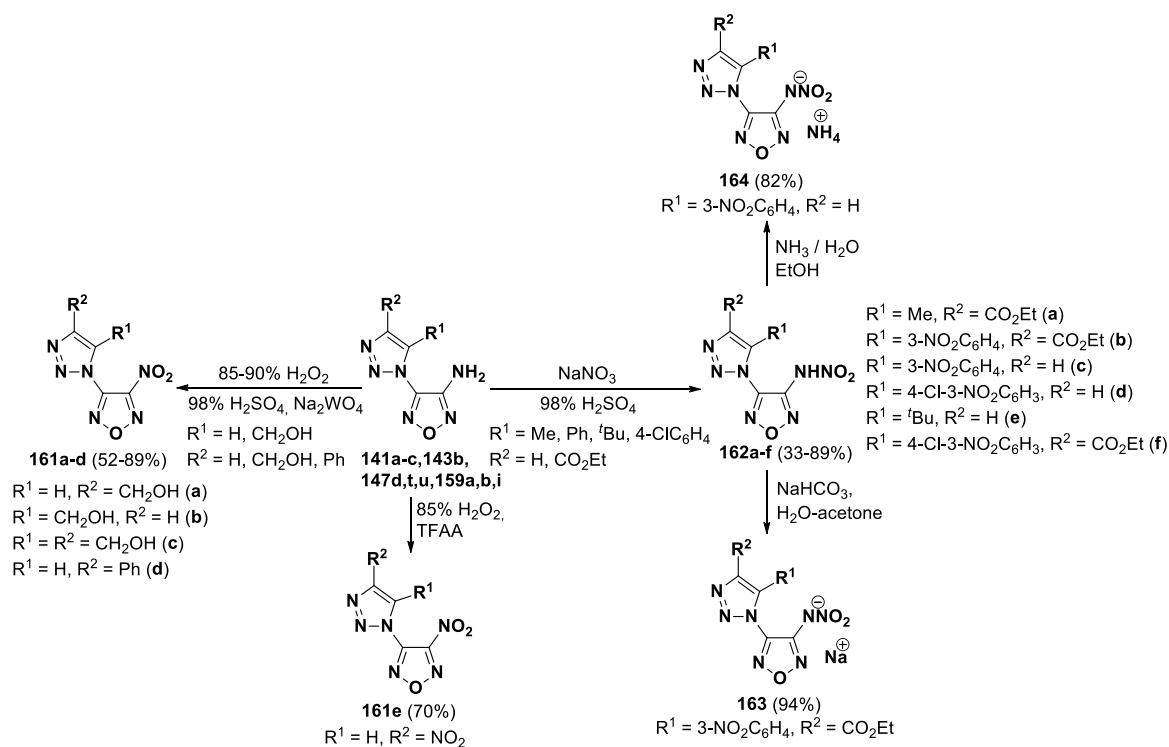
Сложноэфирная группа в триазилилфуразамах **147h,k-s** легко гидролизуется в щелочной среде до соответствующих карбоновых кислот **158a-j**, которые декарбоксилируются при кипячении в уксусной кислоте с образованием монозамещенных триазолов **159a-j** (схема 64) [90,91]. Аминогруппы в соединениях **159c-i** были затем трансформированы в *N*-замещенные пирролы **160c-i** в ходе конденсации Клаусона-Кааса [91]. Соединения **160c** и **160g** проявили противоопухолевую активность в сравнительно низких концентрациях в отношении клеток лейкемии SR, меланомы MDA-MB-435, а также клеток рака толстой кишки [91].

Схема 64



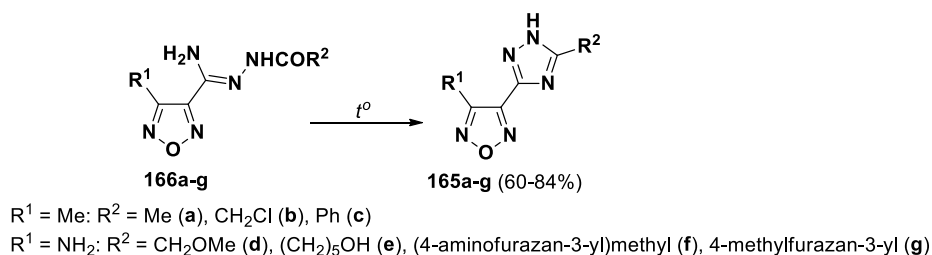
Некоторые производные триазиламинофуразанов были исследованы в реакциях окисления. Основность аминогруппы в такого рода гетероциклических системах заметно понижена из-за сильного электронакцепторного характера фуразанового цикла. Для окисления аминогрупп в соединениях **141a-c** и **159a** до соответствующих нитропроизводных **161a-d** потребовалось применение сложной окислительной системы, состоящей из концентрированных перекиси водорода и серной кислоты и вольфрамата натрия. Аналогичная реакция окисления соединения **143b** проводилась с применением трифторнадуксусной кислоты, генерируемой *in situ* из перекиси водорода и трифторуксусного ангидрида (схема 65) [98]. Обработка аминопроизводных **147d,t,u** и **159a,b,i** натриевой селитрой в 98% серной кислоте приводит к нитраминам **162a-f**, причем для триазилилфуразанов, содержащих ароматические заместители, в таких условиях происходит также нитрование бензольного кольца в *мета*-положение по отношению к триазольному циклу. Соединения **162b** и **162c** были дополнительно трансформированы в натриевую и аммониевую соли **163** и **164**, соответственно (схема 65) [90].

Схема 65



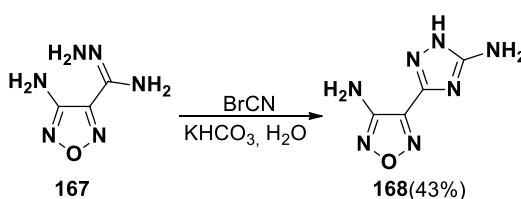
1,2,4-Триазолилфуразаны гораздо менее доступны, поскольку для их синтеза невозможно применить реакцию диполярного циклоприсоединения. Один из немногих известных методов получения 5-замещенных 1,2,4-триазолилфуразанов **165a-g** основан на внутримолекулярной циклодегидратации *N*-ациламидразонов **166a-g**, протекающей при нагревании исходных соединений **166a-g** на 2-10 °C выше их температур плавления (схема 66) [76,99].

Схема 66



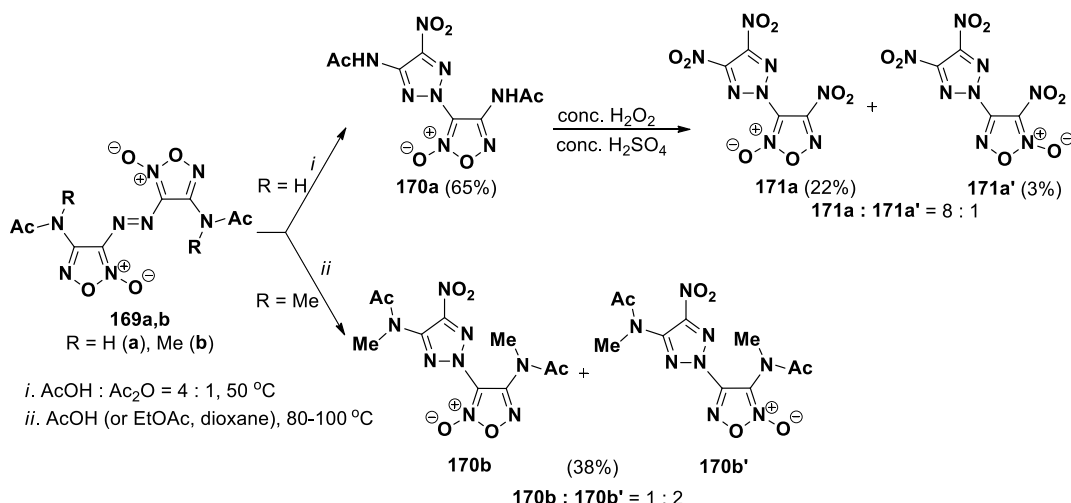
Второй подход к синтезу 1,2,4-триазолилфуразанов реализован только на одном примере и основан на гетероциклизации амидразона **167** под действием бромциана с образованием 3-амино-4-(5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуразана **168** (схема 67) [100].

Схема 67



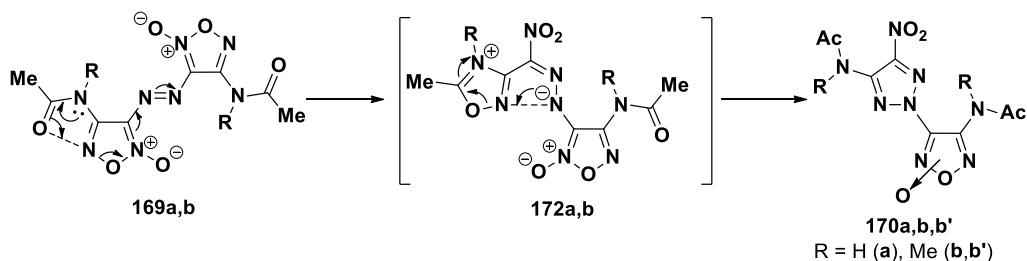
Для синтеза триазилифуроксанов пока известны отдельные субстрат-специфичные подходы. Одним из таких методов является трансформация одного из фуроксановых циклов в диацетамидо- и ди-*N*-метилацетамидоазофуроксанах **169a,b**, в ходе которой в процессе азол-азольной перегруппировки образуются гетероциклические системы **170a**, **170b** и **170b'** (схема 68) [101]. Ацетамидные группы в соединении **170a** далее дополнительно подвергли окислению с образованием смеси изомеров полинитропроизводных **171a** и **171a'**.

Схема 68



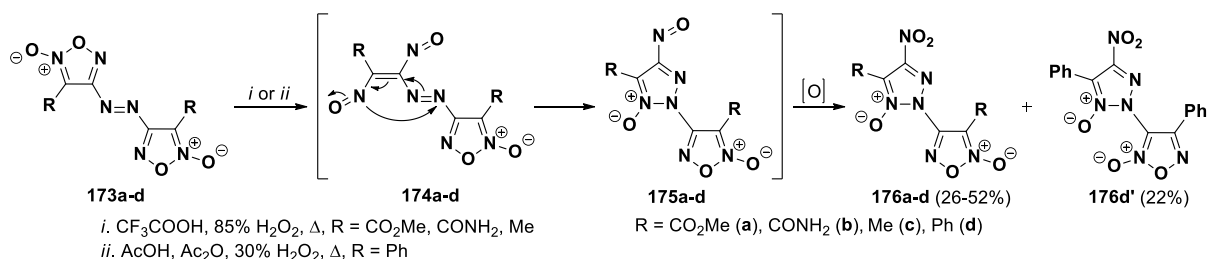
По мнению авторов [101], наличие ацетамидных групп в исходных азофуроксанах **169a,b** является ключевым условием для осуществления перегруппировки. На основании этого для реакции был предложен тандемный механизм, состоящий из двух последовательных перегруппировок. Первая перегруппировка заключается в трансформации одного из ацетамидных фрагментов в соединениях **169a,b** в 1,2,4-оксадиазольный цикл путем разрыва связи O(1)-N(5) фуроксанового цикла с одновременным высвобождением нитрогидразонного фрагмента в интермедиатах **172a,b**. Вторая перегруппировка представляет собой термический разрыв связи O(1)-N(2) 1,2,4-оксадиазольного цикла, сопровождающийся атакой ациклического нуклеофильного атома азота нитрогидразонного фрагмента на атом азота гетероцикла, с образованием 1,2,3-триазольных производных фуроксанов **170a**, **170b** и **170b'** (схема 69).

Схема 69



Позднее [102] был открыт другой вид перегруппировки азофуроксанов в окислительных условиях. В ходе реакции один из фуроксановых циклов в соединениях **173a-d** термически раскрывается до вицинальных динитрозоэтиленовых интермедиатов **174a-d**, в которых затем одна из нитрозогрупп конденсируется с азогруппой с образованием производных триазол-*N*-оксидов **175a-d**. На заключительной стадии оставшаяся нитрозогруппа в соединениях **175a-d** окисляется в условиях реакции до нитрогруппы (схема 70). Для осуществления перегруппировки азофуроксаны **173a-c** вводились в реакцию с генерируемой *in situ* трифторнадуксусной кислотой, в то время как для дифенилазофуроксана **173d** использовалась надуксусная кислота, что приводило к образованию смеси изомерных фуроксанов **176d** и **176d'**.

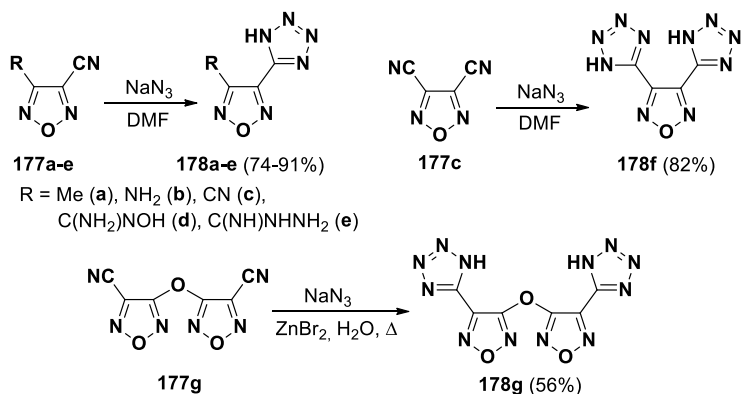
Схема 70



1.2.5. Синтез фуразанов и фуроксанов с тетразольными заместителями

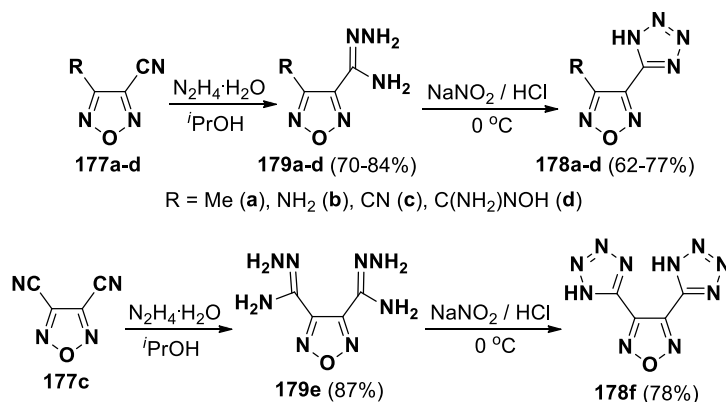
Кроме синтеза 1,2,3-триазилилфуразанов, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нашли свое применение также в синтезе тетразолилфуразанов. Нитрилы фуразанкарбоновых кислот **177a-e** успешно взаимодействовали с азидом натрия с образованием 1*H*-тетразолов **178a-e** (схема 71) [103-105]. При увеличении мольного избытка азидата натрия присоединение осуществлялось по обеим нитрильным группам дицианфуразана **177c**, приводя к бистетразолилфуразану **178f** [103]. В то же время, для введения в реакцию цианфуразанилового эфира **177g** потребовалось применение кислот Льюиса [106].

Схема 71



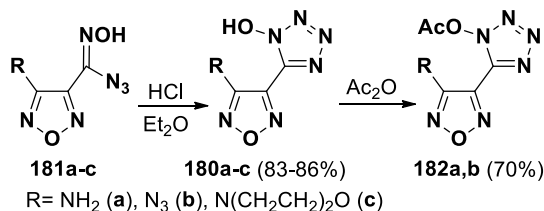
Другой двухступенчатый подход к получению тетразолилфурананов **178a-d,f** основан на нитрозировании легко доступных амидразонов **179a-e**, получаемых на основе взаимодействия нитрилов **177a-d** с гидразин-гидратом (схема 72) [103,104].

Схема 72



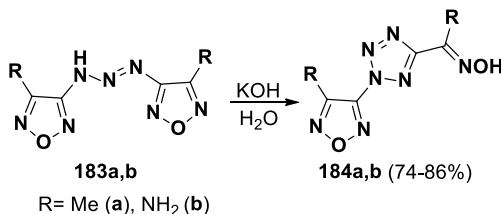
Предшественниками в синтезе *N*-гидроксизамещенных тетразолов **180a-c** служат оксиминакарбазиды **181a-c**, циклизация которых протекает с высокими выходами в кислой среде [77,107]. Гидроксигруппа в соединениях **180a,b** может быть проацилирована под действием уксусного ангидрида с образованием структур **182a,b** (схема 73) [107].

Схема 73



В синтетическом плане гораздо сложнее синтезировать *N*-фуразанилзамещенные тетразолы. Один из методов синтеза такого рода гетероциклических ансамблей представлен на схеме 74. В щелочной среде дифуразанилтриазены **183a,b** вступают в перегруппировку Боултона-Катрицкого с образованием тетразолилфурананов **184a,b** [108].

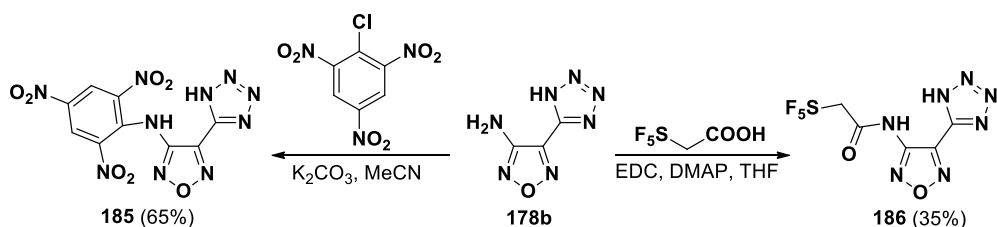
Схема 74



Наличие последовательно связанных электроакцепторных тетразольного и фуразанового циклов обуславливает пониженную реакционную способность аминогруппы в гетероциклической системе **178b**. Тем не менее, соединение **178b** может выступать в качестве субстрата в реакции ароматического нуклеофильного замещения с некоторыми активированными электрофильными реагентами, в частности,

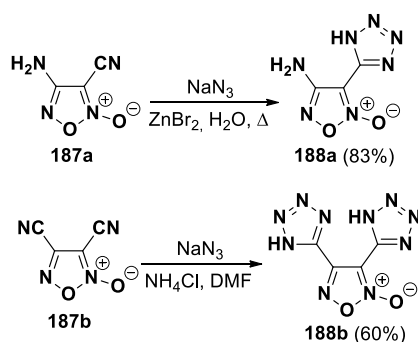
тринитрохлорбензолом, что приводит к вторичному амину **185**. В присутствии карбодиимида и каталитических количеств диметиламинопиридина аминофуразан **178b** взаимодействует с пентафторсульфанилуксусной кислотой с образованием амида **186** (схема 75) [109].

Схема 75



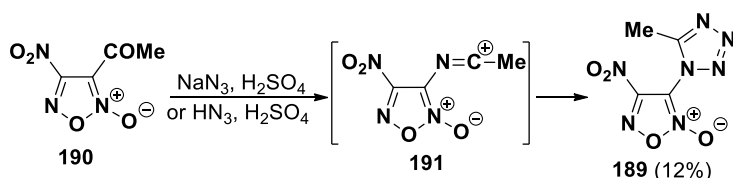
Некоторые производные тетразолилфуроксанов также были получены на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения. Так, при взаимодействии аминоцианфуроксана **187a** и дицианфуроксана **187b** с азидом натрия в присутствии бромида цинка или хлорида аммония были синтезированы тетразолилфуроксаны **188a,b** (схема 76) [110-112].

Схема 76



5-Метил-1-(4-нитрофуроксан-3-ил)тетразол **189** был неожиданно получен с незначительным выходом при попытке введения в перегруппировку Шмидта 3-ацетил-4-нитрофуроксана **190**. Механизм трансформации включает в себя миграцию фуроксанильного фрагмента к электрондефицитному атому азота с промежуточным образованием иминокарбениевого иона **191** и последующим присоединением азид-иона (схема 77) [113].

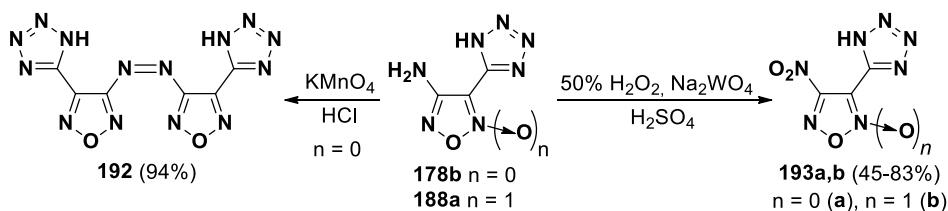
Схема 77



Тетразолиламинофуразан **178b** вступает в реакцию окисления с высоким выходом полигетероциклической системы **192** [105,114]. В то же время, аминогруппы в 1,2,5-оксадиазолах **178b** и **188a** окисляются до соответствующих нитропроизводных **193a,b** под

действием 50%-ной перекиси водорода и вольфрамата натрия в серной кислоте (схема 78) [110,114].

Схема 78



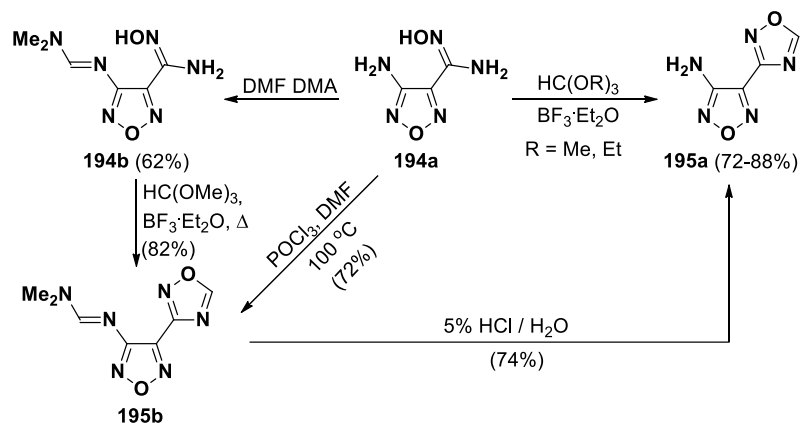
NH-фрагмент в тетразолилзамещенных фуразанах и фуроксанах обладает сравнительно сильно выраженной кислотностью, что нашло свое применение в синтезе высокоэнергетических солей на их основе. В работах [106,110-112,114,115] приведено большое число примеров получения такого рода ионных структур, в которых тетразолил-1,2,5-оксадиазолы выступают в роли анионов, а катионами являются полиазотные органические основания (гуанидин и его моно-, ди- и триаминопроизводные, а также 3-амино-, 3,5-диамино- и 3,4,5-триамино-1,2,4-триазолы и некоторые другие).

1.2.6. Гетероциклические ансамбли 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазолов

Важной в прикладном отношении задачей является синтез гетероциклических ансамблей, включающих два и более последовательно связанных 1,2,4-, 1,3,4- и 1,2,5-оксадиазолов в различном сочетании. Структуры такого типа получены главным образом на основе фуразанов, в то время как аналогичные производные фуроксанового ряда описаны на единичных примерах.

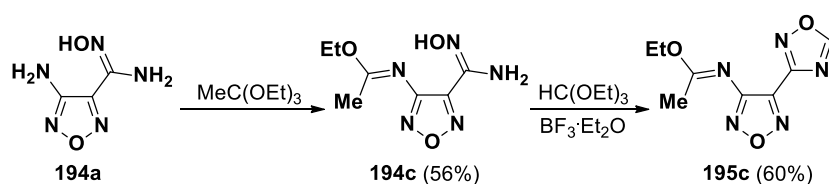
Для получения 1,2,4-оксадиазолилфуразанов использовался подход, основанный на гетероциклизации соответствующих амидоксимов 1,2,5-оксадиазолов при взаимодействии с электрофильными реагентами. Так, взаимодействие соединения **194a** с ортоэфирами при катализе эфиром трехфтористого бора приводит к гетероциклической структуре **195a**. В условиях реакции Вильсмейера-Хаака амидоксим **194a** также циклизуется в 1,2,4-оксадиазол, однако наряду с этим, происходит модификация аминогруппы с образованием ансамбля **195b**. Синтез соединения **195b** также может быть осуществлен в результате двухстадийной последовательности, включающей в себя первоначальное взаимодействие аминифуразана **194a** с диметилацеталем диметилформамида (DMF DMA) и последующей циклизацией амидоксимного фрагмента в образующемся диметиламинометиленаминофуразане **194b** с триметилортоформиатом. Кислотный гидролиз структуры **195b** приводит к 1,2,4-оксадиазолил(амино)фуразану **195a** (схема 79) [116].

Схема 79



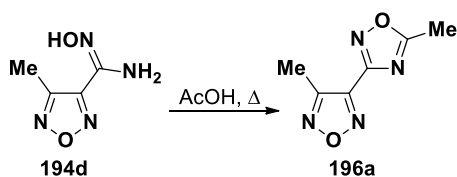
По аналогичной двухстадийной методологии был синтезирован 1,2,4-оксадиазолилфуразан **195c** из амидоксима **194a**. На первой стадии под действием триэтилортоацетата происходит образование иминоэфира **194c**, в котором амидоксимный фрагмент претерпевает дальнейшую циклизацию в гетероциклическую структуру **195c** (схема 80) [116].

Схема 80



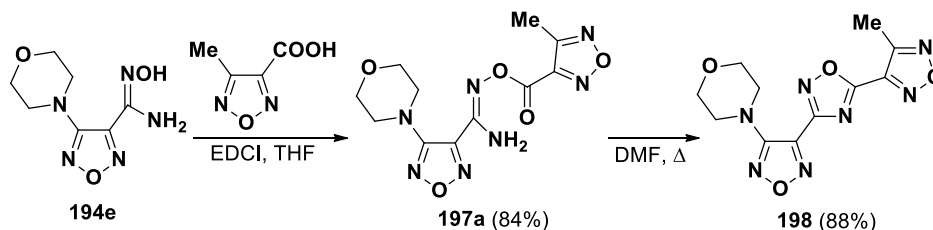
Метод циклизации амидоксимов с ортоэфирами позволяет получать монозамещенные 1,2,4-оксадиазолы, содержащие только атом водорода в качестве заместителя при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла. Для введения алифатического, ароматического или гетероциклического заместителя в это положение гетероцикла в реакцию циклизации с амидоксимами фуразанового ряда вводят карбоновые кислоты или их производные. Таким образом, суммарно процесс синтеза 1,2,4-оксадиазолил-1,2,5-оксадиазолов состоит из двух последовательных стадий: ацилирования амидоксима под действием электрофильных реагентов с последующей реакцией циклодегидратации. В частности, кипячение метилфуразанилкарбоксамидоксима **194d** в уксусной кислоте способствует замыканию 1,2,4-оксадиазольного цикла с образованием соединения **196a** (схема 81) [92].

Схема 81



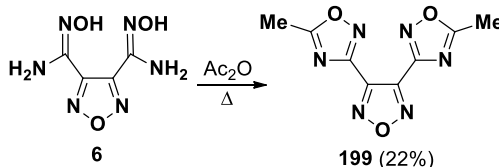
Взаимодействие амидоксима **194e** с 4-метил-3-фуразанкарбоновой кислотой в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI) приводит к *O*-ацилированному аддукту **197a**, который при непродолжительном кипячении в ДМФА циклизуется в гетероциклический ансамбль **198**, содержащий два фуразановых цикла, соединенных посредством 1,2,4-оксадиазольного мостика (схема 82) [77].

Схема 82



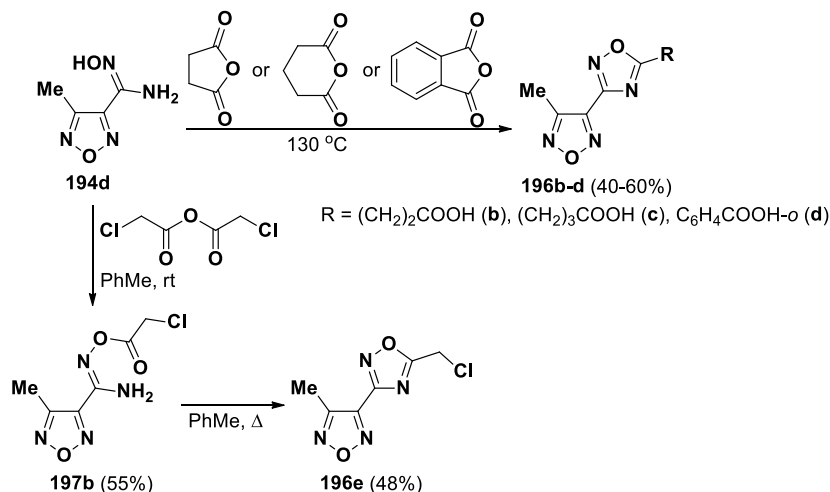
Однако карбоновые кислоты редко используются в качестве ацилирующих агентов ввиду их низкой реакционной способности, поэтому в большинстве случаев в реакцию с амидоксимами вводят ангидриды или хлорангидриды карбоновых кислот. Образование 1,2,4-оксадиазольного цикла протекает по обеим функциональным группам бисамидоксима **6** при его кипячении в уксусном ангидриде, что приводит к бис(1,2,4-оксадиазолил)фуразану **199** (схема 83) [23].

Схема 83



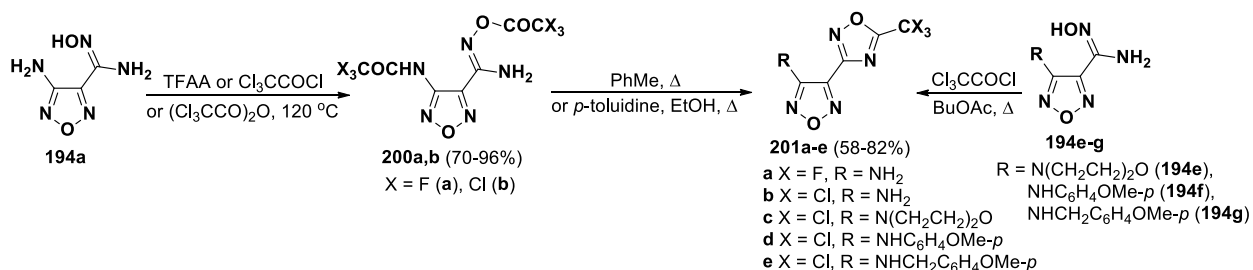
Нагревание амидоксима **194d** с ангидридами янтарной, глутаровой и фталевой кислот в твердофазном варианте позволяет получить соответствующие 1,2,4-оксадиазолилфуразаны **196b-d** с удовлетворительными выходами. Однако попытки синтеза 5-хлорметил-1,2,4-оксадиазола **196e** таким же методом не увенчались успехом из-за разложения конечного продукта в условиях реакции. Поэтому для синтеза соединения **196e** был применен двухстадийный подход, основанный на ацилировании исходного амидоксима **194d** ангидридом хлоруксусной кислоты с последующим кипячением образующегося ацилированного аддукта **197b** в толуоле (схема 84) [117].

Схема 84



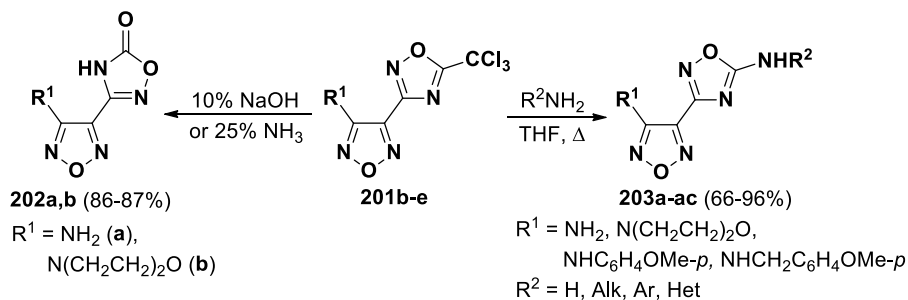
Обработка амидоксима **194a** трифторуксусным ангидридом или хлорангидридом трихлоруксусной кислоты приводит к *N,O*-диацетилированным аддуктам **200a,b**, которые термически циклизуются в 1,2,4-оксадиазолилфуразаны **201a,b** с одновременным снятием тригалогенацетильной защиты с аминогруппы [73,116]. В то же время, нагревание амидоксимов фуразанового ряда **194e-g** с трихлорацетилхлоридом в бутилацетате приводит сразу к 5-трихлорметил-1,2,4-оксадиазолам **201c-e** в *one-pot* варианте (схема 85).

Схема 85



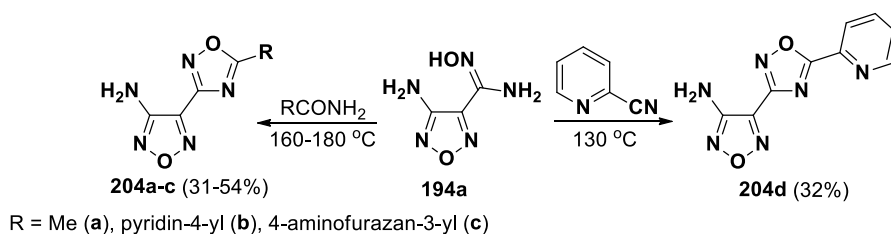
Обработка 1,2,4-оксадиазолилфуразанов **201b,c** водными растворами щелочи или аммиака приводит к гидролизу трихлорметильного фрагмента с образованием фуразанил[1,2,4]оксадиазол-3(4*H*)-онов **202a,b** [73,77]. Взаимодействие соединений **201b-e** с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами способствует нуклеофильному замещению CCl₃-группы, что позволило получить целую серию *N*-замещенных производных 5-амино-1,2,4-оксадиазолилфуразанов **203a-ac** (схема 86) [77,118], некоторые из которых проявили противоопухолевые свойства при их испытании *in vivo* на зародышах морских ежей [118].

Схема 86



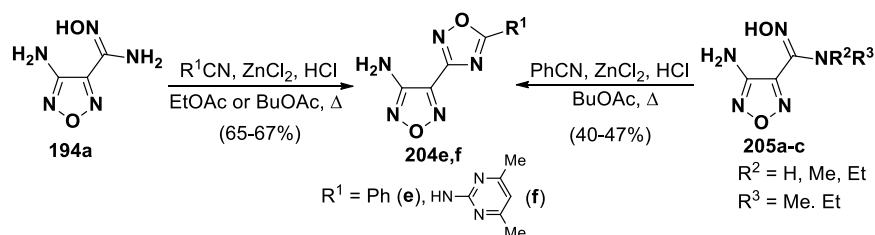
Нагревание смеси аминифуразаниламидоксима **194a** с амидами карбоновых кислот до 160-180 °С без растворителя приводит к соответствующим 1,2,4-оксадиазолилфуразанам **204a-c**. Аналогичным образом протекает взаимодействие субстрата **194a** с 2-цианопиридином с образованием структуры **204d** (схема 87) [100].

Схема 87



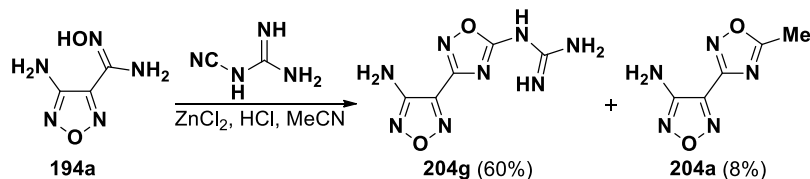
Для более эффективного осуществления взаимодействия между амидоксимом **194a** и нитрилами реакцию проводят в присутствии эквимольного количества хлорида цинка и газообразного HCl, что позволяет получать 5-арил- и 5-гетариламино-1,2,4-оксадиазолилфуразаны **204e,f** [119-121]. В аналогичных условиях в реакцию с бензонитрилом успешно вступают моно-*N*- и ди-*N*-замещенные амидоксимины **205a-c** с образованием во всех случаях гетероциклической системы **204e** с сопоставимыми выходами (схема 88) [119].

Схема 88



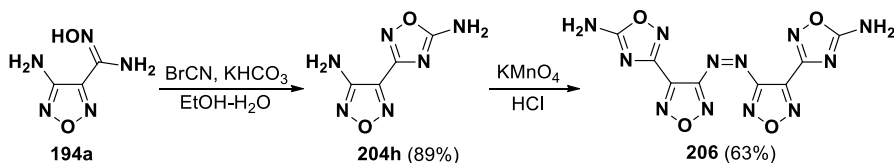
Интересно отметить, что при проведении реакции амидоксима **194a** с циангуанидином в ацетонитриле происходит образование не только гуанидино-1,2,4-оксадиазола **204g**, но также с незначительным выходом был выделен 5-метил-1,2,4-оксадиазолилфуразан **204a** как результат взаимодействия исходного соединения **194a** с ацетонитрилом (схема 89) [121].

Схема 89



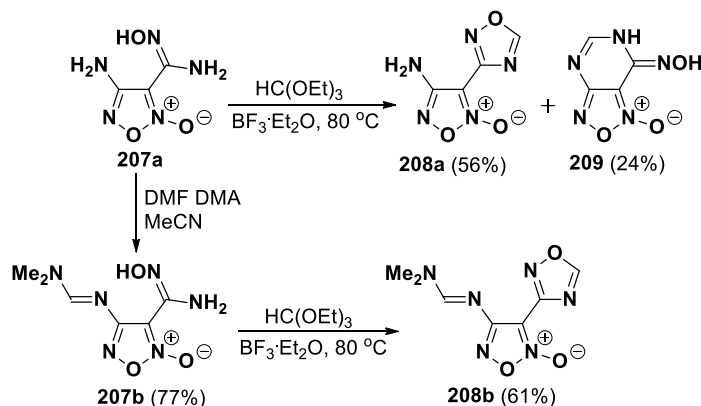
В качестве электрофильного реагента в реакции с амидоксимом **194a** может применяться бромциан, что позволяет с высоким выходом получить 3-амино-4-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуразан **204h**, который при обработке перманганатом калия в соляной кислоте окисляется до азопроизводного **206** (схема 90) [100].

Схема 90



Введение амидоксима фуроксанового ряда **207a**, содержащего аминогруппу при C(4) атоме фуроксанового цикла, в подобную реакцию циклизации с ортоэфиром приводит к смеси двух региоизомеров – ожидаемого 1,2,4-оксадиазолилфуроксана **208a** и пиримидофуроксана **209**. Образование бициклической структуры **209** можно рассматривать как результат взаимодействия электрофильного атома углерода ортоэфира с двумя аминогруппами. Во избежание этого конкурирующего процесса аминогруппу, связанную с фуроксановым циклом, можно селективно трансформировать в диметиламинотметиленовый фрагмент. Полученный амидоксим **207b** далее легко образует целевой 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **208b** (схема 91) [122].

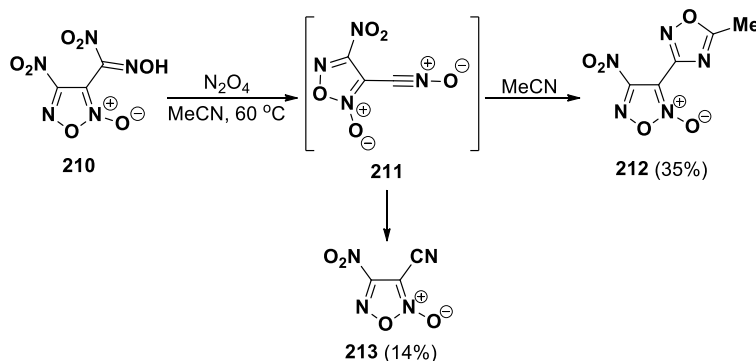
Схема 91



Другой, также редко встречающийся подход к синтезу 1,2,4-оксадиазолилфуроксанов основан на реакции циклоприсоединения фуроксанкарбонитрилоксидов к различным диполярофилам. Генерируемый из нитроловой кислоты **210** нитрилоксид **211** настолько реакционноспособен, что вступает в

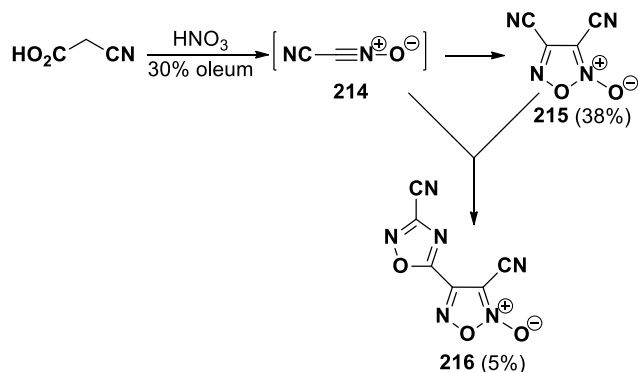
реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения даже с ацетонитрилом, приводя к 1,2,4-оксадиазолилфуроксану **212**. Однако наряду с соединением **212** был выделен 4-нитро-3-цианфуроксан **213**, образующийся за счет отщепления атома кислорода в интермедиате **211** под действием трехокиси азота N_2O_3 , присутствующей в реакционной среде вследствие распада азотистой кислоты (схема 92) [123].

Схема 92



Фуроксановый цикл может содержаться также в молекуле диполярофила. Получаемый *in situ* из циануксусной кислоты цианформонитрилоксид **214** присоединяется к одной из нитрильных групп дицианфуроксана **215** [124]. Полученный таким методом с незначительным выходом 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **216** был побочным продуктом в реакции образования дицианфуроксана **215** (схема 93).

Схема 93

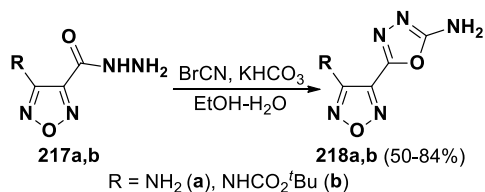


1.2.7. Гетероциклические ансамбли 1,3,4- и 1,2,5-оксадиазолов

Данных по синтезу гетероциклических ансамблей, состоящих из 1,3,4- и 1,2,5-оксадиазольных циклов, крайне мало как в фуразановом, так и в фуроксановом ряду. Для построения гетероциклических систем такого рода применялся единственный подход, основанный на гетероциклизации гидразидов фуразан- и фуроксанкарбоновых кислот с электрофильными агентами.

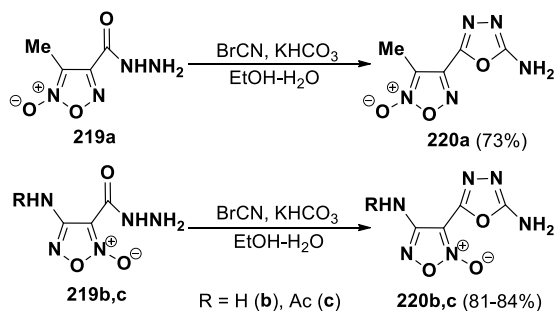
При введении в реакцию с бромцианом гидразидов фуразанкарбоновых кислот **217a,b** с хорошими выходами образуются 5-амино-1,3,4-оксадиазолилфуразаны **218a,b** (схема 94) [100,125].

Схема 94



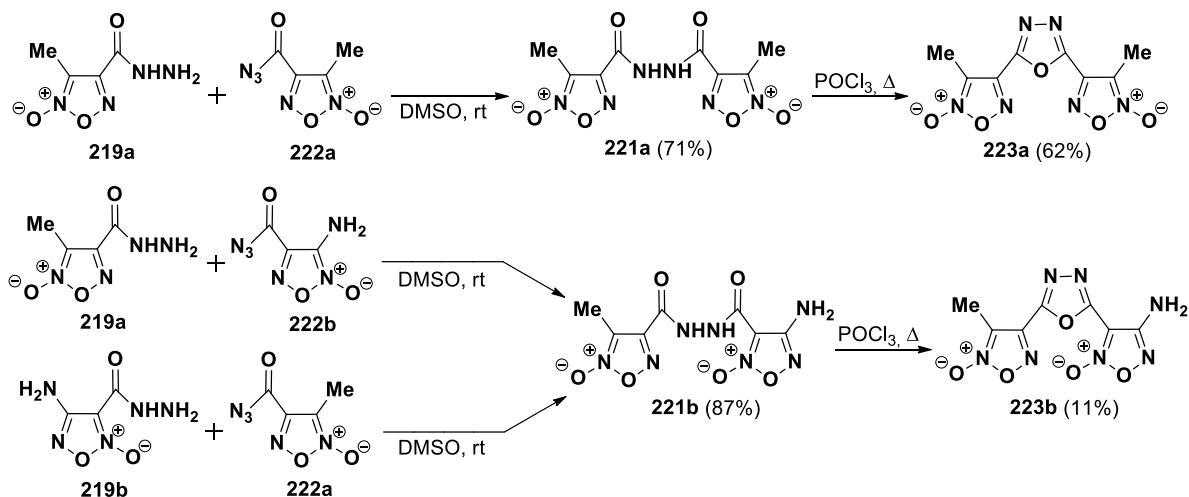
Недавно были также получены ансамбли фуросановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов с использованием двух разных методов, общей чертой которых является применение в качестве исходных соединений гидразидов фуросанкарбоновых кислот **219**. Первый метод аналогичен трансформации, изображенной на схеме 94, и заключается в реакции гетероциклизации соединений **219a-c** с бромцианом в водно-спиртовой среде в присутствии гидрокарбоната калия (схема 95). Реакция протекает гладко, в результате с высокими выходами были получены (5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуросаны **220a-c** [126].

Схема 95



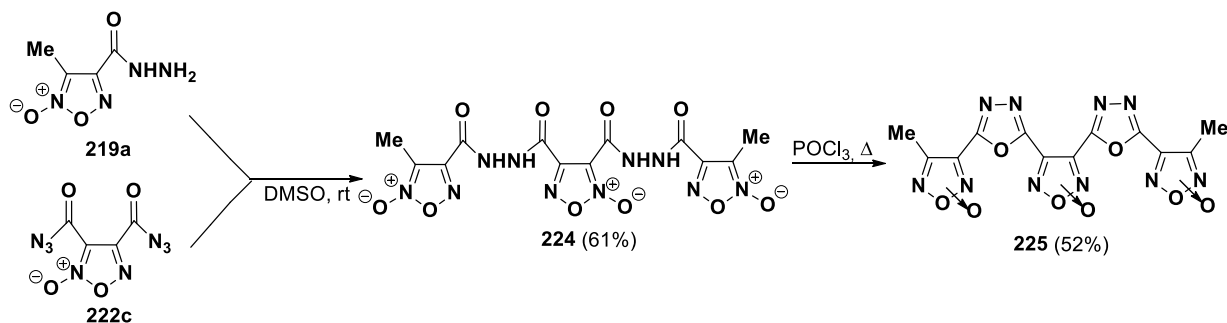
Для получения ансамблей, содержащих в одной молекуле два фуросановых цикла, связанных 1,3,4-оксадиазольным мостиком, в работе [126] был использован другой метод, в котором исходными соединениями служили 1,2-бис(фуросаноил)гидразины **221a,b**, получаемые ацилированием гидразидов фуросанкарбоновых кислот **219a,b** карбонилазидами **222a,b** в ДМСО (схема 96). Затем синтезированные 1,2-бис(фуросаноил)гидразины **221a,b** вводили в реакцию дегидратации с образованием 2,5-дизамещенных 1,3,4-оксадиазолов **223a,b**. В качестве дегидратирующих агентов были исследованы SOCl_2 , концентрированная H_2SO_4 , POCl_3 , 1,3-диметил-2-хлоримидазолий хлорид. Наиболее успешно дегидратацию удалось осуществить кипячением соединений **221a,b** в избытке POCl_3 . Наличие в исходном 1,2-бис(фуросаноил)гидразине **221b** аминогруппы приводило к существенному снижению выхода конечного производного 1,3,4-оксадиазола **223b**.

Схема 96



Для получения ансамблей, содержащих три фуросановых и два 1,3,4-оксадиазольных цикла в качестве исходного соединения был взят гидразид 3-метилфуросан-4-карбоновой кислоты **219a**. При его взаимодействии с бис(азидокарбонил)фуросаном **222c** был получен дигидразид фуросандикарбоновой кислоты **224**, проацилированный по обеим аминогруппам 3-метил-4-фуросаноильным остатком. Длительное кипячение соединения **224** в избытке POCl_3 привело к изомеризации фуросановых циклов с образованием смеси изомеров **225**, которые не удалось разделить (схема 97) [126].

Схема 97



Оба подхода к синтезу ансамблей 1,2,5- и 1,3,4-оксадиазольных циклов, приведенных на схемах 94-97, имеют ограниченное значение: с их использованием удалось получить только 5 представителей 5-амино-1,3,4-оксадиазолил-1,2,5-оксадиазолов **218a,b** и **220a-c** и два представителя соединений типа **223**. Соединение **225** было выделено только в виде смеси изомеров, что не позволяет рекомендовать этот метод в препаративных целях.

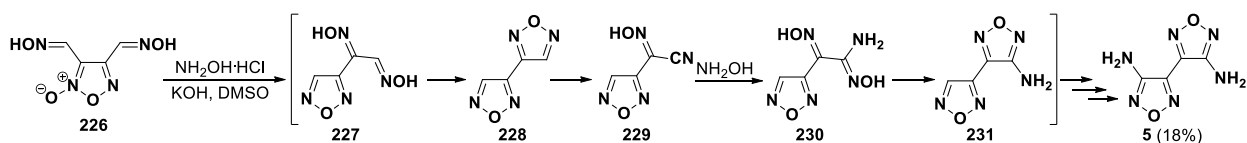
1.2.8. Гетероциклические ансамбли 1,2,5-оксадиазолов

В настоящем разделе обобщены данные по синтезу гетероциклических ансамблей, состоящих из двух или трех фуранановых и фуросановых циклов, последовательно

связанных друг с другом в различном сочетании. Особое внимание уделено получению производных дифуразанилфуроксанов, поскольку структуры такого типа нашли наибольшее применение в изучении высокоэнергетических свойств.

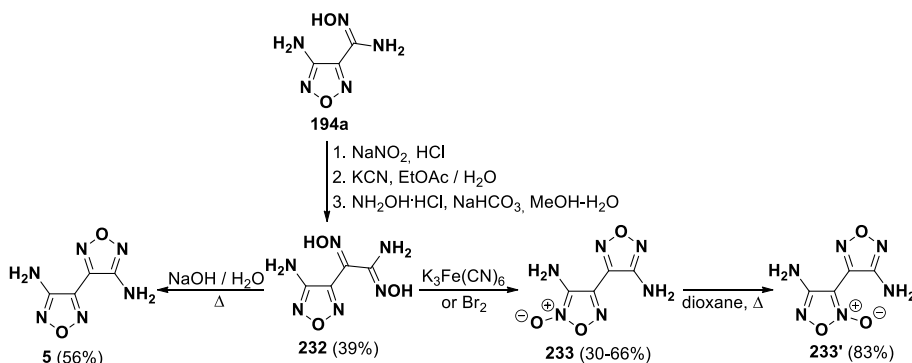
3,4-Бис(гидроксиминометил)фуроксан **226** (другое название – α -изоцианиловая кислота) служит субстратом в домино-реакции получения 4,4'-диамино-3,3'-бифуразанила **5** под действием гидроксилamina в щелочной среде. На первой стадии процесса осуществляется перегруппировка Боултона-Катрицкого соединения **226** с промежуточным образованием фуразанилглиоксима **227**, который претерпевает дегидратацию в условиях реакции до бифуразана **228**. Далее в интермедиате **228** происходит раскрытие одного из фуразановых циклов до цианоксима **229**, который присоединяет молекулу гидроксилamina, генерируя аминокглиоксим **230** с последующей его дегидратацией до аминокфуразанилфуразана **231**. Повторение последних трех элементарных стадий процесса со вторым монозамещенным фуразановым циклом приводит к целевому соединению **5** с выходом 18% (схема 98). Авторы работы [127] также отмечают, что если в домино-реакцию вводить не α -изоцианиловую кислоту **226**, а бифуразан **228**, то выход конечного гетероциклического ансамбля **5** увеличивается до 39%.

Схема 98



Еще один метод синтеза 4,4'-диамино-3,3'-бифуразанила **5** основан на трансформациях амидоксима фуразанового ряда **194a**, из которого в три стадии можно получить аминокфуразаниламиноглиоксим **232**. На заключительном этапе протекает дегидратация соединения **232**. Суммарный выход структуры **5** составил 22%. В то же время, окисление аминокглиоксима **232** позволяет получить 3-амино-4-(3-аминофуразан-4-ил)фуроксан **233**, который при кипячении в диоксане изомеризуется в термодинамически более предпочтительный 4-аминофуроксан **233'** (схема 99) [128]. На основе окислительной циклоконденсации соединений **5**, **233** и **233'** под действием дибромизоцианурата авторами работы [128] также были получены 12- и 18-членные макроциклические системы, в которых бифуразанильные или фуразанилфуроксанильные фрагменты связаны азогруппами.

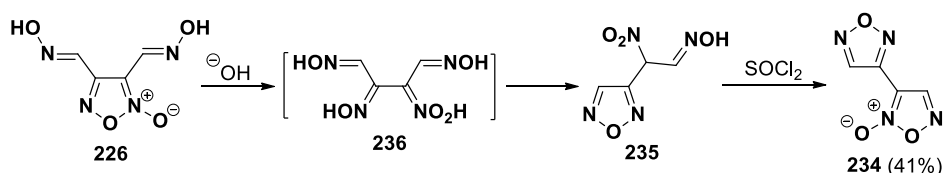
Схема 99



Соединение **5** может служить предшественником в дизайне высокоэнергетических соединений. Недавно было показано [129], что при его нитровании дымящей азотной кислотой образуется 3,3'-динитрамино-4,4'-бифуразан, взаимодействие которого с неорганическими и органическими основаниями приводит к обширной серии солей металлов и солей полиазотных энергоемких катионов с дианионом 3,3'-динитрамино-4,4'-бифуразана.

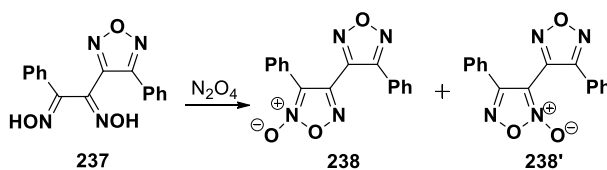
Первым примером синтеза гетероциклического ансамбля, состоящего из 1,2,5-оксадиазольных циклов, является 3-фуразанилфуроксан **234**, получаемый в препаративных целях из β -изоцианиловой кислоты **235** при действии тионилхлорида. Соединение **235** образуется при щелочном гидролизе α -изоцианиловой кислоты **226** с генерацией ациклического интермедиата **236**, в котором глиоксимный фрагмент рециклизуется в фуразановый цикл (схема 100) [130].

Схема 100



Окислением четырехокисью азота глиоксима **237** был получен еще один тип изомерных фуразанилфуроксанов, но выход соединений **238** и **238'** не указан, равно как и конфигурация глиоксима **237** (схема 101) [131].

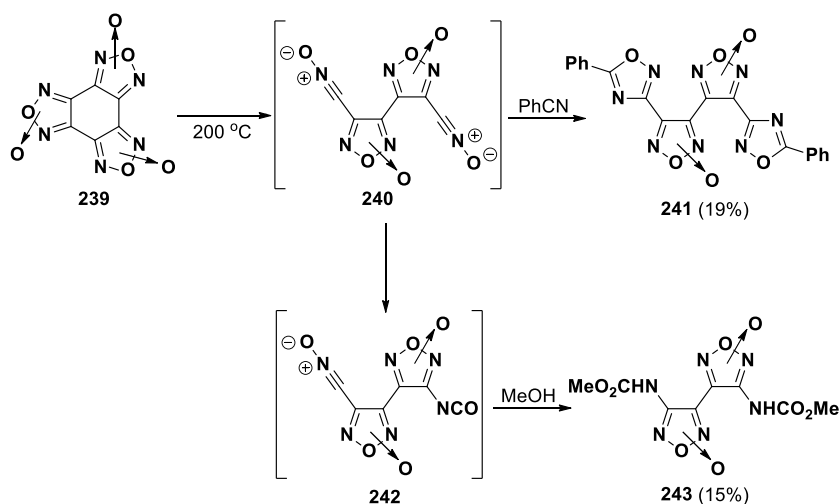
Схема 101



Интересный метод получения производных бифуроксанильных систем основан на трансформациях бензотрифуроксана **239**. Термолиз соединения **239** с нефиксированным положением всех трех *N*-оксидных групп приводит к генерации биснитрилоксида **240**,

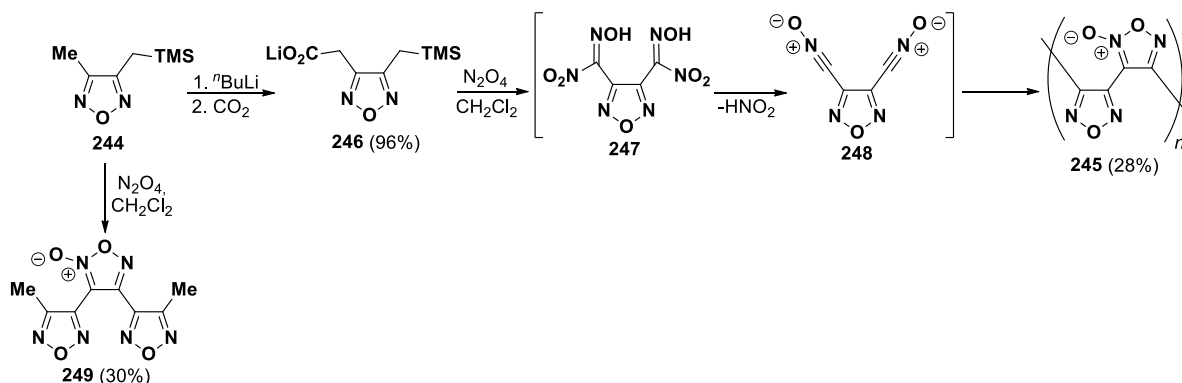
который в присутствии бензонитрила в качестве диполярофила вступает в реакцию [3+2]-циклоприсоединения с образованием двух 1,2,4-оксадиазольных циклов на концах бифуроксанильной системы **241**. При высоких температурах нитрилоксидный фрагмент интермедиата **240** склонен к изомеризации в изоцианат **242**, который невозможно выделить в индивидуальном виде, но его удалось перехватить метанолом с образованием диметилового эфира дикарбаминовой кислоты **243** (схема 102) [132].

Схема 102



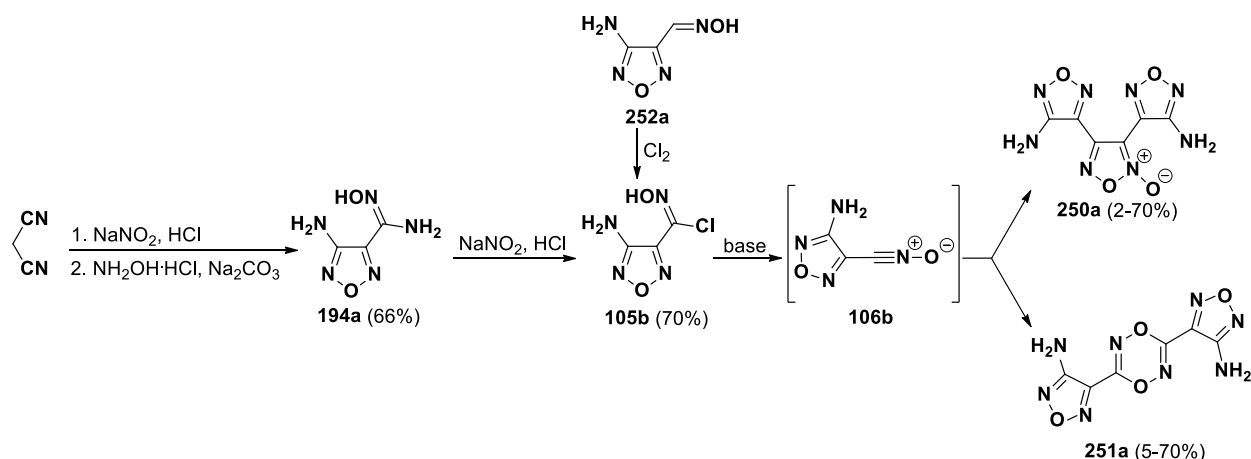
Кремниевое производное диметилфуразана **244** было применено в синтезе гетероциклического олигомера **245**. Депротонирование метильной группы в исходном соединении **244** под действием *n*-бутиллития с последующим пропуском газообразного углекислого газа приводит к литиевой соли фуразанкарбоновой кислоты **246** с выходом, близким к количественному. Обработка соли **246** тетраоксидом диазота способствует образованию динитроловой кислоты **247**, которая *in situ* элиминирует элементы азотистой кислоты, генерируя биснитрилоксид **248**. Межмолекулярная димеризация нитрилоксидных фрагментов в интермедиате **248** приводит к поли(фуразанилфуроксану) с альтернирующим расположением фуразанового и фуроксанового циклов (схема 103) [133]. Введение в аналогичную синтетическую последовательность «нитрозирование-заместительное нитрование» под действием N_2O_4 соединения **244** позволяет получить с сопоставимым выходом бис(4-метилфуразан-3-ил)фуроксан **249** [133]. Очевидно, что эта реакция также протекает через промежуточный метилфуразанилкарбонитрилоксидный интермедиат.

Схема 103



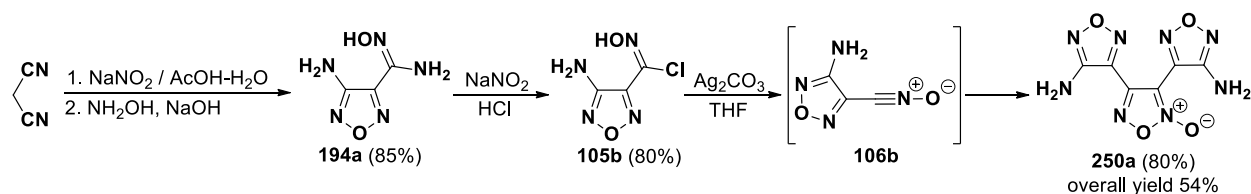
Использование хлорангидридов гидроксамовых кислот в качестве 1,2,5-оксадиазольных предшественников послужило основой для получения 3,4-бис(4-аминофуразан-3-ил)фуроксана **250a** – важного высокоэнергетического соединения, обладающего низкой чувствительностью, хорошей термической стабильностью и высокой детонирующей способностью [134]. Соединение **250a** может быть получено в ходе четырехстадийного синтеза из малононитрила (схема 104) [135]. Первые две стадии протекают *one-pot*, в ходе которых из малононитрила образуется 4-аминофуразан-3-карбоксамидоксим **194a**, который под действием нитрита натрия в соляной кислоте образует хлорангидрид аминофуразанилгидроксамовой кислоты **105b**. На последней стадии под действием основания на соединение **105b** происходит генерация нитрилоксида **106b**, димеризацией которого получают целевой фуроксан **250a**, однако в ходе этой реакции в качестве примеси может образовываться симметричный диоксадиазинный аддукт **251a**. Скрининг реакционных условий показал, что преимущественное образование фуроксана **250a** происходит в гетерогенных условиях (карбонаты натрия или калия в эфире, метиленхлориде или этилацетате), в то время как в гомогенной реакционной среде (триэтиламин в эфире или ацетонитриле) наблюдается инверсия региоселективности, что приводит к диоксадиазину **251a** [136]. Региохимия димеризации аминофуразанилкарбонитрилоксида **106b** также сильно зависит от растворителя: использование карбоната калия в ТГФ, несмотря на гетерогенность среды, способствует образованию исключительно соединения **251a** [137]. Для получения исходного хлорангидрида гидроксамовой кислоты **105b** использовался также метод хлорирования соответствующего фуразанового альдоксима **252a** (схема 104) [138].

Схема 104



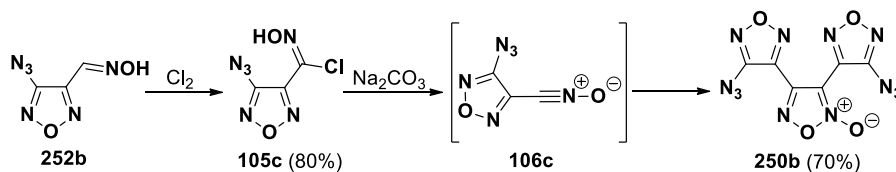
Впоследствии была предложена усовершенствованная схема синтеза бис(аминофуразанил)фуроксана **250a** (схема 105) [139]. Выход амидоксима **194a** увеличился за счет замены на первой стадии соляной кислоты на уксусную, а во второй – соды на щелочь. На заключительном этапе синтетической стратегии удалось полностью исключить образование второго региоизомера димеризации нитрилоксида **106b** – диоксadiaзина **251a** – благодаря применению в качестве дегидрогалогенирующего агента карбоната серебра. Суммарный выход целевого соединения **250a** составил 54%. При хранении при комнатной температуре хлорангидрид **105b** самопроизвольно элиминирует молекулу HCl с образованием фуроксана **250a** с выходом 35% [135].

Схема 105



Хлорирование альдоксима **252b** с последующей обработкой основанием хлорангидрида гидроксамовой кислоты **105c** приводит к азидофуразанилкарбонитрилоксиду **106c**, при димеризации которого образуется чрезвычайно чувствительный 3,4-бис(4-азидофуразан-3-ил)фуроксан **250b** (схема 106) [138].

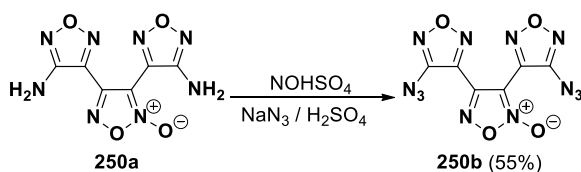
Схема 106



Альтернативный метод синтеза соединения **250b** заключается в нитрозировании бис(аминофуразанил)фуроксана **250a** с промежуточным образованием бис-дiazониевой

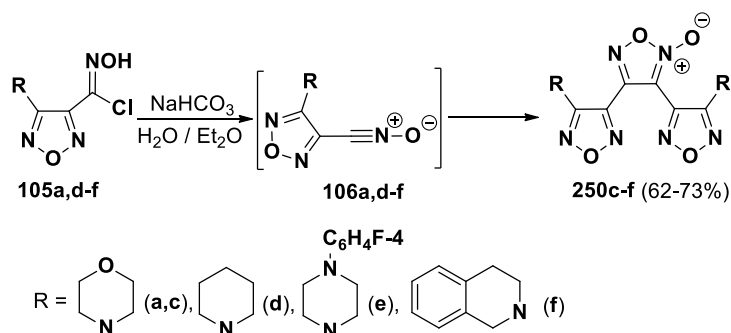
соли, которая не выделялась ввиду ее крайне высокой чувствительности. Поэтому она применялась на следующей стадии в реакции с азидом натрия в растворе в серной кислоте (схема 107) [140].

Схема 107



Хлороксимы **105a,d-f**, построенные на основе фуразанов, связанных с насыщенными азотсодержащими гетероциклами, также в присутствии основания генерируют соответствующие нитрилоксиды **106a,d-f**, которые *in situ* димеризуются в фуроксаны **250c-f** (схема 108) [77].

Схема 108



Получение фуроксанов с использованием в качестве ключевого интермедиата нитроловой кислоты послужило основой для синтеза еще одного важного высокоэнергетического материала – 3,4-бис(4-нитрофуразан-3-ил)фуроксана **250g**. К соединению **250g** было проявлено повышенное внимание благодаря хорошей термической устойчивости, низкой температуре плавления (110 °C) и высокой плотности (1,875 г/мл) [139,141]. Исходным субстратом для получения структуры **250g** был выбран аминотилфуразан **253**. При силилировании соединения **253** действием гексаметилдисилазана образуется моно(триметилсилил)производное **254**. Введение соединения **254** в тандемный процесс литиирования-силилирования приводит к трис(триметилсилил)производному **255**, которое можно рассматривать как продукт *C,N,N*-силилирования исходного аминотилфуразана **253** (схема 109). Дальнейшая трансформация соединения **255** под действием N_2O_5 в присутствии каталитического количества фторида натрия приводит к образованию нитроловой кислоты **256**, которая, элиминируя элементы азотистой кислоты, генерирует нитрилоксид **106g**, далее димеризующийся в фуроксан **250g** [142].

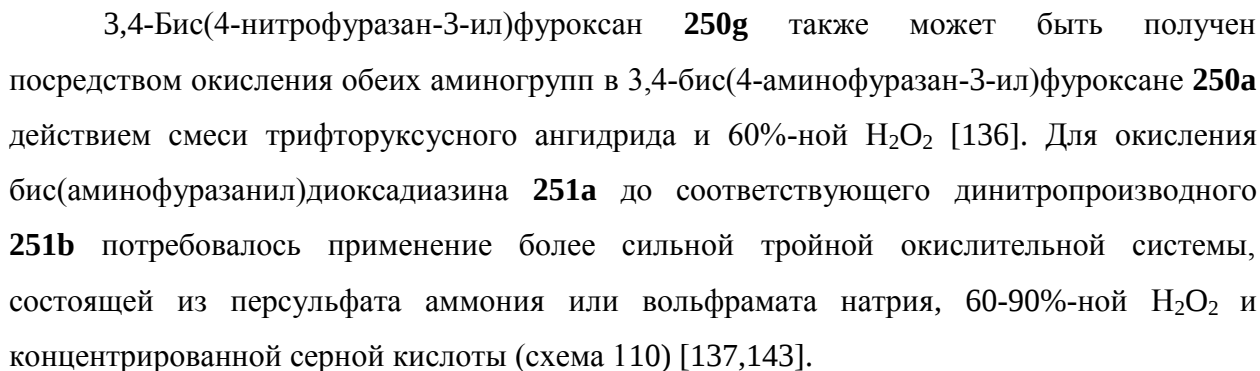
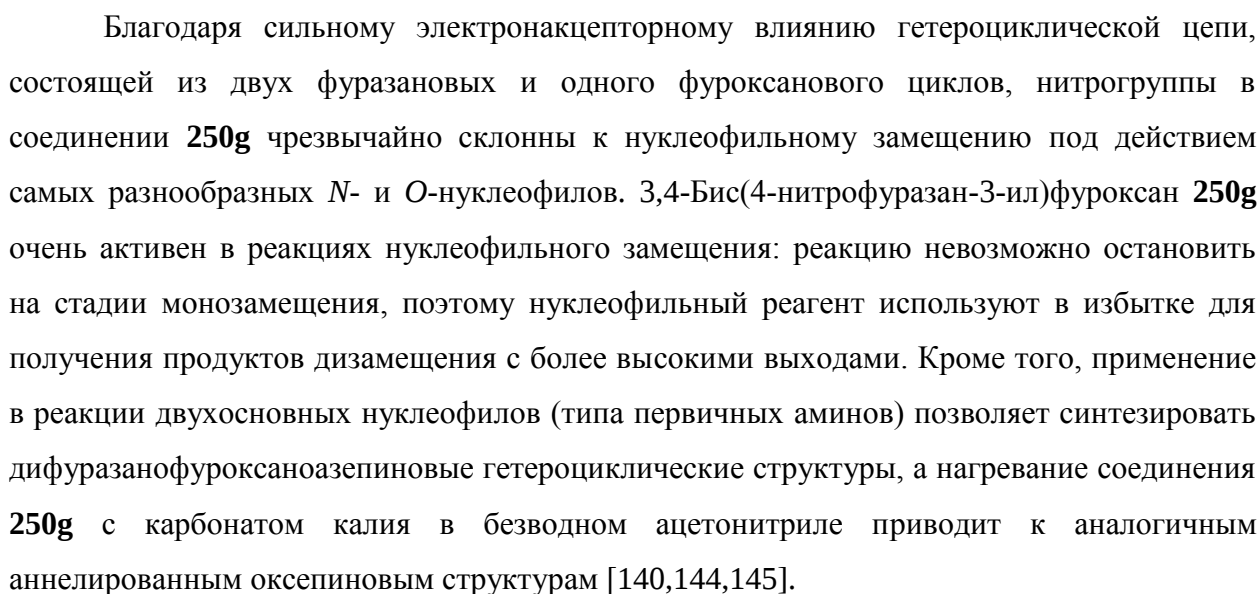


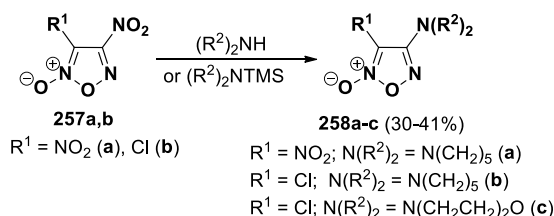
Схема 110



Другие нитрофуроксаны и нитрофуразаны также могут вступать в реакции нуклеофильного замещения благодаря электронакцепторному влиянию 1,2,5-

оксадиазольного цикла. Так, 4-нитрогруппа в динитрофуроксане **257a** эффективно замещается под действием пиперидина, в то время как 3-нитрогруппа сохраняется в конечной структуре **258a** [146]. Для осуществления аналогичного превращения в 4-нитро-3-хлорфуроксане **257b** потребовалось применение *N*-триметилсилилзамещенных производных пиперидина и морфолина, что привело к гетероциклическим ансамблям **258b** и **258c**, соответственно (схема 111) [147,148].

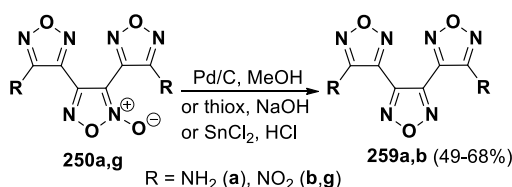
Схема 111



Аналогичным образом в реакцию нуклеофильного замещения под действием циклических вторичных аминов вступают различные нитрофуразаны, что позволяет получать гетероциклические ансамбли фуразанового ряда, связанные с насыщенными азотсодержащими гетероциклическими фрагментами [77,89].

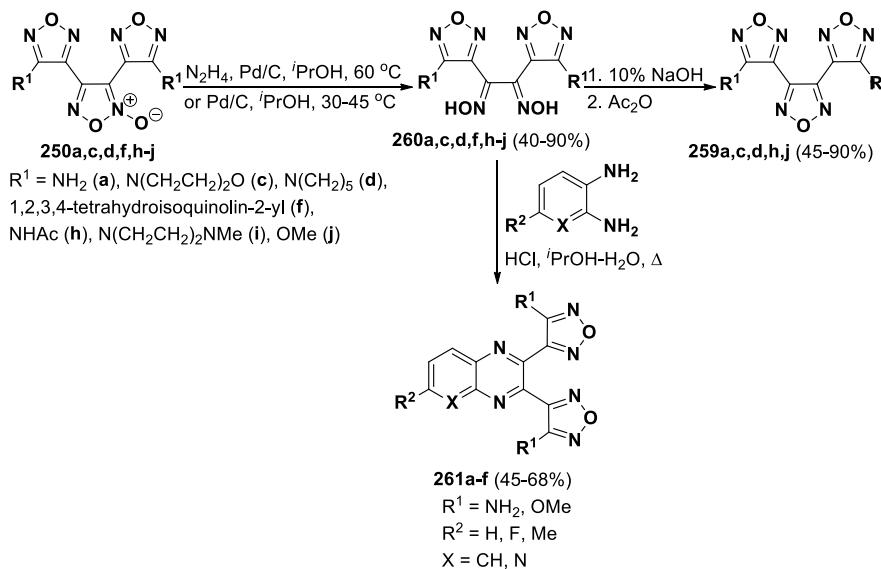
Фуроксанный цикл в бис(аминофуразанил)- и бис(нитрофуразанил)фуроксанах **250a,g** селективно восстанавливается до фуразанового под действием различных реагентов (палладий на угле, формамидинсульфиновая кислота (thiox) или двуххлористое олово в соляной кислоте) с образованием ансамблей **259a,b** (схема 112) [149,150].

Схема 112



Однако авторам работы [144] не удалось восстановить фуроксанный цикл до фуразанового в ансамблях **250a,c,d,f,h-j** под действием палладия на угле или в присутствии гидразина: во всех случаях вместо дифуразанилфуразанов ими были получены глиоксимы **260a,c,d,f,h-j**, дегидратация некоторых представителей которых приводит к 3,3':4',3''-тер(фуразанам) **259a,c,d,h,j**. В то же время, глиоксимы **260a,j** взаимодействуют с ароматическими и гетероциклическими *o*-диаминными с образованием бициклических структур **261a-f** (схема 113).

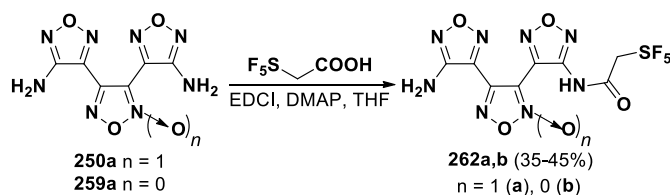
Схема 113



Под действием трихлоризоциануровой кислоты бис(аминофуразанил)фуразан **259a** и бис(аминофуразанил)фуроксан **250a** могут быть трансформированы в 16-членные макроциклические системы, в которых две гетероциклические последовательности, каждая из которых состоит из трех 1,2,5-оксадиазольных циклов, соединены азомостиками [151].

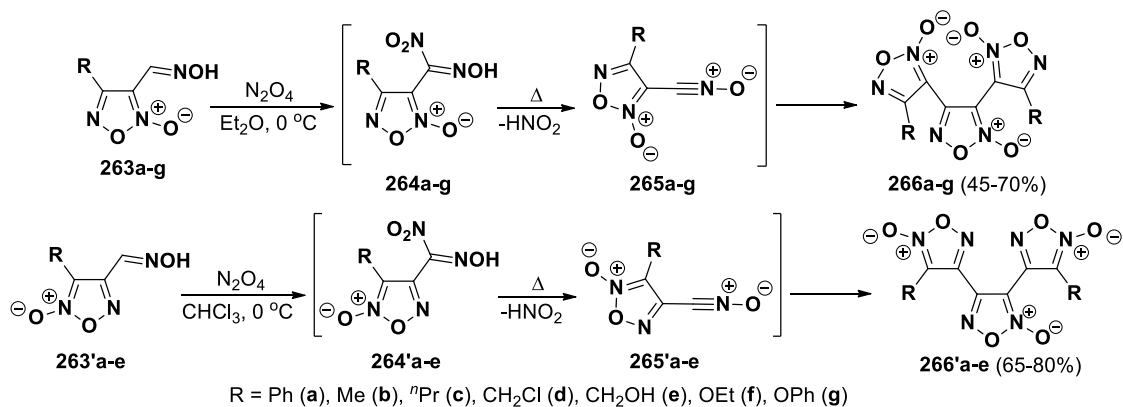
Одна из аминогрупп в гетероциклических структурах **250a** и **259a** может быть функционализирована пentaфторсульфанильной группой. В присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и каталитических количеств диметиламинопиридина соединения **250a** и **259a** взаимодействуют с пentaфторсульфанилуксусной кислотой с образованием амидов **262a, b** (схема 114) [109].

Схема 114



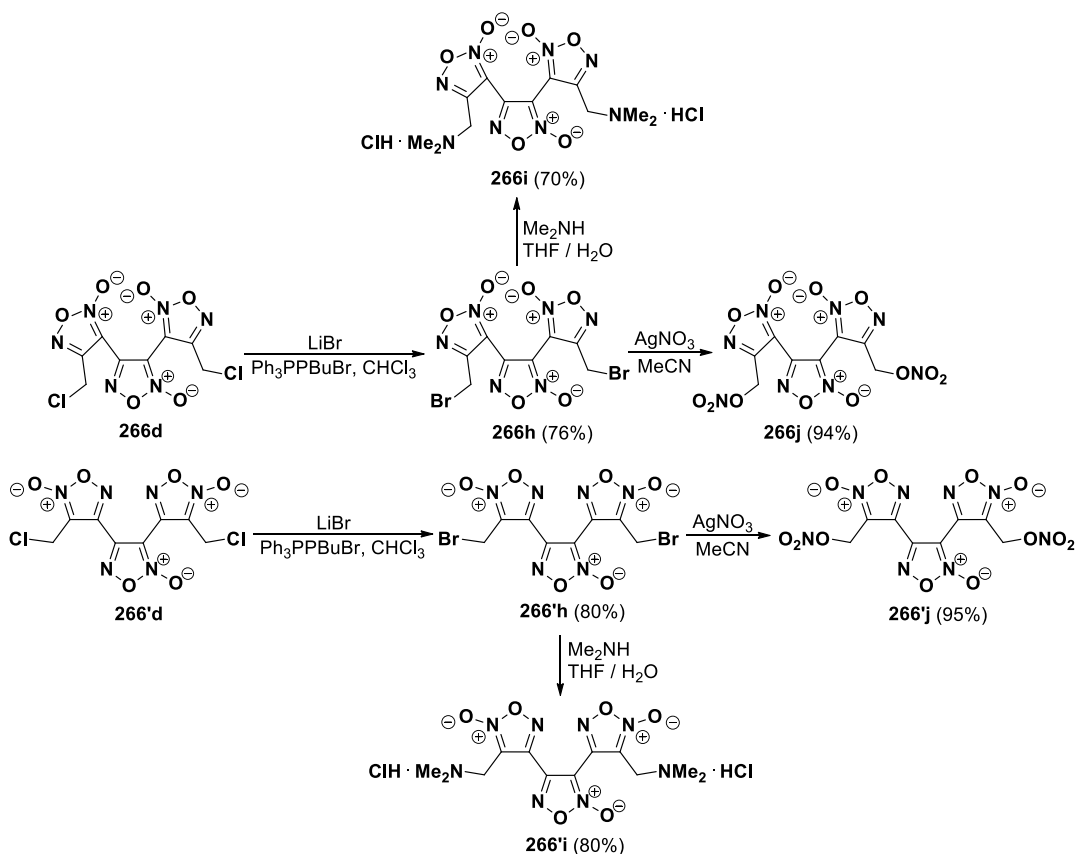
Исследования по синтезу гетероциклических ансамблей, состоящих из трех последовательно связанных фуроксановых циклов, практически единичны. Так, нитрование фуроксанилальдоксимов **263a-g** и **263'a-e** под действием N_2O_4 приводит к соответствующим нитроловым кислотам **264a-g** и **264'a-e**, которые при кипячении в эфире или хлороформе в *one-pot* варианте переходят в нитрилоксиды **265a-g** и **265'a-e**. Димеризация интермедиатов **265a-g** и **265'a-e** способствует образованию фуроксановых ансамблей **266a-g** и **266'a-e** (схема 115) [152].

Схема 115



Изомерные бис(хлорметилфуроксан)ил)фуроксаны **266d** и **266'd** вступают в реакцию нуклеофильного замещения по типу S_N2 под действием бромид-аниона. Полученные бромметильные производные **266h** и **266'h** в ходе аналогичных превращений могут быть эффективно трансформированы в третичные амины **266i**, **266'i** и нитроэфиры **266j**, **266'j** (схема 116) [152].

Схема 116



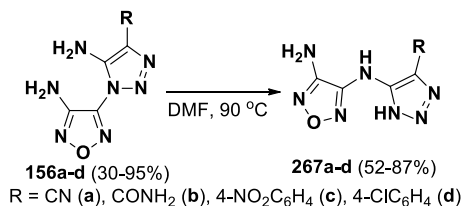
1.3. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством гетероатомных мостиков

1.3.1. Синтез фуразанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством NH-мостиков

Данные по синтезу гетероциклических ансамблей, в которых 1,2,5-оксадиазольные циклы связаны с другими гетероциклами посредством NH-мостиков, крайне немногочисленны. Кроме того, все полученные соединения содержат в качестве структурного элемента исключительно фуразановый цикл, в то время как в фуроксановом ряду такие аналогии отсутствуют.

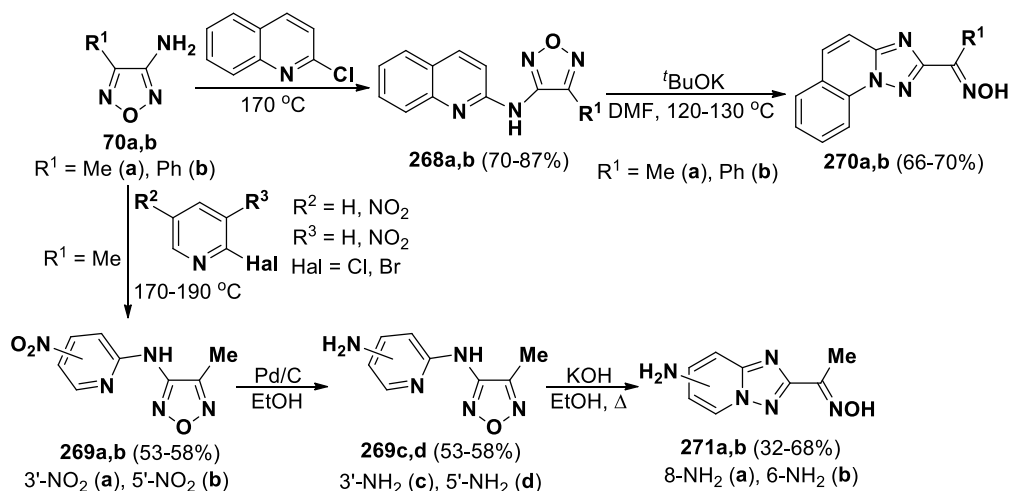
Один из подходов к синтезу такого рода систем основан на применении 3-амино-4-(5-амино-4-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуразанов **156a-d** в качестве исходных соединений. Гетероциклические структуры **156a-d** могут вступать в перегруппировку Димрота при нагревании в диполярных апротонных растворителях с образованием триазолилзамещенных диаминофуразанов **267a-d** (схема 117), однако при наличии тиаамидного фрагмента (триазол **156e**) перегруппировка не происходит [97].

Схема 117



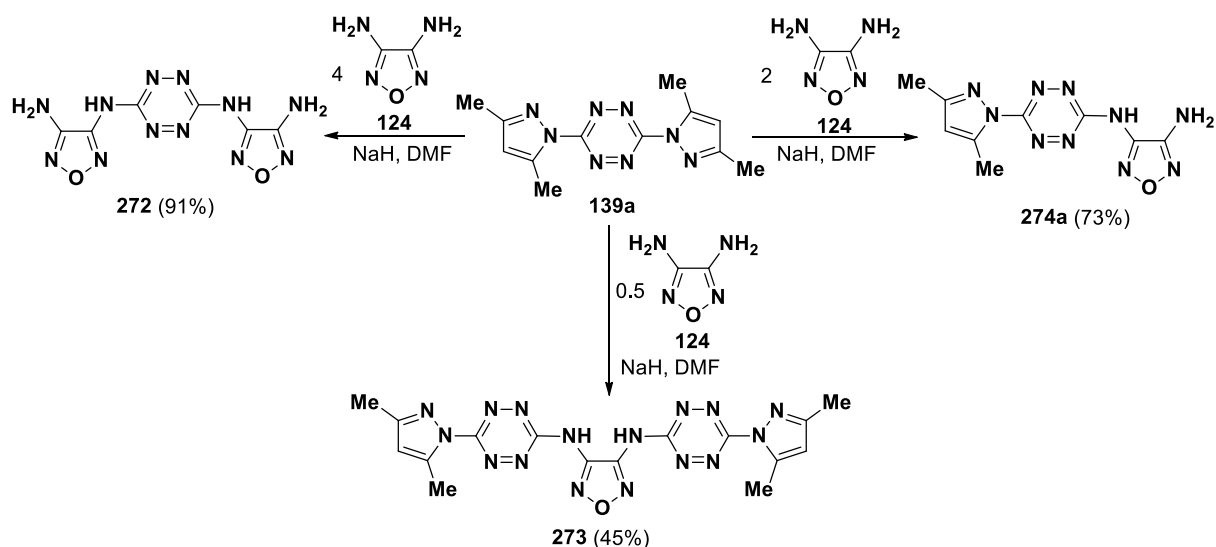
Основой другого метода синтеза фуразанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством NH-мостиков, является реакция нуклеофильного замещения атома галогена в 2-галогензамещенных гетероциклах под действием аминафуразанов **70a,b** при высоких температурах, что приводит к хинолиниламинафуразанам **268a,b** и пиридиламинафуразанам **269a,b**. При действии сильного основания гетероциклические структуры **268a,b** претерпевают перегруппировку, сопровождающуюся размыканием фуразанового и образованием 1,2,4-триазольного циклов в соединениях **270a,b**. Однако пиридиламинафуразаны **269a,b** не вступают в подобную реакцию ввиду пониженной за счет наличия нитрогруппы нуклеофильности пиридинового атома азота. Это препятствие можно обойти, если осуществить восстановление нитрогруппы. Полученные аминафуразаниламинопиридины **269c,d** вступают в перегруппировку в более мягких условиях с образованием триазолопиридинов **271a,b** (схема 118) [153].

Схема 118



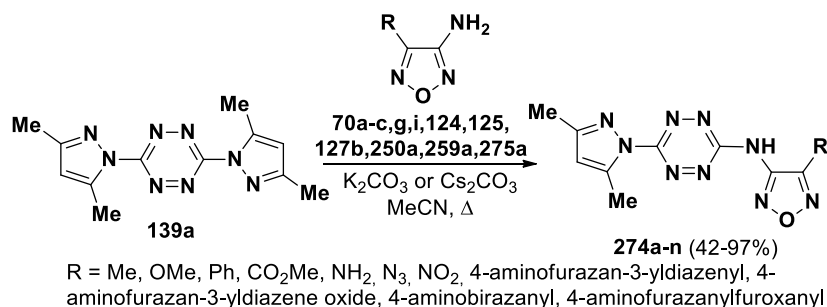
Взаимодействие диаминофуразана **124** с 3,6-бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразином **139a** приводит к нуклеофильному замещению одного или двух диметилпиразольных фрагментов, причем в реакции может участвовать одна или две аминогруппы в зависимости от соотношения исходных реагентов, что открывает путь к региоселективному синтезу полиазотных гетероциклических структур **272-274a** (схема 119) [154].

Схема 119



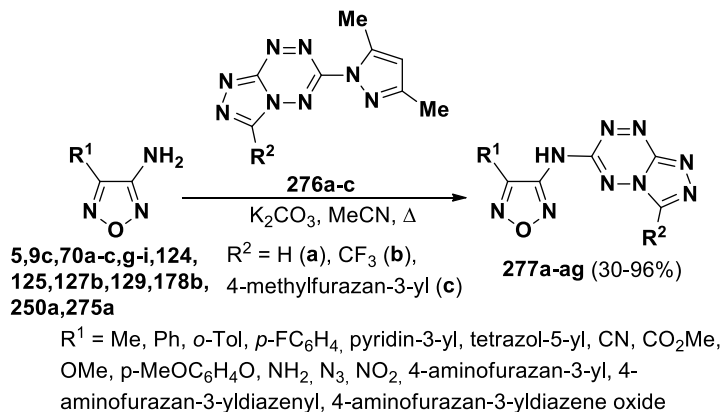
3,6-Бис(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин **139a** успешно вступает в реакцию с другими аминифуразанами **70a-c,g,i**, **117**, **118**, **120b**, **235a**, **247a**, **268a** в присутствии карбонатов щелочных металлов, при этом происходит селективное замещение только одного диметилпиразольного фрагмента с образованием гетероциклических структур **274a-n** (схема 120) [155].

Схема 120



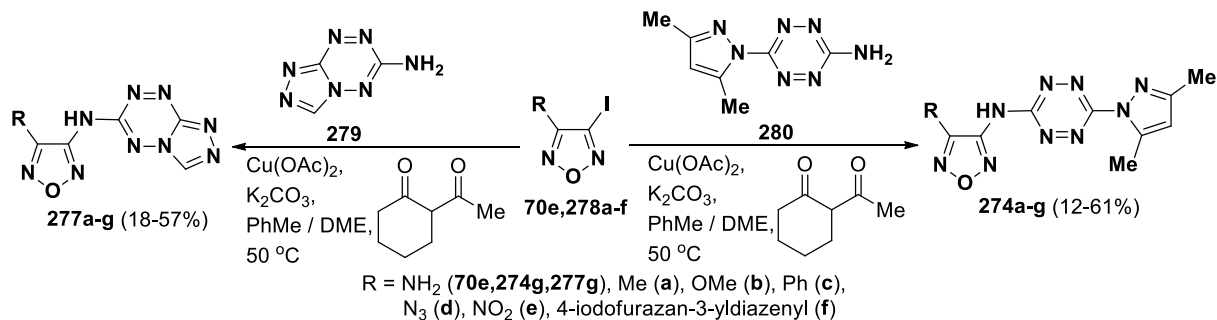
В дальнейшем было показано, что под действием различных аминифуразанов **5**, **9c**, **70a-c, g-i**, **124**, **125**, **127b**, **129**, **178b**, **250a**, **275a** в присутствии карбоната калия в качестве основания в реакцию нуклеофильного замещения также вступают 6-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*b*][1,2,4,5]тетразины **276a-c** (схема 121). Реакция носит общий характер, и благодаря этому подходу удалось синтезировать библиотеку высокоэнергетических соединений **277a-ag**, содержащих фуразановый и триазолотетразиновый гетероциклы, связанные посредством NH-мостика [156].

Схема 121



Альтернативным подходом к синтезу подобного рода соединений стало применение реакции кросс-сочетания иодфуразанов **278a-f** с аминотриазолотетразином **279** и аминотетразином **280**. Поскольку катализаторы на основе палладия оказались малопригодны в этой реакции, авторами работы была продемонстрирована высокая эффективность использования ацетата меди в сочетании с ацетилциклогексанолом в качестве хелатирующего агента, что привело к гетероциклическим структурам **274a-g** и **277a-g** (схема 122) [157].

Схема 122

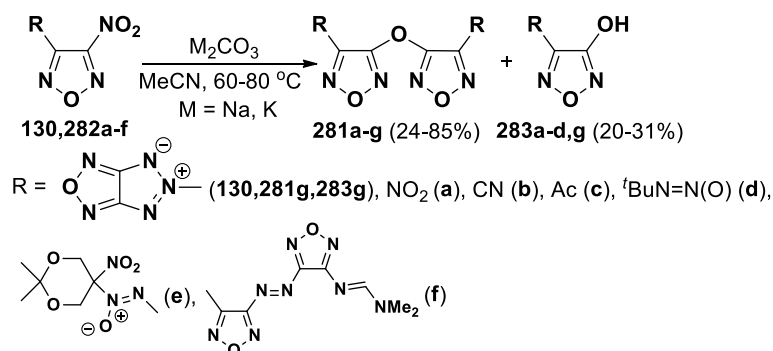


1.3.2. Синтез фуразанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством О-мостиков

Известные литературные данные по синтезу 1,2,5-оксадиазолов с гетероциклическими заместителями, связанных посредством кислородных мостиков, посвящены в большинстве своем симметричным и несимметричным дифуразаниловым эфирам. Среди производных фуроксанового ряда такие гетероциклические структуры полностью отсутствуют.

Основной метод получения дифуразаниловых эфиров **281a-g** основан на применении в качестве исходных соединений нитрофуразанов **130** и **282a-f**, при нагревании которых в безводном ацетонитриле в присутствии карбоната натрия или калия происходит образование конечных структур **281a-g** (схема 123) [158-162]. В качестве побочных продуктов в некоторых случаях могут быть выделены гидроксифуразаны **283a-d, g**, содержание которых увеличивается при наличии следовых количеств воды в реакционной массе. Кроме того, было показано [163], что проведение реакции с применением кристаллогидратов неорганических солей позволяет полностью региоселективно получать соответствующие гидроксифуразаны.

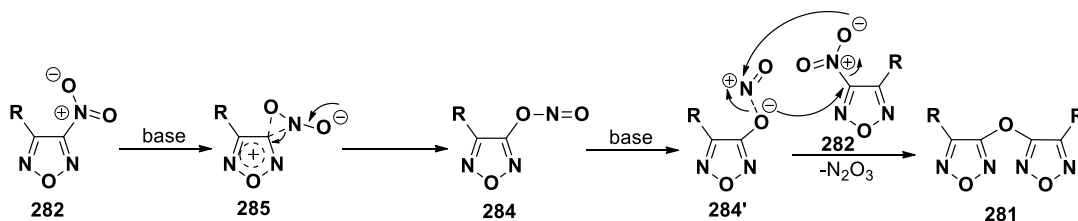
Схема 123



Трансформация нитрофуразанов в дифуразаниловые эфиры под действием слабого основания сама по себе не является тривиальной. Предполагаемый механизм этой реакции изображен на схеме 124. Авторы работы [158] предполагают, что в основной среде протекает нитро-нитритная перегруппировка нитрофуразана **282** в нитрозоэфир **284**,

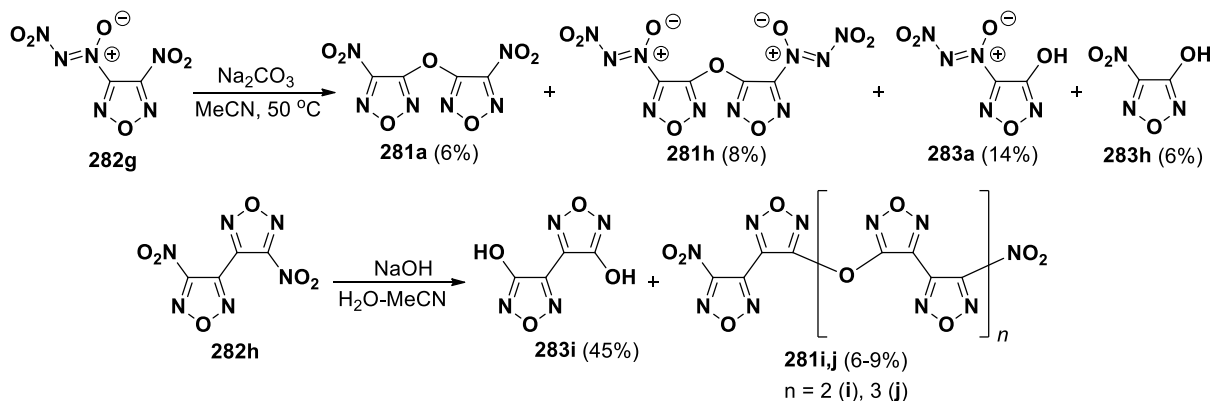
которая осуществляется через оксазириновый спироциклический интермедиат **285**. Далее под действием основания происходит ионизация нитрозоэфира **284** в биполярную структуру **284'**, которая взаимодействует со второй молекулой нитрофуразана **282** с образованием целевого дифуразанилового эфира **281** и одновременным отщеплением молекулы N_2O_3 .

Схема 124



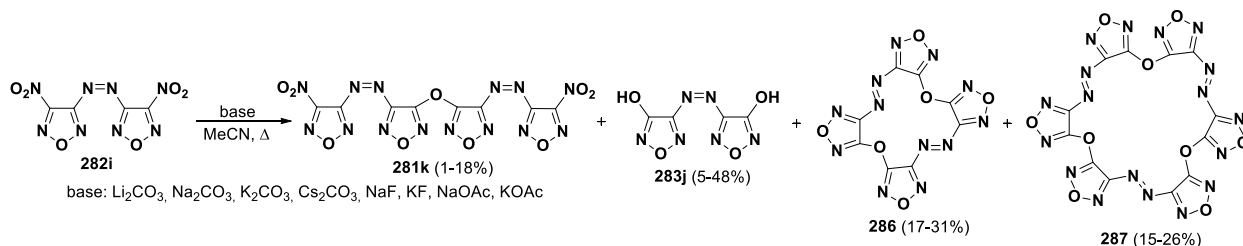
Введение в реакцию с карбонатом натрия нитрофуразана **282g**, содержащего *N*-нитроазоксигруппу, приводит к образованию смеси из четырех продуктов – двух дифуразаниловых эфиров **281a,h** и двух гидроксифуразанов **283a,h** [159]. Интересно отметить, что обработка динитробифуразана водной щелочью приводит не только к дигидроксипроизводному, но и к смеси двух дифуразаниловых эфиров **281i,j** (схема 125) [160]. Аналогичные закономерности прослеживаются при введении в реакцию динитроазоксифуразана [164] или 3-(4-хлорфуразанил-3-*N*(*O*)*N*-азокси)-4-нитрофуразана [165].

Схема 125



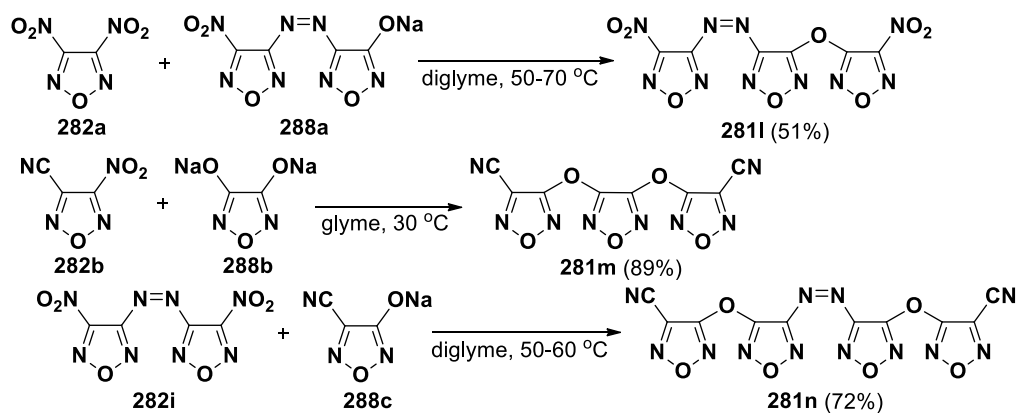
Своеобразно протекает трансформация динитроазофуразана **282i** в основной среде. Независимо от типа выбранного основания результатом реакции оказывалась смесь, состоящая из четырех продуктов – дифуразанилового эфира **281k**, дигидроксипроизводного **283j** и двух макроциклических структур **286** и **287**, образующихся посредством попарного связывания двух или трех молекул субстрата кислородными мостиками (схема 126) [166].

Схема 126



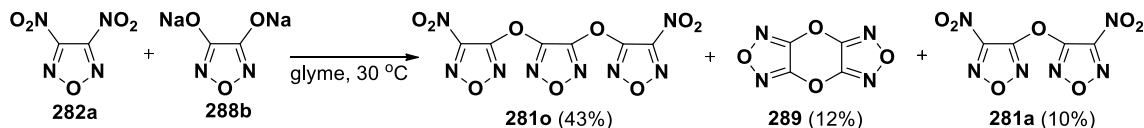
В некоторых случаях для региоселективного получения дифуразаниловых эфиров применяют подход, основанный на взаимодействии нитрофуразанов **282a,b,i** с солями гидроксифуразанов **288a-c**. Такая модификация метода позволила получить с хорошими выходами гетероциклические структуры **281l-n** (схема 127) [167,168].

Схема 127



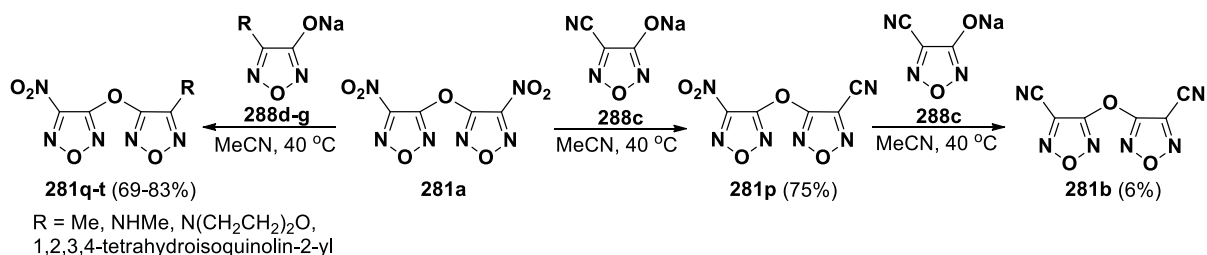
Взаимодействие динитрофуразана **282a** с динатриевой солью дигидроксифуразана **288b** приводит к смеси линейного и циклического продуктов замещения нитрогрупп **281o** и **289**. Также в реакции с небольшим выходом был выделен динитрофуразаниловый эфир **281a**, который образуется за счет того, что соединение **288b** играет роль основания (схема 128) [167].

Схема 128



Интересная особенность была обнаружена при попытке замещения нитрогрупп в динитрофуразаниловом эфире **281a** под действием натриевой соли циангидроксифуразана **288c**. В условиях реакции происходит Perezтерификация исходного фуразанилового эфира **281a** с образованием несимметрично замещенного производного **281p**, в котором оставшаяся нитрофуразанилоксигруппа может быть далее замещена при действии второй молекулы соли **288c** с образованием дицианпроизводного **281b** (схема 129). Аналогичным образом могут быть получены смешанные дифуразаниловые эфиры **281q-t** [169].

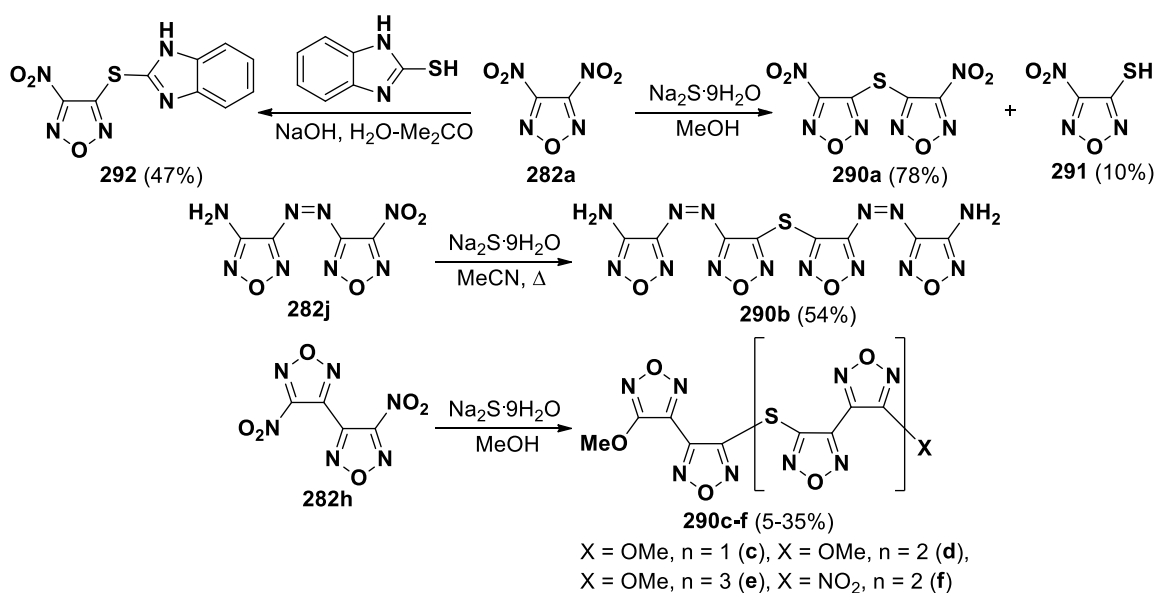
Схема 129



1.3.3. Синтез фуразанов и фуроксанов, связанных с гетероциклическими заместителями посредством S-мостиков

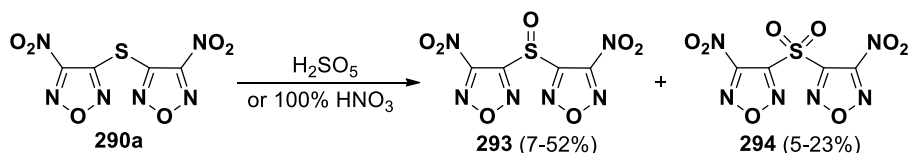
Взаимодействие динитрофуразана **282a** с сульфидом натрия позволяет получать дифуразаниловый тиоэфир **290a**, наряду с побочным продуктом монозамещения – фуразанилтиолом **291** [170]. Аналогичным образом в реакцию вступает аминонитроазофуразан **282j** с образованием тиоэфира **290b** [161]. В то же время, взаимодействие динитробифуразана **282h** с сульфидом натрия приводит к смеси четырех продуктов **290c-f**, каждый из которых содержит мостиковый атом серы (схема 130) [170]. Одна из нитрогрупп может замещаться также под действием бензимидазол-2-тиола в щелочной среде с образованием гетероциклической структуры **292** [170].

Схема 130



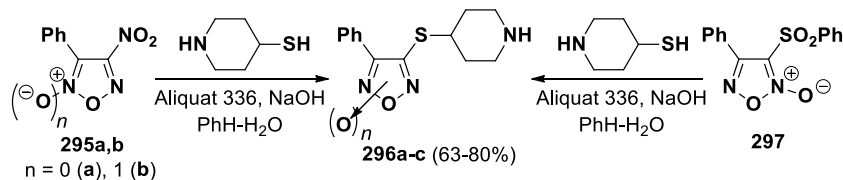
Динитрофуразаниловый тиоэфир **290a** окисляется под действием кислоты Каро с образованием смеси сульфоксида **293** и сульфона **294**. Применение дымящей азотной кислоты также приводит к смеси продуктов, но с существенно меньшим выходом (схема 131) [171].

Схема 131



В реакцию нуклеофильного замещения с 4-меркаптотиперидином может вступать не только нитрофуразан **295a**, но и нитрофуроксан **295b**, что приводит к гетероциклическим ансамблям 1,2,5-оксадиазольного и пиперидинового циклов, связанных S-мостиком **296a,b**. Аналогичной трансформации подвергается фенилсульфонилзамещенный футоксан **297** с образованием соединения **296c** (схема 132) [172].

Схема 132



Таким образом, известно довольно большое число методов, позволяющих синтезировать фуразаны с различными гетероциклическими заместителями как в ходе реакции замыкания фуразанового цикла, так и посредством химических трансформаций функциональных групп в производных фуразанов. Достаточно разработанным общим методом получения фуроксанов с двумя гетероциклическими заместителями является циклодимеризация гетероциклических карбонитрилоксидов. Однако примеры получения фуроксанов с гетероциклическими заместителями в ходе химических трансформаций функциональных групп в фуроксановых соединениях очень малочисленны и разрозненны, что диктует необходимость разрабатывать для их синтеза новые подходы.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

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

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

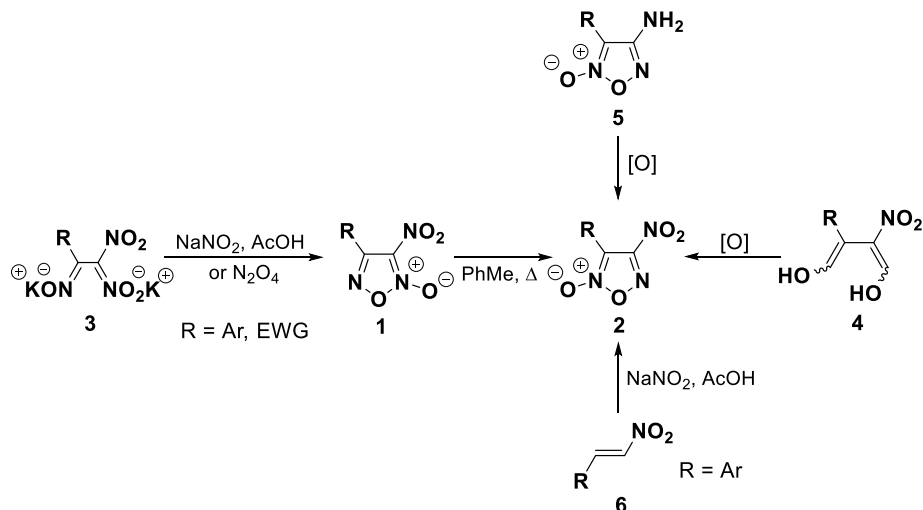
Для реализации первого подхода была исследована возможность нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах под действием гетероатомных нуклеофилов (гетероциклических тиолов и фенолов и азид-иона), а также цикloreверсия 3,4-динитрофуроксана до нитроформонитрилоксида в присутствии различных диполярфилов, 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 – наши исследования были начаты с разработки простого и общего метода синтеза 4-нитрофуроксанов как с ароматическими, так и алифатическими заместителями. До наших исследований алкилнитрофуроксаны были практически недоступны.

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

Большинство из подходов к синтезу 3- и 4-нитрофуроксанов **1** и **2** были разработаны в последние годы. В частности, в нашей лаборатории был предложен метод синтеза 3-нитрофуроксанов **1**, основанный на нитрозировании дикалиевых солей 2-замещенных 2-гидроксимино-1,1-динитроэтанов **3** [173-175]. При кипячении в толуоле 3-нитроизомеры **1** количественно изомеризуются в термодинамически более предпочтительные 4-нитроизомеры **2**. 4-Нитрофуроксаны **2** также могут быть получены посредством окислительной циклизации *амфи*-форм соответствующих нитроглиоксимов **4** [123,146], окислением аминогруппы в 4-аминофуроксанах **5** [176-178] или нитрозированием β-нитростиролов **6** [179,180] (схема 1).

¹ В этой главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков

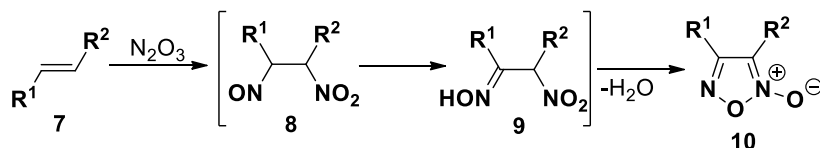
Схема 1



Однако все эти методы обладают серьезными недостатками. Синтез 4-нитрофуроксанов **2** посредством окисления нитроглиоксимов **4** или 4-аминофуроксанов **5** имеет ограниченную область применения из-за узкого набора исходных субстратов. К тому же для окисления аминогруппы в аминифуроксанах **5** требуются сравнительно сильные окислительные смеси. Нитрозирование β -нитростиролов **6** протекает с низкими выходами 4-нитрофуроксанов **2**. Нитрозирование дикалиевых солей 2-замещенных 2-гидроксимино-1,1-динитроэтанов **3** протекает успешно исключительно с ароматическими или электроакцепторными заместителями. Кроме того, сами дикалиевые соли **3** и их предшественники – натриевая или калиевая соли динитрометана – являются взрывчатыми соединениями. В то же время, среди алкилнитрофуроксанов известны лишь отдельные представители, в связи с чем поиск нового, общего, простого и безопасного подхода к синтезу нитрофуроксанов остается актуальным.

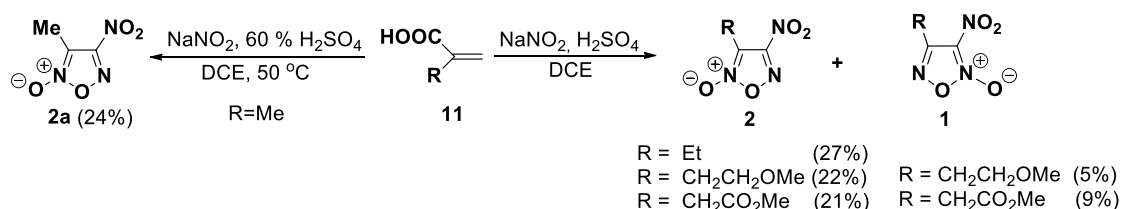
С целью поиска такого подхода мы обратили наше внимание на один из общих методов построения фуроксанового цикла, основанный на взаимодействии непредельных соединений (в первую очередь, олефинов) с нитрозирующими реагентами. Роль такого реагента, как правило, выполняет оксид азота N_2O_3 , легко генерируемый из нитрита натрия в кислой среде. В ходе реакции молекула N_2O_3 присоединяется по двойной связи исходных олефинов **7** с образованием псевдонитрозитов **8**, в которых нитрозогруппа изомеризуется в оксимную (схема 2). Полученные α -нитрооксимы **9** далее дегидратируются с образованием целевых фуроксанов **10**.

Схема 2



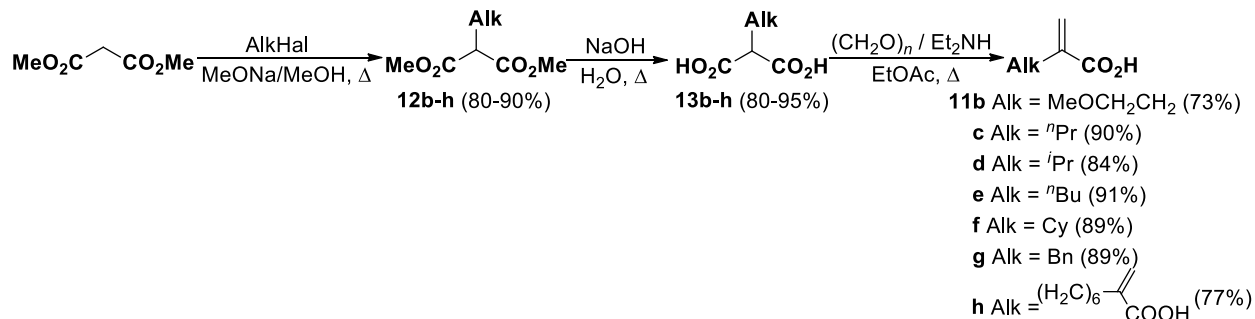
Своеобразным исключением из этого метода является взаимодействие метакриловой кислоты **11a** с нитритом натрия в двухфазной системе 1,2-дихлорэтан – 60% серная кислота, что приводит к 3-метил-4-нитрофуроксану **2a** с выходом 24% [181]. Позднее в нашей лаборатории в эту реакцию вводились некоторые другие 2-алкилакриловые кислоты, однако нитрофуроксаны были получены с низкими выходами и в виде смеси изомеров в двух случаях из трех (схема 3) [180].

Схема 3



Поскольку 2-алкил- и 2-арилзамещенные акриловые кислоты являются широко доступными соединениями, мы решили исследовать их поведение под действием различных нитрозирующих систем. Исходные 2-алкилакриловые кислоты **11b-g** были синтезированы по известным методикам на основе трехстадийной последовательности из малонового эфира (схема 4). На первой стадии диметилмалоновый эфир алкилировался алкилгалогенидами в присутствии метилата натрия с образованием производных 1,3-диэфиров **12b-g** [182]. Затем обе сложноэфирные группы подвергались щелочному гидролизу, полученные алкилмалоновые кислоты **13b-g** вводились в реакцию Манниха с параформом и диэтиламином, а образующиеся основания Манниха в условиях реакции трансформировались в 2-алкилакриловые кислоты **11b-g** с высокими выходами [183]. Неописанная ранее 2,9-диметилендекандиовая кислота **11h** была получена аналогичным образом из малонового эфира и 1,6-дибромгексана.

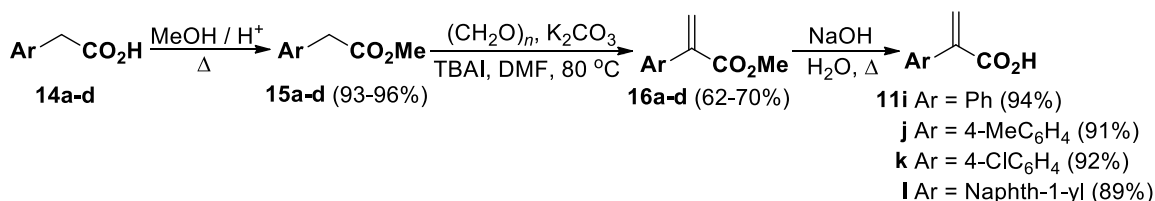
Схема 4



2-Арилакриловые кислоты **11i-l** были синтезированы в ходе другого трехступенчатого процесса, представленного на схеме 5. Исходными веществами в этом случае служат арилуксусные кислоты **14a-d**, которые на первой стадии этерифицировались до соответствующих метиловых эфиров **15a-d** [184]. Далее сложные

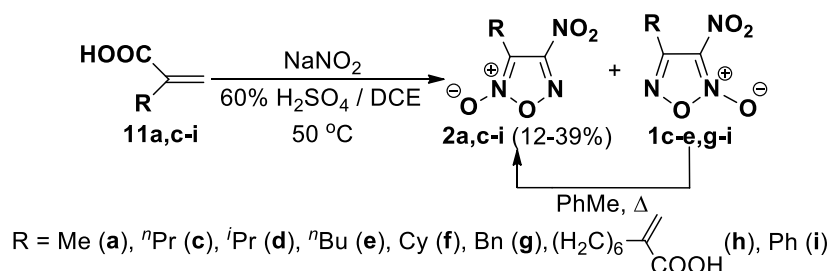
эфиры **15a-d** вводились в реакцию типа альдольно-кетоновой конденсации с параформом с образованием 2-арилакрилатов **16a-d** [185], гидролиз которых приводил к 2-арилакриловым кислотам **11i-l** [186] (схема 5).

Схема 5



Мы обнаружили, что метод синтеза нитрофуроксанов посредством взаимодействия 2-алкилакриловых кислот с нитритом натрия в двухфазной системе 1,2-дихлорэтан (DCE) – 60% серная кислота при небольшом нагревании носит общий характер: нитрофуроксаны были получены во всех случаях независимо от природы заместителя в исходной кислоте. Однако в большинстве случаев (за исключением метильного и циклогексильного производных) целевые продукты были получены в виде смеси изомерных 3- и 4-нитрофуроксанов **1** и **2** (схема 6). Реакция диакриловой кислоты **11h** протекала сразу по обоим акриловым фрагментам и также привела к смеси бис(3-нитрофуроксана) **1h** и бис(4-нитрофуроксана) **2h**. В найденных условиях в реакцию удалось ввести и фенилакриловую кислоту, но соответствующий фенилнитрофуроксан также был получен в виде смеси 3- и 4-нитроизомеров. Производные 3-нитрофуроксанов **1c-e,g-i** не выделялись и посредством кипячения полученных смесей изомеров в толуоле в течение 3 часов количественно изомеризовались в термодинамически более стабильные 4-нитрофуроксаны **2c-e,g-i**.

Схема 6



Положения заместителей в производных нитрофуроксанов могут быть однозначно установлены на основе совокупности данных ^1H , ^{13}C и ^{14}N ЯМР спектроскопии. Химические сдвиги сигналов протонов фрагментов алкильных групп, связанных непосредственно с фуроксановым циклом, в 3-алкил-4-нитрофуроксанах **2** находятся в более сильном поле по сравнению с аналогичными сигналами протонов алкильных групп в 4-алкил-3-нитрофуроксанах **1** ($\Delta\delta = \sim 0.2$ м.д.). Идентичные закономерности прослеживаются при рассмотрении ^{13}C ЯМР спектров: химические сдвиги сигналов

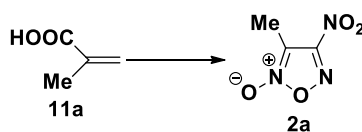
атомов углерода фрагментов алкильных групп, связанных непосредственно с фуроксановым циклом, в 3-алкил-4-нитрофуроксанах **2** также находятся в более сильном поле по сравнению с 4-алкил-3-нитрофуроксанами **1** ($\Delta\delta = \sim 1-4$ м.д.). Соотношение изомеров алкилнитрофуроксанов **1** и **2** было установлено на основании этих данных. Кроме того, сигналы C(3) атомов углерода фуроксанового цикла в 3-алкил- и 3-арил-4-нитрофуроксанах **2** локализованы в области 110 м.д., в то время как химические сдвиги сигналов C(3) атомов углерода фуроксанового цикла в 4-алкил- и 4-арил-3-нитрофуроксанах **1** находятся в интервале 123-127 м.д. По данным ^{14}N ЯМР спектров разница химических сдвигов сигналов нитрогрупп в изомерных нитрофуроксанах составляет от 3 до 6 м.д. (табл. 1). Сигналы протонов фенильной группы в изомерных фенилнитрофуроксанах также различаются в ^1H ЯМР спектрах.

Таблица 1. Данные ^{14}N ЯМР спектров, соотношение региоизомеров **1** и **2** и выходы 4-нитрофуроксанов **2**.

R	Химический сдвиг нитрогруппы в ^{14}N ЯМР спектрах, м.д.		Соотношение 2/1	Выход 2 после изомеризации, %
	1	2		
Me	-	-34.89	99:1	36
^nPr	-38.25	-34.73	9:1	39
^iPr	-38.16	-34.19	10:1	34
^nBu	-38.25	-34.76	12:1	39
Cy	-	-34.11	99:1	38
Bn	-38.95	-35.42	11:1	12
$(\text{H}_2\text{C})_6\text{COOH}$	-38.25	-32.60	5:1	28
Ph	-39.88	-35.32	11:1	24

С целью увеличения выходов целевых 4-нитрофуроксанов **2** и обеспечения региоселективности процесса нами был проведен поиск условий реакции на примере метакриловой кислоты **11a**, варьируя тип нитрозирующего агента, его количество, характер реакционной среды, температуру и время реакции (табл. 2). Наиболее подходящими условиями региоселективного проведения реакции оказалось использование 9-кратного мольного избытка нитрита натрия в уксусной кислоте при комнатной температуре.

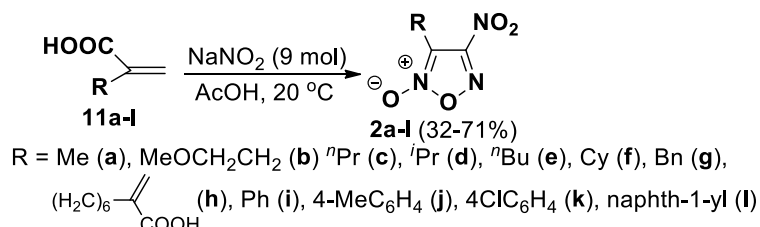
Таблица 2. Скрининг условий реакции получения 3-метил-4-нитрофуроксана **2a**.



Нитрозирующий агент (моль)	Реакционная среда	Температура, °C	Время, ч	Выход 2a , %
NaNO ₂ (3.5)	60% H ₂ SO ₄ -DCE	50	0.5	36
NaNO ₂ (3)	[emim]HSO ₄	20	120	-
NaNO ₂ (3)	[emim]HSO ₄	100	120	-
N ₂ O ₄ (5)	Et ₂ O	0	3	10
NaNO₂ (9)	AcOH	20	72	51
NaNO ₂ (9)	CF ₃ COOH	20	72	8

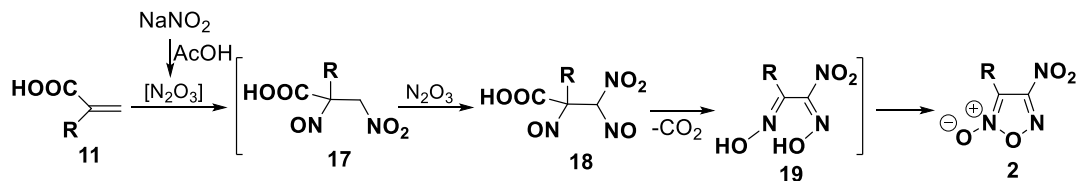
Поэтому на следующем этапе мы ввели в исследуемую *one-pot* трансформацию с нитритом натрия другие 2-замещенные акриловые кислоты **11b-l**. Во всех случаях реакция протекала полностью региоселективно с образованием исключительно 4-нитрофуроксанов **2b-l** с выходами от умеренных до хороших. Реакция двухосновной кислоты **11h** также протекала сразу по обоим акриловым фрагментам с образованием 1,6-бис(4-нитрофуроксан-3-ил)гексана **2h**. Также полностью региоселективно в найденных условиях протекала трансформация 2-арилакриловых кислот в 3-арил-4-нитрофуроксаны **2i-l**. Важными достоинствами разработанного метода являются простота выделения конечных продуктов (разбавление реакционной массы водой и простое фильтрование либо экстрагирование метиленхлоридом) и отсутствие примесей.

Схема 7



Для объяснения региоселективного образования 4-нитрофуроксанов **2** из акриловых кислот **11** нами был предложен следующий механизм (схема 8). На первой стадии происходит присоединение высвобождающейся при взаимодействии нитрита натрия с уксусной кислотой молекулы N₂O₃ по двойной связи исходной акриловой кислоты **11**. Образующийся псевдонитрозит **17** подвергается дальнейшему нитрозированию по активной метиленовой группе, давая динитрозонитропроизводное **18**, в котором обе нитрозогруппы далее изомеризуются в оксимные с одновременным декарбоксилированием. Полученный *амфи*-нитроглиоксим **19** окисляется *in situ* в конечный 4-нитрофуроксан **2** 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.

Схема 8



Строение всех полученных соединений **2a-l** было доказано совокупностью методов ^1H , ^{13}C и ^{14}N ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. Строение соединения **2h** также подтверждено данными порошковой рентгеновской дифракции (рис 1). Дифрактограмма соединения **2h** была проиндексирована с помощью программы TOPAS [187] в ромбической сингонии, пространственная группа Pbca ($Z'=0.5$) с параметрами элементарной ячейки (после уточнения по методу Ритвельда) $a = 13.86225(22) \text{ \AA}$, $b = 10.20307(14) \text{ \AA}$, $c = 10.33897(14) \text{ \AA}$, $V = 1462.32(4) \text{ \AA}^3$.

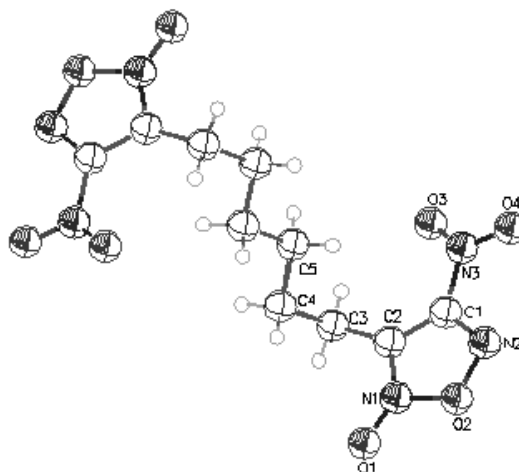


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **2h** в кристалле. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($\rho = 50\%$). Обозначены только симметрично независимые атомы.

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 фуроксанов с гетероциклическими заместителями, но и в качестве потенциальных пластификаторов для СТРТ.

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

Дизайн новых гибридных структур на основе объединения в одной молекуле

различных соединений с известной фармакологической активностью является в последние годы одним из эффективных путей поиска новых потенциальных лекарственных средств с улучшенным фармакологическим профилем [188]. Как было отмечено во введении, в последние 15-20 лет фуроксаны являются объектами пристального внимания благодаря широкому спектру их биологической активности, связанной со способностью генерировать оксид азота (NO). Эти исследования особенно широко проводятся в Туринском университете (Италия) под руководством профессора А. Гаско (A. Gasco). Недавно в этой лаборатории была синтезирована серия гибридных структур, представляющих собой комбинацию фуроксанов с различными фармакологически активными молекулами [189,190]. Исследование их фармакологической активности подтвердило перспективность такого подхода. Разработка удобного метода синтеза 4-нитрофуроксанов позволила нам начать исследование реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах под действием фармакофорных гетероциклических тиолов и гидроксигетероциклов с целью построения гетероциклических ансамблей фуроксанового ряда, в которых гетероциклы могут быть связаны друг с другом посредством гетероатомных S- и O-мостиков.

Исследование было начато с реакций с гетарилтиолами **20**. Гетероциклические тиолы **20a-m** описаны в литературе [191-193], а тиол **20n** – коммерчески доступен. Все исследованные тиолы **20a-n** обладают тем или иным видом фармакологической активности. Так, производные индолотриазинтиолов **20a-k** зарекомендовали себя как новый класс соединений, проявляющих ярко выраженную антипаразитарную [191] и антигипоксическую [194] активности. Диаминопиримидинтиол **20l** в сочетании с наночастицами золота обладает широким спектром антибактериальных свойств [195], диметилпиримидинтиол **20m** может служить эффективным ингибитором некоторых металлсодержащих энзимов [196], а 5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-тиол **20n** является мощным ингибитором карбоангидразы IX, что может быть полезным в терапии рака [197].

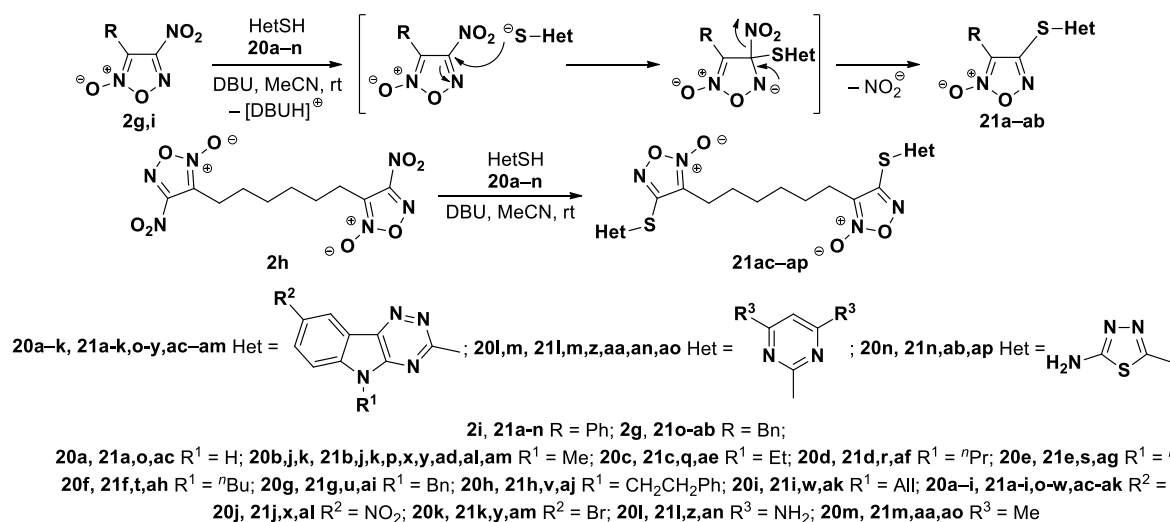
В процессе исследования предполагалось оценить способность 4-нитрофуроксанов к нуклеофильному замещению нитрогруппы на HetS- и HetO-фрагменты в зависимости от структуры заместителей у C(3) атома фуроксанового цикла и характера гетероциклического фрагмента в исходных нуклеофилах.

С целью поиска оптимальных условий осуществления реакции нуклеофильного замещения в качестве модельных соединений были выбраны 4-нитро-3-фенилфуроксан **2i** и триазинтиол **20a**, на примере взаимодействия которых были исследованы различные основания и реакционные среды: KOH/ДМФА, K₂CO₃/ДМФА, K₂CO₃/ацетон, Et₃N/MeCN, DBU/MeCN, DBU/[bmim]BF₄, [bmim]OH/ДМФА и [bmim]OH/[bmim]BF₄ ([bmim] – 1-

бутил-3-метилимидазолий). Первый представитель гетарилсульфанилфуроксанов **21a** был получен только в системе DBU/MeCN при комнатной температуре с выходом 65%. Поэтому далее найденные условия были распространены на гетарилтиолы **20b-n**, а из других 4-нитрофуроксанов были выбраны 4-нитро-3-бензилфуроксан **2g** и 1,6-бис(4-нитрофуроксан-3-ил)гексан **2h**. Во всех случаях нами были получены целевые гетарилсульфанилфуроксаны **21a-ap** (схема 9), независимо от природы заместителя при C(3) атоме углерода фуроксанового цикла и гетероциклического заместителя в исходных гетарилтиолах. Среди нитрофуроксанов наиболее активным в реакции нуклеофильного замещения оказался 4-нитро-3-фенилфуроксан **2i**, в то время как взаимодействие нитрофуроксанов **2g** и **2h** с гетарилтиолами **20a-n** протекало сравнительно медленное и с более низкими выходами соответствующих продуктов.

Нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитрофуроксанах на фрагменты HetS формально можно отнести к реакциям нуклеофильного ароматического замещения по механизму S_NAr . Однако образование комплекса типа Мейзенгеймера в фуроксановом цикле маловероятно, поскольку обе двойные связи в цикле строго фиксированы, а связь O(1)–N(2) близка к одинарной [198]. Можно предположить, что после атаки тиолят-иона по атому C-4 нитрофуроксана возникающий отрицательный заряд локализуется на атоме азота цикла N-5, а затем происходит отщепление аниона NO_2^- и образование конечного гетарилсульфанилфуроксана **21** (схема 9).

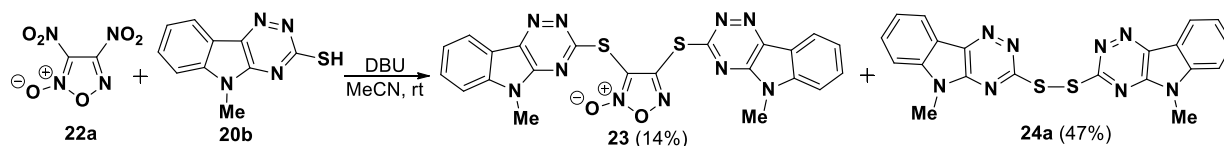
Схема 9



Поведение 4-нитрофуроксанов с электроакцепторными заместителями у C(3) атома углерода цикла отличалось от поведения фуроксанов **2g-i**. Так, взаимодействие 3,4-динитрофуроксана **22a** с гетарилтиолом **20b** привело к искомому бис(гетарилсульфанил)фуроксану **23** с низким выходом. Основным же продуктом этой

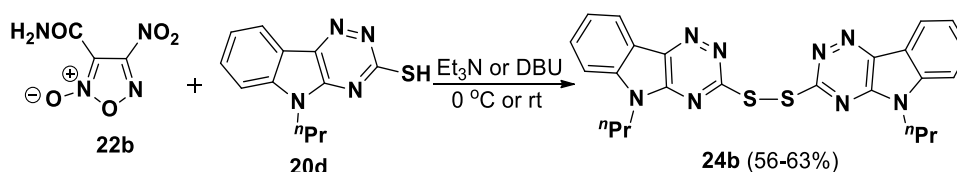
реакции оказался дисульфид **24a**, т.е. динитрофуроксан **22a** выступил в этой реакции в качестве окислителя (схема 10).

Схема 10



Похожая ситуация наблюдалась и в случае амида 4-нитрофуроксан-3-карбоновой кислоты **22b**. Взаимодействие соединения **22b** с индолотриазинтиолом **20d** вместо ожидаемого продукта замещения нитрогруппы привело исключительно к дисульфиду **24b** (схема 11). Варьирование типа используемого основания (Et_3N вместо DBU), а также температуры проведения процесса (0–20 °C) не способствовало изменению направления реакции, а выход соединения **24b** изменялся незначительно, что свидетельствует об окислительной природе нитрофуроксана **22b**. Очевидно, присутствие электроноакцепторных заместителей (NO_2 , CONH_2) у C(3) атома углерода фуроксанового цикла увеличивает окислительную способность 4-нитрофуроксанов. Однако склонность к образованию дисульфида была обнаружена только в реакциях нитрофуроксанов **22a,b** с индолотриазинтиолами. Попытки введения в реакцию с нитрофуроксаном **22b** пиримидинтиолов **20l,m** и аминотиадиазолтиола **20n** не увенчались успехом – во всех случаях нами не были получены ни продукты замещения нитрогруппы, ни соответствующие дисульфиды, а тиолы **20l-n** были возвращены из реакционной смеси в неизменном виде.

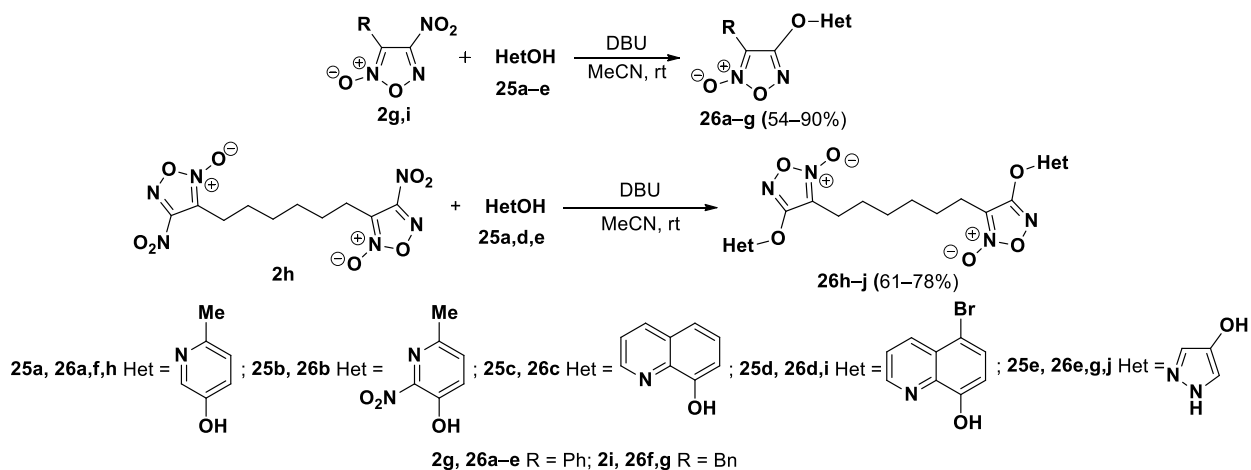
Схема 11



Для исследования нуклеофильного замещения нитрогруппы в нитрофуроксанах на HetO-фрагмент в реакцию с 4-нитрофуроксанами **2g-i** были введены гидроксигетероциклы **25a-e**. Найденные для реакции с гетарилтиолами оптимальные условия проведения процесса (DBU/MeCN) оказались эффективными и для реакции нитрофуроксанов **2g-i** с гидроксигетероциклами **25**. Как и в случае с гетарилтиолами **20**, наиболее реакционноспособным нитрофуроксаном в реакции нуклеофильного замещения под действием гидроксигетероциклов оказался 4-нитро-3-фенилфуроксан **2i**. Из гидроксигетероциклов наиболее реакционноспособными оказались производные пиридина **25a,b** (время реакции 2 часа), затем производные хинолина **25c,d** (время

реакции 8 часов) и труднее всего (за 48 часов) вступал в реакцию гидроксипиразол **25e**. Соответствующие 4-гетарилокси-3-фенилфуроксаны **26a-e** были получены с высокими выходами 68-90%. Однако при переходе к 3-бензил-4-нитрофуроксану **2g** и 1,6-бис(4-нитрофуроксан-3-ил)гексану **2h** реакция перестает носить общий характер. Так, на основе нитрофуроксана **2g** удалось получить только два типа гетарилфуроксаниловых эфиров **26f,g** в реакции с гидроксигетероциклами **25a,e** с выходами 72 и 54%, соответственно. Взаимодействие фуроксана **2h** удалось успешно провести только с тремя нуклеофилами **25a**, **25d** и **25e** с образованием соответствующих соединений **26h-j** с достаточно хорошими выходами (61-78%), причем время реакции возрастает от 4 до 48 часов в ряду **25a** (4 часа), **25d** (12 часов) и **25e** (48 часов) (схема 12). По всей вероятности, меньшая реакционная способность гидроксигетероциклов связана с их меньшей нуклеофильностью по сравнению с нуклеофильностью гетарилтиолов.

Схема 12



Строение синтезированных гетарилсульфанилфуроксанов **21a-ap** и **23**, дисульфидов **24a,b** и гетарилоксифуроксанов **26a-j** было подтверждено на основании совокупности данных элементного анализа, ^1H и ^{13}C ЯМР спектров и масс-спектрометрии высокого разрешения. Полученные полигетероциклические структуры (особенно серосодержащие) характеризуются крайне низкой растворимостью даже в сильно полярных растворителях, что объясняет уширенную форму всех сигналов в ^1H ЯМР спектрах.

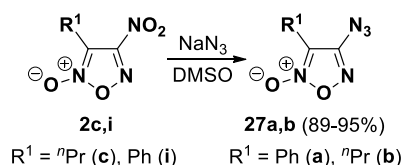
Таким образом, в результате исследования нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах на гетарилтиольный и гетарилокси-фрагменты найдены оптимальные условия образования гетарилтиолят-аниона (DBU/MeCN), которые оказались эффективными и для образования гетарилокси-аниона, что позволило разработать общий метод синтеза ранее неизвестных гетероциклических систем, в которых фуроксанный цикл связан с гетероциклическим фрагментом S- и O-мостиками.

Выявлено влияние характера заместителя у C(3) атома фуроксанового цикла и структуры исходного гетарилтиола на результаты реакции. Показано, что в реакцию нуклеофильного замещения с гетарилтиолами успешно вступают 4-нитрофуроксаны с фенильным, бензильным и алифатическим заместителями у C(3) атома цикла. При введении электроноакцепторного заместителя (NO_2 , CONH_2) к этому атому углерода 4-нитрофуроксаны выступают в условиях реакции с индолотриазинтиолами в качестве окислителей, что приводит к их окислительному сдвиганию дисульфидным мостиком. В случае менее нуклеофильных гидроксигетероциклов в реакцию нуклеофильного замещения успешно вступает только 4-нитро-3-фенилфуроксан **2i**. Другие нитрофуроксаны удалось ввести в реакцию нуклеофильного замещения с гидроксигетероциклами только на отдельных примерах. Из исследованных гетарилтиолов наиболее активными в реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах оказались индолотриазинтиолы **20a-k**, а из гидроксигетероциклов – 3-гидрокси-5-метилпиридин **25a**. В целом, проведенное исследование привело к синтезу библиотеки неизвестных ранее гетарилсульфанилфуроксанов.

2.1.3. 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. В качестве исходных соединений были выбраны 4-нитрофуроксаны с алифатическим (4-нитро-3-пропилфуроксан **2c**) и ароматическим (4-нитро-3-фенилфуроксан **2i**) заместителями. В литературе описан метод получения 4-азидо-3-фенилфуроксана **27a** на основе реакции нитрофуроксана **2i** с азидом натрия, при этом время реакции составляет 10 минут [199]. Мы воспроизвели этот способ получения азидофуроксана **27a**, а также применили его для синтеза азидофуроксана **27b**, хотя в этом случае время реакции составило 3 часа (схема 13).

Схема 13



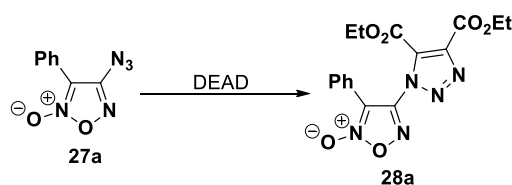
Для исследования возможности построения триазольного цикла посредством [3+2]-циклоприсоединения терминальных и интернальных ацетиленов к азидной группе азидофуроксанов **27a,b** мы провели оптимизацию условий реакции на примере взаимодействия 4-азидо-3-фенилфуроксана **27a** с диэтилацетилендикарбоксилатом (ДЭАД). Однако независимо от соотношения исходных реагентов, растворителя и температуры проведения процесса триазолилфуроксан **28a** был зафиксирован лишь в

следовых количествах посредством ^1H ЯМР спектроскопии (таблица 3). Этот факт довольно необычен, поскольку аналогичная реакция азидофуранов – ближайших аналогов азидофуранов – протекает при их длительном кипячении с избытком диполярофила в органических растворителях (см. литературный обзор, схема 52). По-видимому, в случае азидофуранов реакция циклоприсоединения сильно замедляется из-за акцепторного влияния фуранового цикла, оттягивающего электронную плотность с азидной группы, а длительное нагревание реакционной смеси способствует разложению исходного азидофурана **27a**. Поскольку ранее в работе [86] в нашей лаборатории было показано, что реакция азидофуранов с производными ацетилена ускоряется в среде ионных жидкостей (ИЖ), мы решили использовать ИЖ на следующем этапе исследования циклоприсоединения азидофуранов к ацетиленам.

ИЖ в последние годы широко используются в качестве реакционной среды и (или) катализаторов для проведения различных гетеролитических процессов. 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 [200,201]. ИЖ обладают уникальными физико-химическими свойствами: они не горючи, не летучи и, кроме того, в ИЖ зачастую осуществимы превращения, которые невозможно провести в обычных органических растворителях [202,203]. В нашей исследовательской группе получен большой положительный опыт проведения реакций в ИЖ, включая реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [204,205]. Поэтому мы надеялись, что использование ИЖ позволит осуществить реакцию циклоприсоединения азидофуранов к ацетиленам.

При проведении реакции в среде ИЖ $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ (тетрафторборат бутилметилимидазолия) при комнатной температуре исходный азидофуран **27a** не вступал в реакцию циклоприсоединения даже в присутствии пятикратного мольного избытка диполярофила. Тем не менее, целевой триазолилфуран **28a** удалось получить при повышении температуры реакции до $80\text{ }^\circ\text{C}$ и выдерживании реакционной массы при этой температуре в течение 20 часов, причем оптимальное соотношение ДЭАД : азидофуран **27a** составило 3:1 (таблица 3). Проведение реакции в другой ИЖ – $[\text{bmim}]\text{PF}_6$ при $80\text{ }^\circ\text{C}$ также привело к аддукту **28a**, однако время реакции составило 96 часов, поэтому в дальнейшем взаимодействие азидофуранов **27a,b** с ацетиленами осуществляли в среде $[\text{bmim}]\text{BF}_4$.

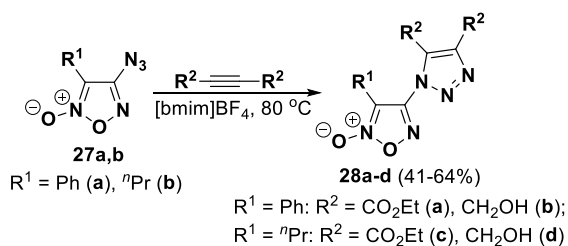
Таблица 3. Скрининг условий получения (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фурана **28a** циклоприсоединением азидофурана **27a** к ДЭАД.



ДЭАД/27a моль/моль	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход 28a, %
4.0	PhH	80	240	-
1.0	EtOH	78	240	-
2.0	EtOH	78	240	-
3.0	EtOH	78	240	Следы
2.0	ДМФА	100	144	-
5.0	ДМФА	100	60	Следы
5.0	[bmim]BF ₄	20	300	-
1.0	[bmim]BF ₄	80	240	Следы
2.0	[bmim]BF ₄	80	120	21
3.0	[bmim]BF₄	80	20	57
4.0	[bmim]BF ₄	80	20	56
3.0	[bmim]PF ₆	80	96	49

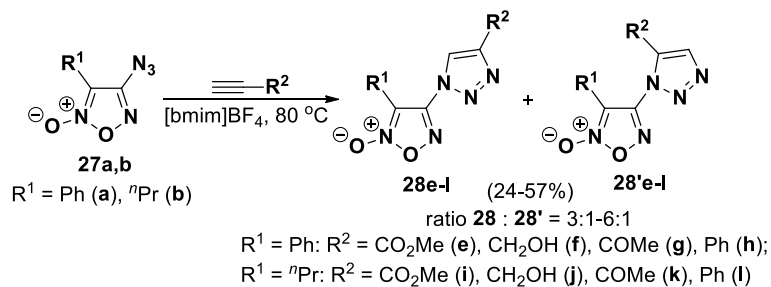
Взаимодействие азидофуроксана **27b** с ДЭАД, а также циклоприсоединение обоих субстратов **27a,b** к другому интернальному ацетилену – бут-2-ин-1,4-диолу также успешно протекали в найденных условиях с образованием (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов **28b-d** с умеренными выходами (схема 14).

Схема 14



Взаимодействие азидофуроксанов **27a,b** с терминальными ацетиленами $R^2C\equiv CH$ в общем случае могло приводить к смеси (4- R^2 - и 5- R^2 -1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов. Действительно, во всех случаях нами было зафиксировано образование обоих типов региоизомеров **28e-l** и **28'e-l** с преобладанием 4- R^2 -производных **28e-l** (схема 15). Соотношение региоизомеров было определено на основе отношения интегральных интенсивностей сигналов протонов СН-групп триазольных циклов в ^1H ЯМР спектрах и составило 3:1-6:1.

Схема 15



В процессе выделения конечные продукты экстрагируются из ИЖ, что позволяет регенерировать ее и использовать повторно в последующих реакциях. На примере проведения реакции азидофуроксана **27a** с ДЭАД нами было установлено, что ИЖ может использоваться не менее трех раз без потери эффективности.

Строение синтезированных (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов было подтверждено на основании совокупности данных элементного анализа и ^1H и ^{13}C ЯМР спектров. Региоизомеры **28e** и **28'e** были разделены посредством препаративной колоночной хроматографии. Кроме того, был выделен преобладающий региоизомер соединения **28i**. Для однозначного соотнесения спектральных характеристик в ^1H и ^{13}C ЯМР спектрах со структурами соответствующих региоизомеров **28e**, **28'e** и **28i** нами были использованы методы двумерных гомо- и гетероядерных корреляций ЯМР $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}\text{gNOESY}$, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}\text{HSQC}$, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}\text{HMBC}$ и $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}\text{HMBC}$.

В спектрах $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}\text{gNOESY}$ региоизомеров **28e** и **28i** были обнаружены корреляции протона СН-фрагмента триазольного цикла с *орто*-протоном фенильной группы (для соединения **28e**) и CH_2 -группой, связанной с фуроксановым циклом (для соединения **28i**). Вместе с тем, протоны метоксигруппы в региоизомерах **28e** и **28i** коррелируют только с протоном СН-фрагмента триазольного цикла (рис. 2). Для региоизомера **28'e** в спектре $\{^1\text{H}-^1\text{H}\}\text{gNOESY}$ была обнаружена только корреляция протонов метоксигруппы с протоном СН-фрагмента триазольного цикла. На основании этих данных для региоизомеров **28e** и **28i** была приписана структура 4-[(4-метоксикарбонил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропил(фенил)фуроксанов.

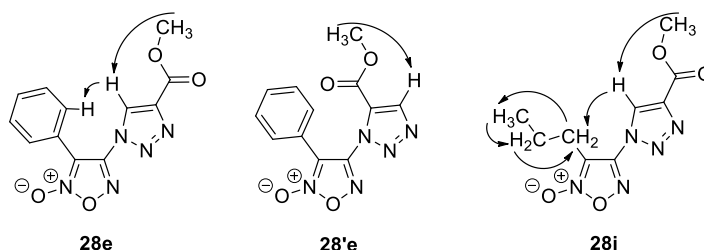


Рис. 2. Основные ЯЭО взаимодействия в молекулах **28e**, **28'e** и **28i**.

Дополнительное подтверждение правильному отнесению спектральных данных со структурами соединений **28e**, **28'e** и **28i** было получено на основе данных спектров $\{^1\text{H}-$

$^{15}\text{N}\}$ HMBC. Химические сдвиги атомов азота в триазольном и фуроксановом циклах хорошо известны. В частности, в спектре $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ HMBC для структуры **28i** наблюдается корреляция протона СН-фрагмента с N(1) атомом азота триазольного цикла (рис. 3). Для этого атома азота также была обнаружена корреляция с CH_2 -группой, связанной с фуроксановым циклом, что говорит в пользу предложенной структуры **28i**.

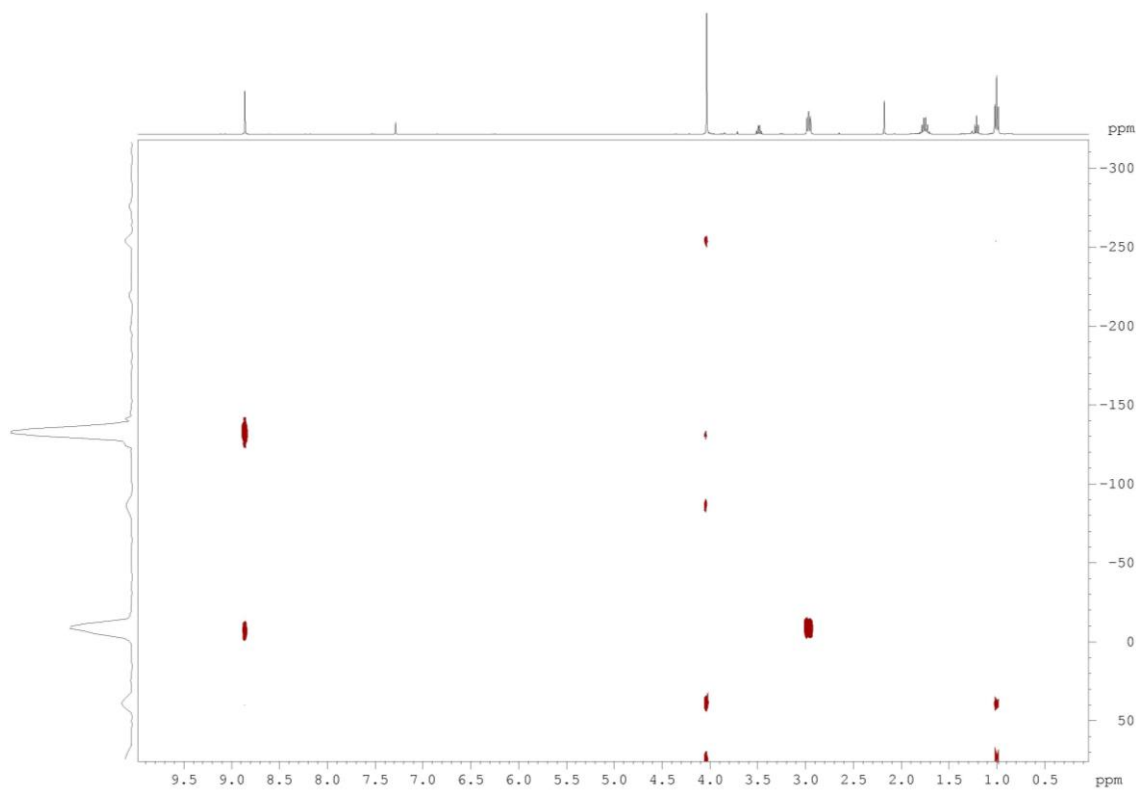


Рис. 3. $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ HMBC спектр соединения **28i**.

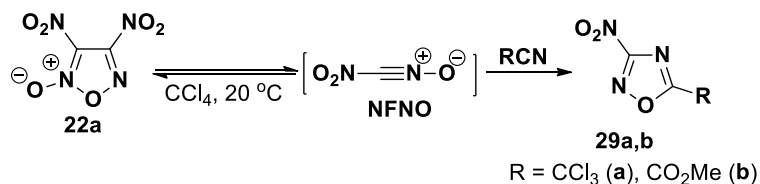
Таким образом, в этом разделе работы предложен метод синтеза неизвестных ранее (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов на основе региоселективного [3+2]-циклоприсоединения азидофуроксанов к терминальным и интернальным ацетиленам. В ходе исследования было обнаружено, что принципиальную роль для осуществления превращения играют ИЖ, которые могут быть регенерированы и использованы многократно.

2.1.4. Цикловерсия динитрофуроксана как подход к синтезу 3-нитроазолов.

В заключение этого 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) **22a**. Ранее [206] в нашей лаборатории было показано, что ДНФО **22a** в растворе CCl_4 при 20 °С существует в равновесии со своей мономерной формой – нитроформнитрилоксидом (НФНО), который удалось ввести в

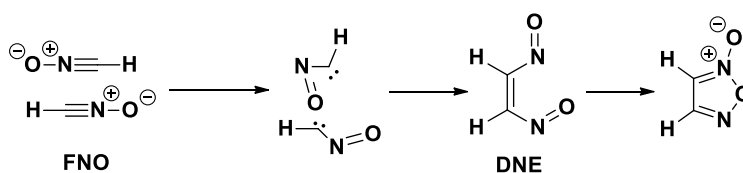
реакцию [3+2]-циклоприсоединения к нитрильной группе трихлорацетонитрила и метилцианоформата с образованием двух представителей 3-нитро-1,2,4-оксадиазолов **29a,b** с небольшими выходами (схема 16). Однако попытки проведения аналогичной реакции с другими диполярофилами (фенилацетилен, *транс*-стильбен и циклогексен) приводили к сложной смеси продуктов, которую не удалось разделить.

Схема 16



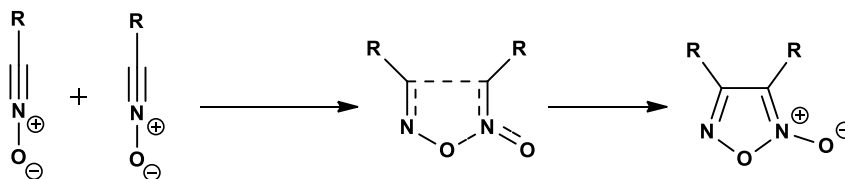
Учитывая низкую эффективность проведенных ранее исследований, мы решили начать работу с квантово-химических расчетов возможности генерации НФНО термоллизом ДНФО при 20°C в органическом растворителе. В литературе для обратимого процесса «димеризация формонитрилоксида – циклореверсия незамещенного фуроксана» было предложено два механизма – "карбенный" и синхронный. С помощью квантово-химических расчетных методов MNDO и MINDO/3 в работе [207] была построена поверхность потенциальной энергии циклодимеризации формонитрилоксида (ФНО). На основании полученных результатов авторы пришли к выводу, что этот процесс двухступенчатый. На первой стадии образуется промежуточный продукт – *цис*-динитрозоэтилен (ДНЭ), который на второй стадии замыкается в фуроксан. В переходном состоянии, ведущем к ДНЭ, две молекулы нитрилоксида находятся в перпендикулярных плоскостях, образуя молекулярную систему, по характеру близкую к карбеноидной (схема 17).

Схема 17



На основании подробного кинетического исследования димеризации нитрилоксидов в фуроксаны в работах [208,209] был предложен механизм циклодимеризации нитрилоксидов по типу 1,3-диполярного циклоприсоединения, который носит характер бимолекулярного синхронного процесса (схема 18). Однако этот механизм противоречит принципу Хьюзгена, согласно которому из двух возможных направлений циклоприсоединения реализуется вариант, обеспечивающий наибольший выигрыш в энергии при образовании новых σ-связей [210].

Схема 18



Опираясь на литературные данные, мы провели расчеты цикловерсии ДНФО на две молекулы НФНО (цикловерсия ДНФО в НФНО и циклодимеризация НФНО в ДНФО рассматривались как обратимые процессы) по обоим механизмам. Расчеты проводились как для газовой фазы, так и с учетом растворителя (метод B3LYP/6-31G(d), точечная оценка методом РСМ, в CCl_4). Для оценки механизмов реакций ориентировались на величины энергий активации Гиббса, которые включают в себя энтальпийный и энтропийный вклады. По данным расчетов оказалось, что энергия активации переходного состояния для "синхронного" механизма велика и составляет 107.7 ккал/моль (с учетом растворителя – 108.44 ккал/моль), а энергия активации Гиббса равняется 100.52 ккал/моль. Очевидно "синхронный" механизм исследуемого процесса маловероятен, и поэтому цикловерсия ДНФО в НФНО была рассчитана через "карбенный" механизм [207], причем кроме метода B3LYP/6-31G(d) был использован и другой метод DFT: M05-2X/6-31G(d).

Энергетические диаграммы механизма цикловерсии ДНФО на две молекулы НФНО, построенные на основе расчета энергий активации Гиббса для газовой фазы при температуре 298 К, как наиболее корректно отражающие механизм реакции, приведены на рис. 4. По данным метода B3LYP/6-31G(d) энергия активации перехода ДНФО в ДНЭ для газовой фазы требует затрат в 35,04 ккал/моль (изменение энергии Гиббса -6,00 ккал/моль), с учетом растворителя (CCl_4) 35,17 ккал/моль, а энергия активации Гиббса равна 31,8 ккал/моль. Энергия активации второй стадии процесса – перехода ДНЭ в две молекулы НФНО – равна 19,72 ккал/моль (изменение энергии Гиббса -6,45 ккал/моль), с учетом растворителя составляет 19,64 ккал/моль, а энергия активации Гиббса равна 17,87 ккал/моль. Из полученных данных следует, что растворитель мало влияет на энергетические характеристики реакции. Поэтому расчет по методу M05-2X/6-31G(d) проводили только для газовой фазы. Полученные результаты приведены на рис. 4.

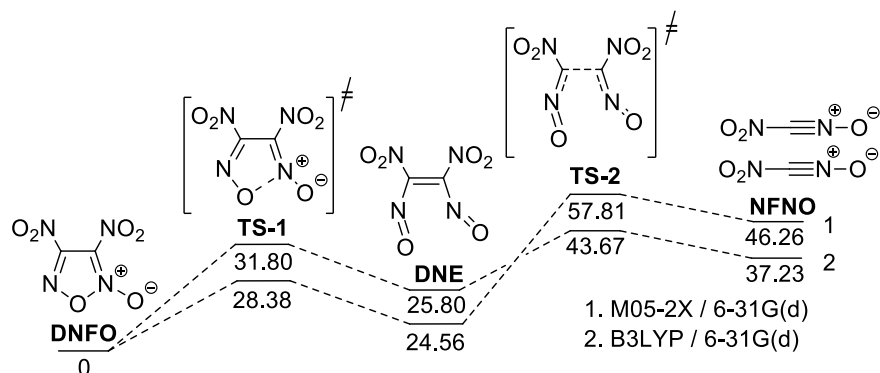


Рис 4. Энергетические диаграммы процесса цикloreверсии ДНФО-НФНО (энергии активации Гиббса, ккал/моль) для газовой фазы, рассчитанные методами B3LYP/6-31G(d) и M05-2X/6-31G(d).

Результаты расчетов, полученные по обоим методам, показали, что процесс цикloreверсии ДНФО двухстадийный. Первой стадией является разрыв самой слабой связи в фуросановом цикле O(1)-N(2) (TS-1), что приводит к *цис*-динитрозоэтилену (ДНЭ). Второй стадией процесса является разрыв C(3)-C(4) связи в ДНЭ через переходное состояние TS-2. Некоторое отличие полученных расчетных данных заключается в том, что при расчете с помощью метода B3LYP/6-31G(d) термодинамически предпочтительной является первая стадия, в то время как по методу M05-2X/6-31G(d) термодинамически предпочтительной оказалась вторая стадия, хотя суммарные энергии всего процесса, рассчитанные обоими методами довольно близки.

В соответствии с полученными расчетными данными обратный процесс (циклодимеризация НФНО в ДНФО) энергетически более выгодный. Однако полученные ранее экспериментальные данные [206] свидетельствуют о том, что этот процесс возможен, по крайней мере, для активированных нитрилов. Можно предположить, что движущей силой этого процесса является большой выигрыш в энергии при образовании производных 1,2,4-оксадиазола.

Поэтому, прежде чем проводить экспериментальные исследования с другими диполярфилами были рассчитаны процессы [3+2]-циклоприсоединения НФНО к трем различным электронодефицитным диполярфилам (трихлорацетонитрилу, метилпропиолату и метилакрилату). Энергетические диаграммы присоединения НФНО к этим диполярфилам приведены на рисунках 5, 6 и 7. Расчеты проводились методом B3LYP/6-31G(d), причем рассчитывались два варианта циклоприсоединения – по «Михаэлевскому» (путь **a**, **TS-M**) и «анти-Михаэлевскому» типам (путь **b**, **TS-AM**). Проведенные расчеты показали, что для всех трех диполярфилов энергетически более выгоден процесс циклоприсоединения по *анти*-Михаэлевскому типу, приводящему к

образованию 3-нитро-5-трихлорметил-1,2,4-оксадиазола **29a**, 5-метоксикарбонил-3-нитроизоксазола **30a** и 5-метоксикарбонил-3-нитроизоксазолина **31a**, соответственно.

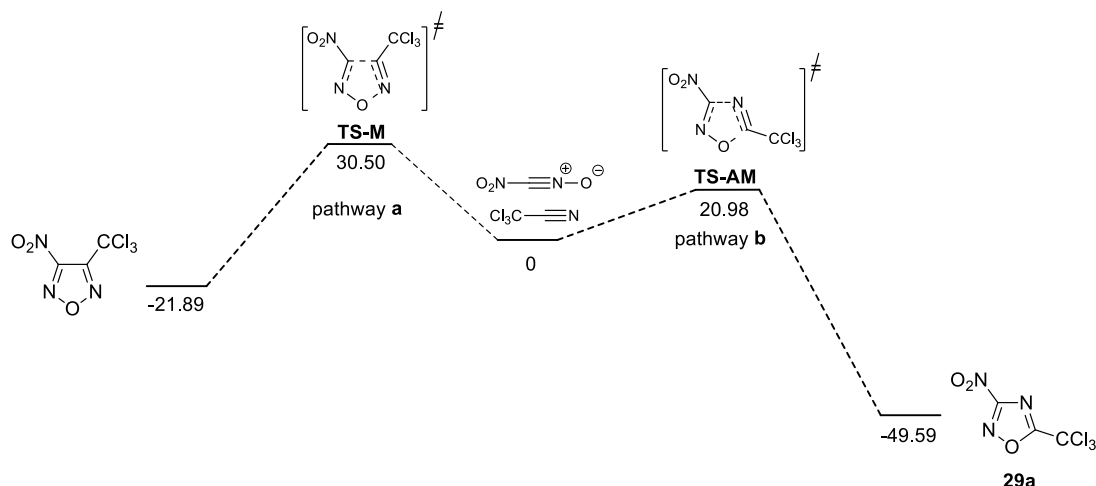


Рис. 5. Энергетическая диаграмма (свободная энергия Гиббса) [3+2]-циклоприсоединения трихлорацетонитрила к НФНО (ккал/моль).

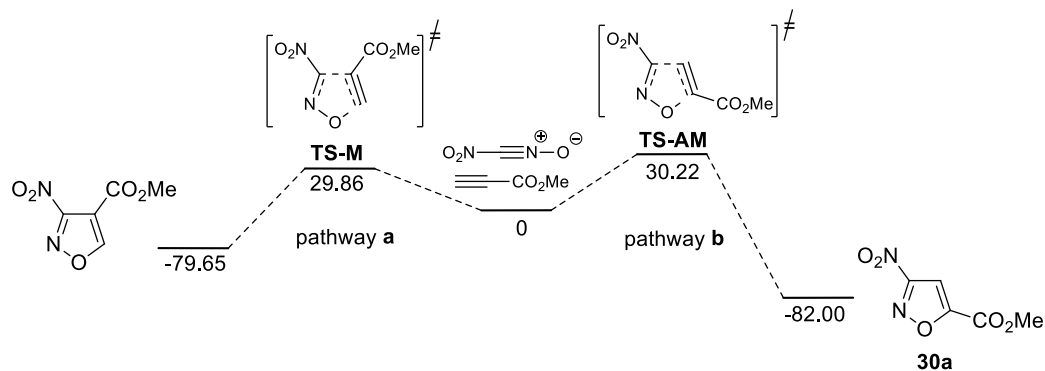


Рис. 6. Энергетическая диаграмма (свободная энергия Гиббса) 1,3-циклоприсоединения метилпропиолата к нитроформонитрилоксиду (ккал/моль).

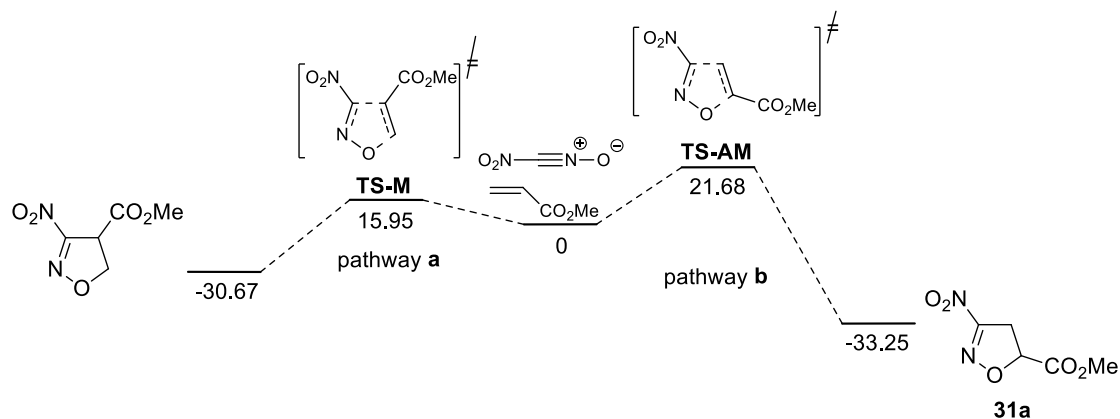


Рис 7. Энергетическая диаграмма (свободная энергия Гиббса) [3+2]-циклоприсоединения метилакрилата к НФНО (ккал/моль).

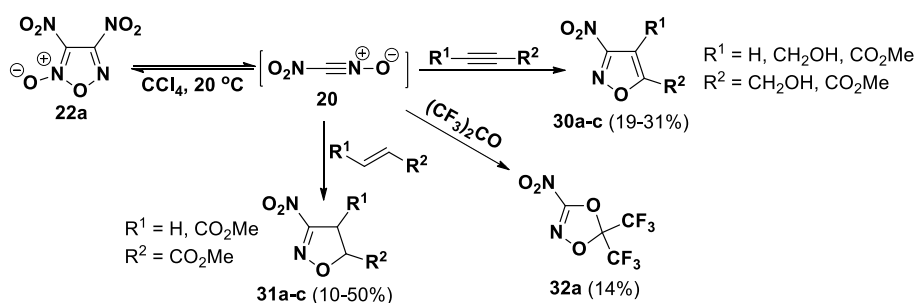
Как видно из приведенных энергетических диаграмм, процесс циклоприсоединения НФНО ко всем трем типам диполярофилов является одностадийным без образования

каких-либо промежуточных продуктов, причем во всех случаях действительно наблюдается значительный выигрыш в энергии при образовании нитроазолов **29a**, **30a**, **31a**. Между тем, из диаграмм видно, что для образования продуктов циклоприсоединения по «Михаэлевскому типу» имеются существенные отличия между трихлорацетонитрилом и двумя другими диполярофилами. Для объяснения этого различия мы провели расчет распределения зарядов (метод NPA [211]) на реагирующих атомах в диполярофилах и в НФНО. Расчет показал, что в трихлорацетонитриле заряд на атоме азота нитрильной группы равен -0,217 а.е., а на атоме углерода +0,213 а.е. В случае же метилпропиолата и метилакрилата заряды на реагирующих атомах близки между собой: в метилпропиолате - 0,13 и -0,14 а.е., а в метилакрилате -0,33 и -0,34 а.е. В НФНО заряд на атоме углерода равен +0,25 а.е., а на атоме кислорода -0,27 а.е. Из этих данных совершенно очевидно, что трихлорацетонитрил не может присоединяться к НФНО по «Михаэлевскому типу».

Поэтому на основании полученных расчетных данных можно было ожидать, что подход к генерации НФНО, основанный на цикloreверсии ДНФО, с последующим циклоприсоединением к различным диполярофилам окажется плодотворным.

Исследования были начаты с проведения реакции [3+2]-циклоприсоединения к НФНО различных диполярофилов в среде CCl_4 – растворителе, в котором получают исходный ДНФО, при комнатной температуре из-за низкой термической стабильности ДНФО. Действительно, в ряде случаев нами были получены целевые 3-нитроизоксазолы **30a-c** и 3-нитроизоксазолины **31a-c**, однако время протекания реакции было довольно большим – от 48 часов до 10 дней, а выходы конечных продуктов невысокими (схема 19). Очевидно, даже в этих условиях значительная часть ДНФО **22a** разлагается, а не вступает в реакцию. Из других диполярофилов в реакцию вступал только гексафторацетон с образованием диоксазола **32a**, в то время как некоторые другие диполярофилы (фенилацетилен, *транс*-стильбен, винилфенилсульфон, дифенилциклопропенон, 4-амино-3-ацетилфуроксан) не вступали в реакцию.

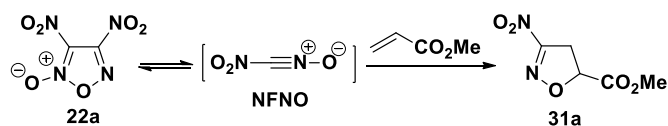
Схема 19



С целью ускорения реакции циклоприсоединения и расширения области ее применения мы решили использовать ИЖ. При попытке проведения реакции в среде ИЖ

[bmim]BF₄ произошел взрывообразный распад ДНФО, поэтому ИЖ была взята нами в каталитическом количестве, а в качестве реакционной среды использовали CCl₄. Скрининг условий реакции (табл. 4) показал, что оптимальное количество катализатора составляет 40 мол.%, причем продолжительность реакции не зависит от природы ИЖ ([bmim]BF₄, [emim]OTf, [emim]HSO₄). Все дальнейшие реакции были проведены в присутствии 40 мол.% [bmim]BF₄.

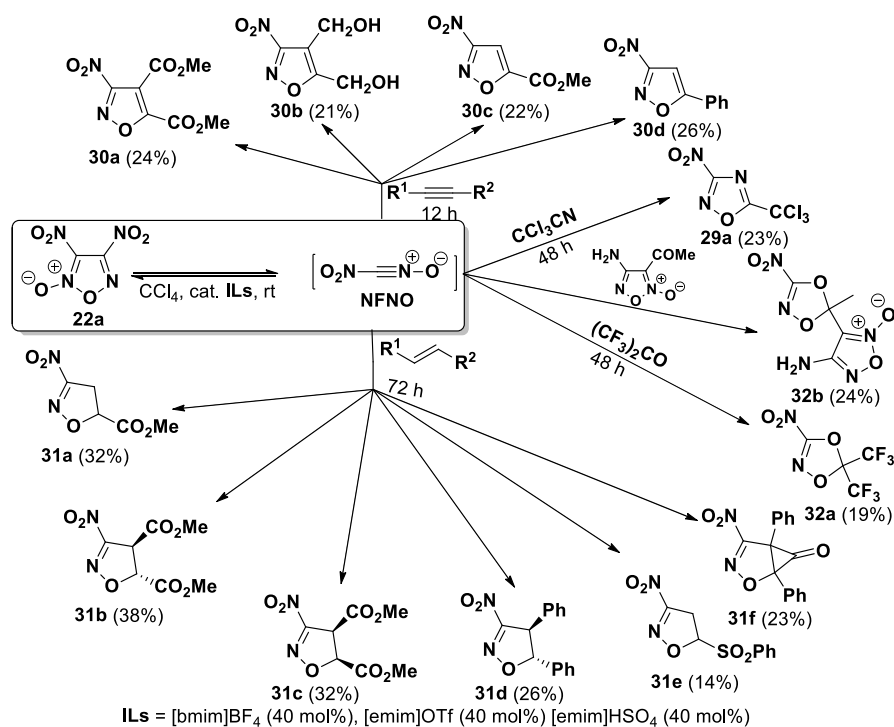
Таблица 4. Скрининг условий реакции получения 3-нитроизоксазолина **31a**.



Растворитель	ИЖ (мол.%)	Метилакрилат/ДНФО, моль/моль	Время, ч	Выход 31a , %
[bmim]BF ₄ как растворитель		5.0	<i>Взрывообразный распад</i>	
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (20)	5.0	60	30
CCl₄	[bmim]BF₄ (40)	5.0	36	32
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (60)	5.0	36	28
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (100)	5.0	36	25
CCl ₄	[emim]OTf (40)	5.0	36	31
CCl ₄	[emim]HSO ₄ (40)	5.0	36	29
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (40)	1.0	240	Следы
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (40)	2.0	240	4
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (40)	3.0	160	9
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (40)	4.0	50	14
CCl ₄	[bmim]BF ₄ (40)	6.0	36	30

Как и ожидалось, при катализе [bmim]BF₄ реакция [3+2]-циклоприсоединения протекала заметно быстрее (время реакции составило 12-72 ч). Кроме того, в реакцию успешно удалось ввести те диполярофилы, которые не взаимодействовали с НФНО в отсутствие катализатора, включая 4-амино-3-ацетилфуроксан. В результате нами была получена серия производных 3-нитроазолов: 3-нитро-1,2,4-оксадиазол **29a**, 3-нитроизоксазолы **30a-d**, 3-нитроизоксазолины **31a-f** и 3-нитро-1,4,2-диоксазолы **32a,b** (схема 20).

Схема 20



Строение всех полученных 3-нитроазолов **29a**, **30a-d**, **31a-f**, **32a,b** подтверждено совокупностью методов ¹H, ¹³C и ¹⁴N ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа.

Таким образом, в результате этого раздела исследования предложен новый общий подход к синтезу 3-нитроазолов на основе катализируемого ИЖ [3+2]-циклоприсоединения различных диполярофилов к нитроформонитрилоксиду НФНО, генерированному *in situ* цикловерсией динитрофуоксана **22a**, причем наряду с функционально замещенными 3-нитроазолами был синтезирован первый представитель (3-нитро-1,2,4-диоксазол-5-ил)фуоксанов **32b**.

2.2. Синтез фуоксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций производных фуоксанкарбоновых кислот.

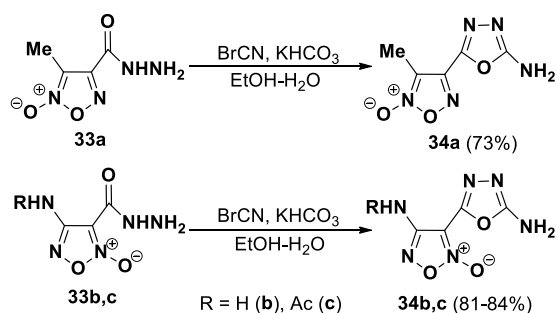
Для построения фуоксанов с гетероциклическими заместителями на основе производных фуоксанкарбоновых кислот были исследованы несколько подходов: 1) возможность *one-pot* циклизации гидразидов фуоксанкарбоновых кислот до 1,3,4-оксадиазольного цикла в реакции с различными карбоновыми кислотами и их хлорангидридами в присутствии POCl₃; 2) [3+2]-циклоприсоединение нитрилов фуоксанового ряда к азид-иону с целью получения тетразолилфуоксанов и 3) конденсация фуоксаниламидоксимов, синтезированных взаимодействием нитрилов

фуроксанового ряда с гидросиламином, с хлорангидридами карбоновых кислот или триметилортоформиатом с целью синтеза (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов.

2.2.1. Синтез ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов.

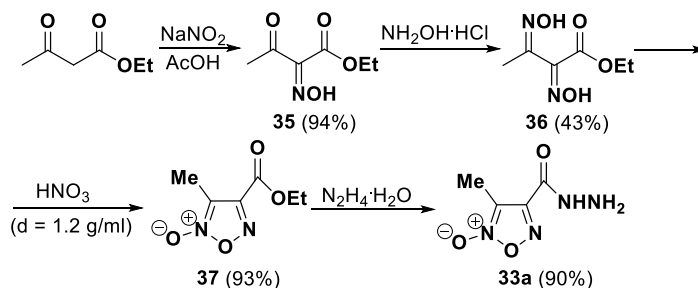
В качестве нового подхода к синтезу ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов в настоящей работе исследовано взаимодействие моногидразидов фуроксанкарбоновых кислот с карбоновыми кислотами и их хлорангидридами в присутствии POCl_3 . Ранее в нашей лаборатории на основе взаимодействия гидразидов фуроксанкарбоновых кислот **33a-c** с бромцианом были синтезированы первые представители (5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксанов **34a-c** [126]. Однако этот метод имел существенные ограничения (были синтезированы только три соединения), которые были связаны с ограниченным количеством известных гидразидов (схема 21).

Схема 21



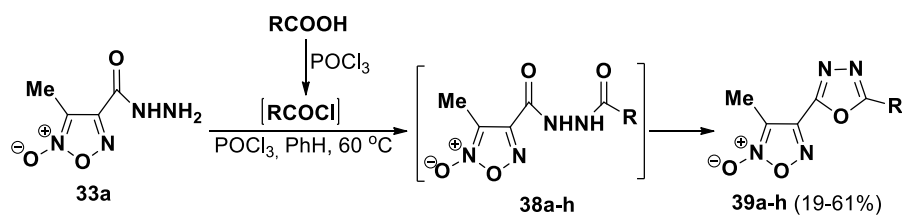
Мы надеялись, что использование нового подхода позволит существенно расширить круг структур, содержащих в одной молекуле фуроксанный и 1,3,4-оксадиазольный циклы. Эти исследования проводили на примере гидразида 3-метил-4-фуроксанкарбоновой кислоты **33a**, легко получаемого по известным методикам [212-214] в ходе четырехстадийного синтеза из ацетоуксусного эфира (схема 22). На первой стадии исходный кетоэфир подвергается нитрозированию по активной метиленовой группе [212], затем образующийся оксим **35** вступает в реакцию с солянокислым гидросиламином с образованием глиоксима **36** [213], который, в свою очередь, окисляется в этиловый эфир метилфуроксанкарбоновой кислоты **37** под действием разбавленной азотной кислоты [214]. На заключительной четвертой стадии действием гидразин-гидрата на эфир **37** получают искомым гидразид **33a**. Суммарный выход гидразида на 4 стадии составил 34%.

Схема 22



Для получения ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов гидразид **33a** вводился в реакцию конденсации с карбоновыми кислотами под действием POCl_3 . В ходе реакции из карбоновых кислот образуются хлорангидриды, которые ацилируют исходный гидразид **33a** с промежуточным образованием 1,2-диацилгидразинов **38a-h**. Интермедиаты **38a-h** циклодегидратируются *in situ* с образованием целевых 1,3,4-оксадиазолилфуроксанов **39a-h** с препаративными выходами (схема 23). Этот подход к синтезу ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов носит общий характер: в реакцию были введены алифатические, ароматические и гетероциклические карбоновые кислоты.

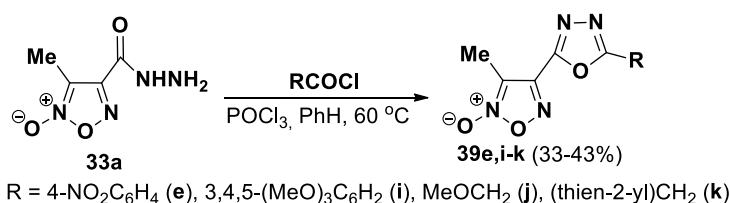
Схема 23



R = Bn (**a**), ClCH_2 (**b**), Ph (**c**), 3- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**d**), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**e**), 4- MeOC_6H_4 (**f**), 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (**g**), 2-Furyl (**h**)

Альтернативным вариантом синтеза подобного рода соединений стало использование в реакции не самих карбоновых кислот, а их хлорангидридов. Конденсация была проведена для некоторых замещенных ароматических и алифатических хлорангидридов (схема 24). Очевидно, что механизм реакции остается прежним, однако применение хлорангидридов карбоновых кислот позволяет уменьшить количество используемого дегидратирующего агента.

Схема 24



R = 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (**e**), 3,4,5-(MeO) $_3\text{C}_6\text{H}_2$ (**i**), MeOCH_2 (**j**), (thien-2-yl) CH_2 (**k**)

Строение всех полученных соединений **39a-k** было установлено совокупностью методов ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. Строение 1,3,4-оксадиазолилфуроксанов **39e,k** также было доказано совокупностью методов двумерных гетероядерных корреляций $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$

НМВС и $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ НМВС. Так, в спектре $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ НМВС 1,3,4-оксадиазолилфуроксана **39k** наблюдается корреляция протонов метильной группы с атомом углерода C(3) фуроксанового цикла (рис. 8), а в спектре $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ НМВС этого же соединения имеет место корреляция протонов метильной группы с *N*-оксидным атомом азота N(2) (рис. 9).

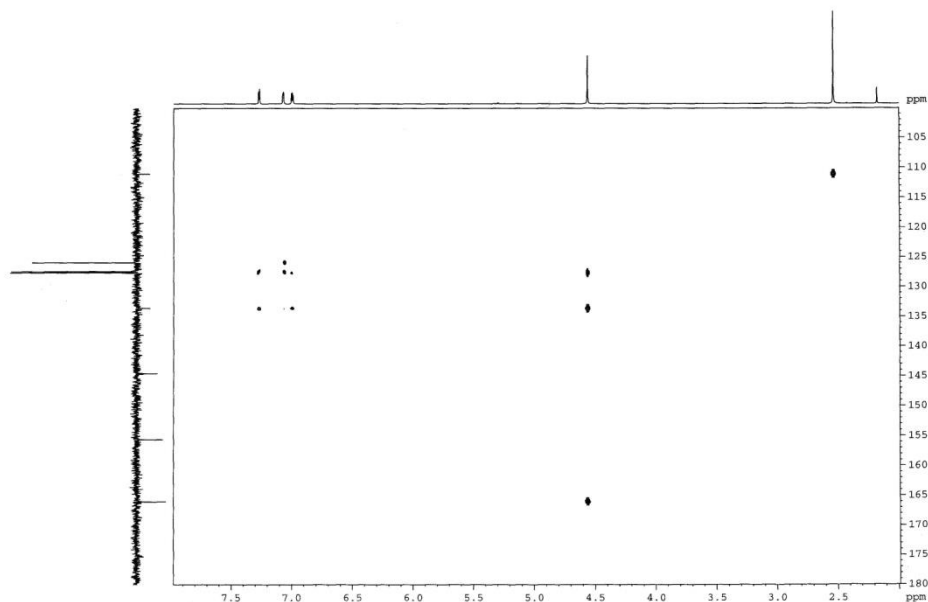


Рис. 8. $\{^1\text{H}-^{13}\text{C}\}$ НМВС спектр соединения **39k**.

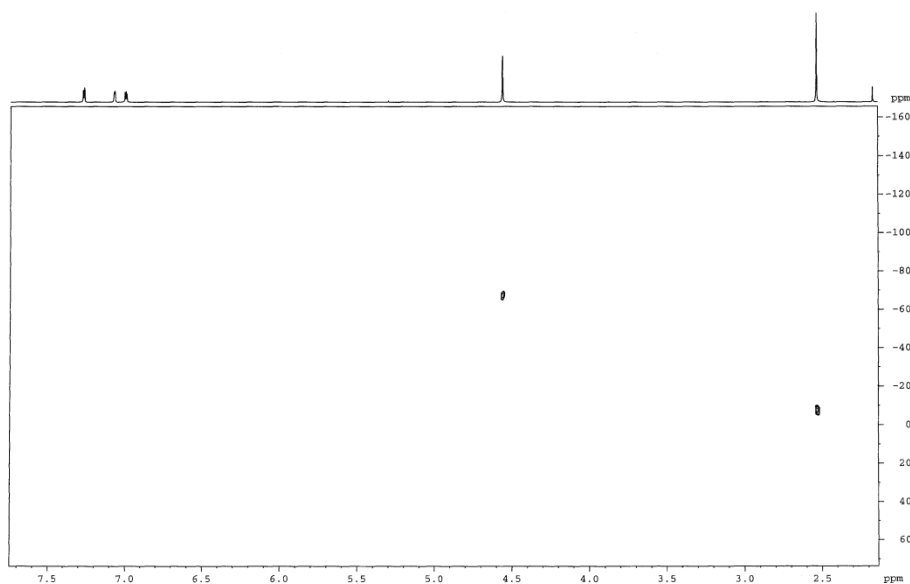


Рис. 9. $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ НМВС спектр соединения **39k**.

Для соединения **39e** был зарегистрирован $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ НМВС спектр, в котором также имеет место корреляция протонов метильной группы с *N*-оксидным атомом азота N(2). Кроме того, в спектре присутствует корреляция атома азота нитрогруппы с двумя ароматическими протонами бензольного кольца, находящимися в *орто*-положении к нитрогруппе (рис. 10).

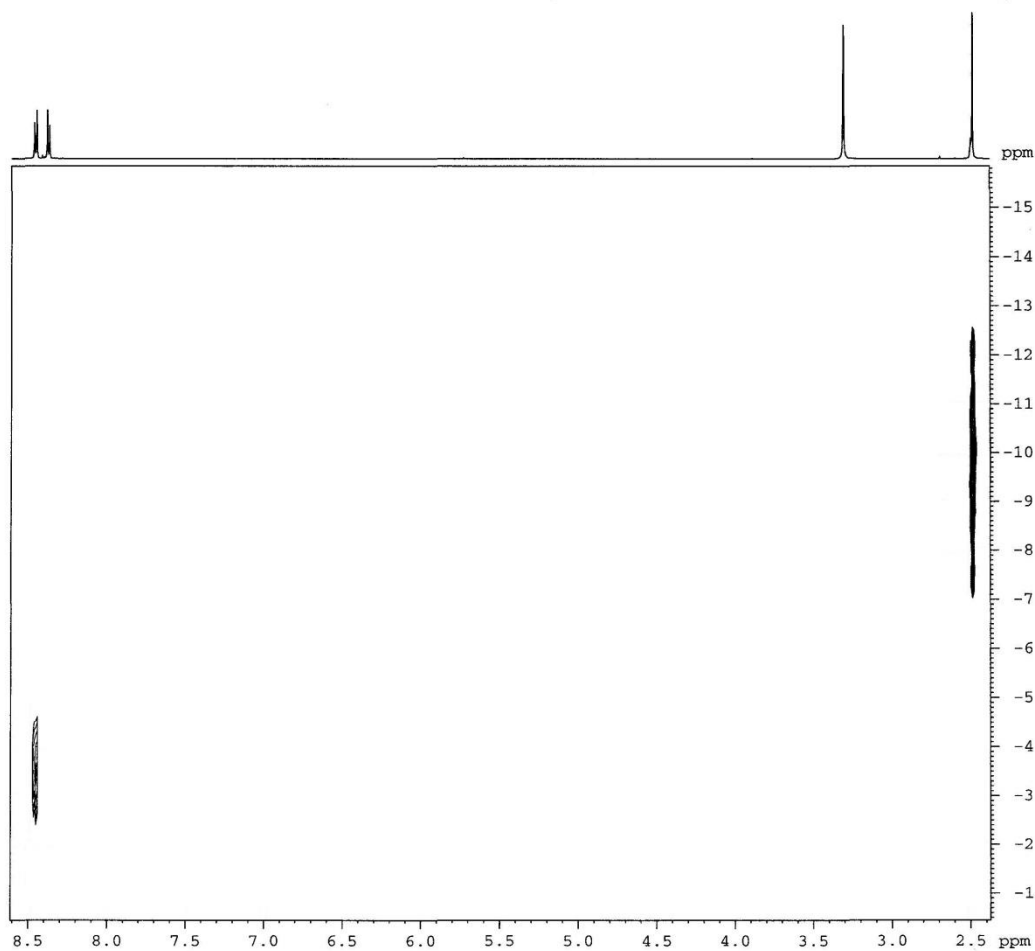


Рис. 10. $\{^1\text{H}-^{15}\text{N}\}$ HMBC спектр соединения **39e**.

Строение соединения **39e** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 11), согласно которым метильная группа находится у C(3) атома углерода фуроксанового цикла, а гетероциклические фрагменты, бензольное кольцо и нитрогруппа лежат практически в одной плоскости. Так, значения торсионных углов O(4)-N(5)-C(9)-C(10), C(11)-C(6)-C(5)-N(4) и N(3)-C(4)-C(3)-C(2) не превышают четырех градусов. Такое расположение функциональных групп друг относительно друга позволяет говорить о существенном вкладе сопряжения во взаимодействие между ними. Действительно, связи C(6)-C(5) и C(4)-C(3) между циклами значительно укорочены и составляют 1.462(3) и 1.448(2) Å соответственно. Для фуроксанового цикла наблюдается довольно сильное альтернирование длин связей N-O (N(1)-O(2) 1.469(2), N(2)-O(2) 1.371(1) Å) и некоторое различие в кратности C-N связей (C(2)-N(1) 1.321(2) и C(3)-N(2) 1.308(3)), при этом связь C(3)-C(2) также является удлиненной в значительной степени (1.419(2)), что указывает на достаточно слабую делокализацию электронной плотности в фуроксановом фрагменте. Подобное распределение длин связей весьма характерно для фуроксановых циклов и во многом обусловлено не только сопряжением с заместителями, но и влиянием N-оксидной группы. Еще меньшей делокализацией электронной плотности

характеризуется 1,3,4-оксадиазольный цикл: в данном случае наблюдается четкое альтернирование длин связей (C(4)-N(3) 1.291(2), C(5)-N(4) 1.298(1), N-N 1.405(3)), практически полностью соответствующее двойным C-N и ординарной N-N связям.

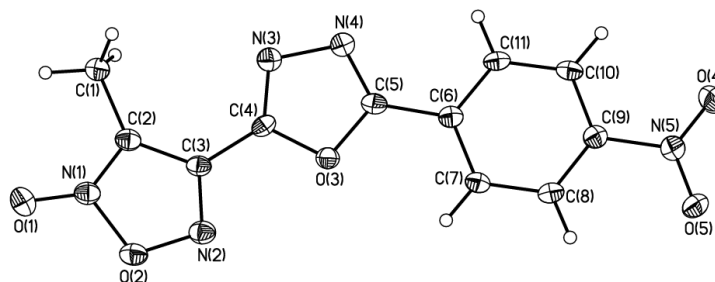
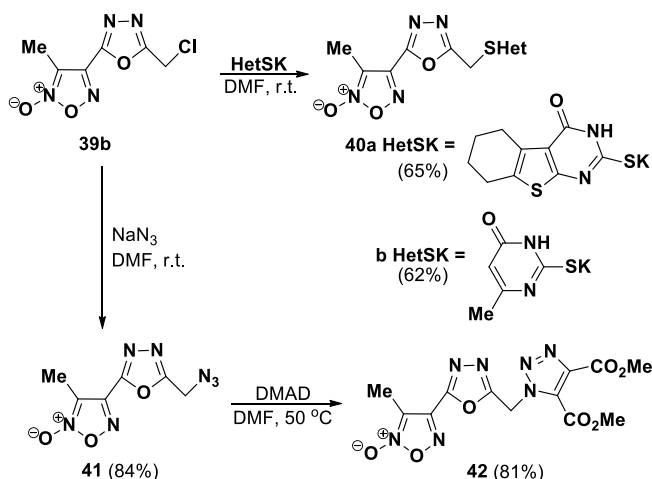


Рис. 11. Общий вид молекулы **39e**. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($\rho = 50\%$). Обозначены только симметрично независимые атомы.

Таким образом, нами разработан новый тандемный метод построения ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов из доступного гидразида 3-метил-4-фуроксанкарбоновой кислоты **33a** и различных по своей химической природе карбоновых кислот и их хлорангидридов – алифатических, ароматических, гетероциклических.

С целью расширения круга производных ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов были осуществлен ряд химических трансформаций синтезированных 1,3,4-оксадиазолилфуроксанов. Так, в соединении **39b** хлорметильный фрагмент был введен в реакцию с солями гетероциклических тиолов. Реакция протекала нацело уже при комнатной температуре в течение часа с образованием полигетероциклических соединений **40a,b** (схема 24). При взаимодействии соединения **39b** с азидом натрия реакция протекала за пять минут с высоким выходом с образованием азида **41** – классического 1,3-диполя с высоким выходом, который далее был введен в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметилацетилендикарбоксилатом с образованием триазола **42** также с высоким выходом (схема 25).

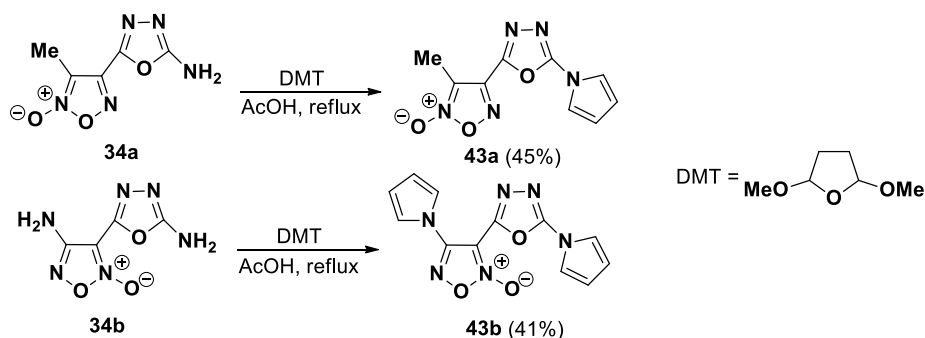
Схема 25



С целью введения новых фармакофорных фрагментов в оксадиазолилфуроксаны, содержащих аминогруппу как у фуроксанового, так и у оксадиазольного циклов, нами была исследована возможность введения аминогруппы в этих соединениях в конденсацию Клаусона-Кааса с 2,5-диметокситетрагидрофураном (ДМТ). Как отмечено выше (см схему 21) исходные аминоксадиазолилфуроксаны **34a,b** были синтезированы ранее в нашей лаборатории.

Конденсация Клаусона-Кааса аминоксадиазолилфуроксанов **34a,b** проводилась по классической методике [215,216] путем кипячения этих соединений с ДМТ в уксусной кислоте в течение 40 минут с образованием пиррольных производных **43a,b** (схема 26). При введении в реакцию соединения **34b**, содержащего две аминогруппы, конденсация привела к получению тетраядерного неконденсированного ансамбля гетероциклов **43b**, включающего один фуроксановый, один 1,3,4-оксадиазольный и два пиррольных цикла.

Схема 26



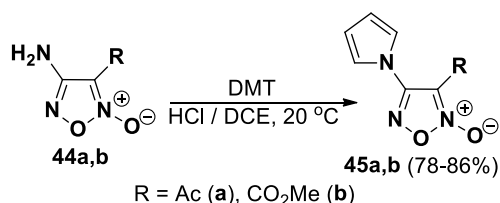
Мы не ожидали, что аминогруппа в соединении **34b**, связанная с фуроксановым циклом, вступит в реакцию Клаусона-Кааса ввиду ее крайне низкой основности. По-видимому, аминогруппа, связанная с 1,3,4-оксадиазольным циклом, обладая донорным эффектом, снижает общую электроотрицательность этой гетероциклической системы. Как следствие, аминогруппа фуроксанового цикла оказывается менее дезактивированной по сравнению с рядом других аминифуроксанов с электроакцепторными заместителями, что позволяет ей вступать в реакцию Клаусона-Кааса в указанных условиях.

Тот факт, что в конденсацию вступили обе аминогруппы, заставил нас предположить возможность осуществления этой реакции для других производных аминифуроксанов. С этой целью нами были синтезированы 4-аминифуроксаны с ацетильным (**44a**) [113] и метоксикарбонильным (**44b**) [217] заместителями при С(3) атоме углерода цикла.

Основность аминогруппы в аминифуроксанах крайне низка ($pK_{BH^+} \sim -3$) [218]. Ввиду этого конденсация Клаусона-Кааса для аминифуроксанов в классическом варианте оказалась неприменима. Поэтому нами были подобраны другие условия осуществления

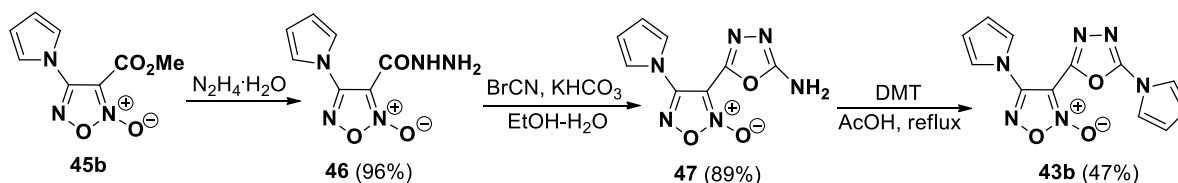
реакции: проведение синтеза в двухфазной системе соляная кислота – 1,2-дихлорэтан. Соляная кислота является более сильной кислотой, чем уксусная, благодаря чему она способна дополнительно активировать протонированную форму ДМТ, увеличивая электрофильность С(2) атома углерода этого цикла, что обеспечивает взаимодействие с такими слабоосновными аминами, как 4-аминофуроксаны. Однако известно, что в сильноокислых средах пирролы способны полимеризоваться, что является, по сути, основным побочным процессом при получении пирролов по реакции Клаусона-Кааса. Мы предположили, что удаление пиррольного производного из кислотной среды по мере его образования позволит избежать полимеризации. С этой целью нами в реакционную массу вводился 1,2-дихлорэтан, обеспечивающий двухфазность системы. В таких условиях реакция протекала успешно с образованием пиррольных производных **45a,b** с высоким выходом (схема 27).

Схема 27



В качестве нового подхода к синтезу тетрациклической структуры **43b** нами была исследована возможность построения 2-амино-1,3,4-оксадиазольного цикла из гидразида пирролилфуроксанкарбоновой кислоты **46**, полученного путем нуклеофильного замещения метокси-группы в соединении **45b** действием гидразин-гидрата (схема 28). Синтезированный гидразид **46** вступал в реакцию гетероциклизации с бромцианом и далее полученный аминоксadiaзолилфуроксан **47** был введен в конденсацию Клаусона-Кааса с образованием гетероциклической системы **43b** (схема 28).

Схема 28



Таким образом, по результатам этого этапа исследований разработаны методы проведения конденсации Клаусона-Кааса для аминоксadiaзолил- и аминоксadiaзолилов, а для синтеза тетрациклической системы **43b** предложены два альтернативных подхода, позволяющие получить это соединение с препаративными выходами.

2.2.2. Синтез фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций цианфуроксанов.

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

2.2.2.1. Общий метод синтеза изомерных цианфуроксанов.

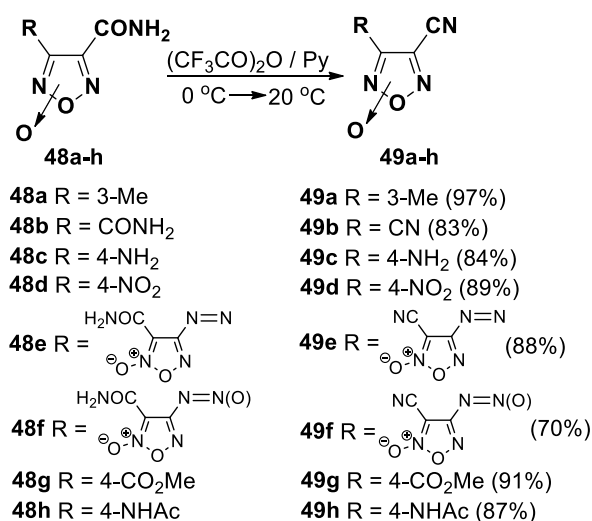
Прежде чем начать исследование по синтезу фуроксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций цианфуроксанов, мы сконцентрировали наше внимание на разработке общего метода синтеза этих важных предшественников. В литературе описано несколько представителей цианфуроксанов, но методы их синтеза основаны на различных синтетических подходах: окисление цианглиоксимов тетраацетатом свинца [122], циклодимеризация цианформонитрилоксида [219], дегидратация фуроксанальдоксимов при действии SOCl_2 /ДМФА [220] или реакция фуроксаннитроловой кислоты с N_2O_4 [123]. Однако все эти методы ограничены узким набором исходных субстратов и поэтому пригодны для синтеза лишь отдельных представителей цианфуроксанов.

Несколько представителей 3- и 4-цианфуроксанов, в которых ароматические или гетероциклические фрагменты связаны с фуроксановым циклом алифатическими мостиками, было получено путем дегидратации соответствующих амидов фуроксанкарбоновых кислот при действии системы $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /Py при пониженной температуре [221,222]. Для разработки общего подхода к синтезу цианфуроксанов мы выбрали последний метод, поскольку ранее мы синтезировали серию амидов фуроксанкарбоновых кислот **48a-f** [217], сделав их доступным классом соединений. Амид **48g**, содержащий сложноэфирную группу у C(4) атома углерода фуроксанового цикла, был получен впервые метилированием 3-аминокарбонил-4-фуроксанкарбоновой кислоты [223] диазومتаном. Амид **48h** был синтезирован по реакции ацилирования аминогруппы в амиде **48c**.

Как оказалось, метод дегидратации амидов фуроксанкарбоновых кислот при действии системы $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /Py оказался пригодным для получения цианфуроксанов независимо от расположения амидной группы у C(3) или C(4) атома углерода фуроксанового цикла и характера заместителя (электронодонорного или электронакцепторного) у второго атома углерода фуроксанового цикла. Реакция протекает

в очень мягких условиях в CH_2Cl_2 или MeCN с добавлением двух эквивалентов дегидратирующего реагента на одну нитрильную группу. Введение в реакцию диамидов фуроксандикарбоновых кислот **48b,e,f** (в том числе, азо- и азоксипроизводных) протекает не менее успешно и приводит к биснитрильным производным **49b,e,f**. В результате проведенных исследований нами предложен удобный и эффективный метод получения как 3-, так и 4-цианфуроксанов **49a-h** с высокими выходами, основанный на дегидратации амидов фуроксанкарбоновых кислот **48a-h**, в смеси трифторуксусного ангидрида и пиридина (схема 29).

Схема 29



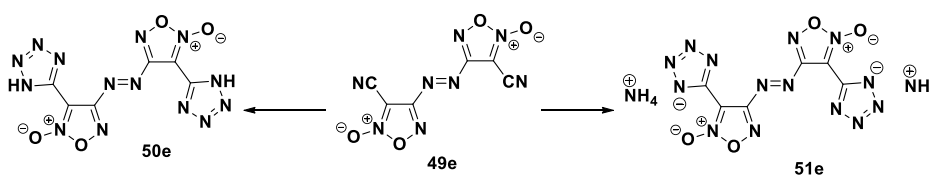
2.2.2.2. Синтез тетразолилфуроксанов и их аммониевых солей.

Синтезированные нитрилы фуроксанового ряда **49a-h** были использованы для построения (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов **50** на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения к азид-аниону. Анализ литературных данных показал, что, в общем случае, наиболее часто перициклические процессы, в ходе которых конструируются 1*H*-тетразолы, протекают при нагревании соответствующего нитрила с азидом натрия в диполярных апротонных растворителях, иногда в присутствии кислот Льюиса в качестве катализаторов. Недавно в близких условиях (ДМФА, NH_4Cl , 80 °C) был синтезирован первый представитель тетразолилфуроксанов – 3,4-бис(1*H*-тетразол-5-ил)фуроксан [111] на основе взаимодействия нитрила **49b** с азидом натрия, а 4-амино-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фуроксан был получен в воде в присутствии ZnCl_2 [110]. Однако условия работы [111] оказались применимы только для получения 3-метил-4-(1*H*-тетразол-5-ил)фуроксана **50a** из 3-метил-4-цианфуроксана **49a**, а другие синтезированные нами нитрилы, в частности, нитрилы **49d,e**, разлагались в этих условиях из-за высокой чувствительности фуроксанового цикла к щелочным агентам. Провести синтез тетразолилфуроксанов в воде

в условиях работы [110] для других нитрилов фуросанкарбоновых кислот нам также не удалось.

Поэтому мы заменили NaN_3 на триметилсилилазид (TMSN_3) и провели скрининг условий получения 4,4'-бис(тетразол-5-ил)-3,3'-азофуросана **50e** (табл. 5) с использованием этого реагента, варьируя тип растворителя и катализатора, температуру процесса и соотношение реагентов. Проведение реакции с избытком TMSN_3 в ДМФА или в смеси ДМСО-МеОН не привело к успеху. Поэтому в качестве вспомогательных реагентов этого процесса были взяты тетрабутиламмоний фторид (TBAF) и фторид аммония. Реакция с избытком TMSN_3 в присутствии TBAF в ДМСО также не дала положительного результата. И только замена ДМСО на MeCN и использование фторида аммония в эквимольном соотношении к количеству TMSN_3 позволило получить искомый бистетразолилазофуросан **50e**, который неожиданно для нас образовался в виде осадка диаммониевой соли **51e**. Осадок также содержал оставшийся фторид аммония. Образовавшаяся соль оказалась растворима в воде, поэтому мы не могли отмыть водой фторид аммония и выделяли полученный продукт **50e** после подкисления реакционной массы. Дальнейший скрининг показал, что оптимальными условиями для получения соли **51e** (выход 76%) является взаимодействие дицианазофуросана **49e** с 5-кратным мольным избытком TMSN_3 и стехиометрическим количеством фторида аммония по отношению к каждой нитрильной группе исходного фуросана **49e** в MeCN при 20 °C в течение 24 часов. В этих условиях образуется только диаммониевая соль **51e**.

Таблица 5. Оптимизация условий реакции [3+2]-циклоприсоединения дицианазофуросана **49e** к азид-иону.

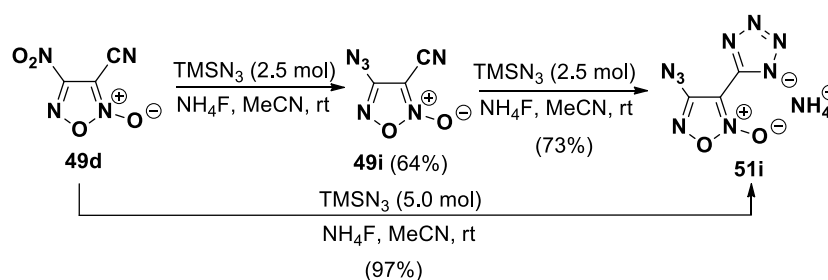


Продукт	Источник азид-иона (моль)	Прочие условия	T, °C	Время, ч	Выход, %
50e	NaN_3 (2.8)	ДМФА	80	2	-
50e	NaN_3 (2.25)	AcOH	80	5	-
50e	TMSN_3 (3)	ДМФА	80	5	-
50e	TMSN_3 (6)	MeOH, ДМСО	20	96	-
50e	TMSN_3 (3)	TBAF·3H ₂ O (0.5 моль), ДМСО	20	3	Следы
50e	TMSN_3 (3)	NH_4F (0.3 моль), MeCN	20	72	Следы
50e	TMSN_3 (3)	NH_4F (1.5 моль), MeCN	20	24	23
50e	TMSN_3 (3)	NH_4F (3 моль), ДМСО	20	10	39
50e	TMSN_3 (3)	NH_4F (3 моль), MeCN	20	24	40

51e	TMSN ₃ (5)	NH ₄ F (5 моль), MeCN	20	24	46
51e	TMSN ₃ (5)	NH ₄ F (2 моль), MeCN	20	24	76

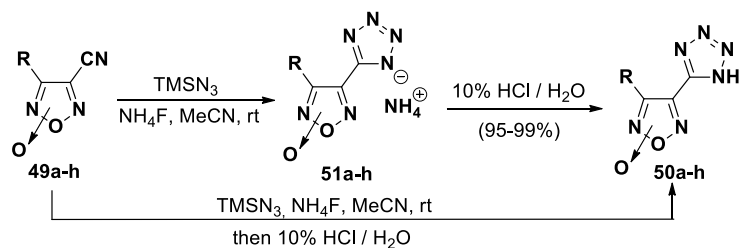
Найденные оптимальные условия были применены для реакции других цианфуроксанов **49a-d,f-h** с TMSN₃ и фторидом аммония. Практически во всех случаях, за исключением 4-нитро-3-цианофуроксана **49d**, нами были получены целевые моно- и диаммониевые соли тетразолилфуроксанов **51a-c,f-h** с хорошими выходами независимо от положения *N*-оксидного атома кислорода в исходном цианфуроксане **49** и характера второго заместителя (табл. 6). При введении в реакцию цианфуроксана **49d** первым актом реакции оказывается нуклеофильное замещение нитрогруппы на азид-ион с образованием 4-азидо-3-цианофуроксана **49i**, 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 **51i**. Синтез соли **51i** удалось осуществить также и в *one-pot* варианте из цианфуроксана **49d** при увеличении количества TMSN₃ до 5 молей на один моль исходного нитроцианофуроксана **49d** (схема 30).

Схема 30



Синтезированные соли **51a-c,e-i** растворимы в воде, но практически нерастворимы в ацетонитриле, поэтому по окончании реакции (ТСХ контроль) требуется только отфильтровать продукты реакции **51a-c,e-i** и промыть их небольшим количеством MeCN. Все полученные соли **51a-c,e-i** были переведены в свободные 1*H*-тетразолилфуроксаны **50a-c,e-i** с количественными выходами простым подкислением 10% HCl с последующей экстракцией Et₂O или этилацетатом (табл. 6).

Таблица 6. Продолжительность реакции фуроксанкарбонитрилов **49a-c,e-i** с TMSN₃ в присутствии эквимольного количества фторида аммония и выходы аммониевых солей (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов **51a-c,e-i** и свободных (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов **50a-c,e-i**.



Исходный цианфуроксан 49	Аммониевая соль тетразолилфуроксана 51	Время, ч	Выход 51 , %	Выход 50 , % (в расчете на 49)
49a	51a	24	74	68
49b	51b	12	67	63
49c	51c	24	66	64
49d	51i	24	97	95
49e	51e	24	76	70
49f	51f	24	68	64
49g	51g	12	61	58
49h	51h	24	69	68

Строение всех полученных соединений **50a-c,e-i** и **51a-c,e-i** было доказано совокупностью методов ^1H , ^{13}C и ^{14}N ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и данными элементного анализа. Аммониевые соли тетразолилфуроксанов являются высокоэнтальпийными полиазотными гетероциклическими ансамблями, которые могут представить интерес в прикладных аспектах химии высокоэнергетических структур.

Таким образом, нами предложен *one-pot* подход к синтезу аммониевых солей (1*H*-тетразол-5-ил)фуроксанов **51**, основанный на реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения изомерных цианфуроксанов к триметилсилилазиду в присутствии фторида аммония в чрезвычайно мягких условиях, причем обнаруженная реакция позволяет получать как аммониевые соли, так и свободные тетразолилфуроксаны **50**.

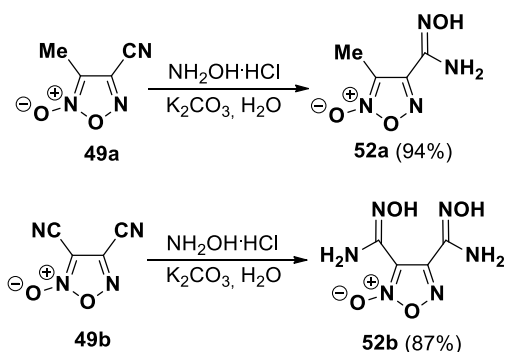
2.2.2.3. Синтез 1,2,4-оксадиазолилфуроксанов.

Нитрилы фуроксанового ряда оказались эффективными исходными соединениями и в синтезе гетероциклических ансамблей, содержащих наряду с фуроксановыми циклами 1,2,4-оксадиазольные циклы. Структуры, содержащие комбинацию фуроксанового и 1,2,4-оксадиазольного циклов мало известны. Имеется только одна публикация, в которой 4-амино-3-(5-амино-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан был получен наряду с фуроксанопиримидином при действии триэтилортоформиата на амидоксим, синтезированный взаимодействием 4-амино-3-цианофуроксана **49c** с гидроксиламином (см. схему 91 в литературном обзоре). Именно взаимодействие триалкилортоформиатов с амидоксимами обычно используется для получения 3-монозамещенных 1,2,4-оксадиазолов.

Для формирования 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов применяют два наиболее общих синтетических подхода: 1) [3+2]-циклоприсоединение нитрилов к нитрилоксидам и 2) циклизация *O*-ациламидоксимов, которые, в свою очередь, получают взаимодействием амидоксимов с активированными производными карбоновых кислот (хлорангидриды, ангидриды, амиды, эфиры) в присутствии различных конденсирующих реагентов. Поскольку нитрилоксиды представляют собой зачастую нестабильные соединения, для разработки общего метода синтеза (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов нами был выбран второй подход. С этой целью два представителя цианофуроксанов **49a,b** были трансформированы с высокими выходами в соответствующие амидоксимы **52a,b** взаимодействием с гидроксиламином в присутствии K_2CO_3 , причем присоединение гидроксиламина к дицианофуроксану **49b** протекало сразу по обеим нитрильным группам (схема 31). Выбор 4-моно- и 3,4-бисамидоксимов фуроксанового ряда **52a,b** для выхода к

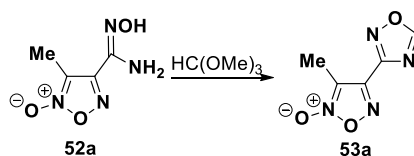
целевым (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанам позволит сравнить реакционную способность амидоксимных фрагментов, расположенных у C(3) и у C(4) атомов углерода фуроксанового цикла, в реакциях формирования 1,2,4-оксадиазольного цикла.

Схема 31



Исследование по синтезу 1,2,4-оксадиазолилфуроксанов было разделено нами на два этапа. На первом этапе предполагалось на основе взаимодействия амидоксимов **52a,b** с триметилортоформиатом синтезировать 1,2,4-оксадиазолы, содержащие фуроксанильный заместитель при C(3) атоме углерода цикла. Однако 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **53a** не был получен при длительном кипячении амидоксима **52a** в избытке ортоэфира. Поэтому мы провели оптимизацию условий реакции амидоксима **52a** с триметилортоформиатом в присутствии каталитических количеств различных кислот Льюиса (табл. 7). Во всех случаях был получен целевой продукт, однако наилучшие результаты достигались при катализе 10 мол.% Sc(OTf)₃, использование которого привело к (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксану **53a** с выходом 86%, а время реакции составило всего 1 минуту.

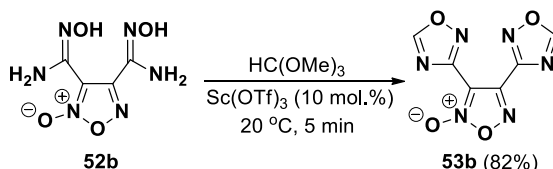
Таблица 7. Оптимизация условий получения 3-метил-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксана **53a** по реакции амидоксима **52a** с триметилортоформиатом.



Кислота Льюиса	Температура, °C	Время	Выход 53a , %
-	100	120 ч	-
BF ₃ ·OEt ₂ (10 mol.%)	20	120 ч	-
BF ₃ ·OEt ₂ (10 mol.%)	80	10 мин	27
Cu(OTf) ₂ (10 mol.%)	20	5 мин	38
Sc(OTf) ₃ (5 mol.%)	20	5 мин	63
Sc(OTf)₃ (10 mol.%)	20	1 мин	86
PF ₂ (C ₂ F ₅) ₃ (15 mol.%)	20	3 мин	19

В аналогичных условиях в реакцию с триметилортоформиатом был введен бисамидоксим **52b**, что привело к образованию 3,4-бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксана **53b** (схема 32). Таким образом, было показано, что формирование 1,2,4-оксадиазольного фрагмента у фуроксанового цикла в реакции с триметилортоформиатом не зависит от расположения амидоксимного фрагмента у C(3) или у C(4) атомов углерода фуроксанового цикла.

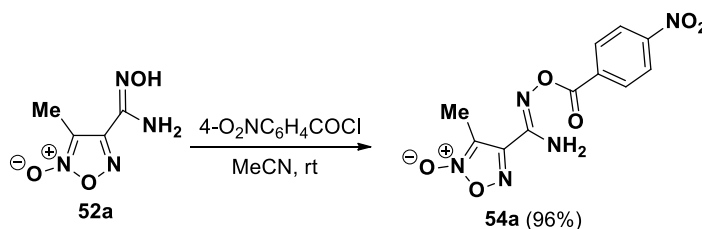
Схема 32



Для синтеза широкого круга (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов, содержащих различные заместители при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла, мы выбрали другой подход, основанный на циклоконденсации амидоксимов **52a,b** с хлорангидридами 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 оснований или кислот Льюиса, причем наиболее часто этот процесс протекает при высоких температурах.

В качестве модельных соединений для оптимизации условий реакции нами были выбраны амидоксим **52a** и хлорангидрид *n*-нитробензойной кислоты. Как оказалось, ацилирование субстрата **52a** протекает очень быстро (время реакции – 3 минуты) с образованием *O*-ациламидоксима **54a** с выходом близким к количественному (схема 33).

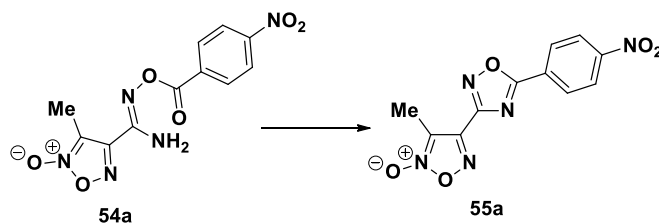
Схема 33



Способность соединения **54a** циклизироваться в 3-метил-4-[5-(4-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фуроксан **55a** была исследована при действии различных оснований (DBU, Na₂CO₃, K₂CO₃, Rb₂CO₃, Cs₂CO₃), кислот Льюиса (Cu(OTf)₂, Sc(OTf)₃, PF₂(C₂F₅)₃) и TBAF в различных растворителях (MeCN, ДМФА, диоксан) при различных температурах (20-100 °C) (табл. 8). О завершении реакции судили по исчезновению в реакционной массе *O*-ациламидоксима **54a** (ТСХ-контроль). Как следует из данных таблицы 8, DBU успешно промотировал реакцию, карбонаты Na₂CO₃, K₂CO₃ были эффективны только при 50 °C, а кислоты Льюиса не катализировали эту реакцию. Положительный результат был получен

при использовании TBAF, однако выход конечного продукта **55a** составил только 54%. Лучшими условиями для циклизации *O*-ациламидоксима **54a** в 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **55a** с выходом 96% оказалось применение стехиометрического количества Cs₂CO₃ и проведение реакции в MeCN при комнатной температуре в течение 1 часа.

Таблица 8. Оптимизация условий циклизации *O*-ациламидоксима **54a** в (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан **55a**.

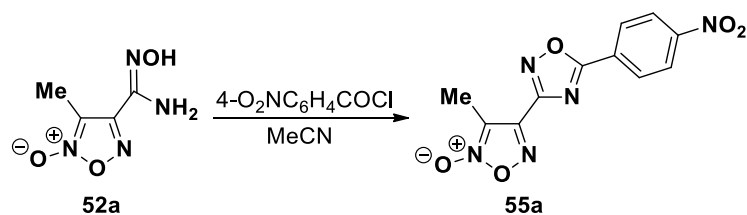


Реагент	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход 55a , %
DBU (100 мол.%)	MeCN	20	1	74
Na ₂ CO ₃ (100 мол.%)	MeCN	20	120	-
Na ₂ CO ₃ (100 мол.%)	MeCN	50	2	69
K ₂ CO ₃ (100 мол.%)	MeCN	20	120	Следы
K ₂ CO ₃ (100 мол.%)	ДМФА	20	72	-
K ₂ CO ₃ (100 мол.%)	MeCN	50	1	76
Rb ₂ CO ₃ (100 мол.%)	MeCN	20	5	87
Rb ₂ CO ₃ (100 мол.%)	MeCN	50	0.25	74
Cs ₂ CO ₃ (50 мол.%)	MeCN	20	6	42
Cs₂CO₃ (100 мол.%)	MeCN	20	1	96
Cs ₂ CO ₃ (100 мол.%)	MeCN	50	0.25	53
Cu(OTf) ₂ (10 мол.%)	MeCN	20	72	-
Sc(OTf) ₃ (10 мол.%)	MeCN	20	72	-
PF ₂ (C ₂ F ₅) ₃ (20 мол.%)	MeCN	80	96	-
PF ₂ (C ₂ F ₅) ₃ (20 мол.%)	[emim]PF ₃ (C ₂ F ₅) ₃	100	72	Следы
PF ₂ (C ₂ F ₅) ₃ (100 мол.%)	[emim]PF ₃ (C ₂ F ₅) ₃	100	72	15
TBAF·3H ₂ O (100 мол.%)	диоксан	20	36	54

Поскольку нами было обнаружено, что и стадия ацилирования амидоксима **52a**, и стадия циклизации *O*-ацильного производного **54a** в 1,2,4-оксадиазолилфуроксан **55a** протекают в чрезвычайно мягких условиях, мы исследовали возможность синтеза 1,2,4-оксадиазолилфуроксана **55a** в *one-pot* варианте. Скрининг условий tandemного осуществления процесса также показал высокую эффективность Cs₂CO₃ в исследуемой трансформации, однако время реакции составило 10 часов, и карбоната цезия понадобилось вдвое больше для нейтрализации выделяющейся HCl. Большая продолжительность реакции вызвана, по-видимому, присутствием в реакционной смеси хлорида цезия, образующегося в качестве побочного продукта на стадии ацилирования,

что сильно уменьшает растворимость Cs_2CO_3 и замедляет, таким образом, стадию циклизации.

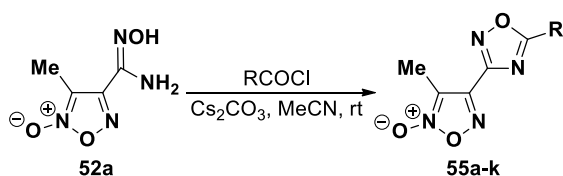
Таблица 9. Оптимизация *one-pot* варианта синтеза (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксана **55a**.



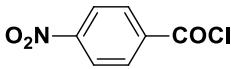
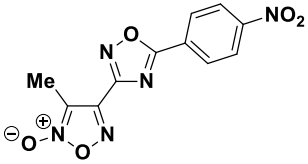
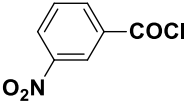
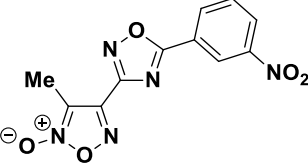
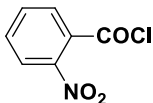
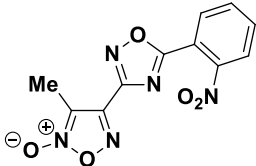
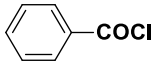
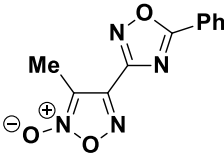
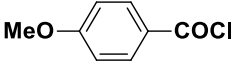
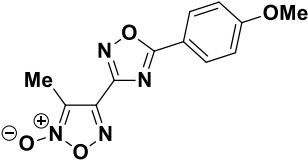
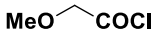
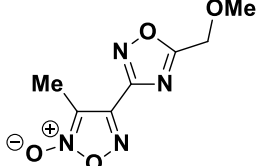
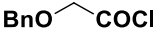
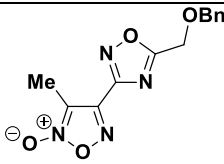
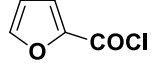
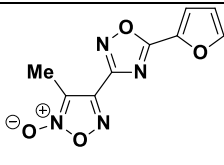
Основание (экв.)	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
ДБУ (2)	20	72	Следы
ДБУ (3)	20	24	41
K_2CO_3 (2)	50	30	75
K_2CO_3 (3)	50	5	69
Rb_2CO_3 (2)	50	2	64
Cs_2CO_3 (1)	20	48	-
Cs_2CO_3 (2)	20	10	95
Cs_2CO_3 (3)	20	10	91
Cs_2CO_3 (2)	50	1	73

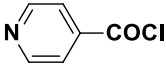
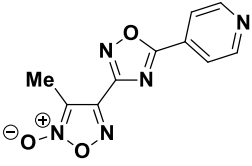
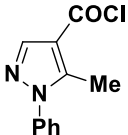
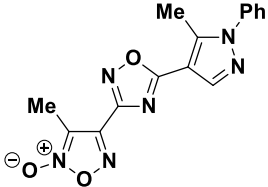
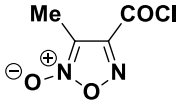
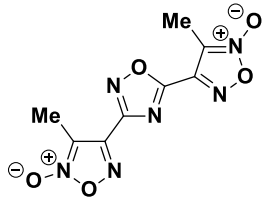
В найденных условиях нам удалось получить серию (5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов **55a-k**, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические заместители при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла. Скорость реакции зависит от природы вводимого в реакцию хлорангидрида карбоновой кислоты (табл. 10). Быстрее всего взаимодействие осуществлялось для хлорангидридов, содержащих электронакцепторные заместители (производные нитробензойных кислот и 3-метил-4-фуроксанкарбоновой кислоты), в то время как дольше всего реакция протекала с алифатическими и *n*-метоксифенильным заместителями в хлорангидридах карбоновых кислот.

Таблица 10. Продолжительность реакции амидоксима **52a** с хлорангидридами карбоновых кислот и выходы (5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов **55a-k**.



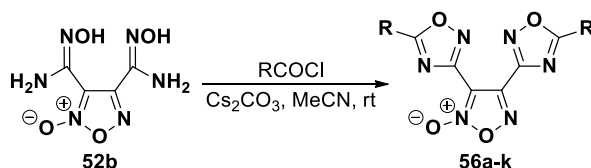
RCOCl	Соединения 55a-k	Время, ч	Выход 55 , %
-------	-------------------------	----------	---------------------

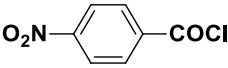
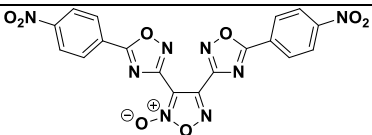
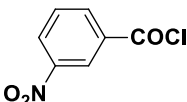
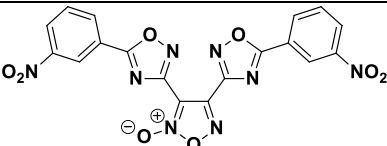
	 55a	10	95
	 55b	10	88
	 55c	10	87
	 55d	10	92
	 55e	18	72
	 55f	24	82
	 55g	24	78
	 55h	20	84

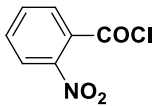
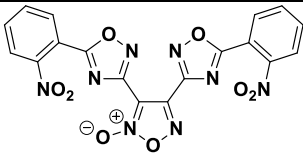
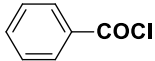
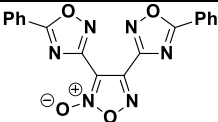
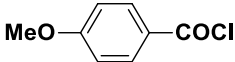
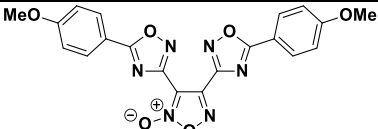
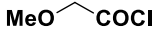
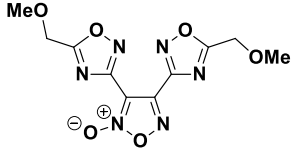
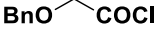
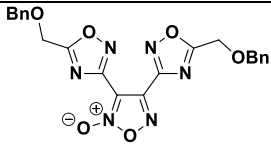
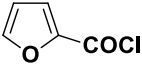
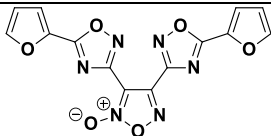
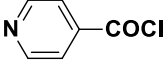
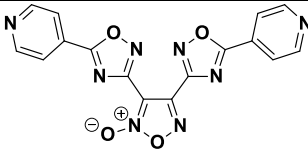
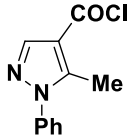
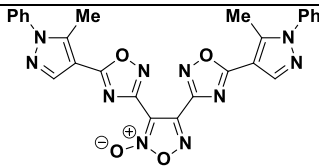
	 55i	24	77
	 55j	20	86
	 55k	10	77

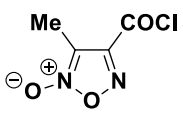
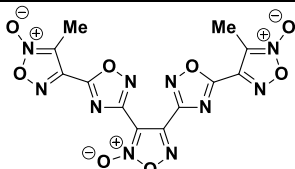
Применение Cs_2CO_3 оказалось эффективным также в тандемном синтезе бис(5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов **56a-k** с высокими выходами на основе взаимодействия бисамидоксима **52b** с хлорангидридами карбоновых кислот. В отличие от амидоксима **52a**, в этом случае время реакции составило 24-48 ч, что связано, очевидно, с различной реакционной способностью амидоксимных групп, расположенных при C(3) и C(4) атомах фуроксанового цикла.

Таблица 11. Продолжительность реакции амидоксима **52b** с хлорангидридами карбоновых кислот и выходы бис(5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов **56a-k**.



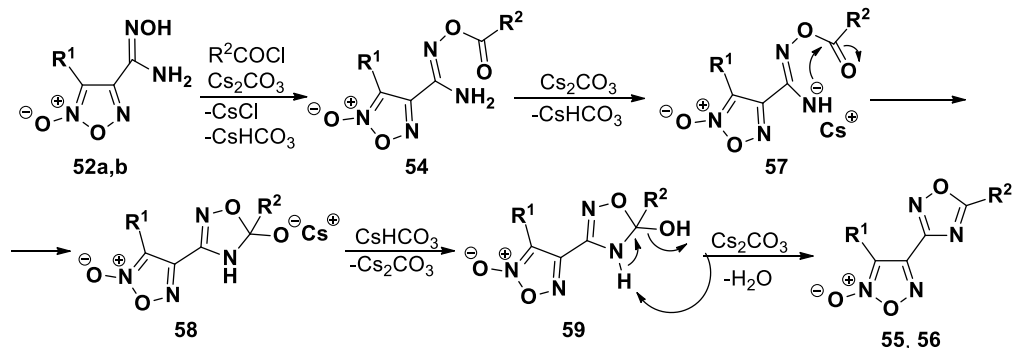
RCOCl	Соединения 56a-k	Время, ч	Выход 56 , %
	 56a	24	89
		24	86

	56b		
		24	75
	56c		
		24	85
	56d		
		48	72
	56e		
		36	77
	56f		
		36	73
	56g		
		36	75
	56h		
		36	74
	56i		
		36	81
	56j		

	 56k	24	70
---	---	----	----

Предполагаемый механизм тандемной реакции взаимодействия амидоксимов **52a,b** с хлорангидами карбоновых кислот в присутствии карбоната цезия представлен на схеме 34. Аминогруппа в образующемся на первой стадии *O*-ациламидоксиме **54** депротонируется под действием такого сильного основания, как карбонат цезия, с отщеплением гидрокарбоната цезия, и генерируемый NH-анион (существующий в виде цезиевой соли **57**) атакует карбоксильный атом углерода. Новая цезиевая соль дигидро-1,2,4-оксадиазола **58** далее претерпевает метатезис катионов с полученным на предыдущей стадии гидрокарбонатом цезия с образованием гидроксидигидро-1,2,4-оксадиазола **59** с одновременной регенерацией карбоната цезия, который промотирует заключительную стадию дегидратации, что в итоге приводит к целевым (5-*R*-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксам **55** и **56** (схема 34).

Схема 34



Строение всех полученных соединений **52a,b**, **53a,b**, **54**, **55a-k** и **56a-k** было установлено совокупностью методов ^1H и ^{13}C ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и данными элементного анализа. Строение соединения **55d** также подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (рис. 12).

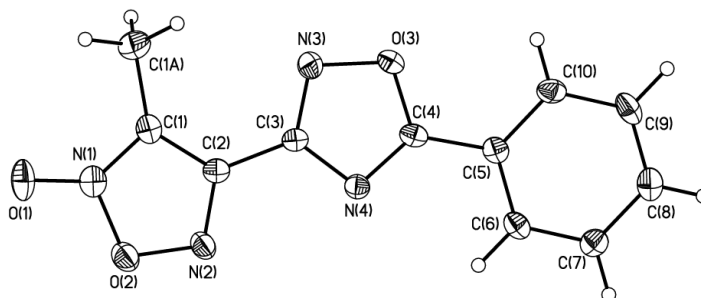


Рис. 12. Общий вид молекулы **55d**. Атомы представлены эллипсоидами тепловых колебаний ($\rho = 50\%$). Обозначены только симметрично независимые атомы.

Молекулы соединения **55d** в кристалле фактически плоские за исключением атомов водорода метильной группы: торсионные углы $C(10)C(5)C(4)O(3)$ и $N(3)C(3)C(2)C(1)$ составляют соответственно $5.1(3)^\circ$ и $2.5(3)^\circ$, максимальный выход из среднеквадратической плоскости, проведенной через неводородные атомы, наблюдается для атома $C(9)$ и составляет $0.11(2) \text{ \AA}$. Это вместе с относительно малыми длинами связей $C(2)-C(3)$ и $C(4)-C(5)$ ($1.465(3)$ и $1.461(3) \text{ \AA}$, соответственно) указывает на значительный вклад π -сопряжения в стабилизации геометрии молекулы. Распределение длин связей в гетероциклических фрагментах является ожидаемым для данного класса соединений. Молекулы в кристалле объединены в слои за счет прочных межмолекулярных $O \dots \pi$ взаимодействий между фуроксановыми циклами ($O(1) \dots C(1)$ $2.956(3) \text{ \AA}$) и $C-H \dots \pi$ взаимодействий между бензольным кольцом и фуроксановым фрагментом ($C(8) \dots O(1)$ $3.310(3)$, с учетом нормировки длины связи $C-H$ на стандартное расстояние $1.080 \text{ \AA}$ расстояние $H(8) \dots O(1)$ $2.477 \text{ \AA}$, угол $C(8)-H(8) \dots O(1) - 133^\circ$). В свою очередь трехмерная кристаллическая структура сформирована за счет слабых $H \dots H$ взаимодействий между бензольными кольцами (рис. 13). Отметим, что по данным геометрического анализа оксадиазольный фрагмент не участвует в образовании специфических невалентных взаимодействий.

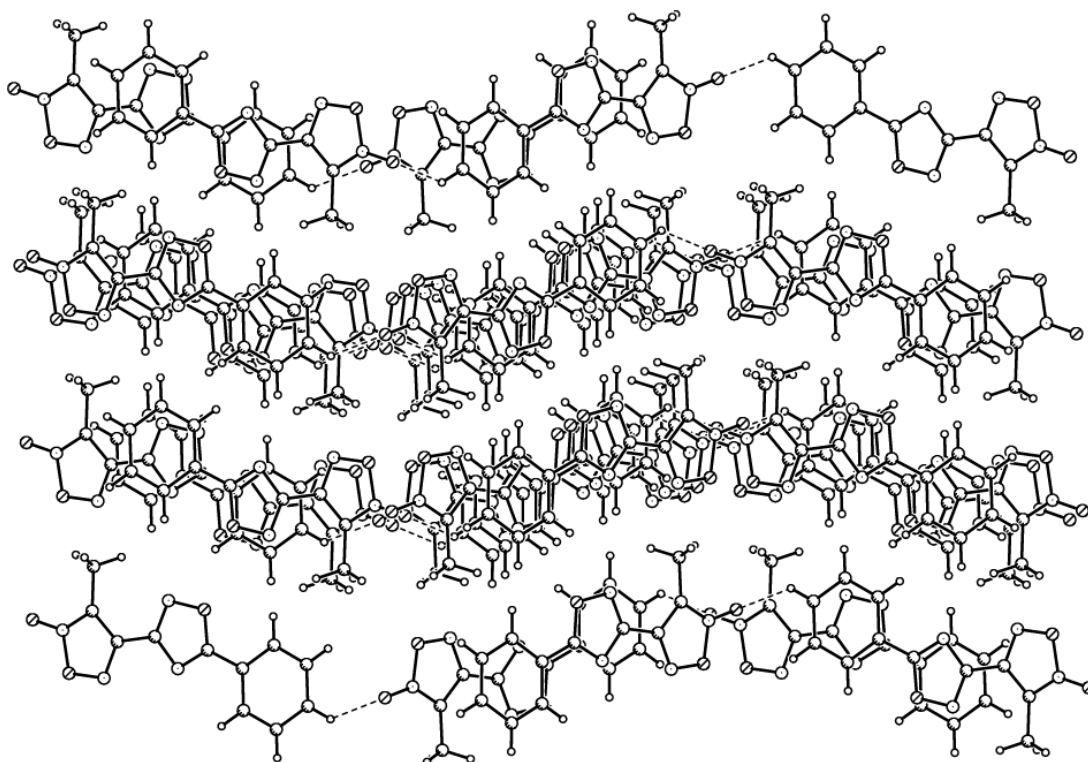


Рис. 13. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **55d**, демонстрирующий слоистое расположение молекул. Пунктиром показаны невалентные межмолекулярные взаимодействия $O \dots \pi$ и $C-H \dots \pi$.

Таким образом, в результате этого раздела исследования разработаны новые, эффективные *one-pot* методы построения (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов на основе гетероциклизации моно- и бисамидоксимов фуроксанового ряда. Впервые продемонстрирована возможность получения 3-моно- и 3,4-ди(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов посредством циклизации соответствующих фуроксаниламидоксимов с триметилортоформиатом при катализе $Sc(OTf)_3$. Также впервые исследована тандемная реакция амидоксимов фуроксанового ряда с хлорангидридами карбоновых кислот, найдены оптимальные условия ее проведения и синтезирована обширная серия неизвестных ранее 4-моно- и 3,4-бис(5-R-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические заместители при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла. Предложенный подход позволил синтезировать гетероциклические ансамбли, содержащие до пяти гетероциклов в одной молекуле, в том числе гетероциклическая система, в которую входят три фуроксановых цикла, связанные двумя 1,2,4-оксадиазольными мостиками.

2.3. Биологическая активность

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. Клетки были посеяны в концентрации $1 \cdot 10^4$ клеток/200 мкл в 96-луночный планшет и культивировались при $37^\circ C$ во влажной атмосфере с 5% CO_2 . После 24 часов инкубации к культурам клеток были добавлены различные концентрации тестируемых соединений (от 100 до 1,56 мкМ/л) и далее клетки культивировались в тех же условиях 72 часа. Каждая концентрация была выполнена в трех повторностях. Все вещества были растворены в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0,1% и не была токсична для клеток. Контрольными лунками выступали лунки, в которые добавляли растворитель в конечной концентрации 0,1%. После инкубации в каждую лунку было добавлено 20 мкл МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенил тетразолия бромид, 5 мг/мл) и планшеты инкубировались еще 1,5 часа. Далее из планшетов была удалена среда и в каждую лунку добавлено 60 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С

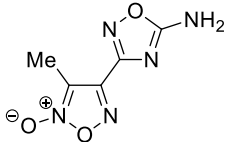
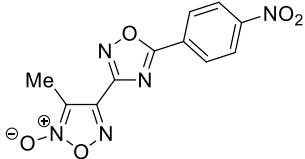
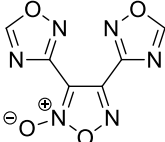
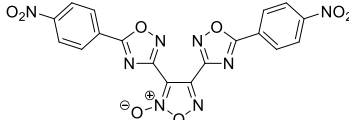
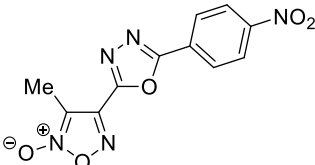
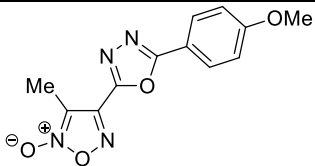
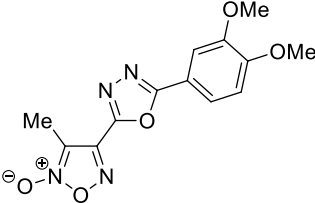
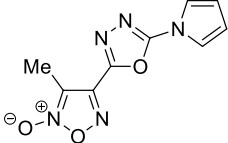
помощью планшетного фотометра была определена оптическая плотность при 544 нм. Значение 50% ингибирующей концентрации (IC_{50}) было определено на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения.

Культуры клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома), MCF7 (аденокарцинома молочной железы), MS (меланома) и м-HeLa (аденокарцинома шейки матки) выращивались в среде DMEM (для A549, HCT116 и RD), EMEM (для MCF7), RPMI 1640 (для MS) и 199 (для м-HeLa) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамина и 1% гентамицина в качестве антибиотика при 37°C и 5% CO₂ во влажной атмосфере.

Большая часть исследованных соединений проявила слабую антипролиферативную активность. 3-Фенил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фуроксан показало 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 проявляет цитотоксичность на всех исследуемых линиях клеток, сравнимую с цитотоксичностью препаратов сравнения камптотецином и даунорубицином.

Таблица 12. Цитотоксическая активность некоторых синтезированных соединений, исследованных МТТ-тестом

Соединение	Шифр	IC ₅₀ мкМ/л					
		НСТ 116	MCF 7	A 549	RD	MS	м-HeLa
	Fx1	119,55 ±2,91	-	-	237,12 ±57,58	104,56 ±8,78	342,68 ±23,11
	Fx2	144,25 ±9,00	-	-	124,61 ±1,46	110,65 ±6,97	433,14 ±34,53
	Fx3	204,49 ±19,39	-	-	366,86 ±42,15	-	297,36 ±15,63
	Fx4	-	-	-	-	-	468,85 ±11,34
	Fx5	218,50 ±19,02	227,73 ±43,68	324,40 ±30,75	-	-	-
	Fx6	112,13 ±0,73	179,14 ±8,93	190,03 ±16,24	64,16 ±2,70	56,72 ±3,01	61,80±2,87
	Fx7	51,25 ±0,70	46,26 ±0,22	11,14 ±0,01	10,39 ±0,05	10,22 ±0,12	11,34±0,02
	Fx8	92,53 ±2,73	181,76 ±6,77	-	167,80 ±1,52	159,48 ±12,78	-
	Fx9	108,00 ±6,95	-	280,28 ±24,34	112,45 ±0,09	132,34 ±18,59	-
	Fx10	119,29 ±8,04	-	-	48,32 ±4,52	84,54 ±3,34	-
	Fx11	97,27 ±3,29	-	205,40 ±1,84	176,14 ±2,87	167,87 ±23,56	394,84 ±65,93
	Fx12	99,87 ±4,17	115,53 ±0,36	145,79 ±37,47	87,75 ±0,49	78,32 ±8,45	80,26 ±23,68

	Fx13	305,43 ±25,13	-	-	204,49 ±13,17	-	-
	Fx14	189,25 ±30,33	45,30 ±0,32	197,67 ±10,59	101,45 ±1,96	80,44 ±3,71	64,31±2,18
	Fx15	2,37 ±0,01	3,38 ±0,14	8,75 ±0,45	3,04 ±0,26	1,98 ±0,02	4,55±0,05
	Fx16	-	-	464,76 ±37,89	646,91 ±92,74	-	-
	Fx17	126,08 ±14,50	352,66 ±85,17	-	164,41 ±0,80	-	-
	Fx18	109,98 ±0,17	209,92 ±15,22	-	110,22 ±4,10	100,11 ±4,80	-
	Fx19	190,45 ±9,27	141,74 ±1,12	203,45 ±24,13	157,84 ±31,77	-	-
	Fx20	231,09 ±8,90	-	-	278,98 ±33,64	-	-
Камптотецин		N/A	N/A	39,96 ±6,17	1,10 ±0,02	0,09 ±0,02	N/A
Даунорубин		0,21 ±0,00	1,44 ±0,31	N/A	2,45 ±0,07	N/A	N/A

(- – нет эффекта или IC₅₀ больше 500 мкМ/л; N/A – исследования не проводились).

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

Дифференциально-термический анализ (ДТА) и кинетические исследования термического разложения 3-алкил-4-нитрофуроксанов **2a,c-e** были выполнены в Институте проблем химической физики РАН в лаборатории профессора Прокудина В.Г.

По данным ДТА (см. приложение) все исследованные 3-алкил-4-нитрофуроксаны **2a,c-e** представляют собой стабильные (**2a,d** – твердые, **2c,e** – жидкие) вещества. Для 3-метил- и 3-изопропил-4-нитрофуроксанов **2a** и **2d** были определены точные температуры плавления, равные 67.2 °С и 50.1 °С, соответственно. При температурах выше 170 °С происходит испарение соединений **2a,c-e**, что вызвано их летучестью в условиях проведения измерений.

В дополнение к ДТА было выполнено исследование кинетики термического разложения 3-алкил-4-нитрофуроксанов **2a,c-e** в разбавленных растворах нитробензола (NB) и дифенила (Ph₂), что обеспечивало почти полное исключение влияния бимолекулярных каталитических процессов. Обычные навески исследуемого вещества 10–30 мг, растворителя – 1–1,5 г.

Кинетика разложения контролировалась манометрическим методом в стеклянных сосудах бурдона объемом 2,3–2,8 мл. Используемая экспериментальная установка позволяла компенсировать и измерять развиваемые в сосуде давления до 40 атм. Температура поддерживалась с точностью около $\pm 0,1^\circ\text{C}$. Ошибка в определении константы скорости составляла $\pm 10\%$, в энергии активации $\pm 2,5$ ккал/моль, в логарифме предэкспонента ± 1 (с⁻¹). Примеры кинетических кривых приведены на рис. 14–16.

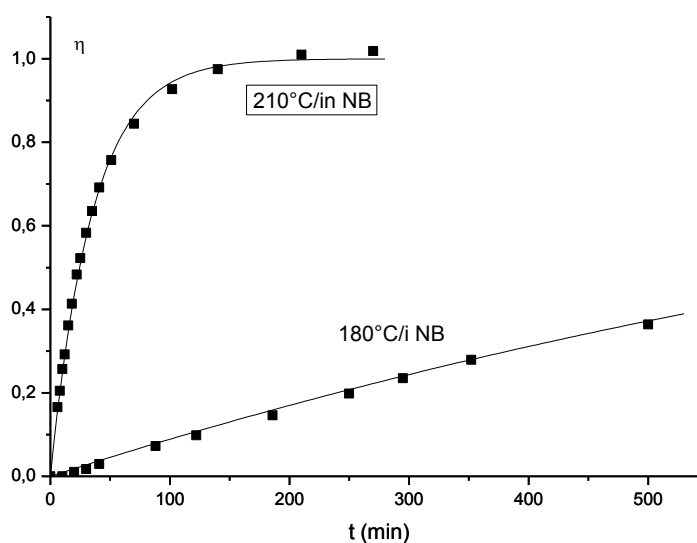


Рис. 14. Кинетические кривые термического распада 3-изопропил-4-нитрофуксана **2d** в нитробензоле. Точки соответствуют

экспериментальным данным, кривые соответствуют уравнению для глубины реакции первого порядка при $k_1=4,72 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$ (210°C) и $k_1=1,86 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$ (180°C).

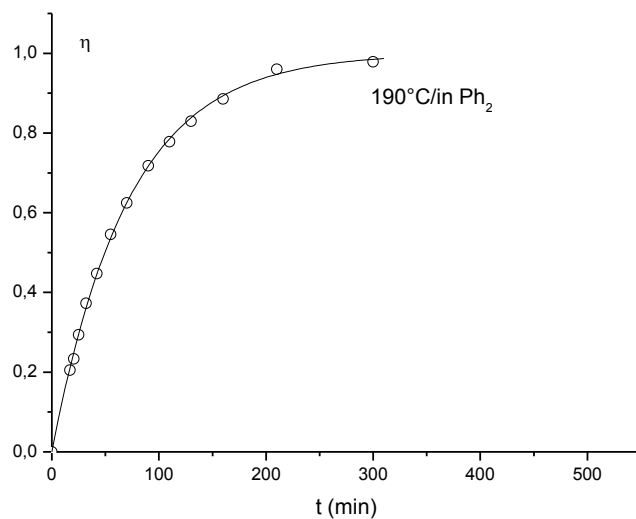


Рис. 15. Кинетика термического распада 3-изопропил-4-нитрофуоксана **2d** в дифениле. Точки соответствуют экспериментальным данным, кривая соответствует уравнению для глубины реакции первого порядка при $k_1=2,24 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$.

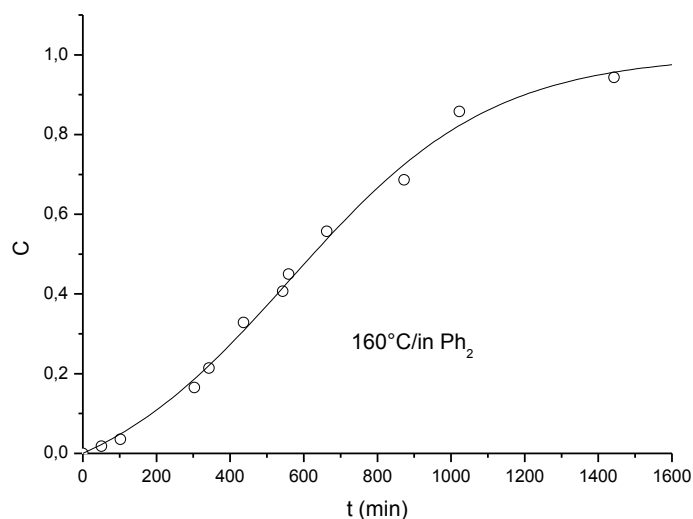


Рис. 16. Кинетика термического распада 3-изопропил-4-нитрофуоксана **2d** в дифениле. Точки соответствуют экспериментальным данным, кривая соответствует уравнению для глубины реакции при автокатализе первого порядка при $k_1=6,9 \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$ и константе «автокатализа» $k_2=5,4 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$.

Кривые на рис. 14-16, приведенные для 3-изопропил-4-нитрофуроксана **2d**, иллюстрируют типичную и для остальных соединений ситуацию. Поскольку прочность связи C-NO₂ достаточно велика, то первой стадией мономолекулярного разложения 3-алкил-4-нитрофуроксанов должна быть деструкция фуроксанового цикла [224,225]. Распад в нитробензоле в исследованном диапазоне температур происходит по реакции первого порядка, вклад автокатализа незаметен; в дифениле при более низких температурах фиксируется вклад слабого автокатализа, почти незаметного на более высоких температурах.

Экспериментальные данные по кинетике термического разложения 3-алкил-4-нитрофуроксанов и оценка соответствующего времени ($\tau_{1\%}$) распада на 1% приведены в табл. 13 и на рис. 17.

Таблица 13. Кинетические параметры реакции первого порядка термического разложения 3-алкил-4-нитрофуроксанов и оценка соответствующего времени ($\tau_{1\%}$) распада на 1%.

R	Среда	E, ккал/моль	lgA, с ⁻¹	$\tau_{1\%} \geq$ (20°C), лет	$\tau_{1\%} \geq$ (50°C), лет	$\tau_{1\%} \geq$ (80°C), лет
Me	Газовая фаза [224]	40,00	14,2	$1,4 \cdot 10^6$	$2,3 \cdot 10^3$	12
Me	NB	42,7	15,4	$8,9 \cdot 10^6$	$9,9 \cdot 10^3$	35
Me	Ph ₂	44,4	15,8	$6,6 \cdot 10^7$	$5,6 \cdot 10^4$	156
ⁿ Bu	NB	42,1	15,2	$5,1 \cdot 10^6$	$6,1 \cdot 10^3$	23
ⁿ Bu	Ph ₂	38,1	13,6	$2,1 \cdot 10^5$	$4,8 \cdot 10^2$	3
ⁱ Pr	NB	46,9	17,9	$3,8 \cdot 10^7$	$2,2 \cdot 10^4$	44
ⁱ Pr	Ph ₂	46,2	18,2	$5,8 \cdot 10^6$	$3,7 \cdot 10^3$	8
ⁿ Pr	NB	39,9	14,3	$9,2 \cdot 10^5$	$1,6 \cdot 10^3$	8
ⁿ Pr	Ph ₂	45,8	17,2	$2,9 \cdot 10^7$	$2,0 \cdot 10^4$	46

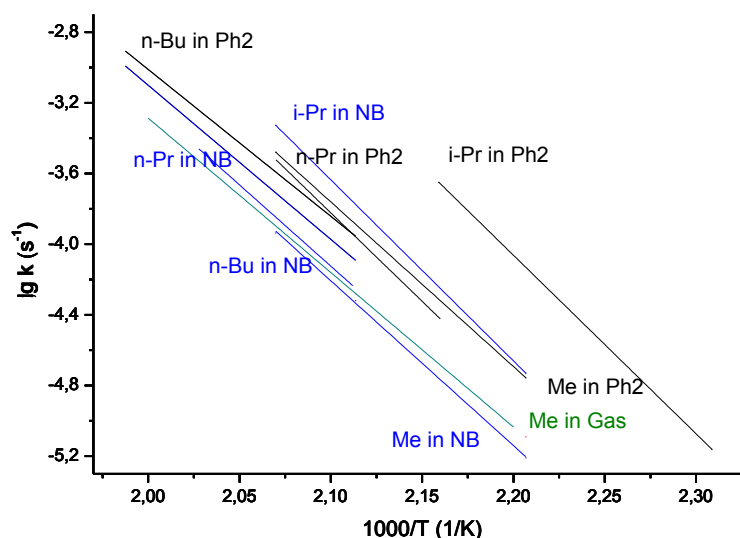


Рис. 17. Аррениусовские зависимости констант скорости реакции первого порядка термического разложения 3-алкил-4-нитрофуроксанов.

Из этих данных видно почти полное совпадение аррениусовских зависимостей для 3-метил-4-нитрофуроксана для распада в парах и в растворе NB. Небольшой диапазон изменения констант скорости при изменении собственно структуры соединений и при смене растворителя не противоречит предложенному в [224,225] механизму мономолекулярного распада и может быть связан с параметрами заместителей и среды.

По данным дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) (см. приложение) для нитрофуроксанов **2с,е** были зафиксированы соответствующие низкотемпературные переходы: для соединения **2с** -15-(+10 °C), для соединения **2е** +5-(+23 °C), что вместе с вышеприведенными данными позволяет рекомендовать их для дальнейшего изучения в качестве пластификаторов СТРТ.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

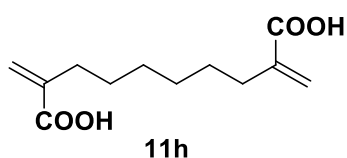
ЯМР-спектры были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AC200-31 при 200 МГц для ^1H и 50.3 МГц для ^{13}C спектров, Bruker AM-300 при 300 МГц для ^1H , 75.5 МГц для ^{13}C и 21.5 МГц для ^{14}N спектров в CDCl_3 или DMSO-d_6 . В качестве внутреннего стандарта для ^1H и ^{13}C ЯМР спектров использовали химические сдвиги сигналов остаточных протонов и атомов углерода дейтерированного растворителя (CDCl_3 : δ_{H} 7.27 м. д., δ_{C} 77.0 м. д.; DMSO-d_6 : δ_{H} 2.50 м. д., δ_{C} 39.5 м. д.). В качестве внешнего стандарта для ^{14}N ЯМР спектров применялся MeNO_2 ($\delta_{^{14}\text{N}} = 0.0$ м.д.). Двумерные спектры ЯМР были зарегистрированы на спектрометре Bruker AV400. Температуры плавления определяли на приборе “Sanyo Gallenkamp”. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Bruker “Alpha”. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT INCOS-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации электронов 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) или отрицательных (напряжение на капилляре – 3200 V) ионах. Диапазон сканирования масс – m/z 50 – 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180 °С. Элементный анализ выполнен на приборах Perkin – Elmer 2400 и EuroVector EA. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках Merck 60 F_{254} (визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм). Некоторые полученные соединения выделяли методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле 0.060-0.200 мм, 60 А (“Acros Organics”).

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

3.1.1. Синтез 4-нитрофуроксанов на основе домино-трансформации 2-замещенных акриловых кислот.

Синтез 2,9-диметилен-1,10-декандиновой кислоты **11h**.

К раствору октан-1,1,8,8-тетракарбоновой кислоты **13h** (35.4 ммоль, 10.27 г) в 80 мл EtOAc добавляли при перемешивании и температуре 5-10 °С диэтиламин (70.8 ммоль, 7.3 мл) и параформ (106 ммоль, 3.18 г). Полученную смесь кипятили 3 ч с обратным холодильником, затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли 20 мл воды и подкисляли 3N HCl до pH 1. Органической слой отделяли, промывали два раза водой и насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 .



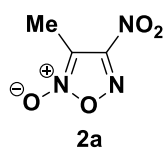
Выход 5.75 г (72%). $T_{пл.} = 135-136\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2922, 2904, 2877, 1692, 1627. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.22-1.26 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.37 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 6.2$ Гц), 2.17 (т, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.8$ Гц), 5.40 (с, 2H, 2CH), 6.01 (с, 2H, 2CH), 8.9-10.1 (уш. с, 2H, 2COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 27.91 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.37 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 31.27 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 123.96 (2 x $\text{C}=\text{CH}_2$), 141.19 (2 x $\text{C}=\text{CH}_2$), 168.09 (2COOH). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 226 (12) $[\text{M}]^+$, 181 (29) $[\text{M} - \text{COOH}]^+$, 136 (41) $[\text{M} - 2\text{COOH}]^+$. Вычислено (%): C, 63.70; H, 8.02. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Найдено (%): C, 63.66; H, 7.99.

Синтез 4-нитрофуроксанов 2a,c-i из 2-замещенных акриловых кислот и нитрита натрия в двухфазной системе $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-DCE}$ (метод А, общая методика). К раствору соответствующей акриловой кислоты **11a,c-i** (20.0 ммоль) в 20 мл 1,2-дихлорэтана приливали 6 мл 60% H_2SO_4 и нагревали полученную смесь до $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем при перемешивании и температуре $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли порциями NaNO_2 (70.0 ммоль, 4.83 г). После добавления всего NaNO_2 реакционную массу перемешивали 30 мин при $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем органический слой отделяли и промывали 3% водным раствором Na_2CO_3 до практически полного обесцвечивания органической фазы, затем водой и сушили над MgSO_4 . Раствор отфильтровывали и упаривали растворитель в вакууме. Полученные смеси изомеров 3- и 4-нитрофуроксанов растворяли в 3 мл толуола и кипятили в течение 3 ч. Затем растворитель упаривали и получали соответствующие 4-нитрофуроксаны с количественными выходами (в расчете на исходные смеси 3- и 4-нитроизомеров). Изомеры **1i** и **2i** были дополнительно разделены методом препаративной колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент – $\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 3:1$).

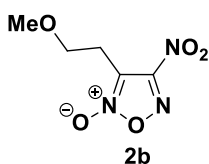
Синтез 4-нитрофуроксанов 2a-g,i-l из 2-замещенных акриловых кислот и нитрита натрия в уксусной кислоте (метод Б, общая методика). К раствору соответствующей акриловой кислоты **11a-g,i-l** (10.0 ммоль) в смеси 50 мл AcOH и 5 мл воды добавляли NaNO_2 (30.0 ммоль, 2.07 г) при комнатной температуре. Оставшееся количество NaNO_2 (60.0 ммоль, 4.14 г) было разделено на шесть равных порций, которые добавлялись каждые 10 часов. Затем добавляли воду (300 мл). Если соответствующий нитрофуроксан выпадал в виде осадка, его отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Если осадок не образовывался, раствор экстрагировали 4x50 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали два раза насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, затем водой и сушили над MgSO_4 .

Синтез фуроксана 2h по методу Б. К раствору диакриловой кислоты **11h** (10.0 ммоль, 2.26 г) в смеси 110 мл AcOH и 11 мл воды добавляли NaNO_2 (60.0 ммоль, 4.14 г)

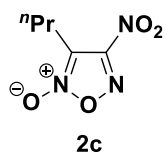
при комнатной температуре. Оставшееся количество NaNO_2 (120.0 ммоль, 8.28 г) было разделено на десять равных порций, которые добавлялись каждые 10 часов. Затем добавляли воду (400 мл). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.



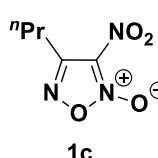
3-Метил-4-нитрофуроксан 2a. Выход 1.04 г (36%) – метод А; 0.74 г (51%) – метод Б. $T_{\text{пл.}} = 68-69\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. $67-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ [181]). $R_f = 0.43$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2904, 1628, 1569, 1499, 1385, 1359, 1126, 1057, 829, 644. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.51 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 9.01 (CH_3), 107.62 (C-3 фуроксан. цикла), 158.93 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -34.89 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 145 (36) $[\text{M}]^+$, 115 (33) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 99 (16) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 85 (100) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 69 (44) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$. Вычислено (%): C, 24.84; H, 2.08; N, 28.96. $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 24.90; H, 2.10; N, 28.90.

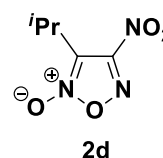


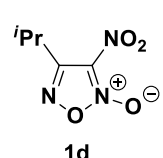
3-(2-метоксиэтил)-4-нитрофуроксан 2b. Желтое масло. Выход 0.60 г (32%) – метод Б. $R_f = 0.34$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (тонк. сл., ν , cm^{-1}): 2970, 2946, 2873, 1642, 1632, 1575, 1433, 1360, 1192, 1105, 1058, 835. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.14 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 5.9$ Гц), 3.28 (с, 3H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 3.63-3.69 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 23.41 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 58.34 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 66.54 ($\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2$), 108.27 (C-3 фуроксан. цикла), 158.91 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -34.68 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 189 (36) $[\text{M}]^+$, 159 (24) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 143 (11) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 129 (31) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 113 (30) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 83 (100) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 59 (61) $[\text{MeOCH}_2\text{CH}_2]^+$, 45 (26) $[\text{MeOCH}_2]^+$. Вычислено (%): C, 31.75; H, 3.73; N, 22.22. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_5$. Найдено (%): C, 31.79; H, 3.79; N, 22.17.

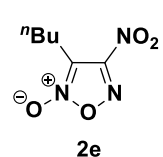


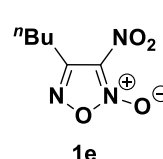
4-Нитро-3-пропилфуроксан 2c. Желтое масло. Выход 1.35 г (39%) смесь региоизомеров – метод А; 0.90 г (52%) – метод Б. $T_{\text{кип.}} = 67-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.6 Торр). $R_f = 0.64$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (тонк. сл., ν , cm^{-1}): 2971, 2939, 2879, 1631, 1571, 1502, 1462, 1431, 1358, 1274, 1225, 1133, 1059, 1030, 828. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.03 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц), 1.68-1.86 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.87 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.30 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.14 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.84 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 110.62 (C-3 фуроксан. цикла), 158.71 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -34.73 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 173 (27) $[\text{M}]^+$, 143 (19) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 127 (14) $[\text{M}^+ - \text{NO}_2]^+$, 113 (41) $[\text{M}^+ - 2\text{NO}]^+$, 97 (29) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 67 (38) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 43 (100) $[\text{Pr}]^+$. Вычислено (%): C, 34.69; H, 4.08; N, 24.27. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 34.72; H, 4.05; N, 24.31.

 **3-Нитро-4-пропилфуроксан 1c.** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточные сигналы) 1.83-1.88 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.01-3.06 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточные сигналы) 17.34 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.65 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.75 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 127.09 (C-3 футоксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточный сигнал) -38.25 (NO_2).

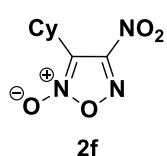
 **3-Изопропил-4-нитрофутоксан 2d.** Желтое масло. Выход 1.17 г (34%) смесь региоизомеров – метод А; 0.95 г (55%) – метод Б. $T_{\text{пл.}} = 50.1\text{ }^\circ\text{C}$; $T_{\text{кип.}} = 66-67\text{ }^\circ\text{C}$ (0.6 Торр). $R_f = 0.57$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2964, 2882, 2839, 1626, 1568, 1499, 1460, 1391, 1357, 1319, 1281, 1037. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.37 (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $^3J = 7.1$ Гц), 3.52-3.61 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 16.80 (2CH_3), 24.09 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 113.19 (C-3 футоксан. цикла), 157.91 (C-4 футоксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -34.19 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 173 (32) $[\text{M}]^+$, 143 (24) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 127 (23) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 113 (49) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 97 (11) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 67 (26) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 43 (100) $[\text{iPr}]^+$. Вычислено (%): C, 34.69; H, 4.08; N, 24.27. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 34.73; H, 4.11; N, 24.30.

 **4-Изопропил-3-нитрофутоксан 1d.** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточные сигналы) 1.45 (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $^3J = 6.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточные сигналы) 19.80 (2CH_3), 27.67 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточный сигнал) -38.16 (NO_2).

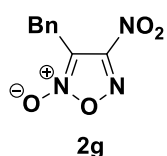
 **3-Бутил-4-нитрофутоксан 2e.** Желтое масло. Выход 1.46 г (39%) смесь региоизомеров – метод А; 1.01 г (54%) – метод Б. $T_{\text{кип.}} = 73-74\text{ }^\circ\text{C}$ (0.6 Торр). $R_f = 0.60$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (тонк. сл., ν , cm^{-1}): 2963, 2935, 2875, 1629, 1570, 1501, 1466, 1430, 1357, 1052, 830. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.97 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц), 1.36-1.48 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.58-1.75 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.88 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.52 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 22.22 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 23.00 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.69 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 110.74 (C-3 футоксан. цикла), 159.04 (C-4 футоксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -34.76 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 187 (27) $[\text{M}]^+$, 157 (19) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 141 (15) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 127 (51) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 111 (12) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 81 (20) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 57 (100) $[\text{Bu}]^+$. Вычислено (%): C, 38.51; H, 4.85; N, 22.45. $\text{C}_6\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 38.56; H, 4.89; N, 22.41.

 **4-Бутил-3-нитрофутоксан 1e.** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточные сигналы) 2.32-2.40 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.98-3.09 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): (остаточные сигналы)

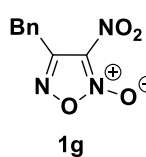
13.87 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 22.36 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 26.42 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 29.51 (CH₃CH₂CH₂CH₂). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): (остаточный сигнал) -38.25 (NO₂).



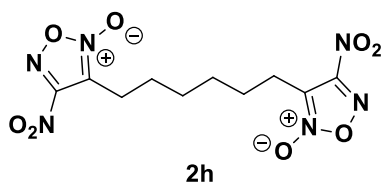
4-Нитро-3-циклогексилфуроксан 2f. Выход 1.65 г (39%) – метод А; 1.21 г (57%) – метод Б. Т_{пл.} = 80-81 °С. R_f = 0.66 (CCl₄ : CHCl₃ = 2:1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2941, 2926, 2858, 1736, 1620, 1563, 1496, 1450, 1353, 1282, 1238, 1142, 1074, 999, 875, 833, 792, 761. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.27-2.18 (м, 10 H, 5CH₂), 3.14-3.26 (м, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 25.07, 25.69, 26.28, 33.34 (C₆H₁₁), 112.42 (C-3 фуроксан. цикла), 158.61 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -34.11 (NO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}(%)): 213 (11) [M]⁺, 183 (10) [M – NO]⁺, 167 (7) [M – NO₂]⁺, 153 (30) [M – 2NO]⁺, 137 (14) [M – NO – NO₂]⁺, 107 (9) [M – 2NO – NO₂]⁺, 83 (100) [Cy]⁺. Вычислено (%): C, 45.07; H, 5.20; N, 19.71. C₈H₁₁N₃O₄. Найдено (%): C, 45.03; H, 5.24; N, 19.75.



3-Бензил-4-нитрофуроксан 2g. Выход 0.53 г (12%) смесь региоизомеров – метод А; 0.91 г (41%) – метод Б. Т_{пл.} = 82-84 °С. R_f = 0.50 (CCl₄ : CHCl₃ = 2:1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2913, 1631, 1563, 1501, 1456, 1421, 1357, 1189, 1084, 1047, 832, 770, 715. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 4.22 (с, 2H, C₆H₅CH₂), 7.34 (с, 5H, C₆H₅CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 28.80 (C₆H₅CH₂), 108.78 (C-3 фуроксан. цикла), 128.28, 128.68, 129.18, 132.73 (C Ph), 157.12 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -35.42 (NO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z (I_{отн}(%)): 221 (41) [M]⁺, 191 (18) [M – NO]⁺, 175 (16) [M – NO₂]⁺, 161 (32) [M – 2NO]⁺, 145 (21) [M – NO – NO₂]⁺, 115 (29) [M – 2NO – NO₂]⁺, 91 (100) [Bn]⁺. Вычислено (%): C, 48.87; H, 3.19; N, 19.00. C₉H₇N₃O₄. Найдено (%): C, 48.90; H, 3.14; N, 18.96.

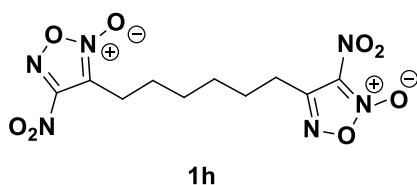


4-Бензил-3-нитрофуроксан 1g. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): (остаточные сигналы) 4.43 (с, 2H, C₆H₅CH₂), 7.57-7.62 (м, 5H, C₆H₅CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): (остаточные сигналы) 36.48 (PhCH₂), 127.36, 128.51, 128.91, 129.19, 133.74 (C Ph). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): (остаточный сигнал) -38.95 (NO₂).



3,3'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-нитрофуроксан) 2h. Выход 1.93 г (28%) смесь региоизомеров – метод А; 2.41 г (70%) – метод Б. Т_{пл.} = 124-125 °С. R_f = 0.37 (CCl₄ : CHCl₃ = 2:1). ИК (KBr, ν, см⁻¹): 2951, 2937, 2868, 1624, 1567, 1497, 1432, 1356, 1197, 1148, 1059, 1042, 919, 814. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д.): 1.38 (уш. с, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.64 (уш. с, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.78 (т, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂, ³J = 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 22.75 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 24.52 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 27.85 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 111.26 (C-3 фуроксан. цикла), 159.20 (C-4 фуроксан. цикла).

Спектр ЯМР ^{14}N (DMCO-d_6 , δ , м.д.): -32.60 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ , 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 344 (6) $[\text{M}]^+$, 314 (7) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 298 (11) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 284 (25) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 268 (21) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 254 (17) $[\text{M} - 3\text{NO}]^+$, 252 (13) $[\text{M} - 2\text{NO}_2]^+$, 238 (9) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 224 (100) $[\text{M} - 4\text{NO}]^+$, 162 (10) $[\text{M} - 3\text{NO} - 2\text{NO}_2]^+$, 132 (39) $[\text{M} - 4\text{NO} - 2\text{NO}_2]^+$. Вычислено (%): C, 34.89; H, 3.51; N, 24.41. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_8$. Найдено (%): C, 34.93; H, 3.57; N, 24.38.



1h

4,4'-(Гексан-1,6-диил)бис(3-нитрофуроксан) **1h**. Спектр

ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д.): (остаточные сигналы) 3.02-3.05 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{13}C

(DMCO-d_6 , δ , м.д.): (остаточные сигналы) 23.32

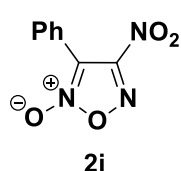
($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

25.19

($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$),

29.73

($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). Спектр ЯМР ^{14}N (DMCO-d_6 , δ , м.д.): (остаточный сигнал) -38.25 (NO_2).



2i

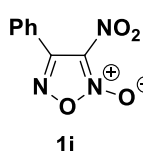
4-Нитро-3-фенилфуроксан **2i**. Выход 0.77 г (19%) – метод А; 0.74 г (36%) –

метод Б. $T_{\text{пл.}} = 96-97^\circ\text{C}$ (лит. $97.0-97.5^\circ\text{C}$ [226]). $R_f = 0.49$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1619, 1576, 1532, 1496, 1469, 1375, 1292, 1284, 759,

693. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.60 (с, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl_3 , δ , м.д.): 109.15 (C-3 фуроксан. цикла), 119.51, 128.83, 129.32, 131.98 (C Ph), 158.11 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -35.32 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ , 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 207 (27) $[\text{M}]^+$, 177 (25) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 161 (8) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 147 (35) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 131 (37) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 101 (37) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$. Вычислено

(%): C, 46.39; H, 2.43; N, 20.29. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 46.43; H, 2.39; N, 20.24.



1i

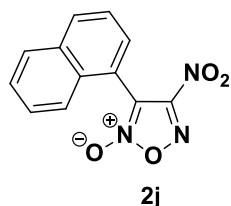
3-Нитро-4-фенилфуроксан **1i**. Выход 0.07 г (2%) – метод А. $T_{\text{пл.}} = 109-110^\circ\text{C}$

(лит. $106-107^\circ\text{C}$ [226]). $R_f = 0.70$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1656,

1617, 1545, 1525, 1481, 1463, 1417, 1356, 1299, 1273, 1008, 853, 767, 693.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.59-7.73 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 123.98 (C-3 фуроксан. цикла), 129.04, 129.14, 132.27 (C Ph), 151.35 (C-4 фуроксан. цикла).

Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -39.88 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ , 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 207 (24) $[\text{M}]^+$, 177 (32) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 161 (19) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 147 (31) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 131 (44) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 101 (53) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 77 (100) $[\text{Ph}]^+$; Вычислено (%): C, 46.39; H, 2.43; N, 20.29. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 46.41; H, 2.45; N, 20.27.



2j

3-(Нафт-1-ил)-4-нитрофуроксан **2j**. Выход 1.83 г (71%) – метод Б. $T_{\text{пл.}}$

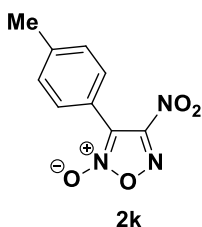
$= 95-96^\circ\text{C}$. $R_f = 0.48$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 1619, 1568,

1514, 1497, 1357, 1285, 1256, 1075, 1044, 955, 832, 806, 776. Спектр ЯМР

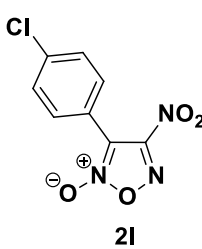
^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.42-7.44 (м, 1H, H Ar), 7.56-7.65 (м, 4H, H Ar), 7.97-

8.02 (м, 1H, H Ar), 8.10-8.14 (м, 1H, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 108.83 (C-3

фуроксан. цикла), 116.86, 123.26, 125.21, 127.12, 128.29, 129.43, 129.94, 130.13, 133.02, 133.89 (C Ar), 158.73 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -36.17 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 257 (18) $[\text{M}]^+$, 227 (15) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 211 (21) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 197 (35) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 181 (9) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 151 (26) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 127 (100) $[\text{нафтил}]^+$. Вычислено (%): C, 56.04; H, 2.74; N, 16.34. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 55.99; H, 2.78; N, 16.31.



*4-Нитро-3-(*p*-толил)фуроксан 2k.* Выход 0.77 г (35%) – метод Б. $T_{\text{пл.}} = 88-89^\circ\text{C}$. $R_f = 0.59$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (KBr, ν , cm^{-1}): 2922, 1609, 1561, 1523, 1480, 1364, 1288, 1273, 1121, 1074, 990, 821, 779. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.46 (с, 3H, CH_3), 7.37 (д, 2H, H Ar, $^3J = 7.9$ Гц), 7.50 (д, 2H, H Ar, $^3J = 7.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 21.68 (CH_3), 111.98 (C-3 фуоксан. цикла), 116.33, 128.63, 130.03, 142.74 (C Ar), 159.44 (C-4 фуоксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -35.03 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 221 (33) $[\text{M}]^+$, 191 (17) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 175 (12) $[\text{M} - \text{NO}_2]^+$, 161 (29) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 145 (23) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 115 (43) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 91 (56) $[\text{MeC}_6\text{H}_4]^+$, 76 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4]^+$. Вычислено (%): C, 48.87; H, 3.19; N, 19.00. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 48.82; H, 3.22; N, 19.04.



*4-Нитро-3-(*p*-хлорфенил)фуроксан 2l.* Желтое масло. Выход 0.80 г (33%) – метод Б. $R_f = 0.57$ ($\text{CCl}_4 : \text{CHCl}_3 = 2:1$). ИК (тонк. сл., ν , cm^{-1}): 1615, 1567, 1526, 1480, 1379, 1291, 1146, 1091, 997, 844, 785. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.57 (уш. с, 4H, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 108.83 (C-3 фуоксан. цикла), 117.88, 129.73, 130.25, 138.45 (C Ar), 157.65 (C-4 фуоксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -35.81 (NO_2); Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 243 (6) $[\text{M} + 2]^+$, 241 (16) $[\text{M}]^+$, 213 (5) $[\text{M} - \text{NO} + 2]^+$, 211 (15) $[\text{M} - \text{NO}]^+$, 197 (4) $[\text{M} - \text{NO}_2 + 2]^+$, 195 (9) $[\text{M}^+ - \text{NO}_2]^+$, 183 (11) $[\text{M} - 2\text{NO} + 2]^+$, 181 (32) $[\text{M} - 2\text{NO}]^+$, 167 (10) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2 + 2]^+$, 165 (26) $[\text{M} - \text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 137 (13) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2 + 2]^+$, 135 (40) $[\text{M} - 2\text{NO} - \text{NO}_2]^+$, 113 (21) $[\text{ClC}_6\text{H}_4 + 2]^+$, 111 (59) $[\text{ClC}_6\text{H}_4]^+$, 76 (100) $[\text{C}_6\text{H}_4]^+$. Вычислено (%): C, 39.77; H, 1.67; N, 17.39. $\text{C}_8\text{H}_4\text{ClN}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 39.81; H, 1.63; N, 17.34.

Дифрактограмма соединения **2h** была проиндицирована с помощью программы TOPAS [187] в ромбической сингонии, пространственная группа Pbca ($Z' = 0.5$) с параметрами элементарной ячейки (после уточнения по методу Ритвельда) $a = 13.86225(22) \text{ \AA}$, $b = 10.20307(14) \text{ \AA}$, $c = 10.33897(14) \text{ \AA}$, $V = 1462.32(4) \text{ \AA}^3$.

Исходная геометрия молекулы для решения структуры была получена с использованием молекулярного моделирования, реализованным в программе Marvin

[Marvin 5.8.1, 2012, ChemAxon (<http://www.chemaxon.com>)]. Поскольку мы ожидали $Z'=0.5$, половина молекулы была использована в качестве модели при поиске решения в прямом пространстве методом параллельной закалки, реализованным в программе FOX [227]. Действительно, в найденном решении молекула обладает центром инверсии.

Для последующих уточнений по методу Ритвельда в программе TOPAS применялись ограничения, основанные на ранее опубликованной ограничительной модели «Морзе» [228]. Анализ отклонений уточненных длин связей от определенных значений с использованием этой модели подтвердил уточненные структуры: в качестве правильных рассматривались структуры, не содержащие статистических промахов в распределении длин связей. Модель молекулы для уточнения и решения структуры была получена из расчета PBE/L2 [229] для соединения **2h** в программе PRIRODA [230]. Однако рассчитанная геометрия молекулы фуросанового цикла была неточна (расстояние O2-N2 составило 1.7 Å). Такое различие, по-видимому, вызвано некорректным описанием полярных связей в функционале PBE: геометрия цикла в рассчитанной модели сильно отличалась от опубликованной кристаллической структуры 3-метил-4-нитрофуросана [231]. Таким образом, конечное уточнение было получено на основе структуры 3-метил-4-нитрофуросана для фуросанового цикла и функционала PBE/L2 для алкильной цепи.

После 150 уточнений в программе TOPAS в распределении отклонений длин связей (Δd) в широком диапазоне жесткости ограничений (параметр K_1) отсутствовали статистические промахи (рис. 18), что указывает на достоверность уточненной структурной модели. В качестве итоговой структуры выбрано уточнение с $K_1=3$, отвечающее среднеквадратичному отклонению уточненных длин связей от расчетных в 0.015 Å и имеющее следующие параметры уточнения: $R_p/R_p'/R_{wp}/R_{wp}'/R_{Bragg}$, равные соответственно 2.269/9.703/3.259/8.274/1.653 и R_{exp}/R_{exp}' равные 0.681/1.729 соответственно, $\chi^2=4.786$.

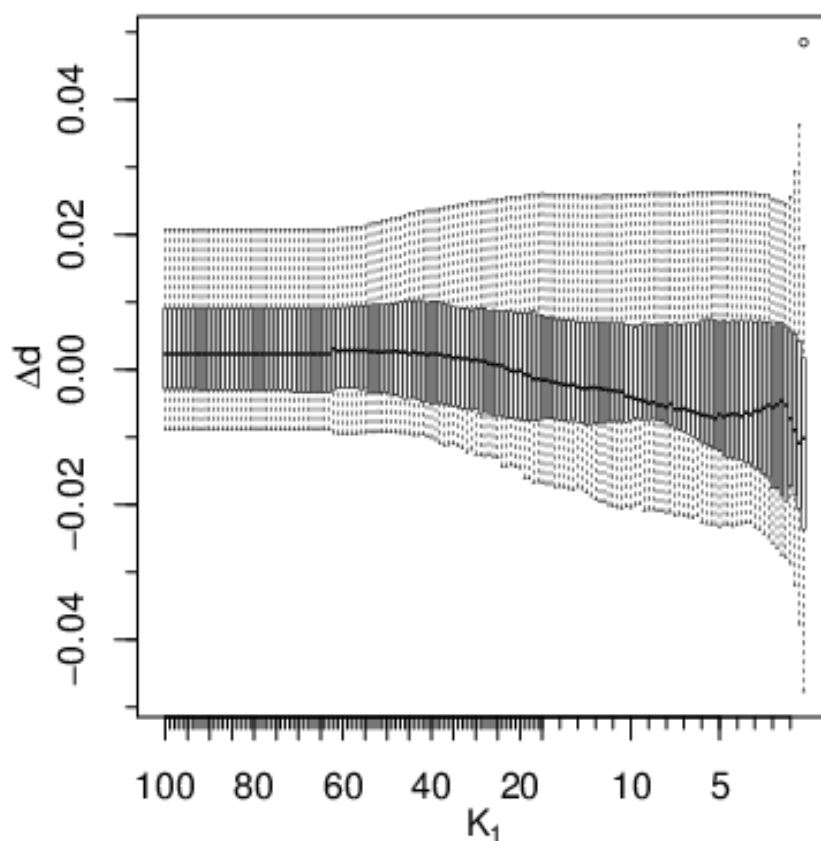


Рис. 18. Распределение отклонений длин связей от заданных значений (Δd) при различной жесткости ограничений (K_1) в уточнении структуры **2h**.

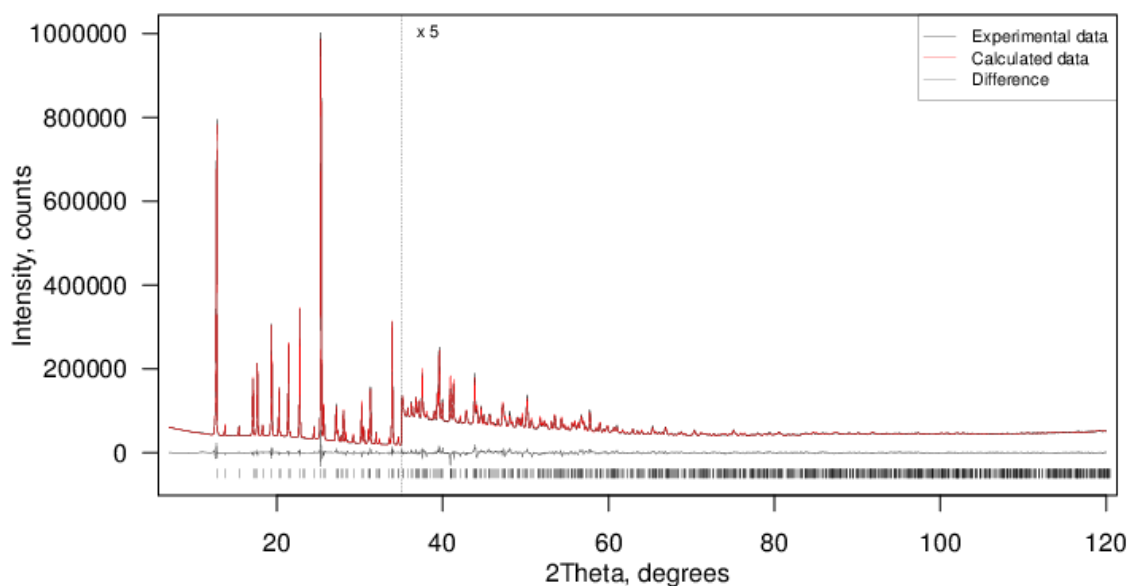
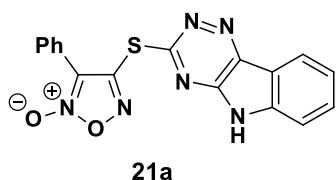


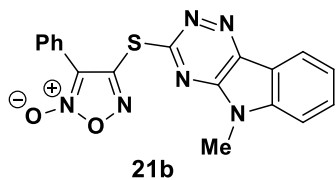
Рис. 19. Экспериментальная и расчетная дифрактограммы для соединения **2h** при $K_1=3$ и их разность.

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

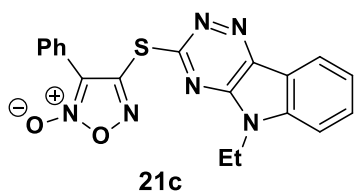
Получение гетарилсульфанилфуроксанов 21a–ab (общая методика). К суспензии 1 ммоль соответствующего тиола **20a–n** в 2 мл безводном MeCN прикапывают при перемешивании и комнатной температуре 0.15 мл (1 ммоль) DBU. Через 10 мин к полученной смеси добавляют 1 ммоль фуроксана **2g** или **2i** и перемешивают реакционную смесь в течение 8–48 ч до полной конверсии исходного фуроксана **2g** или **2i** (ТСХ-контроль, элюент CHCl₃). Затем добавляют 10 мл H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, ацетонитрилом (~1 мл) и сушат на воздухе.



3-(5-Оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол 21a. Выход 240 мг (65%), $T_{пл.} = 187-189\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 7.43 (3H, уш. с, H-3,4,5 Ph); 7.45 (2H, уш. с, H-2,6 Ph); 7.54 (1H, д, H Het, $^3J = 8.6$ Гц); 7.70 (1H, дд, H Het, $^3J = 7.5$ Гц); 7.86 (1H, д, H Het, $^3J = 8.6$ Гц); 8.30 (1H, дд, H Het, $^3J = 7.5$ Гц); 12.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 112.83 (C-3 фуроксан); 121.93, 127.54, 128.93, 130.97 (C Ph), 122.77, 122.93, 126.11, 127.78, 129.04, 130.40, 151.43, 161.70 (C Het), 152.54 (C-4 фуроксан), 163.21 (CS). Найдено, m/z : 363.0657 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₁₇H₁₀N₆O₂S. Вычислено, m/z : 363.0619.

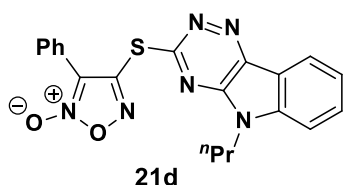


5-Метил-3-[(5-оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол 21b. Выход 251 мг (67%), $T_{пл.} = 216-218\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 3.69 (3H, с, CH₃); 7.44 (5H, уш. с, H Ph); 7.76 (1H, уш. с, H Het), 7.88 (2H, уш. с, H Het), 8.27 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 27.61 (CH₃), 111.47 (C-3 фуроксан); 122.08, 127.83, 128.97, 131.80 (C Ph), 116.84, 121.88, 123.36, 126.93, 129.12, 130.97, 142.10, 161.33 (C Het), 153.66 (C-4 фуроксан), 166.44 (CS). Найдено, m/z : 377.0815 $[\text{M}+\text{H}]^+$. C₁₈H₁₂N₆O₂S. Вычислено, m/z : 377.0776.

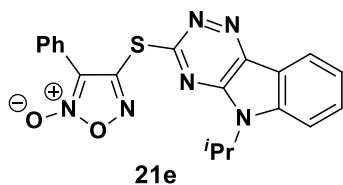


5-Этил-3-[(5-оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол 21c. Выход 319 мг (82%), $T_{пл.} = 162-164\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 1.28 (3H, уш. с, CH₃); 4.29 (2H, уш. с, CH₂); 7.47 (4H, уш. с, H-3,4,5 Ph, H Het); 7.81 (2H, уш. с, H-2,6 Ph); 7.94 (2H, уш. с, H Het); 8.32 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 13.1 (CH₃); 36.3 (CH₂); 111.6 (C-3 фуроксан); 116.4, 117.0, 122.1, 123.3, 127.8, 129.0, 129.3, 131.0, 131.8, 141.0, 142.2, 145.5, 163.2 (C Ph, C Het); 149.8 (C-4

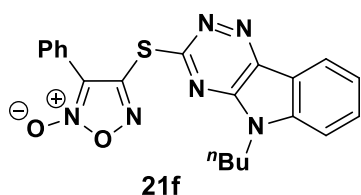
фуроксан). Найдено, m/z : 391.0968 $[M+H]^+$. $C_{19}H_{15}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 391.0972. Найдено, %: C 58.41; H 3.66; N 21.48; S 8.23. $C_{19}H_{14}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 58.45; H 3.61; N 21.53; S 8.21.



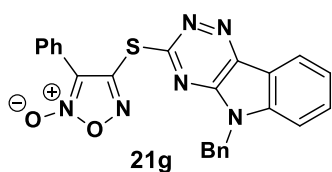
3-[(5-Оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-пропил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21d**. Выход 339 мг (84%), $T_{пл.} = 171-173\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.78 (3H, уш. с, CH_3); 1.73 (2H, уш. с, CH_3CH_2); 4.20 (2H, уш. с, NCH_2); 7.48 (5H, уш. с, H Ph); 7.82 (2H, уш. с, H Het); 7.94 (1H, уш. с, H Het); 8.33 (1H, д, $^3J = 7.2$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11.3 (CH_3); 21.1 (CH_3CH_2); 42.8 (NCH_2); 111.7 (C-3 фуроксан); 116.4, 117.0, 122.0, 122.1, 123.3, 127.7, 129.0, 131.1, 131.8, 141.5, 142.1, 146.0, 163.4 (C Ph, C Het); 149.7 (C-4 фуроксан). Найдено, m/z : 405.1126 $[M+H]^+$. $C_{20}H_{17}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 405.1128. Найдено, %: C 59.32; H 4.05; N 20.72; S 7.97. $C_{20}H_{16}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 59.39; H 3.99; N 20.78; S 7.93.



5-Изопропил-3-[(5-оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21e**. Выход 323 мг (80%), $T_{пл.} = 134-136\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.47 (6H, д, $^3J = 6.4$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.95-4.99 (1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7.45 (5H, уш. с, H Ph); 7.75 (1H, т, $^3J = 7.6$, H Het); 7.91 (2H, м, H Het); 8.30 (1H, д, $^3J = 7.3$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 19.4, 19.7 (2CH_3); 46.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 112.1 (C-3 фуроксан); 116.2, 117.1, 121.7, 121.9, 123.0, 127.6, 128.9, 131.0, 131.6, 140.6, 142.1, 145.4, 162.9 (C Ph, C Het); 149.7 (C-4 фуроксан). Найдено, %: C 59.34; H 4.03; N 20.70; S 7.96. $C_{20}H_{16}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 59.39; H 3.99; N 20.78; S 7.93.

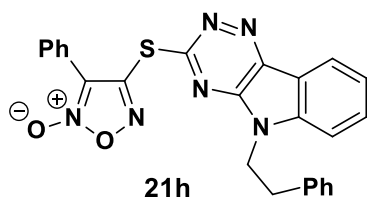


5-Бутил-3-[(5-оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21f**. Выход 330 мг (79%), $T_{пл.} = 178-180\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.80 (3H, уш. с, CH_3); 1.14 (2H, уш. с, CH_3CH_2); 1.65 (2H, уш. с, NCH_2CH_2); 4.19 (2H, уш. с, NCH_2); 7.45 (4H, уш. с, H-3,4,5 Ph, H Het); 7.79 (2H, уш. с, H-2,6 Ph); 7.91 (2H, уш. с, H Het); 8.30 (1H, д, $^3J = 6.7$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.2 (CH_3); 19.4 (CH_3CH_2); 29.5 (NCH_2CH_2); 42.3 (NCH_2); 111.5 (C-3 фуроксан); 116.1, 116.9, 121.8, 122.0, 123.2, 127.6, 128.9, 130.9, 131.7, 141.2, 141.9, 144.8, 163.4 (C Ph, C Het); 148.9 (C-4 фуроксан). Найдено, m/z : 419.1273 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{19}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 419.1285. Найдено, %: C 60.30; H 4.28; N 20.11; S 7.70. $C_{21}H_{18}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 60.27; H 4.34; N 20.08; S 7.66.



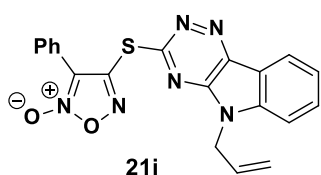
5-Бензил-3-[(5-оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21g**. Выход 334

мг (74%), $T_{пл.} = 193-195\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 5.46 (2H, с, NCH_2); 7.25 (5H, с, H Ph); 7.42 (3H, уш. с, H-3,4,5 3-Ph); 7.50 (2H, уш. с, H-2,6 3-Ph); 7.76 (1H, уш. с, H Het); 7.88 (2H, уш. с, H Het); 8.34 (1H, д, $^3J = 8.4$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 44.6 (NCH_2); 111.9 (C-3 фуруксан); 117.2, 122.1, 123.6, 127.6, 127.8, 128.0, 128.8, 129.0, 131.0, 131.9, 132.7, 135.5, 138.4, 141.7, 142.5, 144.7, 163.1 (C Ph, C Het); 149.1 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 453.1119 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 453.1128. Найдено, %: C 63.66; H 3.54; N 18.52; S 7.13. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 63.70; H 3.56; N 18.57; S 7.09.



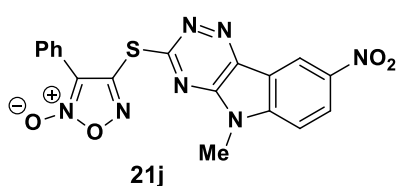
3-[(5-Оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-(2-фенилэтил)-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-Ь]индол **21h**. Выход 326 мг (70%), $T_{пл.} = 200-202\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.97 (2H, уш. с, NCH_2CH_2); 4.42 (2H, уш. с, NCH_2); 6.99

(2H, уш. с, H Ph); 7.11 (3H, уш. с, H Ph); 7.45 (4H, уш. с, H-3,4,5 3-Ph, H Het); 7.76 (2H, уш. с, H-2,6 3-Ph); 7.91 (2H, уш. с, H Het); 8.27 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 33.4 (NCH_2CH_2); 42.7 (NCH_2); 111.8 (C-3 фуруксан); 116.3, 116.7, 121.8, 123.2, 126.5, 127.6, 128.0, 128.2, 128.5, 128.9, 130.9, 131.6, 137.6, 141.0, 141.8, 145.7, 163.2 (C Ph, C Het); 149.3 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 467.1281 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 467.1285. Найдено, %: C 64.39; H 3.86; N 17.97; S 6.90. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 64.36; H 3.89; N 18.01; S 6.87.



5-Аллил-3-[(5-оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-Ь]индол **21i**. Выход 293 мг (73%), $T_{пл.} = 172-174\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.87 (2H, уш. с, NCH_2); 5.03 (1H, д, $^3J = 10.1$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.16 (1H, д, $^3J = 10.1$,

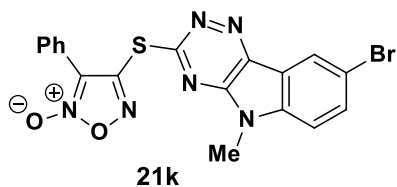
$\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.88-5.93 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.40-7.45 (5H, м, H Ph); 7.72 (2H, т, $^3J = 6.1$, H Het); 7.88 (1H, д, $^3J = 6.2$, H Het); 8.29 (1H, д, $^3J = 7.5$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 43.3 (NCH_2); 111.7 (C-3 фуруксан); 116.9, 117.2, 117.8, 121.9, 123.3, 127.7, 128.8, 130.8, 131.1, 131.2, 131.4, 131.7, 141.1, 142.0, 163.2 (C Ph, C Het, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 149.6 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 403.0947 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 403.0972. Найдено, %: C 59.73; H 3.53; N 20.84; S 7.99. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.69; H 3.51; N 20.88; S 7.97.



5-Метил-8-нитро-3-[(5-оксида-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5Н-[1,2,4]триазино[5,6-Ь]индол **21j**. Выход 320 мг (76%), $T_{пл.} = 191-193\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.79 (3H, с, NCH_3); 7.43-7.49 (5H, м, H Ph); 8.02

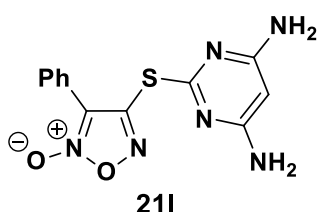
(1H, д, $^3J = 8.4$, H Het); 8.64 (1H, д, $^3J = 8.4$, H Het); 9.08 (1H, с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C

(ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.7 (NCH₃); 111.6 (C-3 фуроксан); 116.7, 121.8, 123.2, 126.5, 127.6, 128.2, 128.9, 130.9, 131.6, 141.0, 145.7, 163.1, 165.0 (C Ph, CHet); 149.7 (C-4 фуроксан). Найдено, m/z : 422.0652 [M+H]⁺. C₁₈H₁₂N₇O₄S. Вычислено, m/z : 422.0666. Найдено, %: C 51.26; H 2.68; N 23.25; S 7.63. C₁₈H₁₁N₇O₄S. Вычислено, %: C 51.30; H 2.63; N 23.27; S 7.61.



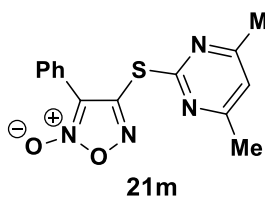
8-Бром-5-метил-3-[(5-оксидо-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **21k**. Выход 359 мг (79%), $T_{пл.}$ = 198–200 °C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.68 (3H, с, NCH₃); 7.43 (3H, уш. с, H-3,4,5 Ph); 7.73

(2H, уш. с, H-2,6 Ph); 7.89 (2H, уш. с, H Het); 8.40 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.2 (NCH₃); 109.2 (C-3 фуроксан); 114.0, 115.8, 119.3, 122.4, 124.5, 128.3, 129.4, 131.4, 134.5, 141.4, 141.8, 146.6, 164.2 (C Ph, C Het); 150.1 (C-4 фуроксан). Найдено, m/z : 456.9904 [M(⁸¹Br)+H]⁺, 454.9923 [M(⁷⁹Br)+H]⁺. C₁₈H₁₂BrN₆O₂S. Вычислено, m/z : 456.9900, 454.9920. Найдено, %: C 47.44; H 2.46; Br 17.50; N 18.43; S 7.03. C₁₈H₁₁BrN₆O₂S. Вычислено, %: C 47.48; H 2.44; N 18.46; S 7.04.



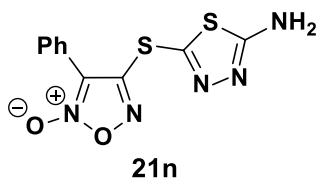
4-((4,6-Диаминопиримидин-2-ил)сульфанил)-3-фенилфуроксан **21l**. Выход 242 мг (81%), $T_{пл.}$ = 139–141 °C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 5.08 (1H, с, H Het); 6.25 (4H, с, 2 NH₂); 7.50 (3H, уш. с, H-3,4,5 Ph); 7.85 (2H, уш. с, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 79.73 (CH пиримидин. цикла), 112.28 (C-3

фуроксан); 122.92, 128.08, 129.47, 130.67 (C Ph); 155.82 (C-4 фуроксан); 163.55 (2 C-NH₂); 165.15 (CS). Найдено, m/z : 303.0665 [M+H]⁺. C₁₂H₁₀N₆O₂S. Вычислено, m/z : 303.0619.



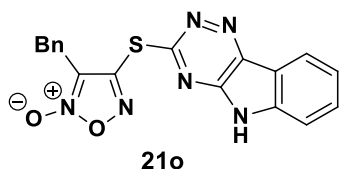
4-((4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфанил)-3-фенилфуроксан **21m**. Выход 159 мг (53%), $T_{пл.}$ = 161–163 °C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.21 (6H, с, 2CH₃); 6.99 (1H, с, H Het); 7.47 (3H, уш. с, H-3,4,5 Ph); 7.72 (2H, уш. с, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.1, 23.3 (2CH₃), 111.8 (C-3 фуроксан); 117.6, 117.8, 122.3, 127.5, 128.7, 130.7, 167.8

(C Ph, C Het); 151.6 (C-4 фуроксан). Найдено, m/z : 301.0728 [M+H]⁺. C₁₄H₁₃N₄O₂S. Вычислено, m/z : 301.0754. Найдено, %: C 56.03; H 3.98; N 18.62; S 10.72. C₁₄H₁₂N₄O₂S. Вычислено, %: C 55.99; H 4.03; N 18.65; S 10.68.

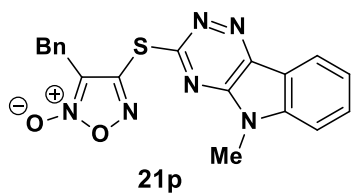


4-((5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил)-3-фенилфуроксан **21n**. Выход 158 мг (57%), $T_{пл.}$ = 282–284 °C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.63 (5H, с, H Ph), 7.91 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 108.23 (C-3 фуроксан), 121.41,

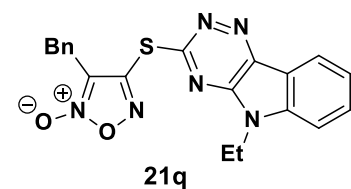
128.45, 129.33, 131.42 (C Ph), 152.44 (C-4 фуроксан), 159.61 (C-NH₂), 172.93 (SCS). Найдено, m/z : 294.0123 [M+H]⁺. C₁₀H₇N₅O₂S₂. Вычислено, m/z : 294.0075.



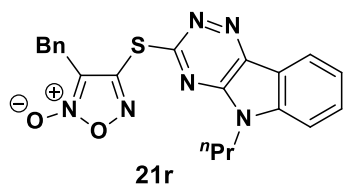
*3-[(5-Оксида-4-бензил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол* **21o**. Выход 221 мг (62%), $T_{пл.} = 142-144\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 4.21 (2H, с, CH_2), 7.31 (5H, с, H Ph), 7.63-7.84 (4H, м, H Het), 12.24 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 28.86 (CH_2), 111.04 (C-3 фуруксан), 121.66, 128.06, 128.98, 131.14 (C Ph), 122.85, 122.99, 126.78, 128.05, 129.37, 130.86, 149.08, 161.92 (C Het), 152.98 (C-4 фуруксан), 163.67 (CS). Найдено, m/z : 377.0809 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 377.0776.



*3-[(4-Бензил-5-оксида-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-метил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол* **21p**. Выход 218 мг (56%), $T_{пл.} = 155-157\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.74 (3H, с, CH_3), 3.92 (2H, с, CH_2), 7.31 (5H, с, H Ph), 7.69 (1H, уш. с, H Het), 7.78 (2H, уш. с, H Het), 8.14 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 27.34 (CH_3), 28.15 (CH_2), 111.32 (C-3 фуруксан), 124.13, 128.35, 129.93, 131.03 (C Ph), 117.81, 120.91, 122.31, 126.46, 129.37, 130.76, 142.01, 162.48 (C Het), 154.87 (C-4 фуруксан), 167.12 (CS). Найдено, m/z : 391.0979 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 391.0932.

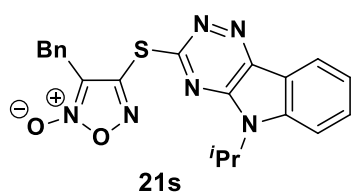


*3-[(4-Бензил-5-оксида-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-этил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол* **21q**. Выход 303 мг (75%), $T_{пл.} = 229-231\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.32 (3H, уш. с, CH_2CH_3); 4.16 (2H, уш. с, CH_2Ph); 4.36 (2H, уш. с, CH_2CH_3); 7.32 (5H, с, H Ph); 7.50-7.56 (1H, м, H Het); 7.79-7.86 (2H, м, H Het); 8.33-8.37 (1H, м, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 12.4 (CH_3); 28.9 (CH_2Ph); 37.7 (NCH_2); 110.2 (C-3 фуруксан); 116.3, 116.9, 122.4, 124.5, 127.9, 129.2, 129.8, 131.3, 132.1, 141.4, 142.1, 144.8, 162.7 (C Ph, C Het); 149.9 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 405.1106 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 405.1128. Найдено, %: C 59.37; H 4.01; N 20.83; S 7.90. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 59.39; H 3.99; N 20.78; S 7.93.



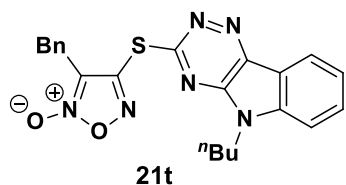
*3-[(4-Бензил-5-оксида-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-пропил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол* **21r**. Выход 318 мг (76%), $T_{пл.} = 239-241\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 0.32 (3H, т, $^3J = 7.1$, CH_3); 1.34-1.41 (2H, м, CH_3CH_2); 4.14 (2H, т, $^3J = 6.2$, NCH_2); 4.39 (2H, с, CH_2Ph); 7.37 (5H, с, H Ph); 7.50 (1H, т, $^3J = 5.9$, H Het); 7.71-7.77 (2H, м, H Het); 8.37 (1H, д, $^3J = 7.7$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 10.5 (CH_3); 20.7 (CH_3CH_2); 29.1 (CH_2Ph); 42.6 (NCH_2); 111.4 (C-3 фуруксан); 116.9, 121.8, 123.1,

124.6, 128.1, 128.7, 129.3, 131.4, 132.9, 141.1, 141.6, 146.5, 164.1 (C Ph, C Het); 149.9 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 419.1264 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{19}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 419.1285. Найдено, %: C 60.23; H 4.32; N 20.06; S 7.69. $C_{21}H_{18}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 60.27; H 4.34; N 20.08; S 7.66.

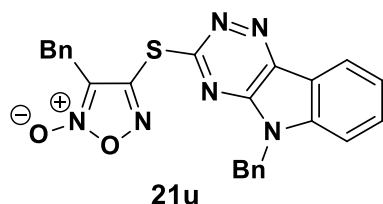


3-[(4-Бензил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-изопропил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21s**. Выход 301 мг (72%), $T_{пл.} = 163-165\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.24 (6H, д, $^3J = 6.6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4.26 (2H, с, CH_2Ph); 4.81-4.89

(1H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7.29 (5H, с, H Ph); 7.50 (1H, д, $^3J = 7.1$, H Het); 7.72-7.78 (2H, м, H Het); 8.38 (1H, д, $^3J = 7.2$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 18.5, 18.9 (2CH_3); 29.6 (CH_2Ph); 47.2 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 111.7 (C-3 фуруксан); 116.0, 117.6, 121.2, 121.7, 123.6, 127.3, 129.4, 131.5, 131.9, 141.2, 142.4, 145.7, 163.6 (C Ph, C Het); 149.9 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 419.1271 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{19}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 419.1285. Найдено, %: C 60.26; H 4.37; N 20.05; S 7.65. $C_{21}H_{18}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 60.27; H 4.34; N 20.08; S 7.66.



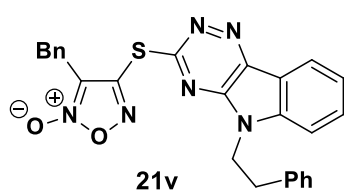
3-[(4-Бензил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-бутил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21t**. Выход 263 мг (61%), $T_{пл.} = 194-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.66 (3H, уш. с, CH_3); 1.23 (2H, уш. с, CH_3CH_2); 1.72 (2H, уш. с, NCH_2CH_2); 4.14 (2H, уш. с, NCH_2); 4.33 (2H, с, CH_2Ph); 7.38 (5H, с, H Ph); 7.56 (1H, уш. с, H Het); 7.79 (2H, уш. с, H Het); 8.42 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.7 (CH_3); 19.8 (CH_3CH_2); 28.9, 29.8 (CH_2Ph , NCH_2CH_2); 42.1 (NCH_2); 110.1 (C-3 фуруксан); 115.3, 116.7, 121.1, 122.6, 123.9, 127.8, 129.3, 130.7, 131.8, 141.0, 141.6, 145.3, 163.8 (C Ph, C Het); 149.6 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 433.1429 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{21}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 433.1441. Найдено, %: C 61.07; H 4.71; N 19.41; S 7.44. $C_{22}H_{20}N_6O_2S$. Вычислено, %: C 61.10; H 4.66; N 19.43; S 7.41.



5-Бензил-3-[(4-бензил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21u**. Выход 303 мг (65%), $T_{пл.} = 241-243\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.21 (2H, с, CH_2Ph); 5.35 (2H, уш. с, NCH_2); 6.69 (3H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.92 (2H, уш. с, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.34 (5H, с, H Ph); 7.52 (1H, д, $^3J = 7.6$, H Het); 7.71-7.75 (2H, м, H Het); 8.38 (1H, д, $^3J = 7.6$, H Het).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.1 (CH_2Ph); 44.4 (NCH_2); 111.4 (C-3 фуруксан); 116.6, 122.4, 123.2, 127.2, 127.4, 127.9, 128.6, 129.1, 131.4, 131.8, 132.6, 135.3, 137.9, 140.4, 141.8, 145.2, 163.6 (C Het); 149.7 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 467.1267 $[M+H]^+$. $C_{25}H_{19}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 467.1285. Найдено, %: C 64.34; H 3.88; N 18.05; S 6.86.

$C_{25}H_{18}N_6O_2S$. Вычислено, %: С 64.36; Н 3.89; N 18.01; S 6.87.

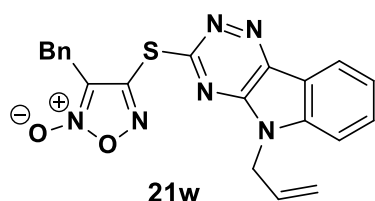


21v

3-[(4-Бензил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-(2-фенилэтил)-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21v**. Выход 326 мг (68%), $T_{пл.} = 174-176\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.88 (2H, уш. с, NCH_2CH_2); 4.18 (2H, с, CH_2Ph); 4.45 (2H, уш. с, NCH_2); 6.85 (3H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.97 (2H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.29 (5H, с, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.46 (1H, уш. с, Н Het); 7.74 (2H, уш. с, Н Het); 8.33 (1H, д, $^3J = 7.2$, Н Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.0 (CH_2Ph); 33.3 (NCH_2CH_2); 42.6 (NCH_2); 111.5 (C-3 фуруксан); 116.9, 121.8, 123.0, 126.3, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 129.1, 129.6, 129.9, 131.4, 137.4, 141.0, 141.8, 146.4, 164.3 (C Het); 149.4 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 481.1426 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

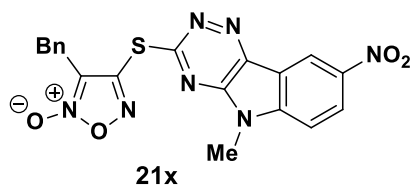
$C_{26}H_{21}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 481.1441. Найдено, %: С 65.01; Н 4.18; N 17.50; S 6.65.

$C_{26}H_{20}N_6O_2S$. Вычислено, %: С 64.98; Н 4.20; N 17.49; S 6.67.



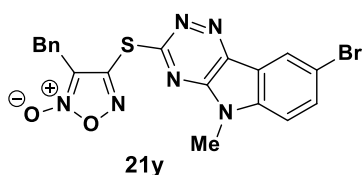
21w

5-Аллил-3-[(4-бензил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21w**. Выход 245 мг (59%), $T_{пл.} = 188-190\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.23 (2H, с, CH_2Ph); 4.82 (2H, уш. с, NCH_2); 5.05 (1H, д, $^3J = 10.3$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.19 (1H, д, $^3J = 10.3$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.62–5.68 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.33 (5H, с, Н Ph); 7.51 (2H, т, $^3J = 7.6$, Н Het); 7.74 (1H, д, $^3J = 7.7$, Н Het); 8.39 (1H, д, $^3J = 7.9$, Н Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.9 (CH_2Ph); 43.6 (NCH_2); 110.9 (C-3 фуруксан); 116.7, 117.3, 117.9, 122.9, 123.8, 127.8, 128.4, 130.2, 131.0, 131.3, 131.5, 131.9, 141.4, 142.6 163.0 (C Het, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 149.8 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 417.1114 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $C_{21}H_{17}N_6O_2S$. Вычислено, m/z : 417.1128. Найдено, %: С 60.59; Н 3.85; N 20.14; S 7.72. $C_{21}H_{16}N_6O_2S$. Вычислено, %: С 60.56; Н 3.87; N 20.18; S 7.70.

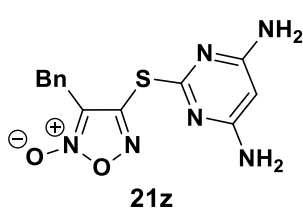


21x

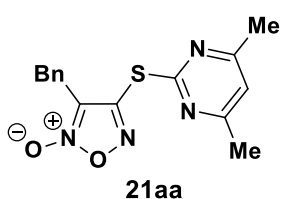
3-[(4-Бензил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-5-метил-8-нитро-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол **21x**. Выход 283 мг (65%), $T_{пл.} = 196-198\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.84 (3H, с, NCH_3); 4.18 (2H, с, CH_2Ph); 7.31 (5H, с, Н Ph); 7.92 (1H, д, $^3J = 8.1$, Н Het); 8.56 (1H, д, $^3J = 8.1$, Н Het); 8.94 (1H, с, Н Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.1 (NCH_3); 29.7 (CH_2Ph); 111.3 (C-3 фуруксан); 115.9, 121.4, 123.1, 126.8, 127.7, 128.5, 129.3, 130.7, 131.8, 140.3, 145.2, 163.5 (C Het); 149.8 (C-4 фуруксан); 165.8 (CNO_2). Найдено, m/z : 436.0807 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $C_{19}H_{14}N_7O_4S$. Вычислено, m/z : 436.0823. Найдено, %: С 52.43; Н 2.98; N 22.48; S 7.37. $C_{19}H_{13}N_7O_4S$. Вычислено, %: С 52.41; Н 3.01; N 22.52; S 7.36.



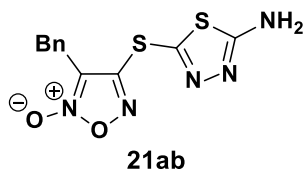
3-[(4-Бензил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)сульфанил]-8-бром-5-метил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол **21y**. Выход 338 мг (72%), $T_{пл.} = 204-206\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.66 (3H, с, NCH_3); 4.19 (2H, с, CH_2Ph); 7.29 (5H, с, H Ph); 7.64 (1H, д, $^3J = 8.6$, H Het); 7.88 (1H, д, $^3J = 8.6$, H Het); 8.22 (1H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.2 (NCH_3); 29.3 (CH_2Ph); 110.3 (C-3 фуруксан); 114.2, 116.7, 119.9, 122.1, 125.7, 128.7, 129.3, 131.0, 134.7, 141.2, 141.8, 145.8, 163.7 (C Het); 149.7 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 471.0052 [$\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}$] $^+$, 469.0071 [$\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 471.0056, 469.0077. Найдено, %: C 48.59; H 2.83; Br 16.99; N 17.87; S 6.85. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{BrN}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 48.62; H 2.79; Br 17.03; N 17.91; S 6.83.



3-Бензил-4-((4,6-диаминопиримидин-2-ил)сульфанил)фуруксан **21z**. Выход 161 мг (53%), $T_{пл.} = 111-113\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.39 (2H, с, CH_2Ph); 5.18 (1H, с, H Het); 6.20 (4H, с, 2 NH_2); 7.34 (5H, уш. с, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.52 (CH_2), 79.86 (CH пиримидин. цикла), 109.68 (C-3 фуруксан); 123.32, 128.67, 129.47, 132.09 (C Ph); 155.12 (C-4 фуруксан); 163.79 (2 C- NH_2); 166.88 (CS). Найдено, m/z : 317.0803 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 317.0776.



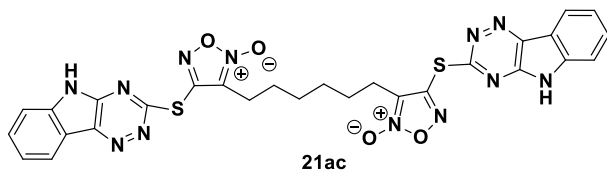
3-Бензил-4-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфанил)фуруксан **21aa**. Выход 110 мг (35%), $T_{пл.} = 169-171\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.14 (6H, с, 2 CH_3); 4.24 (2H, с, CH_2Ph); 6.87 (1H, с, H Het); 7.36 (5H, с, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 22.4, 22.5 (2 CH_3); 28.8 (CH_2Ph); 111.3 (C-3 фуруксан); 115.2, 117.4, 122.8, 126.9, 128.4, 129.9, 166.3 (C Ph, C Het); 150.2 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 315.0894 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, m/z : 315.0910. Найдено, %: C 57.28; H 4.50; N 17.79; S 10.24. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 57.31; H 4.49; N 17.82; S 10.20.



4-((5-Амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил)-3-бензилфуруксан **21ab**. Выход 158 мг (51%), $T_{пл.} = 203-205\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.13 (2H, с, CH_2Ph); 7.35 (5H, с, H Ph), 7.98 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.03 (CH_2Ph); 109.46 (C-3 фуруксан); 121.88, 128.34, 129.97, 131.06 (C Ph), 151.73 (C-4 фуруксан), 159.89 (C- NH_2), 172.04 (SCS). Найдено, m/z : 308.0282 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 308.0231.

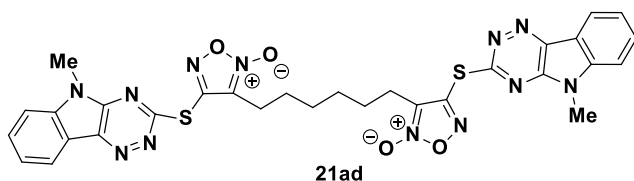
Получение соединений 21ас–ар (общая методика). К суспензии 2.2 ммоль соответствующего тиола **20a–n** в 4 мл безв. MeCN прикапывают при перемешивании и комнатной температуре 0.33 мл (2.2 ммоль) DBU. Через 15 мин к полученной смеси

добавляют 0.34 г (1 ммоль) фуруксана **2h** и перемешивают реакционную смесь в течение 48–120 ч до полной конверсии исходного фуруксана **2h** (ТСХ-контроль, элюент CHCl_3). Затем к реакционной смеси добавляют 20 мл H_2O . Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, 0.75 *N* NaOH, затем снова водой, ацетонитрилом (~1 мл) и сушат на воздухе.



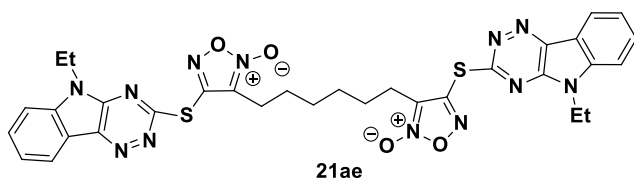
3,3'-{*[(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]]бис(5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)*} **21ac**. Выход 412 мг (63%), $T_{\text{пл.}} = 239\text{--}241\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр

ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.19 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.58 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.57 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 7.56 (2H, уш. с, H Het); 7.82 (4H, уш. с, H Het); 8.34 (2H, уш. с, H Het); 12.94 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 21.4 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 23.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27.9 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 111.2 (C-3 фуруксан); 121.3, 122.5, 122.9, 126.8, 133.9, 140.7, 142.4, 145.5, 163.8 (C Het); 151.2 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 655.1388 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 655.1401. Найдено, %: C 51.45; H 3.43; N 25.60; S 9.84. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 51.37; H 3.39; N 25.67; S 9.80.



3,3'-{*[(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]]бис(5-метил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)*} **21ad**. Выход 375 мг (55%), $T_{\text{пл.}} = 187\text{--}189$

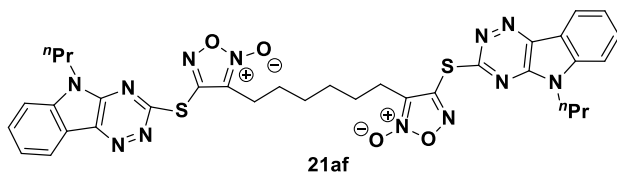
$^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.23 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.53 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.75 (10H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$, 2NCH₃); 7.51 (2H, д, $^3J = 7.6$, H Het); 7.79 (4H, уш. с, H Het); 8.30 (2H, д, $^3J = 7.6$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 22.0 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 23.8 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27.5 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 28.2 (NCH₃), 109.4 (C-3 фуруксан); 121.8, 122.4, 123.3, 125.6, 131.7, 140.3, 141.6, 144.7, 163.6 (C Het); 152.4 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 683.1697 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 683.1714. Найдено, %: C 52.81; H 3.79; N 24.60; S 9.44. $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 52.78; H 3.84; N 24.62; S 9.39.



3,3'-{*[(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]]бис(5-этил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)*} **21ae**. Выход 483 мг (68%), $T_{\text{пл.}} = 196\text{--}198$

$^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 1.21–1.28 (10H, м, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$, 2CH₃); 1.55 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.54 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 4.27–4.32 (4H, м,

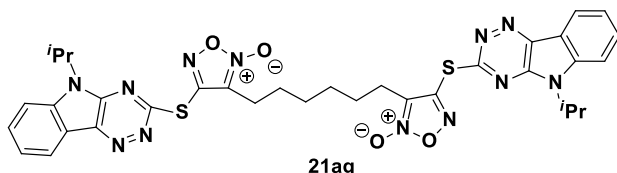
2NCH₂); 7.55–7.59 (2H, м, Н Het); 7.79–7.85 (4H, м, Н Het); 8.33–8.36 (2H, м, Н Het). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 13.6 (CH₃); 21.7 ((CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂); 23.9 (CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂); 28.6 (CH₂(CH₂)₄CH₂); 36.9 (2CH₂); 111.6 (C-3 фуруксан); 121.1, 122.6, 123.7, 125.2, 130.3, 140.7, 141.9, 144.2, 163.8 (C Het); 150.1 (C-4 фуруксан). Найдено, *m/z*: 711.2027 [M+H]⁺. C₃₂H₃₁N₁₂O₄S₂. Вычислено, *m/z*: 711.2027. Найдено, %: С 54.01; Н 4.29; N 23.61; S 8.98. C₃₂H₃₀N₁₂O₄S₂. Вычислено, %: С 54.07; Н 4.25; N 23.65; S 9.02.



3,3'-{(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(5-пропил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)

21af. Выход 480 мг (65%), T_{пл.} = 210–212

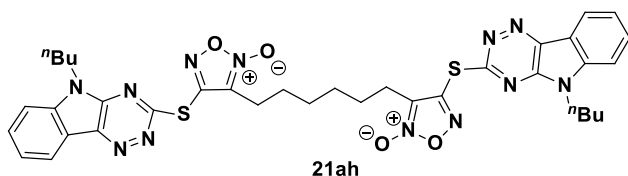
°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 0.68 (6H, уш. с, 2CH₃); 1.14 (4H, уш. с, (CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂); 1.50 (4H, уш. с, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂); 1.65 (4H, уш. с, 2 CH₃CH₂); 3.51 (4H, уш. с, CH₂(CH₂)₄CH₂); 4.33 (4H, уш. с, 2NCH₂); 7.81 (4H, уш. с, Н Het); 7.94 (2H, уш. с, Н Het); 8.33 (2H, д, ³J = 7.1, Н Het). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 11.2 (CH₃); 20.4 (CH₃CH₂); 22.1 ((CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂); 23.4 (CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂); 29.7 (CH₂(CH₂)₄CH₂); 43.4 (NCH₂); 110.4 (C-3 фуруксан); 116.4, 122.0, 122.5, 123.7, 131.6, 141.1, 141.9, 146.6, 163.9 (C Het); 149.9 (C-4 фуруксан). Найдено, *m/z*: 739.2329 [M+H]⁺. C₃₄H₃₅N₁₂O₄S₂. Вычислено, *m/z*: 739.2340. Найдено, %: С 55.32; Н 4.59; N 22.72; S 8.70. C₃₄H₃₄N₁₂O₄S₂. Вычислено, %: С 55.27; Н 4.64; N 22.75; S 8.68.



3,3'-{(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(5-изопропил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)

21ag. Выход 421 мг (57%), T_{пл.} = 158–160

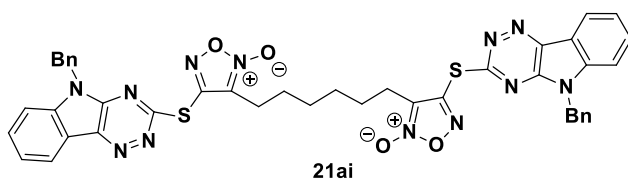
°C. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 1.23 (4H, уш. с, (CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂); 1.45 (16H, уш. с, CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂, 2CH₃); 3.56 (4H, уш. с, CH₂(CH₂)₄CH₂); 4.74–4.80 (2H, м, 2CH(CH₃)₂); 7.48 (2H, уш. с, Н Het); 7.71 (4H, уш. с, Н Het); 8.34 (2H, уш. с, Н Het). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 19.3, 19.7 (CH₃); 21.8 ((CH₂)₂(CH₂)₂(CH₂)₂); 24.0 (CH₂CH₂(CH₂)₂CH₂CH₂); 27.5 (CH₂(CH₂)₄CH₂); 46.5 (CH(CH₃)₂); 111.7 (C-3 фуруксан); 112.1, 117.0, 121.8, 122.9, 131.3, 140.6, 141.7, 146.0, 163.4 (C Het); 149.3 (C-4 фуруксан). Найдено, %: С 55.25; Н 4.68; N 22.73; S 8.74. C₃₄H₃₄N₁₂O₄S₂. Вычислено, %: С 55.27; Н 4.64; N 22.75; S 8.68.



3,3'-{(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(5-бутил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)

21ah. Выход 536 мг (70%), T_{пл.} = 197–

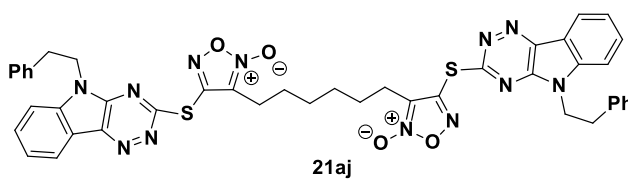
199 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.86 (6H, уш. с, 2CH_3); 1.17 (8H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$, $2\text{CH}_3\text{CH}_2$); 1.61 (8H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$); 3.68 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 4.14 (4H, уш. с, 2NCH_2); 7.49 (2H, уш. с, H Het); 7.87 (4H, уш. с, H Het); 8.26 (2H, д, $^3J = 6.9$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.7 (CH_3); 19.8 (CH_3CH_2); 22.4 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 24.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29.8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 31.4 (NCH_2CH_2); 43.8 (NCH_2); 110.3 (C-3 фуруксан); 116.1, 116.9, 121.8, 123.2, 131.7, 141.2, 141.9, 144.8, 163.7 (C Het); 149.7 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 767.2639 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 767.2653. Найдено, %: C 56.43; H 5.02; N 21.88; S 8.39. $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 56.38; H 4.99; N 21.92; S 8.36.



3,3'-{[(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(5-бензил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)

21ai. Выход 450 мг (54%), $T_{\text{пл.}} = 206\text{--}208$

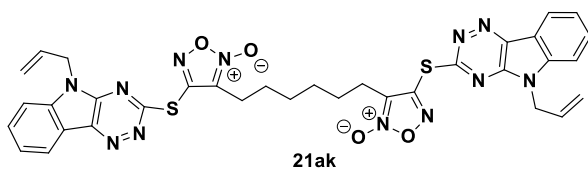
°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.18 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.52 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.64 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 5.32 (4H, с, $2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 7.29 (10H, с, $2\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.73 (2H, уш. с, H Het); 7.94 (4H, уш. с, H Het); 8.32 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.3 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 24.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29.1 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 44.9 (NCH_2); 110.2 (C-3 фуруксан); 116.1, 117.2, 122.1, 123.6, 128.0, 128.8, 129.0, 131.9, 132.7, 141.7, 142.5, 144.7, 163.7 (C Het); 149.9 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 835.2322 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{42}\text{H}_{35}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 835.2340. Найдено, %: C 60.38; H 4.07; N 20.09; S 7.73. $\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 60.42; H 4.10; N 20.13; S 7.68.



3,3'-{[(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(5-(2-фенилэтил)-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол)

21aj. Выход 414 мг (48%), $T_{\text{пл.}} =$

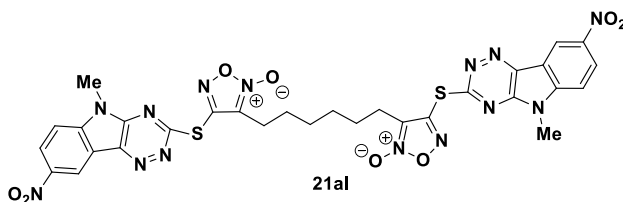
213–215 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.13 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.58 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.33 (4H, уш. с, $2\text{NCH}_2\text{CH}_2$); 3.73 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 4.22 (4H, уш. с, 2NCH_2); 6.71 (6H, уш. с, $2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 6.92 (4H, уш. с, $2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7.47 (2H, уш. с, H Het); 7.73 (4H, уш. с, H Het); 8.36 (2H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.9 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 24.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28.3 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 32.1 (NCH_2CH_2); 44.2 (NCH_2); 111.6 (C-3 фуруксан); 117.2, 122.0, 123.3, 127.1, 127.8, 128.0, 128.7, 131.5, 135.2, 140.9, 141.8, 146.4, 164.4 (C Het); 149.5 (C-4 фуруксан). Найдено, %: C 61.20; H 4.51; N 19.45; S 7.46. $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 61.24; H 4.44; N 19.48; S 7.43.



3,3'-{(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(5-аллил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол) **21ak**.

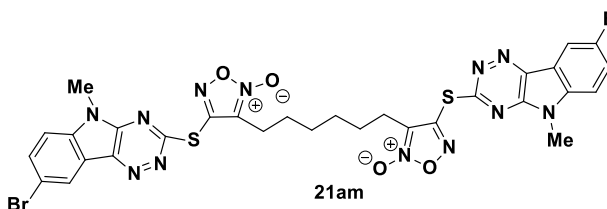
Выход 308 мг (42%), $T_{пл.} = 174-176\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.19 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.62 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.71 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 4.82 (4H, уш. с, NCH_2); 5.04 (2H, д, $^3J = 10.2$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.19 (2H, д, $^3J = 10.2$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 5.66–5.72 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$); 7.48–7.52 (4H, м, H Het); 7.69–7.75 (2H, м, H Het); 8.40 (2H, д, $^3J = 6.7$, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.6 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 23.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 29.1 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 43.5 (NCH_2); 109.4 (C-3 фуруксан); 116.7, 117.4, 118.6, 121.7, 123.6, 127.1, 131.3, 131.8, 141.7, 142.6 163.6 (C Het, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 149.8 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 735.2013 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 735.2027. Найдено, %: C 55.54; H 4.17; N 22.93; S 8.69. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 55.57; H 4.12; N 22.87; S 8.73.



3,3'-{(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(5-метил-8-нитро-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол) **21al**. Выход 486 мг (63%), $T_{пл.} =$

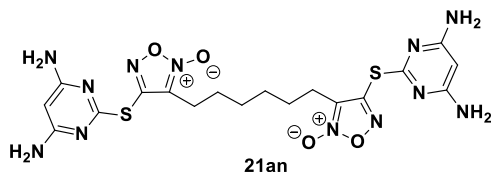
132–134 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.22 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.58 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.63 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 3.86 (6H, с, 2NCH_3); 8.07 (2H, д, $^3J = 8.0$, H Het); 8.56 (2H, д, $^3J = 8.0$, H Het); 9.01 (2H, с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.2 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 23.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28.3 (NCH_3); 29.7 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 109.3 (C-3 фуруксан); 116.7, 121.8, 126.5, 127.6, 131.6, 141.0, 145.7, 163.4 (C Het); 149.9 (C-4 фуруксан); 165.7 (CNO_2). Найдено, m/z : 773.1402 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_{14}\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 773.1416. Найдено, %: C 46.60; H 3.17; N 25.32; S 8.34. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_{14}\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: C 46.63; H 3.13; N 25.38; S 8.30.



3,3'-{(Гексан-1,6-диил)бис[(5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-4,3-диил)сульфандиил]}бис(8-бром-5-метил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-b]индол) **21am**. Выход 420 мг (50%), $T_{пл.} =$

183–185 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.19 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.53 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3.55 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 3.78 (6H, с, 2NCH_3); 7.97 (4H, уш. с, H Het); 8.43 (2H, уш. с, H Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.1 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 24.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28.6 (NCH_3); 29.1 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 109.8 (C-3 фуруксан); 114.3, 115.9, 118.4, 124.8, 133.8, 141.1, 141.7, 145.4, 164.0 (C Het); 149.7 (2 C-4 фуруксан). Найдено, %: C 42.91; H 2.93; Br 18.98; N 19.96; S 7.60.

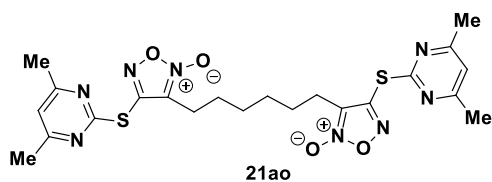
$C_{30}H_{24}Br_2N_{12}O_4S_2$. Вычислено, %: C 42.87; H 2.88; Br 19.01; N 20.00; S 7.63.



21an

3,3'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-((4,6-диаминопиримидин-2-ил)сульфанил)фуроксан) **21an**. Выход 299 мг (56%), $T_{пл.} = 177-179\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 1.27 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}_2})_2(\text{CH}_2)_2$); 1.60

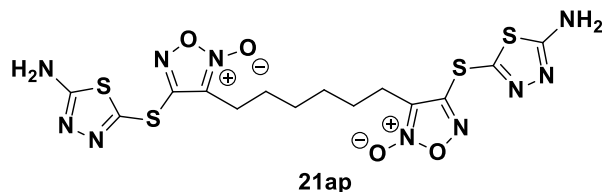
(4H, уш. с, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 3.47 (4H, уш. с, $\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_4\underline{\text{CH}_2}$); 5.19 (2H, с, H Het); 6.21 (8H, с, 4NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 18.9 ($(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}_2})_2(\text{CH}_2)_2$); 24.9 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 29.3 ($\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_4\underline{\text{CH}_2}$); 79.8 ($\underline{\text{CH}}$ Het); 111.3 (C-3 футоксан); 151.9 (C-4 футоксан); 163.7 ($\underline{\text{CNH}_2}$); 166.9 ($\underline{\text{CS}}$). Найдено, m/z : 535.1378 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $C_{18}\text{H}_{23}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 535.1401. Найдено, %: C 40.40; H 4.19; N 31.38; S 11.97. $C_{18}\text{H}_{22}\text{N}_{12}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 40.44; H 4.15; N 31.44; S 12.00.



21ao

3,3'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)сульфанил)футоксан) **21ao**. Выход 180 мг (34%), $T_{пл.} = 182-184\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 1.22 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}_2})_2(\text{CH}_2)_2$); 1.54 (4H,

уш. с, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 2.21 (12H, с, 4CH₃); 3.54 (4H, уш. с, $\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_4\underline{\text{CH}_2}$); 6.99 (2H, с, 2CH Het). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 18.8 ($(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}_2})_2(\text{CH}_2)_2$); 22.6, 22.8 (CH₃); 24.1 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 29.6 ($\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_4\underline{\text{CH}_2}$); 110.3 (C-3 футоксан); 117.8, 127.5 (C Het); 152.4 (C-4 футоксан); 166.2 ($\underline{\text{CS}}$). Найдено, m/z : 531.1576 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $C_{22}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 531.1591. Найдено, %: C 49.82; H 4.91; N 21.10; S 12.11. $C_{22}\text{H}_{26}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: C 49.80; H 4.94; N 21.12; S 12.09.



21ap

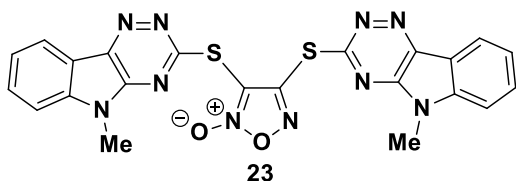
3,3'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-((5-амино-1,3,4-тиадиазол-2-ил)сульфанил)футоксан) **21ap**. Выход 264 мг (51%), $T_{пл.} = 285-287\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 1.16 (4H,

уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}_2})_2(\text{CH}_2)_2$); 1.57 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 3.42 (4H, уш. с, $\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_4\underline{\text{CH}_2}$); 7.97 (4H, уш. с, 2NH₂). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 19.6 ($(\text{CH}_2)_2(\underline{\text{CH}_2})_2(\text{CH}_2)_2$); 23.9 ($\text{CH}_2\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_2\underline{\text{CH}_2}\text{CH}_2$); 28.6 ($\underline{\text{CH}_2}(\text{CH}_2)_4\underline{\text{CH}_2}$); 109.6 (C-3 футоксан); 153.2 (C-4 футоксан); 160.2 ($\underline{\text{CNH}_2}$); 172.8 ($\underline{\text{SCS}}$). Найдено, m/z : 517.0306 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $C_{14}\text{H}_{17}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, m/z : 517.0311. Найдено, %: C 32.52; H 3.08; N 27.15; S 24.80. $C_{14}\text{H}_{16}\text{N}_{10}\text{O}_4\text{S}_4$. Вычислено, %: C 32.55; H 3.12; N 27.11; S 24.83.

Взаимодействие динитрофутоксана **22a** с гетарилтиолом **20b**.

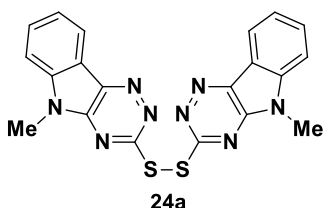
К суспензии 0.5 ммоль гетарилтиола **20b** в 2 мл безводном MeCN прикапывают при перемешивании и комнатной температуре 0.08 мл (0.5 ммоль) DBU. Через 10 мин к полученной смеси добавляют 0.5 ммоль футоксана **22a** и перемешивают реакционную

смесь в течение 30 мин до полной конверсии исходного фуроксана **22a** (ТСХ-контроль, элюент CHCl_3). Затем добавляют 7 мл H_2O и подкисляют реакционную массу 1N HCl до pH 1. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой, ацетонитрилом (~1 мл) и сушат на воздухе. Смесь соединений **23** и **24a** перемешивают с 2 мл ДМСО при 60 °C в течение 30 мин, нерастворившийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе, что приводит к дисульфиду **24a**. Фильтрат разбавляют водой, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе, что приводит к соединению **23**.



*3,4-Бис((5-метил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-ил)сульфанил)фуроксан* **23**. Выход 35 мг (14%), $T_{\text{пл.}} = 294\text{--}296\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.82 и 3.88 (оба с, 6H, 2 CH_3), 7.43 (д, 2H, H

Het, $^3J = 7.5$ Гц), 7.69 (м, 4H, H Het), 8.05 (д, 2H, H Het, $^3J = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 27.63 и 28.12 (2 CH_3), 112.97 (C-3 фуроксан), 116.92, 121.22, 122.49, 123.11, 126.57, 127.76, 128.80, 129.09, 130.44, 131.87, 142.03, 161.13 (C Het), 155.83 (C-4 фуроксан), 167.46 и 167.85 (2 C-S). Найдено, m/z : 515.0737. $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_{10}\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 515.0776.

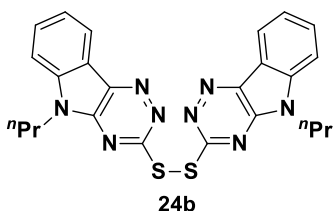


*1,2-Бис(5-метил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-ил)дисульфид* **24a**. Выход 0.10 г (47%); $T_{\text{пл.}} = 301\text{--}303\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.56 (с, 6H, 2 CH_3), 7.60 (уш. с, 2H, H Het), 7.87 (уш. с, 2H, H Het), 8.09 (уш. с, 2H, H Het), 8.41 (уш. с, 2H, H

Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 28.94 (CH_3), 115.63, 121.86, 126.76, 128.16, 130.63, 133.16, 142.16, 165.28 (C Het), 172.14 (C-S). Найдено, m/z : 431.0805. $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{S}_2$. Вычислено, m/z : 431.0816.

Синтез 1,2-бис(5-пропил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-ил)дисульфида **24b**.

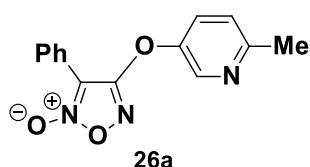
К суспензии тиола **20d** (0.17 г, 0.7 ммоль) в безводном MeCN (2 мл) прикапывают при перемешивании Et_3N (0.10 мл, 0.7 ммоль) или DBU (0.11 мл, 0.7 ммоль). Через 10 минут к полученной смеси добавляют фуроксан **22b** и перемешивают реакционную смесь в течение 40 минут до полной конверсии исходного фуроксана **22b** (ТСХ контроль, элюент – CHCl_3). Затем к реакционной смеси добавляют H_2O (10 мл), выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и ацетонитрилом и сушат на воздухе.



*1,2-Бис(5-пропил-5H-[1,2,4]триазино[5,6-*b*]индол-3-ил)дисульфид* **24b**. Выход 190-210 мг (56-63%), ярко-красный порошок, не изменяется при нагревании до 300 °C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 0.90 (6H, т, $^3J = 6.8$, 2 CH_3); 1.72-1.77 (4H,

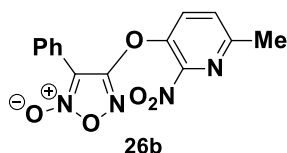
м, 2CH₃CH₂); 4.03-4.07 (4H, м, 2NCH₂); 7.75 (2H, уш. с, Н Het); 7.90 (4H, уш. с, Н Het); 8.35 (2H, д, ³J = 7.3, Н Het). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 11.2 (CH₃); 20.7 (CH₃CH₂); 42.0 (NCH₂); 117.0, 117.8, 120.9, 122.7, 123.1, 130.7, 141.7, 143.9, 154.0 (С Het). Найдено, m/z: 487.1491 [M+H]⁺. C₂₄H₂₃N₈S₂. Вычислено, m/z: 487.1482.

Синтез гетарилоксифуроксанов 26a–j (общая методика). К раствору 1 ммоль соответствующего гидроксигетероцикла **25a–e** в 2 мл безводном MeCN прикапывают при перемешивании и комнатной температуре 0.15 мл (1 ммоль) DBU. Через 10 мин к полученному раствору добавляют 1 ммоль фуроксана **2g** или **2i** или 0.5 ммоль фуроксана **2h** и перемешивают в течение 2–48 ч до полной конверсии исходного фуроксана (контроль ТСХ, элюент – CHCl₃). Затем к реакционной смеси добавляют 10 мл H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат на воздухе.



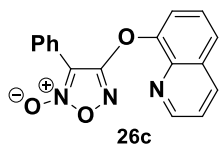
4-((6-Метилпиридин-3-ил)окси)-3-фенилфуроксан 26a. Выход 242 мг (90%), T_{пл.} = 102–104 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 2.53 (3H, с, CH₃); 7.42 (1H, д, ³J = 8.4, Н-4 Het); 7.61-7.66 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.92 (1H, д, ³J = 8.4, Н-3 Het); 8.11 (2H, д, ³J = 6.8, Н-

2,6 Ph); 8.67 (1H, с, Н-6 Het). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 23.4 (CH₃); 108.2 (С-3 фуроксан); 121.6, 124.0, 126.7, 128.5, 129.1, 130.9, 141.1, 147.6, 162.3 (С Ph, С Het); 156.3 (С-4 фуроксан). Найдено, m/z: 270.0877 [M+H]⁺. C₁₄H₁₂N₃O₃. Вычислено, m/z: 270.0873. Найдено, %: С 62.49; Н 4.05; N 15.57. C₁₄H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 62.45; Н 4.12; N 15.61.

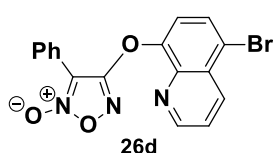


4-((6-Метил-2-нитропиридин-3-ил)окси)-3-фенилфуроксан 26b. Выход 254 мг (81%), T_{пл.} = 141–143 °С. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 2.62 (3H, с, CH₃); 7.62-7.66 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.91 (1H, д, ³J = 8.4, Н-4 Het); 8.07 (2H, д, ³J = 6.4, Н-2,6 Ph); 8.44 (1H, д, ³J = 8.4, Н-3 Het). Спектр

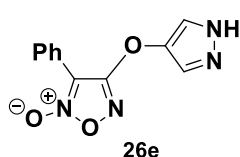
ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 22.9 (CH₃); 107.9 (С-3 фуроксан); 121.1, 126.5, 129.1, 130.8, 131.1, 134.7, 138.8, 147.5, 161.4 (С Ph, С Het); 156.5 (С-4 фуроксан). Найдено, %: С 53.47; Н 3.23; N 17.77. C₁₄H₁₀N₄O₅. Вычислено, %: С 53.51; Н 3.21; N 17.83.



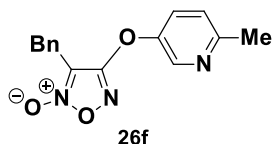
3-Фенил-4-(хинолин-8-илокси)фуроксан 26c. Выход 250 мг (82%), светло- T_{пл.} = 167–169 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 7.63–7.75 (5H, м, Н-3,4,5 Ph, Н-3,6 Het); 7.98 (1H, д, ³J = 7.4, Н-4 Het); 8.04 (1H, д, ³J = 7.4, Н-5 Het); 8.25 (2H, д, ³J = 7.1, Н-2,6 Ph); 8.52 (1H, д, ³J = 8.2, Н-7 Het); 8.93 (1H, уш. с, Н-2 Het). Спектр ЯМР ¹³С (ДМСО-d₆, δ, м.д.): 108.0 (С-3 фуроксан); 120.9, 121.8, 122.6, 126.6, 126.8, 127.1, 129.2, 129.6, 131.0, 136.5, 139.2, 148.4, 163.0 (С Ph, С Het); 151.2 (С-4 фуроксан). Найдено, %: С 66.83; Н 3.69; N 13.72. C₁₇H₁₁N₃O₃. Вычислено, %: С 66.88; Н 3.63; N 13.76.



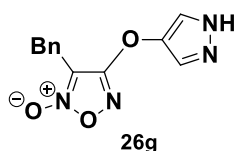
4-((5-Бромхинолин-8-ил)окси)-3-фенилфуроксан 26d. Выход 334 мг (87%), $T_{\text{пл.}} = 188\text{--}190\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.61–7.68 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.78–7.83 (1H, м, H-3 Het); 7.97 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-6 Het); 8.11 (1H, д, $^3J = 8.2$, H-7 Het); 8.22 (2H, д, $^3J = 6.4$, H-2,6 Ph); 8.60 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-4 Het); 9.00 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-2 Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 108.6 (C-3 фуроксан); 119.1, 121.6, 121.9, 124.1, 126.7, 128.3, 129.2, 130.3, 131.1, 135.6, 140.0, 148.2, 163.4 (C Ph, C Het); 152.1 (C-4 фуроксан). Найдено, m/z : 407.9778 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{Na}]^+$, 405.9798 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 407.9777, 405.9798. Найдено, %: C 53.11; H 2.67; Br 20.74; N 10.88. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 53.15; H 2.62; Br 20.80; N 10.94.



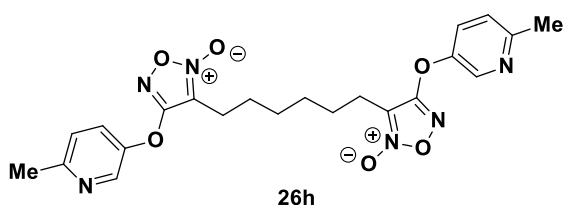
4-((1H-пиразол-4-ил)окси)-3-фенилфуроксан 26e. Выход 166 мг (68%), $T_{\text{пл.}} = 70\text{--}72\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.54 (3H, уш. с, H-3,4,5 Ph); 8.07 (2H, д, $^3J = 6.6$, H-2,6 Ph); 8.26 (1H, с, H-5 Het); 8.73 (1H, с, H-3 Het); 12.92 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 107.9 (C-3 фуроксан); 126.5, 128.7, 129.0, 130.9 (C Ph); 135.8, 138.5, 161.1 (C Het); 151.9 (C-4 фуроксан). Найдено, m/z : 243.0575 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 243.0513. Найдено, %: C 54.07; H 3.34; N 22.89. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 54.10; H 3.30; N 22.94.



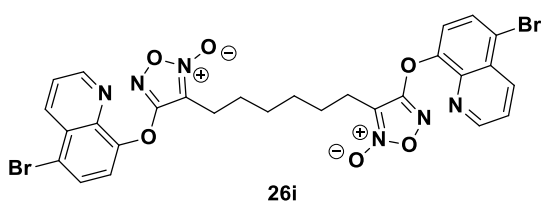
3-Бензил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фуроксан 26f. Выход 204 мг (72%), $T_{\text{пл.}} = 77\text{--}79\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.55 (3H, с, CH_3); 4.12 (2H, с, CH_2Ph); 7.34 (5H, с, H Ph); 7.44 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-4 Het); 7.88 (1H, д, $^3J = 8.6$, H-3 Het); 8.63 (1H, с, H-6 Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.1 (CH_3), 29.6 (CH_2Ph); 108.9 (C-3 фуроксан); 121.9, 124.6, 126.8, 128.3, 129.3, 130.6, 141.2, 147.4, 162.1 (C Ph, C Het); 149.3 (C-4 фуроксан). Найдено, %: C 63.64; H 4.58; N 14.86. $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 63.60; H 4.63; N 14.83.



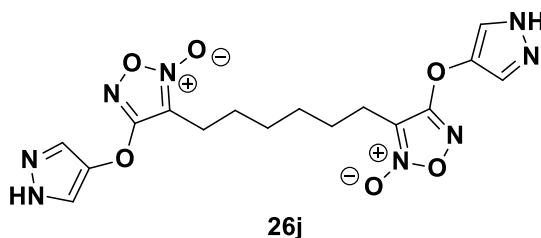
4-((1H-Пиразол-4-ил)окси)-3-бензилфуроксан 26g. Выход 139 мг (54%), $T_{\text{пл.}} = 66\text{--}68\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.17 (2H, с, CH_2Ph); 7.31 (5H, с, H Ph); 8.21 (1H, с, H-5 Het); 8.69 (1H, с, H-3 Het); 12.87 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 29.2 (CH_2Ph); 110.8 (C-3 фуроксан); 126.8, 128.5, 129.3, 131.8 (C Ph); 135.2, 138.9, 161.3 (C Het); 149.6 (C-4 фуроксан). Найдено, %: C 55.76; H 3.93; N 21.66. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 55.81; H 3.90; N 21.70.



26h 3,3'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фуроксан) **26h**. Выход 183 мг (78%), $T_{пл.} = 92-94\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.36 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1.64 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.53 (6H, с, 2CH_3); 2.62 (4H, уш. с, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 7.37 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-4 Het); 7.81 (2H, д, $^3J = 8.6$, H-3 Het); 8.56 (2H, с, H-6 Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.3 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 23.4 (2CH_3); 24.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27.8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 109.8 (C-3 фуроксан); 124.0, 128.1, 140.8, 147.6, 163.1 (C Het); 156.1 (C-4 фуроксан). Найдено, %: C 56.44; H 5.09; N 17.98. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: C 56.40; H 5.16; N 17.94.



26i 3,3'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-((5-бромхинолин-8-ил)окси)фуроксан) **26i**. Выход 247 мг (71%), $T_{пл.} = 173-175\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.42 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.77 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.71 (4H, т, $^3J = 6.8$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 7.69-7.74 (2H, м, H-3 Het); 7.80 (2H, д, $^3J = 8.1$, H-6 Het); 8.02 (2H, д, $^3J = 8.1$, H-7 Het); 8.51 (2H, д, $^3J = 8.3$, H-4 Het); 8.91 (2H, уш. с, H-2 Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.4 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 24.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27.8 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 109.6 (C-3 фуроксан); 118.8, 121.3, 123.9, 128.1, 130.1, 135.3, 139.9, 148.2, 163.8 (C Het); 151.6 (C-4 фуроксан). Найдено, %: C 48.11; H 3.24; Br 22.85; N 11.99. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_6$. Вычислено, %: C 48.16; H 3.18; Br 22.88; N 12.03.

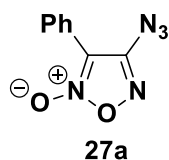


26j 3,3'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-((1H-пиразол-4-ил)окси)фуроксан) **26j**. Выход 127 мг (61%), $T_{пл.} = 91-93\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.36 (4H, уш. с, $(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 1.69 (4H, уш. с, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2.76 (4H, т, $^3J = 6.6$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 8.19 (2H, с, H-5 Het); 8.67 (2H, с, H-3 Het); 12.96 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.3 ($(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2$); 24.4 ($\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27.9 ($\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2$); 109.2 (C-3 фуроксан); 134.6, 138.1, 160.3 (C Het); 151.2 (C-4 фуроксан). Найдено, %: C 45.89; H 4.37; N 26.81. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_6$. Вычислено, %: C 45.93; H 4.34; N 26.78.

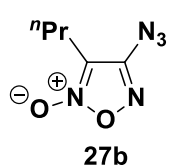
3.1.3. Синтез (1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов.

Синтез азидофуроксанов 27a,b (общая методика). К раствору 4-нитрофуроксана **2c** или **2i** (10.0 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли при перемешивании и комнатной температуре NaN_3 (25.0 ммоль, 1.63 г). Реакционную массу перемешивали в течение 0.1-3

ч (ТСХ контроль, элюент – CHCl_3 : CCl_4 = 1:1), затем разбавляли водой (30 мл). Азидофуроксан **27a** выпадал в виде осадка, который отфильтровывали, промывали два раза водой и сушили на воздухе. Азидофуроксан **27b** экстрагировали 3x15 мл CH_2Cl_2 , объединенные органические фазы промывали водой, сушили над MgSO_4 , затем отфильтровывали и упаривали растворитель в вакууме.

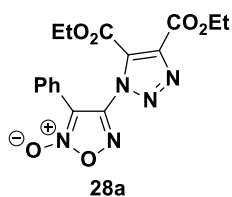


4-Азидо-3-фенилфуроксан 27a. Выход 1.930 г (95%). $T_{\text{пл.}}$ = 94-95 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.49 (уш. с, 3H, H-3,4,5 Ph), 8.02 (уш. с, 2H, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 108.62 (C-3 фуроксан. цикла), 121.30, 126.42, 128.79, 130.71 (C Ph), 152.54 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -145.92 (N_3). Вычислено (%): C, 47.30; H, 2.48; N, 34.47. $\text{C}_8\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_2$. Найдено (%): C, 47.36; H, 2.42; N, 34.42.



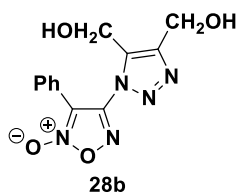
4-Азидо-3-пропилфуроксан 27b. Выход 1.502 г (89%). Желтое масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.94 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, 3J = 7.4 Гц), 1.56-1.72 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.41 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, 3J = 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.73 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.46 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.21 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 108.14 (C-3 фуроксан. цикла), 152.67 (C-4 фуроксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -145.30 (N_3). Вычислено (%): C, 35.50; H, 4.17; N, 41.41. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_2$. Найдено (%): C, 35.44; H, 4.10; N, 41.47.

Синтез (1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов 28a-l и 28'e-l (общая методика). К раствору азидофуроксана **27a** или **27b** (1 ммоль) в 0.8 г $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ добавляют соответствующий ацетилен (3 ммоль) и перемешивают реакционную массу при 80 °С до полного исчезновения исходного азидофуроксана **27a** или **27b** (ТСХ контроль, элюент – CHCl_3 : CCl_4 = 1:1). Реакционную массу экстрагируют 3x7 мл Et_2O , объединенные органические фазы промывали водой, сушили над MgSO_4 , затем отфильтровывали и упаривали растворитель в вакууме. Остаток после упаривания очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3). Региоизомеры **28e** и **28'e** были разделены с помощью колоночной хроматографии, остальные региоизомеры были получены в виде смеси.

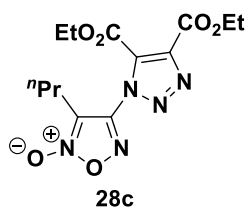


4-(4,5-Бис(этоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуроксан 28a. Выход 0.212 г (57%) – после первого цикла $[\text{bmim}]\text{BF}_4$, 0.209 г (56%) – после второго цикла $[\text{bmim}]\text{BF}_4$, 0.216 г (58%) – после третьего цикла $[\text{bmim}]\text{BF}_4$. $T_{\text{пл.}}$ = 124-126 °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.25 (т, 3H, OCH_2CH_3 , 3J = 7.7 Гц), 1.43 (т, 3H, OCH_2CH_3 , 3J = 7.7 Гц), 4.30 (кв, 2H, OCH_2CH_3 , 3J = 7.1 Гц), 4.49 (кв, 2H, OCH_2CH_3 , 3J = 7.1 Гц), 7.37-7.49 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.50 и 13.94 (2 OCH_2CH_3), 62.38 и 63.62 (2 OCH_2CH_3), 111.24

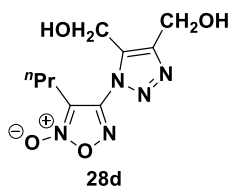
(C-3 фуруксан. цикла), 119.88, 126.74, 129.33, 131.38 (C Ph), 130.74 (C-4 триазол. цикла), 139.34 (C-5 триазол. цикла), 151.14 (C-4 фуруксан. цикла), 160.65 и 160.94 (2 C=O). Вычислено (%): C, 51.48; H, 4.05; N, 18.76. C₁₆H₁₅N₅O₆. Найдено (%): C, 51.42; H, 3.98; N, 18.85.



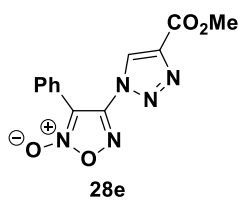
4-(4,5-Бис(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуруксан 28b. Выход 0.118 г (41%). Т_{пл.} = 97-99 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.88 (уш. с, 2H, 2CH₂OH), 4.24 и 4.46 (уш. с, 4H, 2CH₂OH), 7.34-7.42 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 53.26 (CH₂OH), 55.07 (CH₂OH), 111.44 (C-3 фуруксан. цикла), 120.18, 126.76, 129.02, 131.54 (C Ph), 130.84 (C-4 триазол. цикла), 135.72 (C-5 триазол. цикла), 150.92 (C-4 фуруксан. цикла). Вычислено (%): C, 49.83; H, 3.83; N, 24.21. C₁₂H₁₁N₅O₄. Найдено (%): C, 49.74; H, 3.75; N, 24.28.



4-(4,5-Бис(этоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропилфуруксан 28c. Выход 0.163 г (48%). Неперегоняемое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.05 (т, 3H, CH₃CH₂CH₂, ³J = 7.4 Гц), 1.21 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J = 7.7 Гц), 1.38 (т, 3H, OCH₂CH₃, ³J = 7.7 Гц), 1.66-1.75 (м, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.86 (т, 2H, CH₃CH₂CH₂, ³J = 7.5 Гц), 4.27 (кв, 2H, OCH₂CH₃, ³J = 7.1 Гц), 4.43 (кв, 2H, OCH₂CH₃, ³J = 7.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 13.11 (CH₃CH₂CH₂), 13.44 и 13.73 (2 OCH₂CH₃), 18.95 (CH₃CH₂CH₂), 24.79 (CH₃CH₂CH₂), 62.59 и 63.85 (2 OCH₂CH₃), 111.72 (C-3 фуруксан. цикла), 130.84 (C-4 триазол. цикла), 138.83 (C-5 триазол. цикла), 150.96 (C-4 фуруксан. цикла), 160.83 и 161.13 (2 C=O). Вычислено (%): C, 46.02; H, 5.05; N, 20.64. C₁₃H₁₇N₅O₆. Найдено (%): C, 45.96; H, 5.13; N, 20.69.

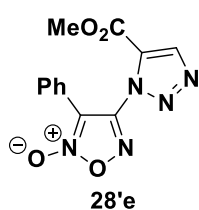


4-(4,5-Бис(гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропилфуруксан 28d. Выход 0.163 г (64%). Неперегоняемое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.03 (т, 3H, CH₃CH₂CH₂, ³J = 7.3 Гц), 1.65-1.72 (м, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.97 (т, 3H, CH₃CH₂CH₂, ³J = 7.3 Гц), 3.86 (уш. с, 2H, 2CH₂OH), 4.35 и 4.53 (уш. с, 4H, 2CH₂OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 12.97 (CH₃CH₂CH₂), 18.87 (CH₃CH₂CH₂), 24.96 (CH₃CH₂CH₂), 53.14 (CH₂OH), 55.66 (CH₂OH), 111.76 (C-3 фуруксан. цикла), 130.99 (C-4 триазол. цикла), 135.83 (C-5 триазол. цикла), 150.54 (C-4 фуруксан. цикла). Вычислено (%): C, 42.35; H, 5.13; N, 27.44. C₉H₁₃N₅O₄. Найдено (%): C, 42.30; H, 5.25; N, 27.49.



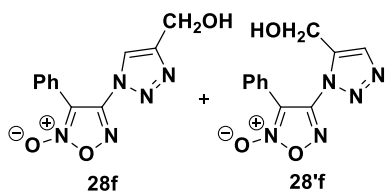
4-(4-(Метоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуруксан 28e. Выход 0.075 г (26%). Т_{пл.} = 81-83 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 4.03 (с, 3H, OCH₃), 7.47-7.55 (м, 5H, Ph), 8.67 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 52.73 (OCH₃), 110.97 (C-3 фуруксан. цикла), 120.06, 128.09, 129.28, 131.64 (C Ph), 129.43 (C-4 триазол. цикла), 132.28

(C-5 триазол. цикла), 148.79 (C-4 фуроксан. цикла), 159.88 (C=O). Вычислено (%): С, 50.18; Н, 3.16; N, 24.38. $C_{12}H_9N_5O_4$. Найдено (%): С, 50.11; Н, 3.26; N, 24.32.



4-(5-(Метоксикарбонил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуроксан **28'e**.

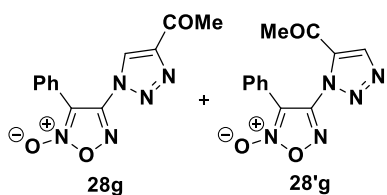
Выход 0.026 (9%). $T_{пл.} = 73-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.82 (с, 3H, OCH_3), 7.30-7.33 (м, 2H, H-2,6 Ph), 7.39-7.48 (м, 3H, H-3,4,5 Ph), 8.32 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 53.24 (OCH_3), 111.74 (C-3 фуроксан. цикла), 120.52, 126.49, 129.43, 131.35 (C Ph), 131.01 (C-4 триазол. цикла), 137.46 (C-5 триазол. цикла), 148.96 (C-4 фуроксан. цикла), 156.86 (C=O). Вычислено (%): С, 50.18; Н, 3.16; N, 24.38. $C_{12}H_9N_5O_4$. Найдено (%): С, 50.12; Н, 3.11; N, 24.47.



Выход 0.07 г (27%) – смесь региоизомеров. 4-(4-(Гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуроксан

28f. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.94 (уш. с, 1H, CH_2OH), 4.49 (уш. с, 2H, CH_2OH), 7.55 (уш. с, 5H, Ph).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 54.37 (CH_2OH), 111.16 (C-3 фуроксан. цикла), 120.23, 126.84, 129.26, 131.59 (C Ph), 130.96 (C-4 триазол. цикла), 135.82 (C-5 триазол. цикла), 151.06 (C-4 фуроксан. цикла). 4-(5-(Гидроксиметил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуроксан **28'f**: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.79 (уш. с, 1H, CH_2OH), 4.27 (уш. с, 2H, CH_2OH), 7.32-7.41 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 53.23 (CH_2OH), 110.92 (C-3 фуроксан. цикла), 119.74, 126.52, 129.02, 131.86 (C Ph), 130.78 (C-4 триазол. цикла), 137.71 (C-5 триазол. цикла), 150.28 (C-4 фуроксан. цикла). Вычислено (%): С, 50.97; Н, 3.50; N, 27.02. $C_{11}H_9N_5O_3$. Найдено (%): С, 51.09; Н, 3.41; N, 26.93.



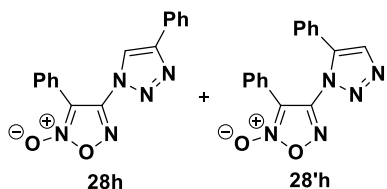
Выход 0.071 г (26%) – смесь региоизомеров. 4-(4-(Ацетил)-

1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуроксан **28g**: Спектр ЯМР

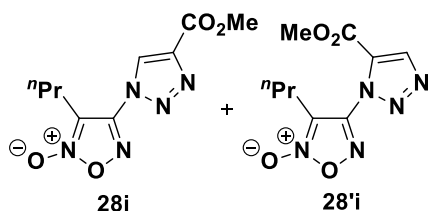
^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.77 (с, 3H, COCH_3), 7.51 (уш. с, 5H, Ph),

8.64 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ ,

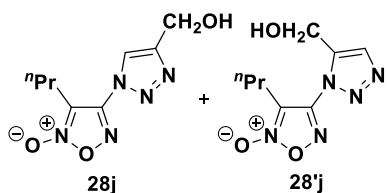
м.д.): 29.51 (COCH_3), 110.63 (C-3 фуроксан. цикла), 120.12, 127.97, 129.10, 131.09 (C Ph), 130.91 (C-4 триазол. цикла), 134.33 (C-5 триазол. цикла), 148.93 (C-4 фуроксан. цикла), 191.52 (COCH_3). 4-(5-(Ацетил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)-3-фенилфуроксан **28'g**: Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.51 (с, 3H, COCH_3), 7.36-7.42 (м, 5H, Ph), 8.32 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 28.16 (COCH_3), 109.84 (C-3 фуроксан. цикла), 125.97, 126.83, 128.81, 130.05 (C Ph), 132.07 (C-4 триазол. цикла), 136.95 (C-5 триазол. цикла), 149.46 (C-4 фуроксан. цикла), 189.62 (COCH_3). Вычислено (%): С, 53.14; Н, 3.34; N, 25.82. $C_{12}H_9N_5O_3$. Найдено (%): С, 53.08; Н, 3.39; N, 25.87.



Выход 0.125 г (41%) – смесь региоизомеров. *3-Фенил-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксан 28h*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.30-7.52 (м, 10H, $2\text{C}_6\text{H}_5$), 8.33 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 110.53 (C-3 фуоксан. цикла), 119.98, 124.09, 126.47, 128.73, 129.08, 129.26, 129.84, 130.55 (C Ph), 134.13 (C-4 триазол. цикла), 138.51 (C-5 триазол. цикла), 151.16 (C-4 фуоксан. цикла). *3-Фенил-4-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксан 28'h*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 7.14-7.19 (м, 2H, H-2,6 Ph), 7.30-7.42 (м, 8H, H-3,4,5 Ph, C_6H_5), 7.94 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 111.06 (C-3 фуоксан. цикла), 119.98, 124.09, 126.47, 128.73, 129.08, 129.26, 129.84, 130.55 (C Ph), 132.80 (C-4 триазол. цикла), 140.43 (C-5 триазол. цикла), 148.93 (C-4 фуоксан. цикла). Вычислено (%): C, 62.95; H, 3.63; N, 22.94. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_2$. Найдено (%): C, 62.87; H, 3.69; N, 23.01.

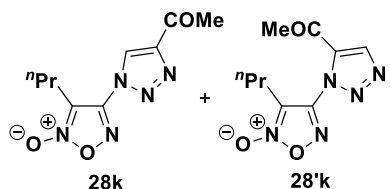


Выход 0.094 г (37%) – смесь региоизомеров. *4-(4-(Метоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропилфуроксан 28i*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.01 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц), 1.71-1.80 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.7$ Гц), 4.03 (с, 3H, OCH_3), 8.86 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.49 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.23 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.13 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 52.77 (OCH_3), 111.18 (C-3 фуоксан. цикла), 126.13 (C-5 триазол. цикла), 140.61 (C-4 триазол. цикла), 150.05 (C-4 фуоксан. цикла), 159.87 (C=O). *4-(5-(Метоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропилфуроксан 28'i*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.09 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.5$ Гц), 1.86-1.97 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.12 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.6$ Гц), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 8.31 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.62 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.84 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.76 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 53.24 (OCH_3), 111.92 (C-3 фуоксан. цикла), 130.81 (C-4 триазол. цикла), 137.61 (C-5 триазол. цикла), 148.73 (C-4 фуоксан. цикла), 159.96 (C=O). Вычислено (%): C, 42.69; H, 4.38; N, 27.66. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_4$. Найдено (%): C, 42.76; H, 4.32; N, 27.78.

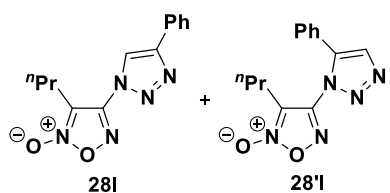


Выход 0.054 г (24%) – смесь региоизомеров. *4-(4-(Гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропилфуроксан 28j*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.08 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц), 1.62-1.73 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц), 3.92 (уш. с, 1H, CH_2OH), 4.56 (уш. с, 2H, CH_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 12.88 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.93 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.75 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 54.62 (CH_2OH), 110.87 (C-3 фуоксан. цикла), 130.86 (C-4 триазол. цикла), 135.74 (C-5 триазол. цикла), 150.93 (C-4 фуоксан. цикла). *4-(5-(Гидроксиметил)-1H-1,2,3-триазол-1-*

ил)-3-пропилфуроксан **28'j**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.96 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.3$ Гц), 1.42-1.48 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.03 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.5$ Гц), 3.81 (уш. с, 1H, CH_2OH), 4.31 (уш. с, 2H, CH_2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.08 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.26 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.99 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 53.22 (CH_2OH) 111.26 (C-3 фуроксан. цикла), 131.24 (C-4 триазол. цикла), 137.90 (C-5 триазол. цикла), 149.35 (C-4 фуроксан. цикла). Вычислено (%): C, 42.67; H, 4.92; N, 31.10. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Найдено (%): C, 42.74; H, 4.98; N, 31.01.



Выход 0.135 г (57%) – смесь региоизомеров. 4-(4-(Ацетил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропилфуроксан **28k**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.02 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц), 1.64-1.79 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.76 (с, 3H, COMe), 2.93 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.7$ Гц), 8.81 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.15 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.99 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.90 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 27.31 (COCH_3), 111.03 (C-3 фуроксан. цикла), 125.50 (C-4 триазол. цикла), 136.92 (C-5 триазол. цикла), 147.74 (C-4 фуроксан. цикла), 191.21 (COCH_3). 4-(5-(Ацетил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)-3-пропилфуроксан **28'k**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.84 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.3$ Гц), 1.41-1.52 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.65 (с, 3H, COMe), 3.06-3.16 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 8.31 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.27 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 20.34 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.77 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 28.43 (COCH_3), 109.71 (C-3 фуроксан. цикла), 124.05 (C-4 триазол. цикла), 135.12 (C-5 триазол. цикла), 150.26 (C-4 фуроксан. цикла), 190.63 (COCH_3). Вычислено (%): C, 45.57; H, 4.67; N, 29.52. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_3$. Найдено (%): C, 45.51; H, 4.76; N, 29.43.



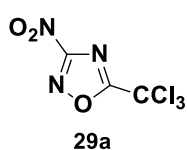
Выход 0.133 г (49%) – смесь региоизомеров. 3-Пропил-4-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксан **28l**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.88 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.2$ Гц), 1.44-1.54 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.54 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.3$ Гц), 7.40-7.57 (м, 5H, Ph), 8.53 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.25 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.41 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 24.11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 110.85 (C-3 фуроксан. цикла), 117.49, 126.02, 128.99, 129.89 (C Ph), 129.98 (C-4 триазол. цикла), 133.18 (C-5 триазол. цикла), 150.06 (C-4 фуроксан. цикла). 3-Пропил-4-(5-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксан **28'1**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.03 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.4$ Гц), 1.66-1.76 (м, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.02 (т, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, $^3J = 7.3$ Гц), 7.40-7.57 (м, 5H, Ph), 7.94 (с, 1H, CH триазол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.38 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 19.12 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 25.17 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 111.24 (C-3 фуроксан. цикла), 125.84, 127.46, 128.62, 129.21 (C Ph), 130.40 (C-4 триазол. цикла), 137.23 (C-5 триазол. цикла), 149.54 (C-4

фуроксан. цикла). Вычислено (%): C, 57.56; H, 4.83; N, 25.82. $C_{13}H_{13}N_5O_2$. Найдено (%): C, 57.65; H, 4.89; N, 25.71.

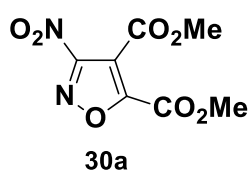
3.1.4. Синтез 3-нитроазолов на основе цикловерсии динитрофуроксана.

Метод А. **Синтез соединений 30а-с, 31а-с, 32а (общая методика).** К раствору 100 мг (0.57 ммоль) динитрофуроксана **DNFO** в 2 мл CCl_4 добавляют при перемешивании соответствующий диполярфил (2.85 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивают до полного исчезновения исходного динитрофуроксана (ТСХ-контроль, элюент – $CHCl_3 : CCl_4 = 1:1$), затем вливают 5 мл H_2O , органический слой отделяют, а водную фазу экстрагируют 3x3 мл CCl_4 . Объединенные органические экстракты промывают водой и сушат над $MgSO_4$. Растворитель упаривают, остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент $CH_2Cl_2 - CCl_4$ или $CHCl_3$).

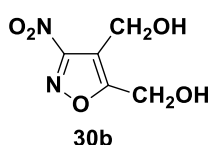
Метод Б. **Синтез соединений 29а, 30а-d, 31а-f, 32а,b (общая методика).** К раствору 100 мг (0.57 ммоль) динитрофуроксана в 2 мл CCl_4 добавляют при перемешивании 51 мг (0.228 моль) $[bmim]BF_4$ и соответствующий диполярфил (2.85 ммоль) при комнатной температуре. Далее реакцию и выделение продуктов проводят согласно методике, описанной выше в методе А.



3-Нитро-5-(трихлорметил)-1,2,4-оксадиазол 29а. Выход 61 мг (23%) – метод Б. $T_{пл.} = 53-54\ ^\circ C$; R_f 0.75 ($CH_2Cl_2 - CCl_4 = 3:1$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 122.08 (CCl_3), 159.83 (C- NO_2), 176.91 (C-5 изоксазол. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N ($CDCl_3$, δ , м.д.): -38.49 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 237 (M^+ , 3), 231 (M^+ , 9), 191 ($M^+ - NO_2$, 12), 185 ($M^+ - NO_2$, 36), 68 (оксадиазол. цикл, 100). Вычислено (%): C, 15.50; N, 18.08. $C_3Cl_3N_3O_3$. Найдено (%): C, 15.57; N, 14.79.

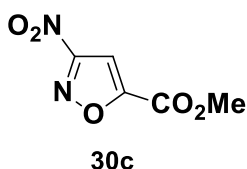


Диметил 3-нитроизоксазол-4,5-дикарбоксилат 30а. Выход 63 мг (24%) – метод Б. $T_{пл.} = 127-128\ ^\circ C$. R_f 0.13 ($CH_2Cl_2 - CCl_4 = 3:1$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.05 (с, 3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 53.14 и 53.78 ($2OCH_3$), 151.45 (C- NO_2), 152.07 (C-4 изоксазол. цикла), 157.04 (C-5 изоксазол. цикла), 159.60 и 160.90 ($2C=O$). Спектр ЯМР ^{14}N ($CDCl_3$, δ , м.д.): -39.56 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 230 (M^+ , 7), 184 ($M^+ - NO_2$, 29), 125 ($M^+ - NO_2 - CO_2Me$, 66), 69 (изоксазол. цикл, 100). Вычислено (%): C, 53.23; H, 3.25; N, 11.29. $C_7H_6N_2O_7$. Найдено (%): C, 53.26; H, 3.30; N, 11.34.

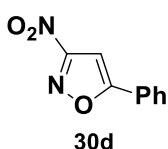


4,5-Ди(гидроксиметил)-3-нитроизоксазол 30b. Желтое масло. Выход 42 мг (21%) – метод Б. R_f 0.21 ($CH_2Cl_2 - CCl_4 = 3:1$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.82 (уш. с, 2H, 2 OH), 4.33 (уш. с, 2H, CH_2), 4.52 (уш. с, 2H,

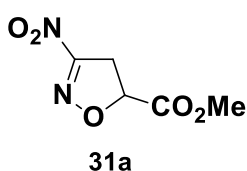
CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 51.24 и 51.73 (2CH₂), 150.12 (C-NO₂), 151.46 (C-4 изоксазол. цикла), 153.42 (C-5 изоксазол. цикла). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -38.87 (NO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн}(%)): 174 (M⁺, 3), 128 (M⁺-NO₂, 27), 69 (изоксазол. цикл, 100). Вычислено (%): C, 36.22; H, 3.47; N, 12.07. C₅H₆N₂O₅. Найдено (%): C, 26.29; H, 3.44; N, 12.11.



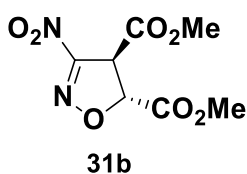
Метил 3-нитроизоксазол-5-карбоксилат 30c. Выход 43 мг (22%) – метод Б. Т_{пл.} = 63-64 °C. R_f 0.71 (CH₂Cl₂ – CCl₄ = 3:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.89 (с, 3H, OCH₃), 7.48 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 53.29 (OCH₃), 108.23 (CH), 150.69 (C-5 изоксазол. цикла), 151.11 (C-NO₂), 164.38 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -39.20 (NO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн}(%)): 172 (M⁺, 10), 126 (M⁺-NO₂, 16), 69 (изоксазол. цикл, 100). Вычислено (%): C, 34.90; H, 2.34; N, 16.28. C₅H₄N₂O₅. Найдено (%): C, 34.87; H, 2.29; N, 16.34.



3-Нитро-5-фенилизоксазол 30d. Выход 56 мг (26%) – метод Б. Т_{пл.} = 111-112 °C. R_f 0.63 (CH₂Cl₂ – CCl₄ = 3:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 6.92 (с, 1H, CH), 7.45-7.65 (м, 5H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 130.18, 130.79, 132.21, 134.13 (C₆H₅), 139.13 (CH), 155.92 (C-NO₂). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -39.87 (NO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн}(%)): 190 (M⁺, 19), 144 (M⁺-NO₂, 33), 77 (Ph, 100), 69 (изоксазол. цикл, 62). Вычислено (%): C, 56.85; H, 3.18; N, 14.73. C₉H₆N₂O₃. Найдено (%): C, 56.79; H, 3.26; N, 14.66.

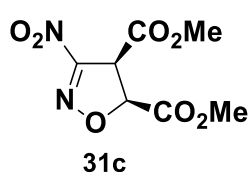


Метил 3-нитро-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилат 31a. Желтое масло. Выход 63 мг (32%) – метод Б. R_f 0.41 (CH₂Cl₂ – CCl₄ = 3:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 5.18 (т, 1H, CH, ³J = 9.3 Гц), 3.80 (с, 1H, OCH₃), 3.57 (д, 2H, CH₂, ³J = 9.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 37.69 (CH₂), 52.98 (OCH₃), 79.03 (CH), 150.01 (C-NO₂), 169.78 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -39.13 (NO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн}(%)): 174 (M⁺, 6), 128 (M⁺-NO₂, 22), 69 (изоксазол. цикл, 100). Вычислено (%): C, 34.49; H, 3.47; N, 16.09. C₅H₆N₂O₅. Найдено (%): C, 34.51; H, 3.52; N, 16.03.



анти-Диметил 3-нитро-4,5-дигидроизоксазол-4,5-дикарбоксилат 31b. Выход 101 мг (38%) – метод Б. Т_{пл.} = 102-103 °C. R_f 0.66 (CH₂Cl₂ – CCl₄ = 3:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.81 (с, 3H, CO₂Me), 3.85 (с, 3H, CO₂Me), 4.54 (д, 1H, C⁴H, ³J = 8.1 Гц), 5.42 (д, 1H, C⁵H, ³J = 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 43.52 (C-4), 53.59 и 55.69 (2 OCH₃), 64.72 (C-5), 147.33 (C-NO₂), 167.50 и 168.13 (2 C=O). Спектр ЯМР ¹⁴N (CDCl₃, δ, м.д.): -35.05 (NO₂). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z* (I_{отн}(%)): 232 (M⁺, 9), 186 (M⁺-NO₂, 13), 127 (M⁺-NO₂-CO₂Me,

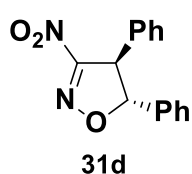
43), 69 (изоксазол. цикл, 100). Вычислено (%): С, 36.22; Н, 3.47; N, 12.07. $C_7H_8N_2O_7$. Найдено (%): С, 36.19; Н, 3.51; N, 12.09.



син-Диметил 3-нитро-4,5-дигидроизоксазол-4,5-дикарбоксилат **31c**.

Желтое масло. Выход 84 мг (32%) – метод Б. R_f 0.59 ($CH_2Cl_2 - CCl_4 = 3:1$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.80 (с, 3H, CO_2Me), 3.89 (с, 3H, CO_2Me), 4.59 (д, 1H, C^4H , $^3J = 10.3$ Гц), 5.03 (д, 1H, C^5H , $^3J = 10.3$ Гц).

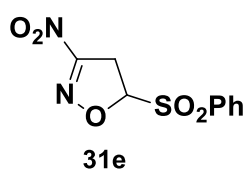
Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 51.34 (C-4), 53.24 и 55.89 (2 OCH_3), 60.13 (C-5), 149.62 (C- NO_2), 168.03 и 169.24 (2 C=O). Спектр ЯМР ^{14}N ($CDCl_3$, δ , м.д.): -35.12 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 232 (M^+ , 5), 186 ($M^+ - NO_2$, 11), 127 ($M^+ - NO_2 - CO_2Me$, 45), 69 (изоксазол. цикл, 100). Вычислено (%): С, 36.22; Н, 3.47; N, 12.07. $C_7H_8N_2O_7$. Найдено (%): С, 36.20; Н, 3.56; N, 12.02.



анти-3-Нитро-4,5-дифенил-4,5-дигидроизоксазол **31d**. Выход 79 мг (26%)

– метод Б. $T_{пл.} = 58-59$ °С. R_f 0.69 ($CH_2Cl_2 - CCl_4 = 3:1$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.63 (д, 1H, C^4H , $^3J = 8.4$ Гц), 4.02 (д, 1H, C^5H , $^3J = 8.4$ Гц), 7.30-7.67 (м, 10H, 2 C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 54.74 и 65.41

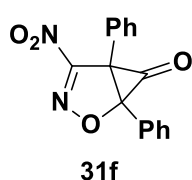
(2 CH), 126.76, 127.45, 128.56, 129.10, 130.42, 130.95, 131.08, 134.60 (2 х C_6H_5), 157.23 (C- NO_2). Спектр ЯМР ^{14}N ($CDCl_3$, δ , м.д.): -39.06 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 268 (M^+ , 7), 222 ($M^+ - NO_2$, 24), 77 (Ph, 100), 69 (изоксазол. цикл, 52). Вычислено (%): С, 67.16; Н, 4.51; N, 10.44. $C_{15}H_{12}N_2O_3$. Найдено (%): С, 67.19; Н, 4.59; N, 10.38.



3-Нитро-5-(фенилсульфонил)-4,5-дигидроизоксазол **31e**. Желтое масло.

Выход 41 мг (14%) – метод Б. R_f 0.73 ($CH_2Cl_2 - CCl_4 = 3:1$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 3.56 (д, 2H, CH_2 , $^3J = 7.6$ Гц), 5.58 (т, 1H, CH, $^3J = 7.6$ Гц), 7.61-8.01 (м, 5H, C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.):

35.52 (CH_2), 94.03 (CH), 129.03, 129.65, 129.85, 135.21 (C_6H_5), 153.84 (C- NO_2). Спектр ЯМР ^{14}N ($CDCl_3$, δ , м.д.): -38.46 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 256 (M^+ , 9), 210 ($M^+ - NO_2$, 21), 77 (Ph, 100), 69 (изоксазол. цикл, 78). Вычислено (%): С, 42.19; Н, 3.15; N, 10.93; S, 12.51. $C_9H_8N_2O_5S$. Найдено (%): С, 42.26; Н, 3.22; N, 10.79; S, 12.56.

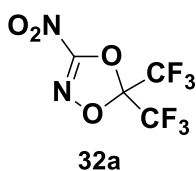


4-Нитро-1,5-дифенил-2-окса-3-азабицикло[3.1.0]гекс-3-ен-6-он **31f**. Выход

77 мг (23%) – метод Б. $T_{пл.} = 150-151$ °С. R_f 0.58 ($CH_2Cl_2 - CCl_4 = 3:1$).

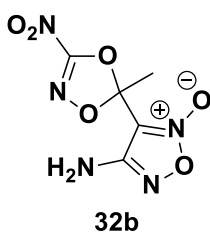
Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ , м.д.): 7.38-7.70 (м, 10H, 2 C_6H_5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ , м.д.): 73.62 (C-4), 98.59 (C-5), 128.66, 128.97, 129.65, 130.06,

132.36, 134.58 (2 C_6H_5), 158.39 (C- NO_2), 180.74 (C=O). Спектр ЯМР ^{14}N ($CDCl_3$, δ , м.д.): -43.31 (NO_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 294 (M^+ , 4), 248 ($M^+ - NO_2$, 11), 220 ($M^+ - NO_2 - CO$, 46), 77 (Ph, 100); Вычислено (%): С, 65.31; Н, 3.43; N, 9.52. $C_{16}H_{10}N_2O_4$. Найдено (%): С, 65.22; Н, 3.49; N, 9.59.



3-Нитро-5,5-бис(трифторметил)-1,4,2-диоксазол 32a. Желтое масло.

Выход 41 мг (14%) – метод А; 55 мг (19%) – метод Б. R_f 0.61 (CH_2Cl_2 – CCl_4 = 3:1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 125.26 (2 CF_3), 143.69 (C-5 диоксазол. цикла), 161.78 (C- NO_2). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -43.20 (NO_2). Спектр ЯМР ^{19}F (CDCl_3 , δ , м.д.): -80.84 (2 CF_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 254 (M^+ , 11), 208 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2$, 26), 139 ($\text{M}^+ - \text{NO}_2 - \text{CF}_3$, 14), 70 (диоксазол. цикл, 100). Вычислено (%): C, 18.91; N, 11.03. $\text{C}_4\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено (%): C, 18.87; N, 10.99.



4-Амино-3-(5-метил-3-нитро-1,4,2-диоксазол-5-ил)фуроксан 32b. Выход

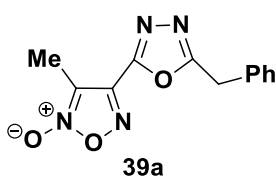
31 мг (24%) – метод Б. $T_{\text{пл.}}$ = 88-89 °C. R_f 0.43 (CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.93 (с, 3H, CH_3), 5.24 (уш. с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.2 (CH_3), 110.2 (C-3 футоксан. цикла), 139.4 (C-5 диоксазол. цикла), 150.2 (C- NH_2), 164.8 (C- NO_2). Спектр ЯМР ^{14}N (CDCl_3 , δ , м.д.): -40.3 (NO_2). Найдено, m/z : 232.0665 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 232.0273.

3.2. Синтез футоксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций производных футоксанкарбоновых кислот.

3.2.1. Синтез ансамблей футоксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов.

Синтез 4-(5-R-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфутоксанов 39a-k (общая методика).

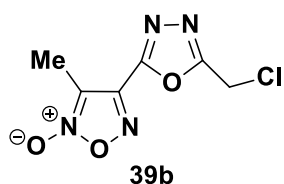
К суспензии 0.16 г (1 ммоль) гидразида 3-метил-4-футоксанкарбоновой кислоты **37a** в 5 мл PhH добавляли 1 ммоль карбоновой кислоты или хлорангидрида карбоновой кислоты, затем при перемешивании добавляли 2 мл POCl_3 (в случае использования карбоновых кислот) или 1 мл POCl_3 (в случае использования хлорангидридов карбоновых кислот). Реакционную массу нагревали до 60 °C на масляной бане и перемешивали при этой температуре 6 часов. Затем PhH и POCl_3 упаривали на роторном вакуум-испарителе, остаток растворяли в 10 мл CH_2Cl_2 и промывали полученный раствор водой, затем 10%-ным водным раствором NaHCO_3 , затем снова водой. Органический слой отделяли и сушили над MgSO_4 . Соединения **39a-k** очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (для соединений **39a,b,d,f,j** элюент – CH_2Cl_2 : EtOAc = 7 : 1; для соединений **39c,e,i-k** элюент – CHCl_3 : EtOAc = 11 : 1; для соединения **39g** элюент – CHCl_3 : EtOAc = 9 : 1).



4-(5-Бензил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфутоксан 39a. Выход 83

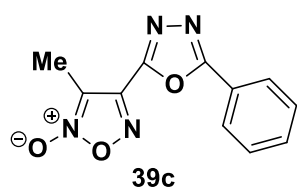
мг (32%). $T_{\text{пл.}}$ = 124-126 °C. R_f = 0.48 (CH_2Cl_2 : EtOAc = 6:1). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 2.21 (с, 3H, CH_3), 4.42 (с, 2H, CH_2), 7.23-7.39 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, δ , м.д.): 8.26 (CH_3),

31.66 (CH₂), 110.97 (C-3 фуроксан. цикла), 127.90, 128.53, 129.49, 133.13 (C Ph), 144.25 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 155.57 (C-4 фуроксанового цикла), 166.54 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 258 M^+ (9), 198 $M^+ - 2NO$ (30), 158 (1,3,4-оксадиаз. цикл-CH₂Ph) (26), 77 Ph (52), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (100). Вычислено (%): C, 55.81; H, 3.90; N, 21.70. C₁₂H₁₀N₄O₃. Найдено (%): C, 55.76; H, 3.93; N, 21.67.



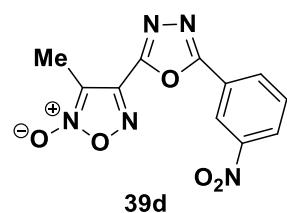
3-Метил-4-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксан 39b.

Выход 132 мг (61%) (неперегоняющееся масло). $R_f = 0.55$ (CH₂Cl₂ : EtOAc = 5:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 2.29 (с, 3H, CH₃), 4.81 (с, 2H, CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 8.36 (CH₃), 32.24 (CH₂), 110.98 (C-3 фуроксан. цикла), 144.28 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 155.90 (C-4 фуроксан. цикла), 163.52 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 216 M^+ (8), 186 $M^+ - NO$ (53), 156 $M^+ - 2NO$ (22), 121 $M^+ - 2NO - Cl$ (67), 107 $M^+ - 2NO - CH_2Cl$ (22), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (100). Вычислено (%): C, 33.27; H, 2.33; N, 25.87. C₆H₅ClN₄O₃. Найдено (%): C, 33.29; H, 2.38; N, 25.84.



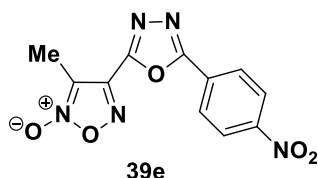
3-Метил-4-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксан 39c.

Выход 76 мг (31%). $T_{\text{пл.}} = 194-196$ °C. $R_f = 0.60$ (CHCl₃ : EtOAc = 10:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 2.55 (с, 3H, CH₃), 7.50-7.58 (м, 5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 8.66 (CH₃), 111.01 (C-3 фуроксан. цикла), 122.28 (C-4 Ph), 127.41 (C-2,6 Ph), 129.18 (C-3,5 Ph), 132.76 (C-1 Ph), 144.52 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 154.75 (C-4 фуроксан. цикла), 165.67 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 244 M^+ (18), 184 $M^+ - 2NO$ (39), 146 (1,3,4-оксадиаз. цикл-Ph) (34), 77 Ph (70), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (100). Вычислено (%): C, 54.10; H, 3.30; N, 22.94. C₁₁H₈N₄O₃. Найдено (%): C, 54.08; H, 3.24; N, 23.00.



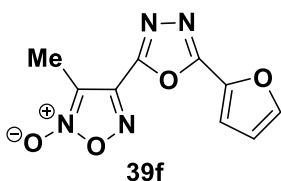
3-Метил-4-(5-(3-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксан 39d.

Выход 61 мг (21%). $T_{\text{пл.}} = 181-183$ °C. $R_f = 0.35$ (CH₂Cl₂ : EtOAc = 5:1). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 2.54 (с, 3H, CH₃), 7.86 (т, 1H, CH Ar, ³J = 8.0 Гц), 8.35 (д, 1H, CH Ar, ³J = 8.2 Гц), 8.47 (д, 1H, CH Ar, ³J = 8.2 Гц), 8.74 (с, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ , м.д.): 8.14 (CH₃), 112.72 (C-3 фуроксан. цикла), 122.14, 126.64, 130.44, 133.30, 133.76, 150.75 (C Ar), 147.78 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 156.33 (C-4 фуроксан. цикла), 163.44 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 289 M^+ (27), 259 $M^+ - NO$ (29), 229 $M^+ - 2NO$ (100), 143 (1,3,4-оксадиаз. цикл-C₆H₄) (13), 76 C₆H₄ (39), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (53). Вычислено (%): C, 45.68; H, 2.44; N, 24.22. C₁₁H₇N₅O₅. Найдено (%): C, 45.71; H, 2.43; N, 24.25.



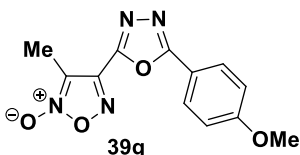
3-Метил-4-(5-(4-нитрофенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксан

39e. Выход 130 мг (45%). $T_{пл.} = 213-215\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.67$ (CHCl_3 : EtOAc = 10:1). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.52 (с, 3H, CH_3), 8.42 (д, 2H, CH Ar, $^3J = 8.7$ Гц), 8.49 (д, 2H, CH Ar, $^3J = 8.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.49 (CH_3), 111.26 (C-3 фуроксан. цикла), 124.38, 127.73, 128.26 (C Ar), 145.11 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 149.58 (C- NO_2), 155.44 (C-4 фуроксан. цикла), 163.33 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 289 M^+ (36), 259 $\text{M}^+ - \text{NO}$ (22), 229 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (100), 150 $\text{M}^+ - \text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}$ (37), 143 (1,3,4-оксадиаз. цикл- C_6H_4) (21), 76 C_6H_4 (14), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (17). Вычислено (%): C, 45.68; H, 2.44; N, 24.22. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_5$. Найдено (%): C, 45.71; H, 2.48; N, 24.24.



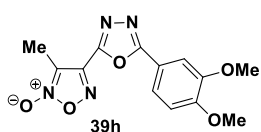
4-(5-Фуран-2-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксан **39f.**

Выход 44 мг (19%). $T_{пл.} = 210-212\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.57$ (CH_2Cl_2 : EtOAc = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.57 (с, 3H, CH_3), 6.67 (т, 1H, CH фуран. цикла, $^3J = 3.6$ Гц), 7.36 (д, 1H, CH фуран. цикла, $^3J = 2.7$ Гц), 7.73 (д, 1H, CH фуран. цикла, $^3J = 2.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.56 (CH_3), 112.41 (C-3 фуроксан. цикла), 114.79 (C-4 фуран. цикла), 116.22 (C-3 фуран. цикла), 138.04 (C-5 фуран. цикла), 146.78 (C-2 фуран. цикла), 144.17 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 155.98 (C-4 фуроксан. цикла), 165.46 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 234 M^+ (18), 204 $\text{M}^+ - \text{NO}$ (41), 174 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (53), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (100). Вычислено (%): C, 46.16; H, 2.58; N, 23.93. $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 46.11; H, 2.62; N, 23.96.



3-Метил-4-(5-(4-метоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуроксан

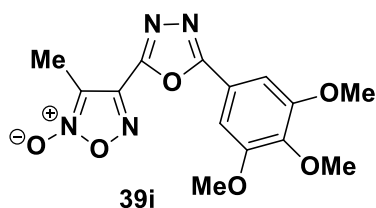
39g. Выход 110 мг (40%). $T_{пл.} = 175-177\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.49$ (CHCl_3 : EtOAc = 8:1). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.51 (с, 3H, CH_3), 3.89 (с, 3H, CH_3O), 7.18 (д, 2H, CH Ar, $^3J = 8.9$ Гц), 8.06 (д, 2H, CH Ar, $^3J = 8.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.66 (CH_3), 55.60 (CH_3O), 112.03 (C-3 фуроксан. цикла), 114.46, 115.06, 129.07 (C Ar), 145.46 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 154.35 (C-4 фуроксан. цикла), 162.83 (C-4 Ar), 164.83 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 274 M^+ (35), 214 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (58), 135 $\text{MeOC}_6\text{H}_4\text{CO}$ (100), 107 MeOC_6H_4 (9), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (15). Вычислено (%): C, 52.56; H, 3.68; N, 20.43. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 52.60; H, 3.69; N, 20.41.



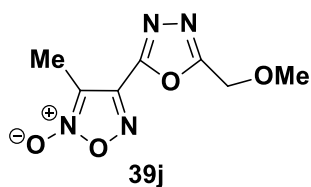
4-(5-(3,4-Диметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксан

39h. Выход 116 мг (38%). $T_{пл.} = 170-172\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.44$ (CHCl_3 : EtOAc = 10:1). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.52 (с, 3H, CH_3), 3.89, 3.90 (оба с, 6H, $2\text{CH}_3\text{O}$), 7.22 (д, 1H, CH Ar, $^3J = 8.5$ Гц), 7.58 (с, 1H, CH Ar), 7.72 (д, 1H, CH Ar,

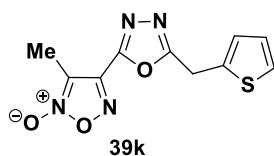
$^3J = 8.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.69 (CH_3), 55.77, 55.83 ($2\text{CH}_3\text{O}$), 112.22 (C-3 фуросан. цикла), 109.45, 112.98, 114.34, 121.06 (C Ar), 145.46 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 149.24, 150.02 (C Ar), 152.69 (C-4 фуросан. цикла), 165.07 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 304 M^+ (14), 274 $\text{M}^+ - \text{NO}$ (26), 244 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (72), 165 ($(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CO}$) (100), 137 ($(\text{MeO})_2\text{C}_6\text{H}_3$) (16), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (41). Вычислено (%): C, 51.32; H, 3.98; N, 18.41. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$. Найдено (%): C, 51.37; H, 4.01; N, 18.38.



3-Метил-4-(5-(3,4,5-триметоксифенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуросан 39i. Выход 124 мг (37%). $T_{\text{пл.}} = 216-218$ °C. $R_f = 0.40$ ($\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc} = 10:1$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.51 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 6H, 2 CH_3O), 3.92 (с, 3H, CH_3O), 7.34 (с, 2H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.68 (CH_3), 55.86, 56.24 (2 CH_3O), 60.25 (CH_3O), 104.53 (C Ar), 112.02 (C-3 фуросан. цикла), 117.28, (C Ar), 141.52 (C Ar), 145.38 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 152.59 (C-4 фуросан. цикла), 154.76 (C Ar), 164.79 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 334 M^+ (17), 304 $\text{M}^+ - \text{NO}$ (21), 274 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (33), 195 ($(\text{MeO})_3\text{C}_6\text{H}_2\text{CO}$) (100), 167 ($(\text{MeO})_3\text{C}_6\text{H}_2$) (11), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (58). Вычислено (%): C, 50.30; H, 4.22; N, 16.76. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$. Найдено (%): C, 50.29; H, 4.18; N, 16.79.



3-Метил-4-(5-(метоксиметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуросан 39j. Выход 72 мг (34%) (неперегоняющееся масло). $R_f = 0.53$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{EtOAc} = 5:1$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.33 (с, 3H, CH_3), 3.53 (с, 3H, CH_3O), 4.78 (с, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.71 (CH_3), 59.47 (CH_3O), 63.63 (CH_2), 111.02 (C-3 фуросан. цикла), 144.48 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 155.87 (C-4 фуросан. цикла), 164.60 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 212 M^+ (30), 182 $\text{M}^+ - \text{NO}$ (100), 152 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (10), 99 (Me-фуросан. цикл) (26), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (55), 45 CH_2OMe (94). Вычислено (%): C, 39.63; H, 3.80; N, 26.41. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 39.61; H, 3.77; N, 26.42.

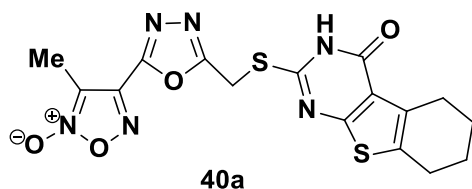


3-Метил-4-(5-(тиен-2-илметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуросан 39k. Выход 87 мг (33%). $T_{\text{пл.}} = 121-123$ °C. $R_f = 0.48$ ($\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc} = 10:1$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.52 (с, 3H, CH_3), 4.56 (с, 2H, CH_2), 6.99 (т, 1H, CH тиофен. цикла, $^3J = 5.3$ Гц), 7.06 (д, 1H, CH тиофен. цикла, $^3J = 4.2$ Гц), 7.26 (д, 1H, CH тиофен. цикла, $^3J = 4.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.81 (CH_3), 26.16 (CH_2), 111.26 (C-3 фуросан. цикла), 125.98 (C-5 тиофен. цикла), 127.49 (C-3 тиофен. цикла), 127.69 (C-4 тиофен. цикла), 133.69 (C-2 тиофен. цикла), 144.66 (C-2

1,3,4-оксадиаз. цикла), 155.68 (C-4 фуруксан. цикла), 166.17 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 264 M^+ (64), 204 $M^+ - 2NO$ (50), 97 (CH_2 -тиофеновый цикл) (100), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (10). Вычислено (%): C, 45.45; H, 3.05; N, 21.20; S, 12.13. $C_{10}H_8N_4O_3S$. Найдено (%): C, 45.46; H, 3.09; N, 21.18; S, 12.10.

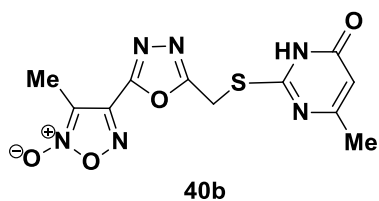
Взаимодействие 4-(5-(хлорметил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуруксана **39b с солями гетероциклических тиолов.**

К раствору 0.11 г (0.51 ммоль) 1,3,4-оксадиазолилфуруксана **39b** в 1 мл ДМФА добавляли при перемешивании 0.51 ммоль калиевой соли тиола **HetSK**. Реакционную массу перемешивали 1 час при комнатной температуре до полной конверсии исходных соединений (ТСХ-контроль), затем разбавляли 15 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали водой. Сушили на воздухе.



*3-Метил-4-(5-(((4-оксо-3,4,5,6,7,8-гексагидробензо[4,5]тиено[2,3-d]пиримидин-2-ил)сульфанил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуруксан **40a**.* Выход 139 мг (65%). $T_{\text{пл.}} = 272-274^\circ\text{C}$ (с разл.).

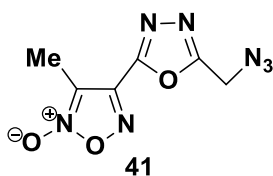
$R_f = 0.10$ (CH_2Cl_2 : EtOAc = 5 : 1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 1.76-1.84 (м, 4H, $2CH_2^{\text{циклогексан}}$), 2.38 (с, 3H, CH_3), 2.68-2.81 (м, 4H, $2CH_2^{\text{циклогексан}}$), 4.85 (с, 2H, CH_2S), 12.66 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.46 (CH_3), 21.70, 22.46, 23.35, 24.33, 25.06 ($5CH_2$), 111.80 (C-3 фуруксан. цикла), 129.01, 130.48, 130.77 (C-3,4,5 тиофен. цикла), 145.17 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 152.99 (C-2 тиофен. цикла), 155.05 (C-4 фуруксан. цикла), 165.09 (NCS), 166.59 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла), 171.35 (CO). Вычислено (%): C, 45.92; H, 3.37; N, 20.08; S, 15.33. $C_{16}H_{14}N_6O_4S_2$. Найдено (%): C, 45.97; H, 3.40; N, 20.06; S, 15.31.



*3-Метил-4-(5-(((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-илтио)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фуруксан **40b**.* Выход 102 мг (62%). $T_{\text{пл.}} = 259-261^\circ\text{C}$ (с разл.). $R_f = 0.11$ (CH_2Cl_2 : EtOAc = 2.5:1). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.21 (с, 3H, CH_3 дигидропиримидин. цикла), 2.31 (с, 3H, CH_3 фуруксан. цикла), 4.77 (с, 2H, CH_2), 6.01 (с, 1H, CH), 12.43 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.48 (CH_3 фуруксан. цикла), 23.33 (CH_3 дигидропиримидин. цикла), 32.35 (CH_2), 103.22 (CH), 111.31 (C-3 фуруксан. цикла), 145.62 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 154.95 (CH_3C дигидропиримидин. цикла), 155.32 (C-4 фуруксан. цикла), 165.35 (NCS), 166.38 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла), 170.73 (CO). Вычислено (%): C, 40.99; H, 3.13; N, 26.08; S, 9.95. $C_{11}H_{10}N_6O_4S$. Найдено (%): C, 40.96; H, 3.14; N, 26.06; S, 9.98.

Синтез 4-(5-(азидометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксана 41.

К раствору 0.11 г (0.51 ммоль) 1,3,4-оксадиазолилфуроксана **39b** в 1 мл ДМФА добавляли при перемешивании 0.1 г (1.53 ммоль) азид натрия. Реакционную массу перемешивали 5 минут при комнатной температуре до полной конверсии исходного **39b** (ТСХ-контроль), затем разбавляли 15 мл воды и экстрагировали полученный раствор 3х3 мл CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли и промывали 3 раза водой. Сушили над MgSO_4 .

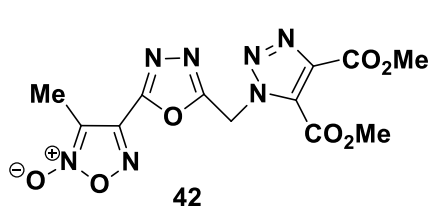


4-(5-(Азидометил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксан 41.

Выход 96 мг (84%) (неперегоняющееся масло). $R_f = 0.46$ (CH_2Cl_2 : EtOAc = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.37 (с, 3H, CH_3), 4.65 (с, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.35 (CH_3), 43.69 (CH_2), 110.41 (C-3 фуроксан. цикла), 144.09 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 155.77 (C-4 фуроксан. цикла), 162.83 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 223 M^+ (16), 193 $\text{M}^+ - \text{NO}$ (27), 163 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (44), 121 $\text{M}^+ - 2\text{NO} - \text{N}_3$ (36), 107 $\text{M}^+ - 2\text{NO} - \text{CH}_2\text{N}_3$ (56), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (100). Вычислено (%): C, 32.29; H, 2.26; N, 43.94. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_7\text{O}_3$. Найдено (%): C, 32.27; H, 2.29; N, 43.90.

Синтез 4-(5-((4,5-бис(метоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксана 42.

К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) азид **41** в 1 мл ДМФА добавляли при перемешивании 0.06 г (0.45 ммоль) диметилацетилендикарбоксилата и нагревали полученный раствор до 50 °C на масляной бане в течение 1.5 часов до полной конверсии исходного азид **41** (ТСХ-контроль). Затем давали реакционной массе остыть, добавляли 15 мл воды и экстрагировали полученный раствор 3х3 мл CH_2Cl_2 . Органический слой отделяли и промывали 3 раза водой. Сушили над MgSO_4 .

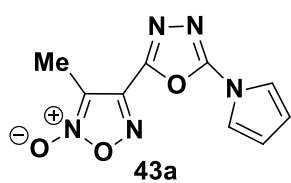


4-(5-((4,5-Бис(метоксикарбонил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксан 42.

Выход 133 мг (81%) (неперегоняющееся масло). $R_f = 0.23$ (CH_2Cl_2 : EtOAc = 5:1). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.40 (с, 3H, CH_3), 3.87 и 3.89 ($2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 6.21 (с, 2H, CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.19 (CH_3), 44.47 (CH_2), 53.20 и 53.45 ($2\text{CO}_2\text{CH}_3$), 110.63 (C-3 фуроксан. цикла), 143.89 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 155.73 (C-4 фуроксан. цикла), 162.06 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла), 164.21 и 164.36 ($2\text{CO}_2\text{CH}_3$). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 365 M^+ (7), 337 $\text{M}^+ - \text{N}_2$ (9), 306 $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{Me}$ (6), $\text{M}^+ - 2\text{CO}_2\text{Me}$ (8), ($\text{M}^+ - \text{CH}_2$ -триазольный цикл) (21), 121 ($\text{M}^+ - \text{CH}_2$ -триазольный цикл-2NO) (55), 67 (1,3,4-оксадиаз. цикл-1) (100), 59 CO_2Me (46). Вычислено (%): C, 39.46; H, 3.04; N, 26.84. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_7\text{O}_7$. Найдено (%): C, 39.50; H, 2.99; N, 26.81.

Конденсация Клаусона-Кааса 5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-илфуроксанов 34a,b.

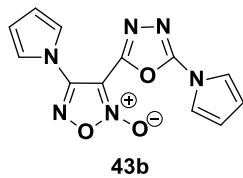
К суспензии аминоксадиазолилфуроксана **34a** или **34b** (1 ммоль) в 2 мл АсОН добавляли 1.1 ммоль 2,5-диметокситетрагидрофурана. Реакционную массу кипятили в течение 40 минут с обратным холодильником до полной конверсии исходных соединений (ТСХ-контроль), затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 и кипятили 30 мин с 3 г активированного угля. Затем уголь отфильтровывали и упаривали полученный раствор.



4-(5-(1H-Пиррол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-3-метилфуроксан

43a. Выход 105 мг (45%). $T_{\text{пл.}} = 230-232\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.67$ (CHCl_3 : EtOAc = 8:1). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 2.50 (с, 3H, CH_3), 6.48 (м, 2H, СН пиррол. цикла), 7.50 (м, 2H, СН пиррол. цикла).

Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.53 (CH_3), 111.29 (C-3 фуроксан. цикла), 113.71 и 113.82 (C пиррол. цикла), 119.48 и 119.60 (C пиррол. цикла), 144.71 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 151.76 (C-4 фуроксан. цикла), 167.72 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 233 M^+ (66), 173 M^+-2NO (74), 107 ($\text{Me-C-C-1,3,4-оксадиаз. цикл}$) (100), 66 пиррольный цикл (28). Вычислено (%): C, 46.36; H, 3.03; N, 30.03. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$. Найдено (%): C, 46.35; H, 2.98; N, 29.99.



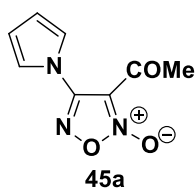
3-(5-(1H-Пиррол-1-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксан **43b.** Выход 116 мг (41%) (неперегоняющееся масло). $R_f = 0.72$ (CHCl_3 : EtOAc = 8:1). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6.41-

6.50 (м, 4H, СН обоих пиррольных циклов), 7.43-7.57 (м, 4H, СН

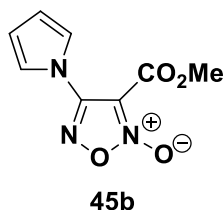
обоих пиррольных циклов). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 110.41 (C-3 фуроксан. цикла), 112.84, 112.91, 113.16, 114.33, 119.47, 119.53, 119.82, 120.80 (C обоих пиррольных циклов), 148.35 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 158.41 (C-4 фуроксан. цикла), 168.03 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}(\%)$): 284 M^+ (41), 224 M^+-2NO (58), 158 ($\text{M}^+-2\text{NO-пиррольный цикл}$) (92), 66 пиррольный цикл (100). Вычислено (%): C, 50.71; H, 2.84; N, 29.57. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3$. Найдено (%): C, 50.69; H, 2.87; N, 29.56.

Синтез 3-R-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксанов 45a,b.

К суспензии аминоксифуроксана **44a** или **44b** (1 ммоль) в 3 мл 1,2-дихлорэтана приливали раствор 2 мл концентрированной соляной кислоты в 2 мл воды. Затем добавляли 1 ммоль 2,5-диметокситетрагидрофурана и перемешивали реакционную массу 8 часов до полной конверсии исходных соединений (ТСХ-контроль). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали 3x3 мл CH_2Cl_2 и объединяли с основной порцией. Полученный раствор промывали 2 раза водой и сушили над MgSO_4 .



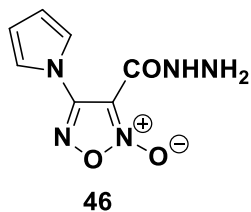
3-Ацетил-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксан 45a. Выход 151 мг (78%). $T_{пл.} = 95-97\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.41$ ($\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc} = 8:1$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.68 (с, 3H, CH_3), 6.42 (с, 2H, CH пиррол. цикла), 7.45 (с, 2H, CH пиррол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 29.27 (CH_3), 110.69 (C-3 футоксан. цикла), 112.20, 112.46, 121.21, 121.41 (C пиррол. цикла), 144.71 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 150.69 (C-4 футоксан. цикла), 185.84 (COCH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 193 M^+ (30), 133 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (13), 118 $\text{M}^+ - 2\text{NO} - \text{Me}$ (55), 43 COMe (100). Вычислено (%): C, 45.98; H, 2.70; N, 26.81. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$. Найдено (%): C, 46.01; H, 2.72; N, 26.80.



3-(Метоксикарбонил)-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксан 45b. Выход 180 мг (86%). $T_{пл.} = 87-89\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.66$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{EtOAc} = 8:1$). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 3.99 (с, 3H, OCH_3), 6.41 (с, 2H, CH пиррол. цикла), 7.28 (с, 2H, CH пиррол. цикла). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 53.37 (OCH_3), 112.20 (C-3 футоксан. цикла), 112.33, 112.83, 122.60, 123.97 (C пиррол. цикла), 150.82 (C-4 футоксан. цикла), 156.24 (CO_2CH_3). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 209 M^+ (17), 149 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (41), 90 $\text{M}^+ - 2\text{NO} - \text{CO}_2\text{Me}$ (55), 59 CO_2Me (100). Вычислено (%): C, 43.33; H, 2.55; N, 25.27. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 43.32; H, 2.52; N, 25.30.

Синтез 3-(гидразинкарбонил)-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксан 46.

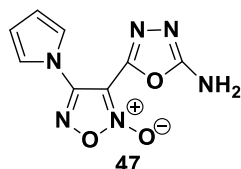
К раствору 2.09 г (10 ммоль) соединения **45b** в 20 мл MeOH при температуре $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (охлаждение льдом и NaCl) прикапывали раствор 1.5 мл (30 ммоль) гидразин-гидрата в 1.5 мл воды в течение 7 минут. Реакционную массу перемешивали при охлаждении 1 час. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и небольшим количеством метанола. Сушили на воздухе.



3-(Гидразинкарбонил)-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксан 46. Выход 2.01 г (96%). $T_{пл.} = 112-114\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.32$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 : \text{EtOAc} = 8:1$). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 4.77 (уш. с, 2H, NH_2), 6.39 (с, 2H, CH пиррол. цикла), 7.32 (с, 2H, CH пиррол. цикла), 9.97 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6 , δ , м.д.): 111.86 (C-3 футоксан. цикла), 112.96, 113.28, 119.36, 119.87 (C пиррол. цикла), 152.45 (C-4 футоксан. цикла), 160.62 (CONHNH_2). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{отн}(\%)$): 209 M^+ (10), 149 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (53), 90 $\text{M}^+ - 2\text{NO} - \text{CONHNH}_2$ (100). Вычислено (%): C, 39.00; H, 2.55; N, 35.37. $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$. Найдено (%): C, 38.98; H, 2.53; N, 35.39.

Синтез 3-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксана 47.

К суспензии 0.18 г (0.86 ммоль) гидразида пирролилфуроксанкарбоновой кислоты **46** в 1.3 мл этанола приливали раствор 0.11 г (1.075 ммоль) KHCO_3 в 1 мл воды и добавляли при перемешивании 0.09 г (0.86 ммоль) бромциана. Перемешивали реакционную массу при комнатной температуре 24 часа до исчезновения исходного гидразида **46** по данным ТСХ. Осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе.



3-(5-Амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-4-(1H-пиррол-1-ил)фуроксан **47**.

Выход 179 мг (89%). $T_{\text{пл.}} = 193-195^\circ\text{C}$. $R_f = 0.13$ ($\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc} = 8:1$).

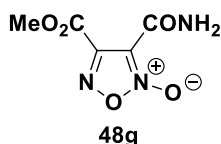
Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 6.37 (с, 2H, CH пиррол. цикла), 7.51 (с, 2H, CH пиррол. цикла), 7.69 (с, 2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C

(DMSO-d_6 , δ , м.д.): 110.85 (C-3 фуоксан. цикла), 111.85, 112.36, 120.85, 121.56 (C пиррол. цикла), 144.74 (C-2 1,3,4-оксадиаз. цикла), 154.83 (C-4 фуоксан. цикла), 164.95 (C-5 1,3,4-оксадиаз. цикла). Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн.}}(\%)$): 234 M^+ (8), 174 $\text{M}^+ - 2\text{NO}$ (100), 66 пиррольный цикл (46). Вычислено (%): C, 41.03; H, 2.58; N, 35.89. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_3$. Найдено (%): C, 40.99; H, 2.56; N, 35.93.

3.2.2. Синтез фуоксанов с гетероциклическими заместителями на основе трансформаций цианфуоксанов.

Синтез амидов фуоксанкарбоновых кислот **48g,h**.

К раствору 4-аминокарбонил-3-фуоксанкарбоновой кислоты (10 ммоль, 1.73 г) в 20 мл MeOH прикапывают при перемешивании и температуре $0-5^\circ\text{C}$ 1.67M раствор CH_2N_2 в Et_2O (18 мл). Реакционную массу перемешивают в течение 30 мин и оставляют на ночь. На следующий день реакционную массу упаривают досуха и получают амид 4-метоксикарбонил-3-фуоксанкарбоновой кислоты **48g**.



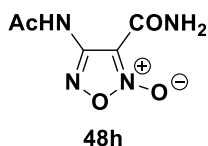
Амид 4-метоксикарбонил-3-фуоксанкарбоновой кислоты **48g**. Выход

1.78 г (95%). $T_{\text{пл.}} = 152-154^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 3.81 (с, 3H, CH_3), 7.88 (уш. с, 1H, CONH_2), 8.34 (уш. с, 1H, CONH_2). Спектр

ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 53.21 (CH_3), 105.17 (C-3 фуоксан. цикла),

149.74 (C-4 фуоксан. цикла), 156.12 (CONH_2), 159.84 (CO_2Me). Вычислено (%): C, 32.10; H, 2.69; N, 22.46. $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_5$. Найдено (%): C, 32.02; H, 2.77; N, 22.38.

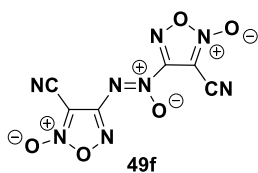
К суспензии амида 4-аминофуоксан-3-карбоновой кислоты **48c** (10 ммоль, 1.44 г) в 5 мл Ac_2O добавляют при перемешивании и $5-10^\circ\text{C}$ 3 капли 98% H_2SO_4 . Через 1 ч реакционную массу выливают в 10 г льда, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.



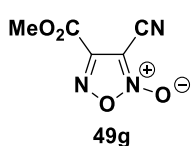
Амид 4-ацетамидо-3-фуроксанкарбоновой кислоты **48h**. Выход 1.40 г (75%). $T_{пл.} = 133-135\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.14 (с, 3H, CH_3), 7.95 (уш. с, 1H, CONH_2), 8.39 (уш. с, 1H, CONH_2), 10.48 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.23 (CH_3), 106.12 (C-3 фуоксан. цикла), 150.41 (C-4 фуоксан. цикла), 156.27 (CONH_2), 168.37 (MeCO). Вычислено (%): C, 32.27; H, 3.25; N, 30.10. $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 32.19; H, 3.34; N, 30.01.

3.2.2.1. Синтез цианфуоксанов.

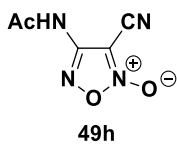
К смеси соответствующего амида фуоксанкарбоновой кислоты **48a-h** (10 ммоль) в 25 мл безводного CH_2Cl_2 или MeCN добавляют при перемешивании и комнатной температуре пиридин (20 ммоль, 1.61 мл для амидов **48a,c,d,g,h** и 40 ммоль, 3.22 мл для амидов **48b,e,f**), затем охлаждают полученную смесь до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и прикапывают при $0-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ (19 ммоль, 2.64 мл для амидов **48a,c,d,g,h** и 38 ммоль, 5.28 мл для амидов **48b,e,f**). По окончании прикапывания убирают охлаждающую баню и перемешивают реакционную массу при комнатной температуре в течение 1-24 ч до исчезновения исходного амида **48a-h** (ТСХ-контроль, элюент – CHCl_3 : EtOAc = 10:1). Затем в реакционную массу вливают воду и экстрагируют 3x10 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы промывают водой, 10% HCl, затем снова водой и сушат над MgSO_4 . Характеристики цианфуоксанов **49a-e** были идентичны описанным в работах [122,123,219,220].



4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-цианфуоксан) **49f**. Выход 1.85 г (70%). $T_{пл.} = 185-187\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 96.14 и 96.33 (2 CN), 105.36 и 106.36 (2 C-3 фуоксан. цикла), 153.53 и 156.39 (2 C-4 фуоксан. цикла). Спектр ЯМР ^{14}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -66.09 (NO). Вычислено (%): C, 27.29; N, 42.43. $\text{C}_6\text{N}_8\text{O}_5$. Найдено (%): C, 27.18; N, 42.51.



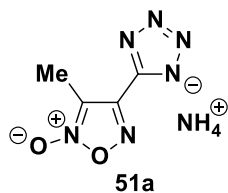
4-(Метоксикарбонил)-3-цианфуоксан **49g**. Выход 1.54 г (91%). $T_{пл.} = 66-67\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.85 (с, 3H, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 53.14 (CH_3), 93.21 (CN), 104.32 (C-3 фуоксан. цикла), 150.61 (C-4 фуоксан. цикла), 160.12 (C=O). Вычислено (%): C, 35.51; H, 1.79; N, 24.85. $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено (%): C, 35.59; H, 1.67; N, 24.79.



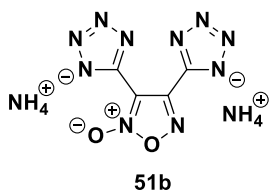
4-Ацетамидо-3-цианфуоксан **49h**. Выход 1.54 г (87%). $T_{пл.} = 53-55\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.17 (с, 3H, CH_3), 10.73 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.09 (CH_3), 92.36 (CN), 105.94 (C-3 фуоксан. цикла), 150.23 (C-4 фуоксан. цикла), 172.41 (C=O). Вычислено (%): C, 35.72; H, 2.40; N, 33.33. $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено (%): C, 35.60; H, 2.34; N, 33.37.

3.2.2.2. Синтез 1H-тетразолилфуроксанов и их аммониевых солей.

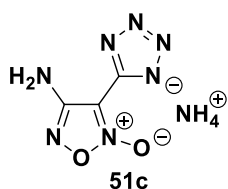
К раствору цианфуроксана **49a-h** (1 ммоль) в 4 мл MeCN прикапывают при перемешивании и комнатной температуре TMSN₃ (2.5 ммоль, 0.33 мл для нитрилов **49a,c,d,g,h** и 5.0 ммоль, 0.66 мл для нитрилов **49b,e,f**), затем добавляют NH₄F (1 ммоль, 0.037 г для нитрилов **49a,c,d,g,h** и 2 ммоль, 0.074 г для нитрилов **49b,e,f**). Реакционную массу перемешивают в течение 12-24 ч до исчезновения исходного цианфуроксана (ТСХ-контроль, элюент – CHCl₃). По окончании реакции выпавший осадок отфильтровывают, промывают MeCN и сушат на воздухе.



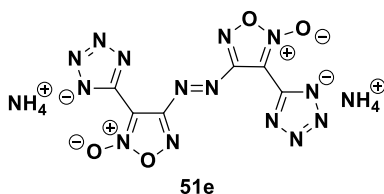
Аммониевая соль 3-метил-4-(5-тетразолил)фуроксана 51a. Выход 137 мг (74%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д.): 2.47 (с, 3H, CH₃), 7.05 (уш. с, 4H, NH₄). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 9.04 (CH₃), 113.03 (C-3 фуроксан), 143.17 (C тетразол), 151.11 (C-4 фуроксан). Спектр ЯМР ¹⁴N (DMCO-d₆, δ, м.д.): -358.54 (NH₄). Вычислено (%): C, 25.95; H, 3.81; N, 52.96. C₄H₇N₇O₂. Найдено (%): C, 26.04; H, 3.73; N, 53.05.



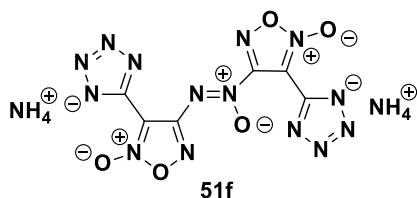
Диаммониевая соль 3,4-бис(5-тетразолил)фуроксана 51b. Выход 171 мг (67%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д.): 7.11 (уш. с, 8H, 2 NH₄). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 110.51 (C-3 фуроксан), 146.26 (C тетразол), 150.34 (C-4 фуроксан), 152.06 (C тетразол). Спектр ЯМР ¹⁴N (DMCO-d₆, δ, м.д.): -358.48 (2 NH₄). Вычислено (%): C, 18.75; H, 3.15; N, 65.61. C₄H₈N₁₂O₂. Найдено (%): C, 18.69; H, 3.12; N, 65.67.



Аммониевая соль 4-амино-3-(5-тетразолил)фуроксана 51c. Выход 123 мг (66%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д.): 6.69 (уш. с, 2H, NH₂), 7.13 (уш. с, 4H, NH₄). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 105.12 (C-3 фуроксан), 145.24 (C тетразол), 155.92 (C-4 фуроксан). Спектр ЯМР ¹⁴N (DMCO-d₆, δ, м.д.): -358.13 (NH₄). Вычислено (%): C, 19.36; H, 3.25; N, 60.20. C₄H₈N₁₂O₂. Найдено (%): C, 19.29; H, 3.16; N, 60.29.



Диаммониевая соль 4,4'-(дiazен-1,2-диил)бис(3-(1H-тетразол-5-ил)фуроксана) 51e. Выход 280 мг (76%). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆, δ, м.д.): 7.26 (уш. с, 8H, NH₄). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆, δ, м.д.): 103.66 (2 C-3 фуроксан), 144.67 (2 C тетразол), 162.17 (2 C-4 фуроксан). Спектр ЯМР ¹⁴N (DMCO-d₆, δ, м.д.): -358.30 (NH₄). Вычислено (%): C, 19.57; H, 2.19; N, 60.86. C₆H₈N₁₆O₄. Найдено (%): C, 19.51; H, 2.11; N, 60.95.

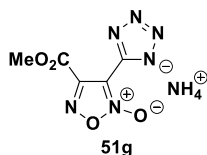


Диаммониевая соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(1H-тетразол-5-ил)фуроксана) **51f**. Выход 261 мг (68%).

Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.43 (уш. с, 8H, NH_4).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 106.30 и 107.96 (2 C-3

фуроксан), 145.99 и 146.23 (2 C тетразол), 147.16 и 149.65 (2 C-4 фуроксан). Спектр ЯМР ^{14}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -358.29 (NH_4). Вычислено (%): C, 18.76; H, 2.10; N, 58.33. $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_{16}\text{O}_5$. Найдено (%): C, 18.79; H, 2.17; N, 58.39.



Аммониевая соль 4-метоксикарбонил-3-(5-тетразолил)фуроксана **51g**.

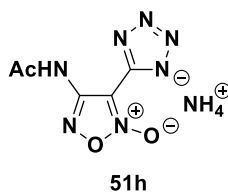
Выход 140 мг (61%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.91 (с, 3H,

CH_3), 7.23 (уш. с, 4H, NH_4). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 53.64

(CH_3), 106.25 (C-3 фуроксан), 146.84 (C тетразол), 151.03 (C-4 фуроксан), 159.96 (C=O).

Спектр ЯМР ^{14}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -357.88 (NH_4). Вычислено (%): C, 26.21; H, 3.08; N,

42.79. $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_7\text{O}_4$. Найдено (%): C, 26.29; H, 2.97; N, 42.68.



Аммониевая соль 4-ацетамидо-3-(5-тетразолил)фуроксана **51h**. Выход

147 мг (69%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.24 (с, 3H, CH_3), 7.15

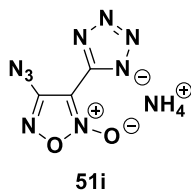
(уш. с, 4H, NH_4), 10.95 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ ,

м.д.): 23.42 (CH_3), 104.62 (C-3 фуроксан. цикла), 145.76 (C тетразол),

148.13 (C-4 фуроксан. цикла), 169.31 (C=O). Спектр ЯМР ^{14}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -358.52

(NH_4). Вычислено (%): C, 26.32; H, 3.53; N, 49.11. $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_3$. Найдено (%): C, 26.24; H,

3.59; N, 49.16.



Аммониевая соль 4-азидо-3-(5-тетразолил)фуроксана **51i**. Выход 206 мг

(97%). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 7.22 (уш. с, 4H, NH_4). Спектр

ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 105.36 (C-3 фуроксан), 145.78 (C тетразол),

152.84 (C-4 фуроксан). Спектр ЯМР ^{14}N (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): -148.15 (N_3), -

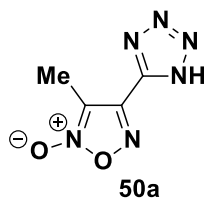
358.34 (NH_4). Вычислено (%): C, 16.99; H, 1.90; N, 66.03. $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_{10}\text{O}_2$. Найдено (%): C,

16.90; H, 1.82; N, 66.09.

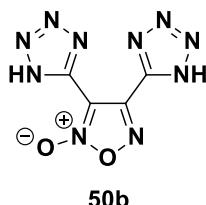
Синтез (1H-тетразол-5-ил)фуроксанов **50a-c,e-i**.

Полученную на предыдущей стадии аммониевую соль тетразолилфуроксана **51a-c,e-i** (0.5 ммоль) растворяют в 5 мл воды и подкисляют полученный раствор 10% HCl до pH 1. Затем экстрагируют 3x5 мл Et_2O или EtOAc, объединенные органические фазы промывают водой и сушат над MgSO_4 .

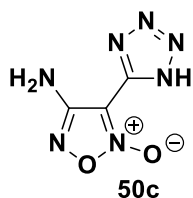
Также (1H-тетразол-5-ил)фуроксанов **50a-c,e-i** были синтезированы в условиях получения аммониевых солей **51a-c,e-i**, которые не выделяли, а сразу по окончании реакции реакцию массу разбавляли водой и подкисляли 10% HCl до pH 1. Далее выделение проводили по методике, описанной в предыдущем абзаце.



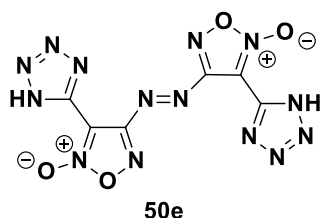
3-Метил-4-(1H-тетразол-5-ил)фуроксан 50a. Выход 97% в расчете на аммониевую соль **51a**, 68% в расчете на нитрил **49a**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 2.14 (с, 3H, CH₃), 9.36 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 8.39 (CH₃), 111.54 (C-3 футоксан), 146.57 (C тетразол), 149.47 (C-4 футоксан). Найдено, m/z : 191.0281 [M+Na]⁺. C₄H₄N₆NaO₂. Вычислено, m/z : 191.0288. Вычислено (%): C, 28.58; H, 2.40; N, 49.99. C₄H₄N₆O₂. Найдено (%): C, 28.51; H, 2.46; N, 50.07.



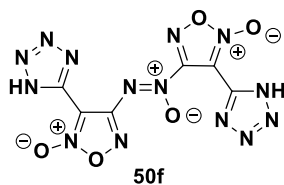
3,4-Ди(1H-тетразол-5-ил)футоксан 50b. Выход 96% в расчете на аммониевую соль **51b**, 63% в расчете на нитрил **49b**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 8.43 (уш. с, 2H, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 107.43 (C-3 футоксан), 145.38, 145.84 (2 C тетразол), 151.09 (C-4 футоксан). Вычислено (%): C, 21.63; H, 0.91; N, 63.06. C₄H₂N₁₀O₂. Найдено (%): C, 21.71; H, 1.03; N, 63.11.



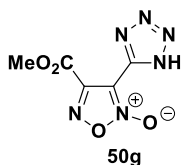
3-Амино-4-(1H-тетразол-5-ил)футоксан 50c. Выход 98% в расчете на аммониевую соль **51c**, 64% в расчете на нитрил **49c**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 6.77 (уш. с, 2H, NH₂), 9.29 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 105.27 (C-3 футоксан), 145.08 (C тетразол), 151.38 (C-4 футоксан). Вычислено (%): C, 21.31; H, 1.79; N, 57.98. C₃H₃N₇O₂. Найдено (%): C, 21.36; H, 1.86; N, 58.06.



4,4'-(Диазен-1,2-диил)бис(3-(1H-тетразол-5-ил)футоксан) 50e. Выход 96% в расчете на аммониевую соль **51e**, 70% в расчете на нитрил **49e**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 13.89 (уш. с, 2H, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 106.58 (2 C-3 футоксан), 145.09 (2 C тетразол), 162.14 (2 C-4 футоксан). Найдено, m/z : 335.0475 [M+H]⁺. C₆H₃N₁₄O₄. Вычислено, m/z : 335.0456. Вычислено (%): C, 21.57; H, 0.60; N, 58.68. C₆H₂N₁₄O₄. Найдено (%): C, 21.48; H, 0.72; N, 58.74.

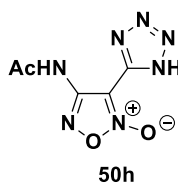


4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(1H-тетразол-5-ил)футоксан) 50f. Выход 95% в расчете на аммониевую соль **51f**, 64% в расчете на нитрил **49f**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 13.18 (уш. с, 2H, 2 NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 103.47 и 104.34 (2 C-3 футоксан), 142.72 и 145.72 (2 C тетразол), 152.66 и 154.26 (2 C-4 футоксан). Вычислено (%): C, 20.58; H, 0.58; N, 56.00. C₆H₂N₁₄O₅. Найдено (%): C, 20.64; H, 0.55; N, 55.94.



4-Метоксикарбонил-3-(1H-тетразол-5-ил)футоксан 50g. Выход 99% в расчете на аммониевую соль **51g**, 58% в расчете на нитрил **49g**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСO-d₆, δ , м.д.): 3.92 (с, 3H, CH₃), 12.14 (уш. с, 1H, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 53.85 (CH_3), 105.95 (C-3 фуруксан), 145.02 (C тетразол), 148.66 (C-4 фуруксан), 156.84 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено (%): C, 28.31; H, 1.90; N, 39.62. $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_6\text{O}_4$. Найдено (%): C, 28.24; H, 1.94; N, 39.57.



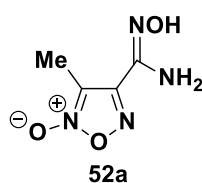
4-Ацетамидо-3-(1H-тетразол-5-ил)фуруксан 50h. Выход 96% в расчете на аммониевую соль **51h**, 68% в расчете на нитрил **49h**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.19 (с, 3H, CH_3), 11.84 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 23.12 (CH_3), 105.39 (C-3 фуруксан. цикла), 146.41 (C тетразол), 149.58 (C-4 фуруксан. цикла), 167.14 ($\text{C}=\text{O}$). Вычислено (%): C, 28.44; H, 2.39; N, 46.44. $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_7\text{O}_3$. Найдено (%): C, 28.34; H, 2.47; N, 46.51.



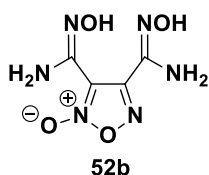
4-Азидо-3-(1H-тетразол-5-ил)фуруксан 50i. Выход 99% в расчете на аммониевую соль **51i**, 95% в расчете на нитрил **49d**. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 10.95 (уш. с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 103.94 (C-3 фуруксан), 146.14 (C тетразол), 153.05 (C-4 фуруксан). Найдено, m/z : 218.0152 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_3\text{HN}_9\text{NaO}_2$. Вычислено, m/z : 218.0145. Вычислено (%): C, 18.47; H, 0.52; N, 64.61. $\text{C}_3\text{HN}_9\text{O}_2$. Найдено (%): C, 18.42; H, 0.56; N, 64.67.

3.2.2.3. Синтез 1,2,4-оксадиазолилфуруксанов.

К суспензии цианфуруксана **49a,b** (6.48 ммоль) в 15 мл воды добавляют при перемешивании и комнатной температуре K_2CO_3 (9.72 ммоль, 1.34 г для нитрила **49a** и 19.44 ммоль, 2.68 г для нитрила **49b**), затем солянокислый гидроксилламин (9.72 ммоль, 0.68 г для нитрила **49a** и 19.44 ммоль, 1.35 г для нитрила **49b**). Реакционную массу перемешивали 30 минут, выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили на воздухе.



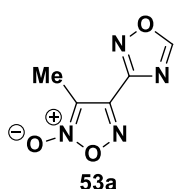
4-(N'-Гидроксикарбамимидоил)-3-метилфуруксан 52a. Выход 0.96 г (94%). $T_{\text{пл.}} = 123-125^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 5.47 (уш. с, 2H, NH_2), 10.48 (уш. с, 1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.71 (CH_3), 108.13 (C-3 фуруксан. цикла), 138.87 ($\text{C}=\text{NOH}$), 151.14 (C-4 фуруксан. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3479, 3376, 3000, 2891, 1687, 1660, 1610, 1537, 1462, 1361, 1281, 1176, 1124, 1048, 935, 870, 795, 639. Вычислено (%): C, 30.38; H, 3.82; N, 35.43. $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено (%): C, 30.31; H, 3.86; N, 35.36.



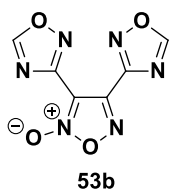
3,4-Бис(*N'*-Гидроксикарбамимидоил)фуроксан 52b. Выход 1.14 г (87%). $T_{пл.} = 102-104\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 6.10 (уш. с, 4H, 2 NH_2), 10.10 (уш. с, 1H, NOH), 10.66 (уш. с, 1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 109.25 (C-3 фуоксан. цикла), 139.11 и 141.80 (C=NOH), 150.89 (C-4 фуоксан. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3464, 3373, 3314, 2872, 1650, 1583, 1539, 1503, 1419, 1363, 1313, 1230, 1100, 1022, 954, 750. Вычислено (%): C, 23.77; H, 2.99; N, 41.58. $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_4$. Найдено (%): C, 23.72; H, 3.07; N, 41.64.

Синтез (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуоксанов 53a,b.

К суспензии амидоксима **52a,b** (1 ммоль) в 0.3 мл $\text{HC}(\text{OMe})_3$ (в 0.6 мл $\text{HC}(\text{OMe})_3$ для соединения **52b**) добавляют при перемешивании и комнатной температуре $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.1 ммоль, 0.049 г). Через 1-5 мин реакционная масса становится прозрачной, добавляют 6 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.



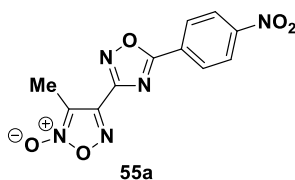
3-Метил-4-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуоксан 53a. Выход 144 мг (86%). $T_{пл.} = 103-105\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.49 (с, 3H, CH_3), 9.04 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.84 (CH_3), 111.56 (C-3 фуоксан. цикла), 146.68 (C-4 фуоксан. цикла), 159.46 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 166.09 (CH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2923, 1624, 1583, 1546, 1468, 1341, 1272, 1123, 856, 748, 716. Вычислено (%): C, 35.72; H, 2.40; N, 33.33. $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено (%): C, 35.63; H, 2.47; N, 33.39.



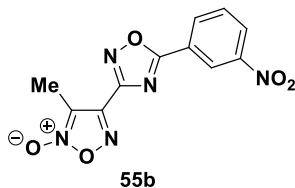
3,4-Бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуоксан 53b. Выход 182 мг (82%). $T_{пл.} = 84-86\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.87 (с, 1H, CH), 9.95 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 110.74 (C-3 фуоксан. цикла), 145.12 (C-4 фуоксан. цикла), 155.34 и 157.45 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 168.18 и 168.48 (2 CH). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2931, 1628, 1581, 1542, 1433, 1352, 1276, 1116, 851, 741. Вычислено (%): C, 32.44; H, 0.91; N, 37.84. $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_6\text{O}_4$. Найдено (%): C, 32.37; H, 0.96; N, 37.91.

Синтез (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуоксанов 55a-k, 56a-k.

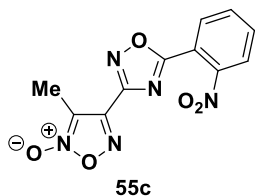
К раствору амидоксима **52a,b** (1 ммоль) в 3 мл MeCN при перемешивании и комнатной температуре добавляют хлорангидрид карбоновой кислоты (1 ммоль для соединения **52a**, 2 ммоль для соединения **52b**), затем Cs_2CO_3 (2 ммоль для соединения **52a**, 4 ммоль для соединения **52b**) и перемешивают реакционную массу до исчезновения исходного фуоксана (ТСХ-контроль, элюент $\text{CHCl}_3 : \text{EtOAc} = 10:1$). Затем добавляют 10 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Соединения **55f,g** и **56f,g** после разбавления водой экстрагировали 3x5 мл CH_2Cl_2 , объединенные органические фазы промывали водой и сушили над MgSO_4 .

3-Метил-4-(5-(4-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан **55a**.

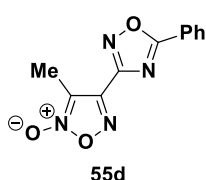
Выход 274 мг (95%). $T_{пл.} = 186-188\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.44 (с, 3H, CH_3), 8.47 (с, 4H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.75 (CH_3), 112.55 (C-3 фуроксан. цикла), 124.66, 127.73, 129.79 (C Ar), 147.50 (C-4 фуроксан. цикла), 150.32 (C- NO_2), 160.36 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 174.69 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1619, 1564, 1530, 1472, 1345, 1279, 1129, 855, 747, 711, 639. Вычислено (%): C, 45.68; H, 2.44; N, 24.22. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_5$. Найдено (%): C, 45.61; H, 2.48; N, 24.27.

3-Метил-4-(5-(3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан **55b**.

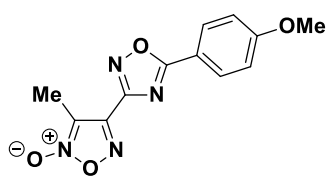
Выход 254 мг (88%). $T_{пл.} = 173-175\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.46 (с, 3H, CH_3), 7.98-8.03 (м, 1H, CH Ar), 8.59-8.64 (м, 2H, CH Ar), 8.86 (с, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.76 (CH_3), 112.59 (C-3 фуроксан. цикла), 122.73, 123.94, 128.16, 131.63, 134.19 (C Ar), 147.50 (C-4 фуроксан. цикла), 148.28 (C- NO_2), 160.27 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 174.65 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1623, 1597, 1562, 1527, 1345, 1130, 1037, 929, 847, 747, 713, 635. Найдено, m/z : 312.0346 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{NaO}_5$. Вычислено, m/z : 312.0339. Вычислено (%): C, 45.68; H, 2.44; N, 24.22. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_5$. Найдено (%): C, 45.60; H, 2.51; N, 24.29.

3-Метил-4-(5-(2-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан **55c**.

Выход 251 мг (87%). $T_{пл.} = 121-123\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.42 (с, 3H, CH_3), 8.03-8.06 (м, 2H, CH Ar), 8.21-8.24 (м, 1H, CH Ar), 8.28-8.31 (м, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.69 (CH_3), 112.61 (C-3 фуроксан. цикла), 116.47, 125.08, 131.85, 134.02, 134.81 (C Ar), 147.32 (C-4 фуроксан. цикла), 148.06 (C- NO_2), 160.08 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 173.54 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1631, 1617, 1564, 1525, 1492, 1423, 1354, 1095, 1043, 925, 848, 787, 749, 720, 634. Вычислено (%): C, 45.68; H, 2.44; N, 24.22. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_5$. Найдено (%): C, 45.62; H, 2.37; N, 24.16.

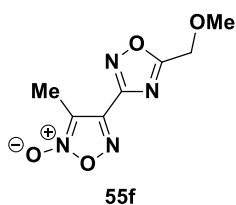
3-Метил-4-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан **55d**. Выход 224 мг

(92%). $T_{пл.} = 162-164\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.43 (с, 3H, CH_3), 7.69-7.76 (м, 3H, C-3,4,5 Ph), 8.21 (C-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.78 (CH_3), 112.64 (C-3 фуроксан. цикла), 122.45, 128.18, 129.70, 134.02 (Ph), 147.70 (C-4 фуроксан. цикла), 160.12 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 176.27 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1624, 1607, 1557, 1494, 1426, 1350, 1124, 1037, 952, 923, 852, 750, 710, 686, 639. Вычислено (%): C, 54.10; H, 3.30; N, 22.94. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3$. Найдено (%): C, 54.03; H, 3.36; N, 22.99.



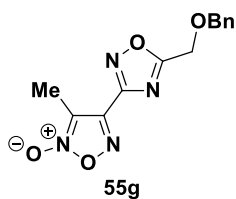
3-Метил-4-(5-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 55e.

Выход 197 мг (72%). $T_{пл.} = 115-117\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.40 (с, 3H, CH_3), 3.88 (с, 3H, OCH_3), 7.19 (д, 2H, CH Ar , $^3J = 8.1$ Гц), 8.12 (д, 2H, CH Ar , $^3J = 8.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.36 (CH_3), 56.30 (OCH_3), 113.15 (C-3 фуроксан. цикла), 115.23, 115.71, 130.85, 160.54 (C Ar), 148.28 (C-4 фуроксан. цикла), 164.26 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 176.67 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1608, 1560, 1506, 1429, 1347, 1309, 1257, 1177, 1124, 1109, 1068, 1021, 951, 846, 765, 642. Вычислено (%): C, 52.56; H, 3.68; N, 20.43. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 52.51; H, 3.74; N, 20.37.



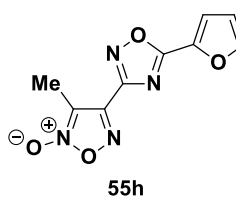
3-Метил-4-(5-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 55f.

Выход 174 мг (82%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.47 (с, 3H, CH_3), 3.55 (с, 3H, OCH_3), 4.81 (с, 2H, OCH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.76 (CH_3), 59.78 (OCH_3), 64.91 (OCH_2), 111.46 (C-3 фуроксан. цикла), 146.78 (C-4 фуроксан. цикла), 159.89 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 177.57 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (тонк. сл., ν , cm^{-1}): Вычислено (%): C, 39.63; H, 3.80; N, 26.41. $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 39.56; H, 3.85; N, 26.36.



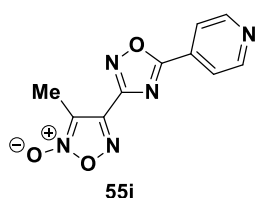
4-(5-((Бензилокси)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)3-метилфуроксан 55g.

Выход 225 мг (78%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 2.49 (с, 3H, CH_3), 4.75 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.88 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 7.39 (с, 5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 8.88 (CH_3), 62.24 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 73.94 ($\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$), 111.63 (C-3 фуроксан. цикла), 128.19, 128.49, 128.72, 136.17 (C Ph), 146.79 (C-4 фуроксан. цикла), 160.00 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 177.71 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (тонк. сл., ν , cm^{-1}): 3025, 2886, 2861, 1615, 1573, 1485, 1431, 1345, 1267, 1121, 1098, 1037, 950, 914, 851, 751, 699, 638. Найдено, m/z : 311.0745 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_4$. Вычислено, m/z : 311.0751. Вычислено (%): C, 54.17; H, 4.20; N, 19.44. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 54.11; H, 4.27; N, 19.49.



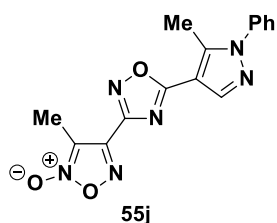
3-Метил-4-(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 55h.

Выход 196 мг (84%). $T_{пл.} = 82-84\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.41 (с, 3H, CH_3), 6.92 (уш. с, 1H, CH Het), 7.77 (уш. с, 1H, CH Het), 8.23 (уш. с, 1H, CH Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.75 (CH_3), 112.59 (C-3 фуроксан. цикла), 113.40, 119.12, 138.25, 149.24 (C Het), 147.53 (C-4 фуроксан. цикла), 159.86 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 167.91 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3149, 3130, 1615, 1543, 1468, 1428, 1344, 1287, 1238, 1164, 1126, 1038, 1025, 978, 899, 851, 778, 635. Вычислено (%): C, 46.16; H, 2.58; N, 23.93. $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$. Найдено (%): C, 46.11; H, 2.64; N, 23.98.



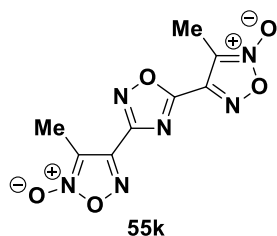
3-Метил-4-(5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 55i.

Выход 189 мг (77%). $T_{пл.} = 107-109\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.44 (с, 3H, CH_3), 8.13 (уш. с, 2H, CH Het), 8.93 (уш. с, 2H, CH Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.75 (CH_3), 112.57 (C-3 футоксан. цикла), 121.38, 129.48, 151.27 (C Het), 147.89 (C-4 футоксан. цикла), 160.39 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 174.86 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3048, 1625, 1573, 1544, 1493, 1417, 1349, 1282, 1125, 1080, 1036, 951, 930, 844, 760, 695, 637. Вычислено (%): C, 48.98; H, 2.88; N, 28.56. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{O}_3$. Найдено (%): C, 49.04; H, 2.81; N, 28.64.



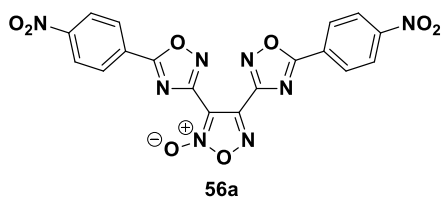
3-Метил-4-(5-(5-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 55j.

Выход 279 мг (86%). $T_{пл.} = 201-203\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.43 (с, 3H, CH_3 в футоксан. цикле), 2.70 (с, 3H, CH_3 в пиразол. цикле), 7.61 (с, 5H, Ph), 8.43 (с, 1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.38 (CH_3 в футоксан. цикле), 12.47 (CH_3 в пиразол. цикле), 105.92, 140.72, 143.27 (C Het), 113.21 (C-3 футоксан. цикла), 125.85, 129.59, 130.02, 138.68 (C Ph), 148.30 (C-4 футоксан. цикла), 160.20 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 172.81 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3110, 3080, 1617, 1576, 1499, 1455, 1403, 1379, 1342, 1233, 1119, 1034, 935, 845, 769, 699, 634. Вычислено (%): C, 55.55; H, 3.73; N, 25.91. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_3$. Найдено (%): C, 55.61; H, 3.64; N, 25.97.



4,4'-(1,2,4-Оксадиазол-3,5-диил)бис(3-метилфутоксан) 55k.

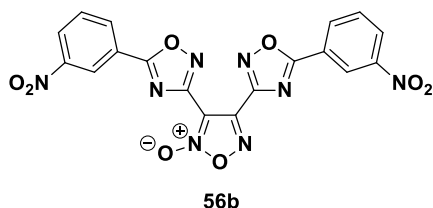
Выход 205 мг (77%). $T_{пл.} = 152-154\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.44 и 2.48 (оба с, 2х3H, оба CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.10, 9.30 (2 CH_3), 112.97, 113.18 (2 C-3 футоксан. циклов), 146.32, 147.66 (2 C-4 футоксан. циклов), 160.66 (C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 167.16 (C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1620, 1579, 1499, 1491, 1434, 1385, 1342, 1105, 1043, 995, 951, 926, 850, 766, 670, 632. Найдено, m/z : 289.0299 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6\text{NaO}_5$. Вычислено, m/z : 289.0292. Вычислено (%): C, 36.10; H, 2.27; N, 31.57. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_5$. Найдено (%): C, 36.02; H, 2.35; N, 31.64.



3,4-Бис(5-(4-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56a.

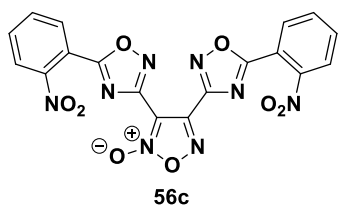
Выход 413 мг (89%). $T_{пл.} = 211-213\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.46 (с, 8H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 112.14 (C-3 футоксан. цикла), 124.66, 125.03, 127.52, 127.73, 129.79, 130.63 (C Ar), 148.16 (C-4 футоксан. цикла), 150.32, 150.86 (2 C- NO_2), 160.36, 160.68 (2 C-3

1,2,4-оксадиаз. цикла), 172.86, 174.69 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3109, 3083, 1615, 1570, 1525, 1347, 1269, 869, 854, 734, 719. Вычислено (%): C, 46.56; H, 1.74; N, 24.13. $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_8$. Найдено (%): C, 46.49; H, 1.67; N, 24.07.



3,4-Бис(5-(3-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56b. Выход 399 мг (86%). $T_{\text{пл.}} = 193-195\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 7.88 (уш. с, 2H, CH Ar), 8.49 (уш. с, 4H, CH Ar), 8.78 (уш. с, 1H, CH Ar), 8.88 (уш. с, 1H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.):

105.36 (C-3 футоксан. цикла), 122.68, 123.88, 123.96, 127.87, 131.20, 133.67, 133.75 (C Ar), 148.14 (C-4 футоксан. цикла), 156.99 и 159.10 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 174.60 и 174.79 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3087, 1633, 1532, 1391, 1349, 1291, 1261, 1127, 1075, 1030, 947, 912, 872, 817, 740, 717, 667. Найдено, m/z : 487.0337 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_8\text{NaO}_8$. Вычислено, m/z : 487.0357. Вычислено (%): C, 46.56; H, 1.74; N, 24.13. $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_8$. Найдено (%): C, 46.62; H, 1.66; N, 24.06.



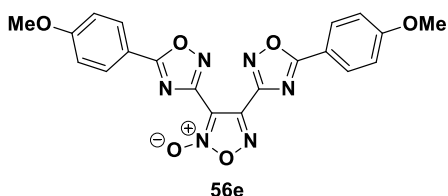
3,4-Бис(5-(2-нитрофенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)футоксан 56c. Выход 348 мг (75%). $T_{\text{пл.}} = 146-148\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 8.05-8.13 (м, 4H, CH Ar), 8.26-8.32 (м, 2H, CH Ar), 8.43-8.49 (м, 2H, CH Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 112.21 (C-3 футоксан. цикла), 116.47, 116.63, 124.86, 125.08,

131.85, 132.04, 133.84, 134.02, 134.81, 135.64 (C Ar), 148.04 (C-4 футоксан. цикла), 149.06, 149.35 (2 C-NO₂), 159.36, 160.08 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 172.69, 173.54 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2924, 1642, 1618, 1537, 1481, 1431, 1362, 1099, 1012, 913, 853, 793, 751, 636. Вычислено (%): C, 46.56; H, 1.74; N, 24.13. $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_8\text{O}_8$. Найдено (%): C, 46.51; H, 1.69; N, 24.17.



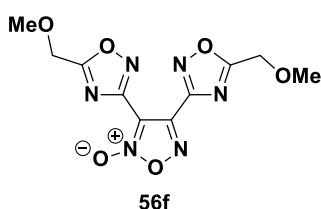
3,4-Бис(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)футоксан 56d. Выход 318 мг (85%). $T_{\text{пл.}} = 162-164\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 7.66-7.70 (м, 6H, C-3,4,5 Ph), 8.11-8.16 (м, 4H, C-2,6 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO-d_6 , δ , м.д.): 106.17 (C-3 футоксан. цикла), 122.31, 122.42,

128.15, 128.32, 129.55, 129.81, 132.32, 134.05 (C Ph), 145.55 (C-4 футоксан. цикла), 156.92 и 158.98 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 176.53 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3066, 1624, 1607, 1559, 1490, 1450, 1392, 1270, 1236, 1051, 1029, 976, 947, 811, 752, 714, 687. Вычислено (%): C, 57.76; H, 2.69; N, 22.45. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4$. Найдено (%): C, 57.83; H, 2.74; N, 22.37.



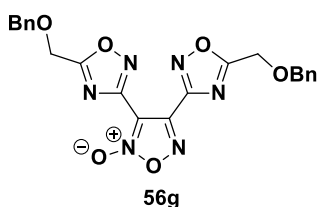
3,4-Бис(5-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56e. Выход 312 мг (72%). $T_{пл.} = 177-179\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.84 (с, 6H, 2 OCH $_3$), 7.20 (д, 4H, CH Ar, $^3J = 8.0$ Гц), 8.13 (д, 4H, CH Ar, $^3J = 8.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 55.50, 56.30

(2 OCH $_3$), 113.89 (C-3 фуроксан. цикла), 115.18, 115.73, 120.62, 130.21, 130.32, 131.86, 132.14, 133.39 (C Ar), 144.74, 146.84 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 151.34 (C-4 фуроксан. цикла), 162.49, 163.27 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1612, 1572, 1513, 1444, 1331, 1282, 1221, 1184, 1101, 1068, 1024, 853, 772, 657. Вычислено (%): C, 55.30; H, 3.25; N, 19.35. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_6$. Найдено (%): C, 55.36; H, 3.34; N, 19.27.



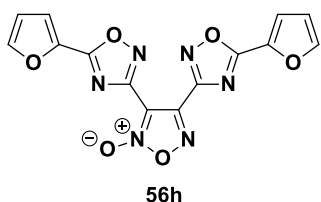
3,4-Бис(5-(метоксиметил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56f. Выход 239 мг (77%). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 3.42 и 3.45 (оба с, 6H, 2 OCH $_3$), 4.83 и 4.88 (оба с, 4H, 2 OCH $_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 58.78 (2 OCH $_3$), 64.21 и 64.26 (2 OCH $_2$), 105.73 (C-3 фуроксан. цикла), 145.21 (C-4

фуроксан. цикла), 156.04 и 158.11 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 177.71 и 177.97 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (тонк. сл., ν , cm^{-1}): 2939, 2833, 1632, 1578, 1451, 1366, 1274, 1197, 1121, 970, 919, 816. Вычислено (%): C, 38.72; H, 3.25; N, 27.09. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_6$. Найдено (%): C, 38.79; H, 3.32; N, 27.01.



3,4-Бис(5-((бензилокси)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56g. Выход 337 мг (73%). $T_{пл.} = 62-64\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 4.67 и 4.70 (оба с, 4H, 2 CH $_2$ OCH $_2$ Ph), 4.79 и 4.82 (оба с, 4H, 2 CH $_2$ OCH $_2$ Ph), 7.35 (с, 10H, 2 Ph). Спектр ЯМР

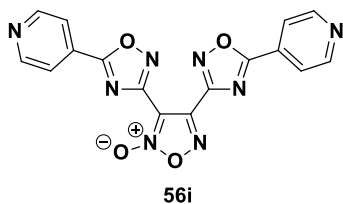
^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 62.15 (2 CH $_2$ OCH $_2$ Ph), 73.76 (2 CH $_2$ OCH $_2$ Ph), 104.95 (C-3 фуроксан. цикла), 128.23, 128.50, 128.72, 136.14 (C Ph), 144.75 (C-4 фуроксан. цикла), 156.32 и 158.51 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 177.85 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). Вычислено (%): C, 57.14; H, 3.92; N, 18.17. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_6$. Найдено (%): C, 57.22; H, 3.85; N, 18.09.



3,4-Бис(5-(фуран-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56h. Выход 266 мг (75%). $T_{пл.} = 87-89\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 6.95 (уш. с, 2H, CH Het), 7.79 (уш. с, 2H, CH Het), 8.36 (уш. с, 2H, CH Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 112.16

(C-3 фуроксан. цикла), 113.12, 113.40, 119.12, 119.36, 138.16, 138.25, 149.24, 149.64 (C Het), 147.86 (C-4 фуроксан. цикла), 159.86, 160.26 (2 C-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 167.91, 168.62 (2 C-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3127, 1622, 1539, 1523, 1469,

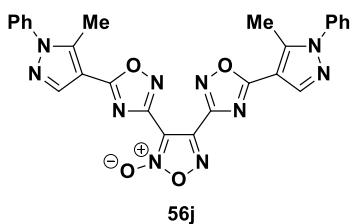
1406, 1378, 1286, 1235, 1216, 1175, 1106, 1073, 1017, 945, 901, 761, 591. Вычислено (%): С, 47.47; Н, 1.71; N, 23.72. $C_{14}H_6N_6O_6$. Найдено (%): С, 47.53; Н, 1.62; N, 23.81.



3,4-Бис(5-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56i.

Выход 278 мг (74%). $T_{пл.} = 114-116\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 8.26 (уш. с, 4Н, СН Het), 8.97 (уш. с, 4Н, СН Het). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 111.13 (С-3 фуроксан. цикла), 120.61, 121.38, 129.48, 130.19, 151.27, 151.46 (С Het),

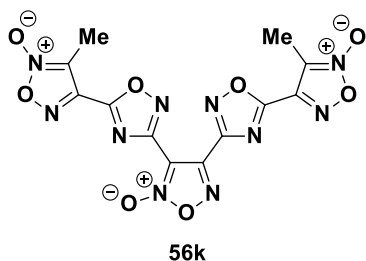
148.67 (С-4 фуроксан. цикла), 159.84, 160.39 (2 С-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 172.13, 174.86 (2 С-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). Вычислено (%): С, 51.07; Н, 2.14; N, 29.78. $C_{16}H_8N_8O_4$. Найдено (%): С, 50.99; Н, 2.22; N, 29.69.



3,4-Бис(5-(5-метил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан 56j.

Выход 433 мг (81%). $T_{пл.} = 235-237\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.70 (с, 6Н, CH_3), 7.59-7.67 (м, 10Н, Ph), 8.48 (с, 2Н, 2 СН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 12.47, 12.72 (2 CH_3), 105.76, 105.92, 140.16,

140.72, 143.27, 143.75 (С Het), 112.68, 113.21 (2 С-3 фуроксан. цикла), 125.64, 125.85, 129.12, 129.59, 130.02, 130.64, 138.32, 138.68 (С Ph), 148.62 (С-4 фуроксан. цикла), 160.01, 160.20 (2 С-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 172.81, 173.36 (2 С-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). Вычислено (%): С, 58.43; Н, 3.39; N, 26.21. $C_{26}H_{18}N_{10}O_4$. Найдено (%): С, 58.36; Н, 3.47; N, 26.30.



4,4'-(3,3'-(2-Оксидо-1,2,5-оксадиазол-3,4-диил)бис(1,2,4-оксадиазол-5,3-диил))бис(3-метилфуроксан) 56k.

Выход 293 мг (70%). $T_{пл.} = 196-198\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 2.45 и 2.48 (оба с, 2х3Н, 2 CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 9.12, 9.36 (2 CH_3), 111.36, 112.64, 112.84 (3 С-3 фуроксан. циклов), 146.16, 146.35, 147.86 (3 С-4

фуроксан. циклов), 160.34, 160.66 (2 С-3 1,2,4-оксадиаз. цикла), 167.16, 167.36 (2 С-5 1,2,4-оксадиаз. цикла). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1624, 1586, 1493, 1481, 1431, 1389, 1321, 1115, 1040, 995, 854, 672, 634. Вычислено (%): С, 34.46; Н, 1.45; N, 33.49. $C_{12}H_6N_{10}O_8$. Найдено (%): С, 34.39; Н, 1.56; N, 33.43.

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 диполярофилов 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-метилфуоксан-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)фуоксанным фрагментом, тиофеновый, фурановый, 1,2,3-триазольный, пиррольный и пиримидиновый гетероциклы.
6. Найдено, что дегидратация амидов фуоксанкарбоновых кислот при действии (CF₃CO)₂O/Py при 20 °C приводит к соответствующим цианфуоксанам с высокими

выходами назависимо от расположения амидного фрагмента у C(3) или C(4) атомов углерода фуроксанового цикла и характера второго заместителя.

7. Предложен новый, общий одnoreакторный 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 одnoreакторный способ получения неизвестных ранее 4-моно- и 3,4-бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов, содержащих алифатические, ароматические и гетероциклические заместители при C(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.
9. Исследована 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. Исследована термическая стабильность 3-алкил-4-нитрофуроксанов методами ДТА, ДСК и манометрическим методом и показано, что они представляют интерес в качестве возможных пластификаторов СТРТ.

БЛАГОДАРНОСТИ

В заключение я хотел бы выразить глубокую признательность моим коллегам:

Куликову А. С.

Епишиной М. А.

Овчинникову И. В.

Газиевой Г. А.

Кравченко А. Н.

Кузнецову В. В.

за плодотворное сотрудничество и ценные советы.

Также я выражаю благодарность:

Стручковой М. И. – за проведение ЯМР экспериментов,

Качале В. В. – за проведение двумерных ЯМР экспериментов,

Колотыркиной Н. Г. и Чижову А. О. – за съемку масс-спектров высокого разрешения,

Лубуж Е. Д. – за съемку ИК-спектров,

Ананьеву И. В. (ИНЭОС РАН) – за проведение рентгеноструктурных исследований

Особую благодарность за всестороннюю поддержку я хочу выразить

Своему научному руководителю Маховой Н. Н., без которой данная диссертация не была бы выполнена.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kekulé, A. Ueber die Constitution des Knallquecksilbers / A. Kekulé // Liebigs Ann. Chem. – 1857. – V. 101. – Issue 2. – P. 200-213.
2. Makhova, N. N. Advances in the chemistry of monocyclic amino- and nitrofuroxans / N. N. Makhova, A. S. Kulikov // Russ. Chem. Rev. – 2013. – V. 82. – Issue 11. – P. 1007–1033.
3. Nikonov, G. 1,2,5-Oxadiazoles / Comprehensive Heterocyclic Chemistry III // G. Nikonov, S. Bobrov, eds: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor. – Elsevier: Oxford, 2008. – V. 5. – Ch. 5.05. – P. 315-395.
4. Cerecetto, H. Benzofuroxan and furoxan. Chemistry and biology / H. Cerecetto, M. González // Top. Heterocycl. Chem. – 2007. – V. 10. – P. 265-308.
5. Sheremetev, A. B. Monocyclic furazans and furoxans / A. B. Sheremetev, N. N. Makhova, W. Friedrichsen // Adv. Heterocycl. Chem. – 2001. – V. 78. – P. 65-188.
6. Makhova, N. N. Monocyclic and cascade rearrangements of furoxans / N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, S. I. Molotov, E. L. Baryshnikova // Pure Appl. Chem. – 2004. – V. 76. – Issue 9. – P. 1691-1703.
7. Хмельницкий, Л. И. Химия фуросанов. Строение и синтез / Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, Т. И. Годовикова // Москва, Наука. – 1996. – 383 с.
8. Хмельницкий, Л. И. Химия фуросанов. Реакции и применение / Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, Т. И. Годовикова // Москва, Наука. – 1996. – 430 с.
9. Dos Santos, J. L. Design, Synthesis, and Pharmacological Evaluation of Novel Hybrid Compounds to Treat Sickle Cell Disease Symptoms. Part II: Furoxan Derivatives / J. L. Dos Santos, C. Lanaro, R. C. Chelucci, S. Gambero, P. L. Bosquesi, J. S. Reis, L. M. Lima, H. Cerecetto, M. González, F. F. Costa, M. C. Chung // J. Med. Chem. – 2012. – V. 55. – Issue 17. – P. 7583-7592.
10. Rai, G. Synthesis of oxadiazole-2-oxide analogues as potential antischistosomal agents / G. Rai, C. J. Thomas, W. Leister, D. J. Maloney // Tetrahedron Lett. – 2009. – V. 50. – Issue 15. – P. 1710-1713.
11. Lai, Y. Synthesis and biological evaluation of furoxan-based nitric oxide-releasing derivatives of glycyrrhetic acid as anti-hepatocellular carcinoma agents / Y. Lai, L. Shen, Z. Zhang, W. Liu, Y. Zhang, H. Ji, J. Tian // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – V. 20. – Issue 22. – P. 6416-6420.
12. Buonsanti, M. F. Nitric Oxide Donor β_2 -Agonists: Furoxan Derivatives Containing the Fenoterol Moiety and Related Furazans / M. F. Buonsanti, M. Bertinaria, A. Di Stilo, C.

- Cena, R. Fruttero, A. Gasco // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – Issue 20. – P. 5003-5011.
13. Kots, A. Ya. Vasorelaxant and antiplatelet activity of 4,7-dimethyl-1,2,5-oxadiazolo[3,4-d]pyridazine 1,5,6-trioxide: role of soluble guanylate cyclase, nitric oxide and thiols / A. Ya. Kots, M. A. Grafov, Yu. V. Khropov, V. L. Betin, N. N. Belushkina, O. G. Busygina, M. Yu. Yazykova, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, N. N. Makhova, N. A. Medvedeva, T. V. Bulargina, I. S. Severina // *Brit. J. Pharm.* – 2000. – V. 129. – Issue 6. – P. 1163-1177.
 14. Граник, В. Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев // Москва, Вузовская книга. – 2004. – С. 180.
 15. Makhova, N. N. Synthesis of nitrofuroxans / N. N. Makhova, T. I. Godovikova, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, E. A. Arnautova, T. S. Pivina // *Proceedings of 28th Annual International Conference of ICT. Karlsruhe.* – 1997. – P. 69-76.
 16. Agrawal, J. P. *Organic Chemistry of Explosives* / J. P. Agrawal, R. Hodgson // New York, Wiley Intersci. – 2007. – 414 p.
 17. Шереметев, А. Б. Химия фуразанов, конденсированных с шести- и семичленными гетероциклами с одним гетероатомом / А. Б. Шереметев // *Усп. химии* – 1999. – Т. 68. – №2. – С. 154-166.
 18. Шереметев, А. Б. Прогресс в химии фуразано[3,4-*b*]пиразинов и их аналогов / А. Б. Шереметев, И. Л. Юдин // *Усп. химии* – 2003. – Т. 72. – №1. – С. 93-107.
 19. Махова, Н. Н. Амино- и нитрофуроксаны: синтез и реакционная способность / Н. Н. Махова, Т. И. Годовикова // *Журн. РХО им. Д.И. Менделеева.* – 1997. – Т. XLI. – С. 54-72.
 20. Banks, C. V. The Preparation of 3,4-Bis(2-furyl)-1,2,5-oxadiazole / C. V. Banks, C. I. Adams // *J. Org. Chem.* – 1956. – V. 21. – P. 815.
 21. Richardson, C. Mono- and di-nuclear complexes of the ligands 3,4-di(2-pyridyl)-1,2,5-oxadiazole and 3,4-di(2-pyridyl)-1,2,5-thiadiazole; new bridges allowing unusually strong metal-metal interactions / C. Richardson, P. J. Steel, D. M. D'Alessandro, P. C. Junk, F. R. Keene. // *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* – 2002. – P. 2775-2785.
 22. Zaitsev, A. B. 1,2-Dioximes in the Trofimov reaction / A. B. Zaitsev, E. Yu. Schmidt, A. M. Vasil'tsov, A. I. Mikhaleva, O. V. Petrova, A. V. Afonin, N. V. Zorina // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2006. – V. 42. – P. 34-41.
 23. Coburn, M. D. Picrylamino-substituted Heterocycles. II. Furazans / M. D. Coburn // *J. Heterocycl. Chem.* – 1968. – V. 5. – P. 83-87.

24. Sheremetev, A. B. Synthesis of 3-Amino-4-(thienyl-2)furazan / A. B. Sheremetev, I. V. Ovchinnikov // *Heteroatom Chem.* – 1997. – V. 8. – P. 7-12.
25. Iwao, M. Synthesis and Thermolysis of *N*-Heteroarylacetylazides and α -Oximino- α -(*N*-heteroaryl)acetylazides / M. Iwao, T. Kuraishi. // *J. Heterocycl. Chem.* – 1979. – V. 16. – P. 689-698.
26. Sauerberg, P. Novel Functional M₁ Selective Muscarinic Agonists. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 3-(1,2,5-Thiadiazolyl)-1,2,5,6-tetrahydro-1-methylpyridines / P. Sauerberg, P. H. Olesen, S. Nielsen, S. Treppendahl, M. J. Sheardown, T. Honore, C. H. Mitch, J. S. Ward, A. J. Pike, F. P. Bymaster, B. D. Sawyer, H. E. Shannon // *J. Med. Chem.* – 1992. – V. 35. – P. 2274-2283.
27. Bamford, M. J. (1*H*-Imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5oxadiazol-3-ylamine derivatives: A novel class of potent MSK-1-inhibitors / M. J. Bamford, M. J. Alberti, N. Bailey, S. Davies, D. K. Dean, A. Gaiba, S. Garland, J. D. Harling, D. K. Jung, T. A. Panchal, C. A. Parr, J. G. Steadman, A. K. Takle, J. T. Townsend, D. M. Wilson, J. Witherington. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – P. 3402-3406.
28. Bamford, M. J. (1*H*-Imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1,2,5oxadiazol-3-ylamine derivatives: Further optimization as highly potent and selective MSK-1-inhibitors / M. J. Bamford, N. Bailey, S. Davies, D. K. Dean, L. Francis, T. A. Panchal, C. A. Parr, S. Sehmi, J. G. Steadman, A. K. Takle, J. T. Townsend, D. M. Wilson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – P. 3407-3411.
29. Stavenger, R. A. Discovery of Aminofurazan-azabenzimidazoles as Inhibitors of Rho-Kinase with High Kinase Selectivity and Antihypertensive Activity / R. A. Stavenger, H. Cui, S. E. Dowdell, R. G. Franz, D. E. Gaitanopoulos, K. B. Goodman, M. A. Hilfiker, R. L. Ivy, J. D. Leber, J. P. Marino, Jr., H.-J. Oh, A. Q. Viet, W. Xu, G. Ye, D. Zhang, Y. Zhao, L. J. Jolivet, M. S. Head, S. F. Semus, P. A. Elkins, R. B. Kirkpatrick, E. Dul, S. S. Khandekar, T. Yi, D. K. Jung, L. L. Wright, G. K. Smith, D. J. Behm, C. P. Doe, R. Bentley, Z. X. Chen, E. Hu, D. Lee // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – P. 2-5.
30. Heerding, D. A. Identification of 4-(2-(4-Amino-1,2,5-Oxadiazol-3-yl)-1-ethyl-7-(((3*S*)-3-piperidinylmethyl)oxy))-1*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-4-yl)-2-methyl-3-butyn-2-ol (GSK690693), a Novel Inhibitor of AKT Kinase / D. A. Heerding, N. Rhodes, J. D. Leber, T. J. Clark, R. M. Keenan, L. V. Lafrance, M. Li, I. G. Safonov, D. T. Takata, J. W. Venslavsky, D. S. Yamashita, A. E. Choudhry, R. A. Copeland, Z. Lai, M. D. Schaber, P. J. Tummino, S. L. Strum, E. R. Wood, D. R. Duckett, D. Eberwein, V. B. Knick, T. J. Lansing, R. T. McConnell, S. Y. Zhang, E. A. Minthorn, N. O. Concha, G. L. Warren, R. Kumar // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 5663-5679.

31. Rouse, M. B. Aminofurazans as potent inhibitors of AKT kinase / M. B. Rouse, M. A. Seefeld, J. D. Leber, K. C. McNulty, L. Sun, W. H. Miller, S. Y. Zhang, E. A. Minthorn, N. O. Concha, A. E. Choudhry, M. D. Schaber, D. A. Heering // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 1508-1511.
32. Sheremetev, A. B. One-pot synthesis of 3-amino-4-aryl- and 3-amino-4-hetarylfurazans / A. B. Sheremetev // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2005. – V. 54. – P. 1057-1059.
33. Eremeev, A. V. Synthesis and investigation of aziridinodioximes / A. V. Eremeev, I. P. Piskunova, V. G. Andrianov, E. E. Liepin'sh // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1982. – V. 18. – P. 369-374.
34. Khmel'nitskii, L. I. Synthesis of bis(pyrimidyl)furoxanes by the oxidation of bis(pyrimidyl)glyoximes / L. I. Khmel'nitskii, N. N. Makhova, M. A. Epishina, Yu. A. Strelenko, S. G. Baram, V. P. Mamaev // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1988. – V. 37. – P. 794-796.
35. Das, O. Copper(II)-mediated oxidation of 1,2-dioxime to furoxan / O. Das, S. Paria, T. K. Paine // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 5924-5927.
36. Das, O. Mechanistic studies of copper(II)-mediated oxidation of *vic*-dioxime to furoxan / O. Das, T. K. Paine // *J. Chem. Sci. (Bangalore, India)*. – 2012. – V. 124. – P. 1269-1273.
37. Quilico, A. Isoxazoles and related compounds / A. Quilico // *The chemistry of heterocyclic compounds.* – New York: Intersci. – 1962. – V. XVII. – P. 5-94.
38. Krayushkin, M. M. Effect of electronic factors on the dimerization and isomerization of substituted nitrile oxides of the thiophene series / M. M. Krayushkin, M. A. Kalik, A. A. Loktionov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1990. – V. 26. – P. 756-760.
39. Wiley, R. H. Infrared spectra of the nitrile *N*-oxides: some new furoxans / R. H. Wiley, B. J. Wakefield // *J. Org. Chem.* – 1960. – V. 25. – P. 546-551.
40. Rheinboldt, H. Über die Reaktionsweisen des Nitrosylchlorids. II. Einwirkung von Nitrosylchlorid auf aromatische Aldoxime / H. Rheinboldt // *Liebigs Ann. Chem.* – 1927. – V. 451. – S. 161-178.
41. Larsen, K. E. An improved procedure for the preparation of 2-isoxazolines / K. E. Larsen, K. B. G. Torssell // *Tetrahedron* – 1984. – V. 40. – P. 2985-2988.
42. Dubrovskiy, A. V. Synthesis of Benzisoxazoles by the [3+2] Cycloaddition of *in situ* Generated Nitrile Oxides and Arynes / A. V. Dubrovskiy, R. C. Larock // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 1180-1183.
43. Barbulescu, N. Cicloadiții 1,3-dipolare. Cicloadiția 1,3-dipolară a unor nitriloxizi aromatici / N. Barbulescu, R. Lazar // *Rev. chim.* – 1971. – V. 22. – P. 135-136.

44. Paul, R. Oxydes de nitriles. I. Synthèse de quelques nouvelles isoxazoline mono et bicycliques à partir de l'acétate de vinyle et de divers éthers vinyliques / R. Paul, S. Tschelitscheff // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1962. – №11-12. – P. 2215-2221.
45. Poziomek, E. J. A new synthetic route to α -isonitrosoacetonitriles. The chlorination of isonicotinaldehyde oxime / E. J. Poziomek, A. R. Melvin // J. Org. Chem. – 1961. – V. 26. – P. 3769-3771.
46. Gandiano, G. Nuova sintesi del γ , γ' -diisossazolo e di alcuni suoi derivati α -sostituiti / G. Gandiano, A. Ricca // Gazz. Chim. Ital. – 1959. – V. 89. – P. 587-597.
47. Quilico, A. Sulla struttura dei prodotti di reazione dell'acido nitrico sull'acetone / A. Quilico // Gazz. Chim. Ital. – 1931. – V. 61. – P. 265-276.
48. Li, Y. Study of Furoxan Derivatives for Energetic Applications / Y. Li, Z. Zhang, Z. Ge, B. Wang, W. Lai, Y. Luo // Chin. J. Chem. – 2013. – V. 31. – P. 520-524.
49. Chang, M. S. Pyridineazidoximes and furoxans / M. S. Chang, A. J. Matuszko // J. Org. Chem. – 1963. – V. 28. – P. 2260-2262.
50. Iwakura, Y. 1,3-Dipolar cycloaddition reaction of thiophenecarbonitrile *N*-oxides with various dipolarophiles / Y. Iwakura, K. Uno, S. Shiraishi, T. Hongu // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1968. – V. 41. – P. 2954-2959.
51. Kim, T. K. Synthesis and Characterization of Bisimidazolylfuroxan Derivatives / T. K. Kim, B. W. Lee, H. W. Lee, K.-H. Chung, J. S. Kim // Bull. Korean Chem. Soc. – 2013. – V. 34. – P. 1864-1866.
52. Grundmann, C. Über Nitriloxys, IV. Dicyan-di-*N*-oxyd / C. Grundmann, V. Mini, J. M. Dean, H.-D. Frommelt // Liebigs Ann. Chem. – 1965. – V. 687. – S. 191-214.
53. Postnikov, L. S. Quinoxaline derivatives of several alkaloids / L. S. Postnikov // Chem. Nat. Compd. – 2010. – V. 46. – P. 72-74.
54. Beikert, E. Umwandlung von substituierten 1,4-Benzoxazinonen-2 in Furoxane und Dinitroverbindungen / E. Beikert, H. Koessel // Liebigs Ann. Chem. – 1963. – V. 662. – S. 93-104.
55. Bakharev, V. V. 1,3,5-Triazinenitrolic acids. Synthesis and NO-releasing properties / V. V. Bakharev, A. A. Gidasov, E. V. Peresedova, V. G. Granik, N. B. Grigor'ev, V. I. Levina, I. S. Severina, A. Yu. Shchegolev, D. E. Dmitriev, A. B. Sheremetev // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2009. – V. 58. – P. 1962-1972.
56. Bakharev, V. V. Reactions of 1,3,5-triazinylnitroformaldoxime. 4. Synthesis of (5-*R*-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-1,3,5-triazines / V. V. Bakharev, A. A. Gidasov, E. V. Selezneva, V. E. Parfenov, I. V. Ul'yankina, I. S. Nazarova, Yu. T. Palatova, O. S. El'tsov // Chem. Heterocycl. Compd. – 2012. – V. 47. – P. 1258-1267.

57. Bakharev, V. V. Reactions of 1,3,5-triazinyl nitroformaldoximes. 5. Synthesis of 5-R-3-(1,3,5-triazinyl)-4,5-dihydroisoxazoles / V. V. Bakharev, A. A. Gidasov, E. V. Selezneva, O. S. El'tsov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2012. – V. 48. – P. 912-918.
58. Bakharev, V. V. Synthesis of 3,4-bis(1,3,5-triazinyl)-1,2,5-oxadiazole N-oxides / V. V. Bakharev, A. A. Gidasov, E. V. Peresedova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2006. – V. 42. – P. 557-558.
59. Makhova, N. N. New methods of preparation of nitrile oxides and the corresponding disubstituted furoxans by interaction of N_2O_4 with salts of substituted dinitromethanes / N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, V. G. Dubonos, Yu. A. Strelenko, L. I. Khmel'nitsky // *Russ. Chem. Bull.* – 1993. – V. 42. – P. 131-136.
60. Blake, A. J. Generation and Cycloadditions of 4,5-Dihydrooxazole- and Oxazolidine-4-carbonitrile N-Oxides / A. J. Blake, E. C. Boyd, R. O. Gould, R. M. Paton // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* – 1994. – P. 2841-2847.
61. Reznikov, V. A. Synthesis and properties of heterocyclic β -nitronitrone: 1,2,2,5,5-pentamethyl-4-nitromethyl-3-imidazoline 3-oxide / V. A. Reznikov, L. A. Vishnivetskaya, L. B. Volodarsky // *Russ. Chem. Bull.* – 1994. – V. 43. – P. 275-278.
62. Tyurin, A. Yu. Synthesis of first nonannulated 1,2,3,4-tetrazine 1,3-dioxides / A. Yu. Tyurin, A. M. Churakov, Yu. A. Strelenko, M. O. Ratnikov, V. A. Tartakovsky // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2006. – V. 55. – P. 1648-1653.
63. Abarca, B. The chemistry of [1,2,3]triazolo[1,5-c]pyrimidine / B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, J. Miralles, J. V. Murillo, D. Colonna // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – P. 10111-10117.
64. Kolar, P. Heterocycles from Amino Acids. A Novel Synthetic Approach for Imidazo[1,5-a]pyridines and Imidazo[1,5-a]quinolines / P. Kolar, A. Petrič, M. Tišler // *J. Heterocyclic Chem.* – 1991. – V. 28. – P. 1715-1720.
65. Sheremetev, A. B. (Pyrrol-1-yl)furazans / A. B. Sheremetev, S. M. Konkina, I. L. Yudin, D. E. Dmitriev, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2003. – V. 52. – P. 1413-1418.
66. Sheremetev, A. B. The First General Synthesis of 3-Iodo-4-R-furazans / A. B. Sheremetev, J. L. Shamshina, D. E. Dmitriev, D. V. Lyubetskii, M. Yu. Antipin // *Heteroatom Chem.* – 2004. – V. 15. – P. 199-207.
67. Sheremetev, A. B. Reactions of (pyrrol-1-yl)furazans with electrophilic reagents / A. B. Sheremetev, S. M. Konkina, D. E. Dmitriev // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2007. – V. 56. – P. 1575-1579.

68. Vasil'ev, A. A. Furazan-containing bromoarenes in the Suzuki-Miyaura reaction / A. A. Vasil'ev, M. I. Struchkova, A. B. Sheremetev, F. S. Levinson, R. V. Varganov, K. A. Lyssenko // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2011. – V. 60. – P. 2306-2314.
69. Sheremetev, A. B. Synthesis of (indol-2-yl)furazans / A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, D. E. Dmitriev // *Russ. Chem. Bull.* – 1999. – V. 48. – P. 398-399.
70. Yudin, I. L. Synthesis of 2-(furazanyl)indolizines / I. L. Yudin, A. B. Sheremetev, S. Yu. Shakarvis, D. E. Dmitriev // *Russ. Chem. Bull.* – 1999. – V. 48. – P. 2349-2350.
71. Sheremetev, A. B. Synthesis of 3-(3,5-Dinitropyrazol-4-yl)-4-nitrofurazan and Its Salts / A. B. Sheremetev, I. L. Yudin, N. V. Palysaeva, K. Yu. Suponitsky // *J. Heterocycl. Chem.* – 2012. – V. 49. – P. 394-401.
72. Shaposhnikov, S. D. Ring-opening and recyclization of 3,4-diacylfuroxans by nitrogen nucleophiles / S. D. Shaposhnikov, S. V. Pirogov, S. F. Mel'nikova, I. V. Tselinsky, C. Näther, T. Graening, T. Traulsen, W. Friedrichsen // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59. – P. 1059-1066.
73. Beaudegnies, R. Synthesis of furazane conjugated new heterocycles / R. Beaudegnies, S. Wendeborn // *Heterocycles.* – 2003. – V. 60. – P. 2417-2424.
74. Vivona, N. Lead Tetraacetate Oxidation of Phenylhydrazones of 3-Benzoylazoles. Synthesis of Azoacetates and Their Conversion into Indazoles / N. Vivona, V. Frenna, S. Buscemi, M. Condo // *J. Heterocycl. Chem.* – 1985. – V. 22. – P. 29-32.
75. Bandarage, U. 4-(Benzimidazol-2-yl)-1,2,5-oxadiazol-3-ylamine derivatives: Potent and selective p70S6 kinase inhibitors / U. Bandarage, B. Hare, J. Parsons, L. Pham, C. Marhefka, G. Bemis, Q. Tang, C. S. Moody, S. Rodems, S. Shah, C. Adams, J. Bravo, E. Charonnet, V. Savic, J. H. Come, J. Green // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – P. 5191-5194.
76. Sergievskii, A. V. Reactions of Methyl 4-Aminofurazan-3-carboximidate with Nitrogen-Containing Nucleophiles / A. V. Sergievskii, S. V. Pirogov, S. F. Mel'nikova, I. V. Tselinskii // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 37. – P. 717-720.
77. Sheremetev, A. B. Synthesis of secondary and tertiary aminofurazans / A. B. Sheremetev, V. G. Andrianov, E. V. Mantseva, E. V. Shatunova, N. S. Aleksandrova, I. L. Yudin, D. E. Dmitriev, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2004. – V. 53. – P. 596-614.
78. Luo, Y. Capture of 3-Amino-4-oxycyanofurazan and Characterization of Isoxazole Product / Y. Luo, B. Wang, G. Zhang, Y. Zhou, P. Lian // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – V. 50. – P. 381-385.

79. Куликов, А. С. Реакции бромацетильных производных фуроксана и фуразана с S-нуклеофилами / А. С. Куликов, Н. Н. Махова // Изв. АН, Сер. хим. – 1998. – №1. – С. 137-141.
80. Gasco, A. M. Synthesis and Structure of a Trimer of the Furoxan System with High Vasodilator and Platelet Antiaggregatory Activity / A. M. Gasco, A. Di Stilo, R. Fruttero, G. Sorba, A. Gasco, P. Sabatino // Liebigs Ann. Chem. – 1993. – P. 441-444.
81. Gunasekaran, A. Dense Energetic Compounds of C, H, N, and O Atoms. III. 5-[4-Nitro-(1,2,5)oxadiazolyl]-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c][1,2,5]oxadiazole / A. Gunasekaran, J. H. Boyer // Heteroatom Chem. – 1993. – V. 4. – P. 521-524.
82. Gunasekaran, A. A Convenient Synthesis of Diaminoglyoxime and Diaminofurazan: Useful Precursors for the Synthesis of High Density Energetic Materials / A. Gunasekaran, T. Jayachandran, J. H. Boyer, M. L. Trudell // J. Heterocycl. Chem. – 1995. – V. 32. – P. 1405-1407.
83. Batog, L. V. Synthesis and transformations of 4-amino-4'-(4-nitro-1H-1,2,3-triazol-1-yl)- and 4-amino-4'-(1,2,3-triazolo[4,5-c]-1,2,5-oxadiazol-5-yl)-3,3'-(NNO)-azoxy-1,2,5-oxadiazoles / L. V. Batog, V. Yu. Rozhkov, E. V. Shatunova, M. I. Struchkova // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2008. – V. 57. – P. 165-169.
84. Sheremetev, A. B. Synthesis of [1,2,4]triazolo[4,3-b]-s-tetrazines with incorporated furazan ring / A. B. Sheremetev, N. V. Palysaeva, K. Yu. Suponitskii, M. I. Struchkova // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2012. – V. 61. – P. 121-130.
85. Batog, L. V. Synthesis of 4-R-3-(4-R¹-5-R²-1,2,3-triazol-1-yl)furazans. 1. Azidofurazans in 1,3-dipolar cycloaddition reactions with substituted acetylenes / L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Yu. Rozhkov, Yu. A. Strelenko, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii // Chem. Heterocycl. Compd. – 2000. – V. 36. – P. 91-100.
86. Seregin, I. V. Synthesis of 1-aryl(hetaryl)-1,2,3-triazoles with the use of ionic liquids / I. V. Seregin, L. V. Batog, N. N. Makhova // Mendeleev Commun. – 2002. – V. 12. – P. 83-84.
87. Batog, L. V. Synthesis of (1,2,3-triazol-1-yl)furazans. 2. Reaction of azidofurazans with morpholinonitroethene / L. V. Batog, V. Yu. Rozhkov, Yu. A. Strelenko, O. V. Lebedev, L. I. Khmel'nitskii // Chem. Heterocycl. Compd. – 2000. – V. 36. – P. 343-345.
88. Batog, L. V. Azido-1,2,5-oxadiazoles in reactions with 1,3-dicarbonyl compounds / L. V. Batog, V. Yu. Rozhkov, M. I. Struchkova // Mendeleev Commun. – 2002. – V. 12. – P. 159-161.

89. Rozhkov, V. Yu. Nucleophilic substitution in the series of (1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazoles. Reactions with N-, O-, and S-nucleophiles / V. Yu. Rozhkov, L. V. Batog, M. I. Struchkova // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2005. – V. 54. – P. 1923-1934.
90. Rozhkov, V. Yu. Synthesis of 3-nitramino-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazoles and their salts / V. Yu. Rozhkov, L. V. Batog, M. I. Struchkova // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2011. – V. 60. – P. 1712-1718.
91. Kulikov, A. S. Synthesis and antineoplastic properties of (1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)furazans / A. S. Kulikov, M. A. Epishina, L. V. Batog, V. Yu. Rozhkov, N. N. Makhova, L. D. Konyushkin, M. N. Semenova, V. V. Semenov // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2013. – V. 62. – P. 836-843.
92. Rozhkov, V. Yu. Synthesis of 1,2,4-oxadiazole-, pyrrole- and 1,2,3-triazole-substituted (1,2,3-triazol-1-yl)furazans / V. Yu. Rozhkov, L. V. Batog, M. I. Struchkova // Mendeleev Commun. – 2008. – V. 18. – P. 161-163.
93. Olesen, P. H. Synthesis and in Vitro Characterization of 1-(4-Aminofurazan-3-yl)-5-dialkylaminomethyl-1*H*-[1,2,3]triazole-4-carboxylic Acid Derivatives. A New Class of Selective GSK-3 Inhibitors / P. H. Olesen, A. R. Sorensen, B. Urso, P. Kurtzhals, A. N. Bowler, U. Ehrbar, B. F. Hansen // J. Med. Chem. – 2003. – V. 46. – P. 3333-3341.
94. Batog, L. V. Synthesis of *N,N'*-bis[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)furazan-3-yl]-methylenediamine derivatives / L. V. Batog, V. Yu. Rozhkov, M. I. Struchkova, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2013. – V. 62. – P. 1391-1394.
95. Butler, R. N. Pentazole chemistry: the mechanism of the reaction of aryl diazonium chlorides with azide ion at -80 °C: concerted *versus* stepwise formation of arylpentazoles, detection of a pentazene intermediate, a combined ¹H and ¹⁵N NMR experimental and *ab initio* theoretical study / R. N. Butler, A. Fox, S. Collier, L. A. Burke // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1998. – P. 2243-2247.
96. Pandiakumar, A. K. Mechanistic studies on the diazo transfer reaction / A. K. Pandiakumar, S. P. Sarma, A. G. Samuelson // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – P. 2917-2920.
97. Rozhkov, V. Yu. Synthesis and Dimroth rearrangement of 3-amino-4-(5-amino-1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazoles / V. Yu. Rozhkov, L. V. Batog, E. K. Shevtsova, M. I. Struchkova // Mendeleev Commun. – 2004. – V. 14. – P. 76-77.
98. Batog, L. V. Synthesis of nitro, nitroso, azo, and azido derivatives of (4-*R*¹-5-*R*²-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazoles by oxidation and diazotization of the corresponding amines / L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Yu. Rozhkov // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2005. – V. 54. – P. 1915-1922.

99. Godovikova, T. I. Synthesis of 3-methyl-4-(5-R-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)1,2,5-oxadiazoles / T. I. Godovikova, S. K. Vorontsova, L. D. Konyushkin, S. I. Firgang, O. A. Rakitin // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2010. – V. 59. – P. 483-485.
100. Shaposhnikov, S. D. New Heterocycles with a 3-Aminofurazanyl Substituent / S. D. Shaposhnikov, N. V. Korobov, A. V. Sergievskii, S. V. Pirogov, S. F. Mel'nikova, I. V. Tselinskii // Russ. J. Org. Chem. – 2002. – V. 38. – P. 1351-1355.
101. Makhova, N. N. New version of mononuclear heterocyclic rearrangement / N. N. Makhova, A. N. Blinnikov // Mendeleev Commun. – 1999. – V. 9. – P. 17-19.
102. Ovchinnikov, I. V. New rearrangement of azofuroxans in an oxidizing medium / I. V. Ovchinnikov, M. A. Epishina, S. I. Molotov, Yu. A. Strelenko, K. A. Lyssenko, N. N. Makhova // Mendeleev Commun. – 2003. – V. 13. – P. 272-275.
103. Godovikova, T. I. Synthesis of 5-(1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1*H*-tetrazoles from 3-cyano-1,2,5-oxadiazoles / T. I. Godovikova, S. K. Vorontsova, L. D. Konyushkin, S. I. Firgang, O. A. Rakitin // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2009. – V. 58. – P. 406-409.
104. Андрианов, В. Г. Синтез и свойства 4-амино-3-цианофуразана / В. Г. Андрианов, А. В. Еремеев // Химия гетероцикл. соед. – 1994. – С. 693-696.
105. Leonard, P. W. Azotetrazolylfurazan and Nitrogenous Salt Derivatives / P. W. Leonard, D. E. Chavez, P. E. Pagoria, D. L. Parrish // Propellants, Explos., Pyrotech. – 2011. – V. 36. – P. 233-239.
106. Liang, L. Oxy-bridged bis(1*H*-tetrazol-5-yl)furazan and its energetic salts paired with nitrogen-rich cations: highly thermally stable energetic materials with low sensitivity / L. Liang, H. Huang, K. Wang, C. Bian, J. Song, L. Ling, F. Zhao, Z. Zhou // J. Mater. Chem. – 2012. – V. 22. – P. 21954-21964.
107. Tselinskii, I. V. Synthesis and Reactivity of Carbohydroximoyl Azides: II. 4-Substituted 1,2,5-Oxadiazole-3-carbohydroximoyl Azides and 1-Hydroxy-5-(4-R-1,2,5-Oxadiazol-3-yl)tetrazoles / I. V. Tselinskii, S. F. Mel'nikova, T. V. Romanova // Russ. J. Org. Chem., 37, 1638 (2001)
108. Shaposhnikov, S. D. Mononuclear rearrangement of difurazanyltriazenes / S. D. Shaposhnikov, S. F. Mel'nikova, I. V. Tselinsky // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2004. – V. 53. – P. 1121-1123.
109. Martinez, H. Energetic materials containing fluorine. Design, synthesis and testing of furazan-containing energetic materials bearing a pentafluorosulfanyl group / H. Martinez, Z. Zheng, W. R. Dolbier Jr // J. Fluorine Chem. – 2012. – V. 143. – P. 112-122.

110. Liang, L. 4-Nitro-3-(5-tetrazole)furoxan and Its Salts: Synthesis, Characterization, and Energetic Properties / L. Liang, K. Wang, C. Bian, L. Ling, Z. Zhou // Chem. Eur. J. – 2013. – V. 19. – P. 14902-14910.
111. Huang, H. Nitrogen-Rich Energetic Monoanionic Salts of 3,4-Bis(1*H*-5-tetrazolyl)furoxan / H. Huang, Z. Zhou, L. Liang, J. Song, K. Wang, D. Cao, W. Sun, C. Bian, M. Xue // Chem. Asian J. – 2012. – V. 7. – P. 707-714.
112. Huang, H. Nitrogen-Rich Energetic Dianionic Salts of 3,4-Bis(1*H*-5-tetrazolyl)furoxan with Excellent Thermal Stability / H. Huang, Z. Zhou, L. Liang, J. Song, K. Wang, D. Cao, C. Bian, W. Sun, M. Xue // Z. Anorg. Allg. Chem. – 2012. – V. 638. – P. 392-400.
113. Makhova N.N., Blinnikov A.N., Khmel'nitskii L.I. The Schmidt rearrangement of methyl furoxanyl ketones and furoxancarboxylic acids: a new synthetic route to aminofuroxans // Mendeleev Commun. – 1995. – V. 5. – P. 56-58
114. Wang, B. Synthesis, Characterization and Thermal Properties of Energetic Compounds Derived from 3-Amino-4-(tetrazol-5-yl)furazan / B. Wang, G. Zhang, H. Huo, Y. Fan, X. Fan // Chin. J. Chem. – 2011. – V. 29. – P. 919-924.
115. Wang, R. Furazan-Functionalized Tetrazolate-Based Salts: A New Family of Insensitive Energetic Materials / R. Wang, Y. Guo, Z. Zeng, B. Twamley, J. M. Shreeve // Chem. Eur. J. – 2009. – V. 15. – P. 2625-2634.
116. Андрианов, В. Г. Реакции циклизации 4-аминофуразан-3-карбоксамидоксимов / В. Г. Андрианов, Е. Н. Рожков, А. В. Еремеев // Химия гетероцикл. соед. – 1994. – С. 534-538.
117. Godovikova, T. I. 4-Methyl-1,2,5-oxadiazole-3-carbonitrile in the synthesis of 1,2,5-oxadiazolyl-1,2,4-oxadiazoles / T. I. Godovikova, S. K. Vorontsova, L. D. Konyushkin, S. I. Firgang, O. A. Rakitin // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2008. – V. 57. – P. 2440-2442.
118. Sheremetev, A. B. New functionalized aminofurazans as potential antimitotic agents in the sea urchin embryo assay / A. B. Sheremetev, D. E. Dmitriev, N. K. Lagutina, M. M. Raihstat, A. S. Kiselyov, M. N. Semenova, N. N. Ikizalp, V. V. Semenov // Mendeleev Commun. – 2010. – V. 20. – P. 132-134.
119. Yarovenko, V. N. New synthesis of 1,2,4-oxadiazoles / V. N. Yarovenko, V. K. Taralashvili, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin // Tetrahedron. – 1990. – V. 46. – P. 3941-3952.

120. Yarovenko, V. N. New method for the preparation of 5-amino-1,2,4-oxadiazoles / V. N. Yarovenko, V. Z. Shirinyan, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin // Russ. Chem. Bull. – 1991. – V. 40. – P. 1924.
121. Yarovenko, V. N. A convenient synthesis of 3-substituted 5-guanidino-1,2,4-oxadiazoles / V. N. Yarovenko, V. Z. Shirinyan, I. V. Zavarzin, M. M. Krayushkin // Russ. Chem. Bull. – 1994. – V. 43. – P. 114-117.
122. Andrianov, V. G. Synthesis and properties of derivatives of 4-aminofuroxan-3-carboxylic acid / V. G. Andrianov // Chem. Heterocycl. Compd. – 1997. – V. 33. – P. 973-976.
123. Rakitin, O. A. Reaction of furoxanenitrolic acids with nitrogen tetroxide / O. A. Rakitin, V. A. Ogurtsov, E. A. Khaibullina, T. I. Godovikova, L. I. Khmel'nitskii // Chem. Heterocycl. Compd. – 1993. – V. 29. – P. 1099-1103.
124. Lupton, E. C. Heats of combustion and heats of formation of 3,4-dicyanofuroxan, 3,4-dicyanofurazan and sesquimer of 3,4-dicyanofuroxan / E. C. Lupton, G. Hess // J. Chem. And Eng. Data. – 1975. – V. 20. – P. 135-137.
125. Vertex patent WO2005/19190
126. Finogenov, A. O. The first synthesis of furoxan and 1,3,4-oxadiazole ring ensembles / A. O. Finogenov, A. S. Kulikov, M. A. Epishina, I. V. Ovchinnikov, Yu. V. Nelyubina, N. N. Makhova // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – V. 50. – P. 135-140.
127. Sheremetev, A. B. One-pot synthesis of 4,4'-diamino-3,3'-bifurazan / A. B. Sheremetev, E. V. Mantseva // Mendeleev Commun. – 1996. – P. 246-247.
128. Epishina, M. A. Synthesis of macrocyclic systems from 4,4'-diamino-3,3'-bi-1,2,5-oxadiazole and 3(4)-amino-4(3)-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5-oxadiazole 2-oxides / M. A. Epishina, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2008. – V. 57. – P. 644-651.
129. Fischer, D. Dense Energetic Nitraminofurazanes / D. Fischer, T. M. Klapötke, M. Reymann, J. Stierstorfer // Chem. Eur. J. – 2014. – V. 20. – P. 6401-6412.
130. Grundmann, C. Das Tetramere der Knallsäure (Isocyanilsäure) und seine Derivate / C. Grundmann, G. W. Nickel, R. K. Bansal // Liebigs Ann. Chem. – 1975. – S. 1029-1050.
131. Ponzio, G. Ricerche sulle diossime / G. Ponzio, F. Biglietti // Gazz. Chim. Ital. – 1933. – V. 63. – P. 159-171.
132. Gumanov, L. L. Thermal decomposition of benzotrifuroxane / L. L. Gumanov, B. L. Korsunskii // Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. – 1991. – V. 40. – P. 1700-1701.

133. Sheremetev, A. B. Organometallic synthesis in the furazan series. 3. Silyl derivatives of methylfurazans / A. B. Sheremetev, E. A. Ivanova // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2003. – V. 52. – P. 2017-2021.
134. Zheng, W. Thermal decomposition of 3,4-bis(4'-aminofurazano-3')furoxan / W. Zheng, J. Wang, X. Ren, Z. Chen, J. Tian, Y. Zhou // *J. Hazard. Mater.* – 2010. – V. 177. – P. 738-742.
135. Wang, J. A Novel Insensitive High Explosive 3,4-Bis(Aminofurazano)furoxan / J. Wang, J. Li, Q. Liang, Y. Huang, H. Dong // *Propellants, Explos., Pyrotech.* – 2008. – V. 33. – P. 347-352.
136. Lim, C. H. Synthesis and Characterization of Bisnitrofurazanofuroxan / C. H. Lim, T. K. Kim, K. H. Kim, K.-H. Chung, J. S. Kim // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2010. – V. 31. – P. 1400-1402.
137. Kim, T. K. Synthesis and Characterization of Bisnitrofurazanodioxadiazine / T. K. Kim, B. W. Lee, K.-H. Chung // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. – V. 32. – P. 3802-3804.
138. Tselinskii, I. V. Dimerization of Nitrile Oxides of the 1,2,5-Oxadiazole Series / I. V. Tselinskii, S. F. Mel'nikova, T. V. Romanova, N. P. Spiridonova, E. A. Dundukova // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 37. – P. 1355-1356.
139. Pagoria, P. "Green" energetic materials synthesis at LLNL / P. Pagoria, M. Z. A. DeHope, G. Lee, A. Mitchell, P. Leonard // *New Trends in Research of Energetic Materials: Proc. 15th Sem.* – Pardubice, Czech Rep., 2012. – Pt. I. – P. 55-65.
140. Stepanov, A. I. Synthesis of linear and cyclic compounds containing the 3,4-bis(furazan-3-yl)furoxan fragment / A. I. Stepanov, A. A. Astrat'ev, D. V. Dashko, N. P. Spiridonova, S. F. Mel'nikova, I. V. Tselinskii // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2012. – V. 61. – P. 1024-1040.
141. Liu, R. Volatilization interference in thermal analysis and kinetics of low-melting organic nitro compounds / R. Liu, T. Zhang, Z. Zhou, L. Yang // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – P. 9810-9818.
142. Sheremetev, A. B. Desilylative nitration of C,N-disilylated 3-amino-4-methylfurazan / A. B. Sheremetev, E. A. Ivanova, N. P. Spiridonova, S. F. Mel'nikova, I. V. Tselinsky, K. Yu. Suponitsky, M. Yu. Antipin // *J. Heterocycl. Chem.* – 2005. – V. 42. – P. 1237-1242.
143. Leonard, P. W. 3,6-Bis(4-nitro-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,4,2,5-dioxadiazene (BNDD): A Powerful Sensitive Explosive / P. W. Leonard, C. J. Pollard, D. E. Chavez, B. M. Rice, D. A. Parrish // *Synlett.* – 2011. – V. 22. – P. 2097-2099.

144. Stepanov, A. I. Reduction of 7-R derivatives of 7*H*-tris[1,2,5]oxadiazolo[3,4-*b*:3',4'-*d*:3'',4''-*f*]azepine 1-oxide with furoxan ring opening. Preparation of 4-R-4*H*-bis-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-*b*:3',4'-*f*]azepine-8,9-diamines / A. I. Stepanov, D. V. Dashko, A. A. Astrat'ev // Chem. Heterocycl. Compd. – 2013. – V. 49. – P. 1068-1081.
145. Zhou, Y. Synthesis, Structure and Thermal Properties of Bifurazano[3,4-*b*:3',4'-*f*]furoxano[3'',4''-*d*]oxacycloheptatriene (BFFO) / Y. Zhou, K. Xu, B. Wang, H. Zhang, Q. Qiu, F. Zhao // Bull. Korean Chem. Soc. – 2012. – V. 33. – P. 3317-3320.
146. Годовикова, Т. И. Синтез и реакции нуклеофильного замещения 3,4-динитрофуроксана / Т. И. Годовикова, О. А. Ракитин, С. П. Голова, С. А. Возчикова, М. В. Поворин, Л. И. Хмельницкий // Химия гетероцикл. соед. – 1994. – С. 529-533.
147. Zavarzina, O. V. Substitution of the Nitro Group in Chloronitrofuroxan by *N*- and *O*-Trimethylsilyl Derivatives / O. V. Zavarzina, O. A. Rakitin, L. I. Khmel'nitskii // Mendeleev Commun. – 1994. – P. 135.
148. Заварзина, О. В. Замещение нитрогруппы в нитрохлорфуроксане с помощью *N*- и *O*-триметилсилильных производных / О. В. Заварзина, О. А. Ракитин, Л. И. Хмельницкий // Химия гетероцикл. соед. – 1994. – С. 1133-1135.
149. Kim, T. K. Synthesis and Characterization of BNFF Analogues / T. K. Kim, J. H. Choe, B. W. Lee, K.-H. Chung // Bull. Korean Chem. Soc. – 2012. – V. 33. – P. 2765-2768.
150. Anokhina, P. V. Reduction of 3,4-Bis(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5-oxadiazole 2-Oxide / P. V. Anokhina, T. V. Romanova, S. F. Mel'nikova, I. V. Tselinskii // Russ. J. Org. Chem. – 2011. – V. 47. – P. 1606-1607.
151. Chavez, D. E. The Synthesis and Characterization of a New Furazan Heterocyclic System / D. E. Chavez, D. A. Parrish, P. Leonard // Synlett. – 2012. – V. 23. – P. 2126-2128.
152. Gasco, A. M. Synthesis and Structural Characterization of the Trimeric Furoxan System, a New Potent Vasodilating Moiety / A. M. Gasco, C. Cena, A. Di Stilo, G. Ermondi, C. Medana, A. Gasco // Helv. Chim. Acta. – 1996. – V. 79. – P. 1803-1817.
153. Cusmano, G. Rearrangement of 3-(*N*-heteroaryl-amino)-1,2,5-oxadiazoles: triazolo[1,5-*a*]quinolines triazolo[1,5-*a*]pyridines / G. Cusmano, G. Macaluso, M. Gruttadauria // Heterocycles. – 1993. – V. 36. – P. 1577-1588.
154. Chavez, D. E. New Heterocycles from Tetrazines and Oxadiazoles / D. E. Chavez, D. A. Parrish // J. Heterocycl. Chem. – 2009. – V. 46. – P. 88-90.

155. Sheremetev, A. B. A mild and efficient synthesis of 3-hetarylamino-s-tetrazines / A. B. Sheremetev, N. V. Palysaeva, M. I. Struchkova, K. Yu. Suponitsky // *Mendeleev Commun.* – 2012. – V. 22. – P. 302-304.
156. Palysaeva, N. V. A Direct Approach to a 6-Hetarylamino[1,2,4]triazolo[4,3-*b*][1,2,4,5]tetrazine Library / N. V. Palysaeva, K. P. Kumpan, M. I. Struchkova, I. L. Dalinger, A. V. Kormanov, N. S. Aleksandrova, V. M. Chernyshev, D. F. Pyreu, K. Yu. Suponitsky, A. B. Sheremetev // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 406-409.
157. Sheremetev, A. B. Copper-Catalyzed C-N Coupling Reactions of Nitrogen-Rich Compounds – Reaction of Iodofurazans with s-Tetrazinylamines / A. B. Sheremetev, N. V. Palysaeva, M. I. Struchkova, K. Yu. Suponitsky, M. Yu. Antipin // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – P. 2266-2272.
158. Sheremetev, A. B. Synthesis of symmetrical difurazanyl ethers / A. B. Sheremetev, O. V. Kharitonova, T. M. Mel'nikova, T. S. Novikova, V. S. Kuz'min, L. I. Khmel'nitskii // *Mendeleev Commun.* – 1996. – P. 141-143.
159. Sheremetev, A. B. Synthesis and X-Ray Crystal Structure of Bis-3,3'-(nitro-*NNO*-azoxy)-difurazanyl Ether / A. B. Sheremetev, S. E. Semenov, V. S. Kuzmin, Yu. A. Strelenko, S. L. Ioffe // *Chem. Eur. J.* – 1998. – V. 4. – P. 1023-1026.
160. Шереметев, А. Б. Нуклеофильное замещение в фуразановом ряду. Реакция с О-нуклеофилами / А. Б. Шереметев, О. В. Харитонов, Е. В. Манцева, В. О. Кулагина, Е. В. Шатунова, Н. С. Александрова, Т. М. Мельникова, Е. А. Иванова, Д. Е. Дмитриев, В. Эман, И. Л. Юдин, В. С. Кузьмин, Ю. А. Стреленко, Т. С. Новикова, О. В. Лебедев, Л. И. Хмельницкий // *Ж. Орг. Хим.* – 1999. – Т. 35. – С. 1555.
161. Sheremetev, A. B. Synthesis of Macrocycles Incorporating Azo-bis(azofurazan) Framework / A. B. Sheremetev, E. A. Ivanova, D. E. Dmitriev, V. O. Kulagina, B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin // *J. Heterocycl. Chem.* – 2005. – V. 42. – P. 803-810.
162. Parakhin, V. V. 4-Hydroxy-3-(α -nitroalkyl-*NN*-azoxy)furazans and some their O-derivatives / V. V. Parakhin, O. A. Luk'yanov // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2013. – V. 62. – P. 516-520.
163. Sheremetev, A. B. An efficient synthesis of hydroxyfurazans / A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova // *Mendeleev Commun.* – 1996. – P. 238-239.
164. Sheremetev, A. B. Synthesis of Difurazanyl Ethers from 4,4'-Dinitroazoxyfurazan / A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, T. M. Melnikova, T. S. Novikova, Yu. A. Strelenko, D. E. Dmitriev // *Heteroatom Chem.* – 2000. – V. 11. – P. 48-56.

165. Sheremetev, A. B. Reaction of 3-(4-chlorofurazanyl-3-N(O)N-azoxy)-4-nitrofurazan with weak bases / A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova, E. V. Mantseva, D. E. Dmitriev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2003. – V. 39. – P. 1357-1363.
166. Sheremetev, A. B. Zero-Hydrogen Furazan Macrocycles with Oxy and Azo Bridges / A. B. Sheremetev, V. O. Kulagina // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 1510-1511.
167. Sheremetev, A. B. Dinitro Trifurazans with Oxy, Azo, and Azoxy Bridges / A. B. Sheremetev, V. O. Kulagina, N. S. Aleksandrova, D. E. Dmitriev, Yu. A. Strelenko // *Propellants, Explos., Pyrotech.* – 1998. – V. 23. – P. 142-149.
168. Averkiev, B. B. Four 3-cyanodifurazanyl ethers: potential propellants / B. B. Averkiev, M. Yu. Antipin, A. B. Sheremetev, T. V. Timofeeva // *Acta Cryst.* – 2003. – C59. – o383-o387.
169. Sheremetev, A. B. Transesterification of difurazanyl ethers as a route to unsymmetrical derivatives of difurazanyl ether / A. B. Sheremetev, E. V. Mantseva, D. E. Dmitriev, F. S. Sirovskii // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2002. – V. 51. – P. 659-662.
170. Sheremetev, A. B. Reaction of Nitrofurazans with Sulfur Nucleophiles / A. B. Sheremetev, E. V. Mantseva, N. S. Aleksandrova, V. S. Kuz'min, L. I. Khmel'nitskii // *Mendeleev Commun.* – 1995. – P. 25-27.
171. Sheremetev, A. B. Destructive nitration of bis(3-nitrofurazan-4-yl)disulfide / A. B. Sheremetev // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2004. – V. 53. – P. 722-723.
172. Fruttero, R. The Furoxan System as a Useful Tool for Balancing "Hybrids" with Mixed α_1 -Antagonist and NO-like Vasodilator Activities / R. Fruttero, D. Boschi, A. Di Stilo, A. Gasco // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – P. 4944-4949.
173. Makhova, N. N. Reaction of N_2O_4 with Substituted Dinitromethane Salts as a New Method for the Generation of Nitrile Oxides / N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, V. G. Dubonos, Yu. A. Strelenko, L. I. Khmel'nitskii // *Mendeleev Commun.* – 1992. – P. 91-93.
174. Ovchinnikov, I. V. Nitrosation of salts of 1-hydroxyimino-2,2-dinitro-1-R-ethanes, a novel method for the preparation of isomeric 3(4)-nitro-4(3)-R-furoxans / I. V. Ovchinnikov, A. O. Finogenov, M. A. Epishina, A. S. Kulikov, Yu. A. Strelenko, N. N. Makhova // *Russ. Chem. Bull.* – 2009. – V. 58. – P. 2137-2146.
175. Ovchinnikov, I. V. Synthesis of 1,3- and 1,4-bis(3-nitrofurazan-4-yl)benzenes and isomeric 1,3- and 1,4-bis[3(4)-nitrofuroxan-4(3)-yl]benzenes / I. V. Ovchinnikov, A. O. Finogenov, M. A. Epishina, Yu. A. Strelenko, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – P. 217-219.

176. Makhova, N. N. Synthesis of isomeric 3-nitro-4-phenylfuroxane and 4-nitro-3-phenylfuroxane / N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, B. N. Khasanov, L. I. Khmel'nitskii // Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. – 1982. – V. 31. – P. 573-576.
177. Calvino, R. / R. Calvino, V. Mortarini, A. Gasco, A. M. Sanfillippo, L. Riccardi // Eur. J. Med. Chem. – 1980. – V. 15. – P. 485-491.
178. Kulikov, A. S. Synthesis of furoxan derivatives based on 4-aminofuroxan-3-carboxylic acid azide / A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, S. I. Molotov, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull. – 2003. – V. 52. – P. 1822-1828.
179. Dubonos, V. G. A New Regiospecific Synthesis of Isomeric 3(4)-Aryl-4(3)-nitro-1,2,5-oxadiazole 2-Oxides / V. G. Dubonos, I. V. Ovchinnikov, N. N. Makhova, L. I. Khmel'nitskii // Mendeleev Commun. – 1992. – P. 120-121.
180. Махова, Н. Н. Региоспецифичный и региоселективный синтез изомерных нитрофуроксанов из неопредельных соединений / Н. Н. Махова, В. Г. Дубонос, А. Н. Блинников, И. В. Овчинников, Л. И. Хмельницкий // Ж. Орг. Хим. – 1997. – Т. 33. – С. 1216-1223.
181. Nikolaeva, A. D. Synthesis and study of detonation properties of 3-methyl-4-nitrofuroxan // A. D. Nikolaeva, Yu. N. Matyushin, V. I. Pepekin, V. S. Smelov, V. V. Bulidorov, T. I. Bulidorova, A. Ya. Apin // Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. – 1972. – V. 21. – P. 927-928.
182. Hayen, A. 1,3-Stereoinduction in Radical Reactions: Radical Additions to Dialkyl 2-Alkyl-4-methyleneglutarates / A. Hayen, R. Koch, W. Saak, D. Haase, J. O. Metzger // J. Am. Chem. Soc. – 2000. – V. 122. – P. 12458-12468.
183. Kuang, Y.-Y. A Convenient and Efficient Asymmetric Synthesis of (S)- α -Arylthiomethyl- α -hydroxybutyric Acid Esters / Y.-Y. Kuang, F.-E. Chen // Org. Prep. Proceed. Int. – 2005. – V. 37. – P. 184-188.
184. Bolli, M. H. The Discovery of N-[5-(4-Bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-propylsulfamide (Macitentan), an Orally Active, Potent Dual Endothelin Receptor Antagonist / M. H. Bolli, C. Boss, C. Binkert, S. Buchmann, D. Bur, P. Hess, M. Iglarz, S. Meyer, J. Rein, M. Rey, A. Treiber, M. Clozel, W. Fischli, T. Weller // J. Med. Chem. – 2012. – V. 55. – P. 7849-7861.
185. Sakya, S. M. Synthesis of 4-azepanones and heteroaromatic-fused azepines / S. M. Sakya, A. C. Flick, J. W. Coe, D. L. Gray, S. Liang, F. Ferri, M. Van Den Berg, K. Pouwer // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53. – P. 723-725.
186. Han, X. Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of Allenes to Acrylates Catalyzed by Dipeptide-Derived Phosphines: Facile Creation of Functionalized Cyclopentenones

- Containing Quaternary Stereogenic Centers / X. Han, Y. Wang, F. Zhong, Y. Lu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 1726-1729.
187. Bruker, TOPAS 4.2 User Manual, Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany, 2009.
 188. Ananikov, V. P. Organic and hybrid molecular systems / V. P. Ananikov, E. A. Khokhlova, M. P. Egorov, A. M. Sakharov, S. G. Zlotin, A. V. Kuchеров, L. M. Kustov, M. L. Gening, N. E. Nifantiev // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – P. 75-82.
 189. Tamboli, Y. Synthesis and preliminary biological profile of new NO-donor tolbutamide analogues / Y. Tamboli, L. Lazzarato, E. Marini, S. Guglielmo, M. Novelli, P. Beffy, P. Masiello, R. Fruttero, A. Gasco // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – P. 3810-3815.
 190. Borretto, E. Synthesis and Biological Evaluation of the First Example of NO-Donor Histone Deacetylase Inhibitor / E. Borretto, L. Lazzarato, F. Spallotta, C. Cencioni, Yu. D'Alessandra, C. Gaetano, R. Fruttero, A. Gasco // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 4. – P. 994-999.
 191. Sharma, R. Triazino indole-quinoline hybrid: A novel approach to antileishmanial agents / R. Sharma, A. K. Pandey, R. Shivahare, K. Srivastava, S. Gupta, P. Chauhan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – P. 298-301..
 192. Mohebbi, S. Synthesis, Dihydrofolate Reductase Inhibition, Anti-proliferative Testing, and Saturation Transfer Difference ¹H-NMR Study of Some New 2-Substituted-4,6-diaminopyrimidine Derivatives / S. Mohebbi, J. M. Falcon-Perez, E. Gonzalez, O. Millet, J. M. Mato, F. Kobarfard // *Chem. Pharm. Bull.* – 2012. – V. 60. – P. 70-78.
 193. Goswami, S. Microwave-Expedited One-Pot, Two-Component, Solvent-Free Synthesis of Functionalized Pyrimidines / S. Goswami, S. Jana, S. Dey, A. K. Adak // *Aust. J. Chem.* – 2007. – V. 60. – P. 120-123.
 194. Tomchin, A. B. Thiourea and thiosemicarbazide derivatives: Structure, transformations, and pharmacological activity. Part II. Antihypoxic activity of 1,2,4-triazino[5,6-*b*]indole derivatives / A. B. Tomchin, O. Yu. Uryupov, T. I. Zhukova, T. A. Kuznetsova, M. V. Kostycheva, A. V. Smirnov // *Pharm. Chem. J.* – 1997. – V. 31. – P. 125-133.
 195. Zhao, Y. Synergy of Non-antibiotic Drugs and Pyrimidinethiol on Gold Nanoparticles against Superbugs / Y. Zhao, Z. Chen, Y. Chen, J. Xu, J. Li, X. Jiang // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 12940-12943.

196. Jacobsen, J. A. Identifying Chelators for Metalloprotein Inhibitors Using a Fragment-Based Approach / J. A. Jacobsen, J. L. Fullagar, M. T. Miller, S. M. Cohen // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – P. 591-602.
197. Almajan, G. L. Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of the cytosolic and tumor-associated carbonic anhydrase isozymes I, II, and IX with a series of 1,3,4-thiadiazole- and 1,2,4-triazole-thiols / G. L. Almajan, A. Innocenti, L. Puccetti, G. Manole, S. Barbuceanu, I. Saramet, A. Scozzafava, C. T. Supuran // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – P. 2347-2352.
198. Хмельницкий, Л. И. Химия фуроксанов. Строение и синтез / Л. И. Хмельницкий, С. С. Новиков, Т. И. Годовикова // Москва, Наука. – 1996. – с. 67.
199. Kunai, A. Stereoselective Synthesis of (*E*)-2-Hydroxyimino-2-phenylacetonitrile by Photolysis of 4-Azido-3-phenylfurazan 2Oxide / A. Kunai, T. Doi, T. Nagaoka, H. Yagi, K. Sasaki // *Bull. Chem. Soc. Jap.* – 1990. – V. 63. – P. 1843-1844.
200. Martins, M. A. P. Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis / M. A. P. Martins, C. P. Frizzo, D. N. Moreira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // *Chem. Rev.* – 2008. – V. 108. – P. 2015-2050.
201. Martins, M. A. P. Update 1 of: Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis / M. A. P. Martins, C. P. Frizzo, A. Z. Tier, D. N. Moreira, N. Zanatta, H. G. Bonacorso // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – P. PR1-PR70.
202. Zlotin, S. G. Ionic liquids as substrate-specific recoverable solvents and catalysts of regio-, stereo- and enantioselective organic reactions / S. G. Zlotin, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – P. 63-71.
203. Злотин, С. Г. Реакции СН-кислот и 1,3-диполей в присутствии ионных жидкостей / С. Г. Злотин, Н. Н. Махова // *Усп. Химии.* – 2010. – Т. 79. – С. 603-644.
204. Petukhova, V. Yu. Reaction of 1,2-Dialkyldiaziridines and 1,2,3-Trialkyldiaziridines with Methyl Propiolate in Ionic Liquids and in Organic Solvents / V. Yu. Petukhova, L. L. Fershtat, V. V. Kachala, V. V. Kuznetsov, D. V. Khakimov, T. S. Pivina, N. N. Makhova // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – V. 50. – P. 326-336.
205. Syroeshkina, Yu. S. Diaziridine ring expansion in 6-aryl-1,5-diazabicyclo[3.1.0]hexanes upon reactions with activated olefins in ionic liquids / Yu. S. Syroeshkina, L. L. Fershtat, V. V. Kachala, V. V. Kuznetsov, N. N. Makhova // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2010. – V. 59. – P. 1621-1630.
206. Ovchinnikov, I. V. Nitroformonitrile Oxide in the Reaction of 1,3-Dipolar Cycloaddition / I. V. Ovchinnikov, N. A. Popov, N. N. Makhova, L. I. Khmel'nitskii, V. A. Shlyapochnikov // *Mendeleev Commun.* – 1995. – С. 231-232.

207. Turs, V. E. Theoretical discussion of cyclodimerization of nitrile *N*-oxides to furoxans / V. E. Turs, N. M. Lyapin, V. A. Shlyapochnikov // Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. – 1982. – V. 31. – P. 202-204.
208. Barbaro, G. Kinetics and mechanism of dimerization of benzonitrile *N*-oxides to furazan *N*-oxides / G. Barbaro, A. Battaglia, A. Dondoni // J. Chem. Soc. B. – 1970. – P. 588-592.
209. Dondoni, A. Kinetics of dimerization of benzonitrile *N*-oxides to diphenylfuroxans / A. Dondoni, A. Mangini, S. Ghersetti // Tetrahedron Lett. – 1966. – V. 39. – P. 4789-4791.
210. Huisgen, R. 1,3-Dipolare Cycloadditionen Rückschau und Ausblick / R. Huisgen // Angew. Chem. – 1963. – V. 75. – P. 604-637.
211. Reed, A. E. Dimerization of nitrile *N*-oxides / A. E. Reed, F. J. Weinhold // Chem. Phys. – 1983. – V. 78. – P. 406-409.
212. Lash, T. D. Porphyrins with exocyclic rings. 1. Chemistry of 4.5.6.7-tetrahydro-1H-indoles: synthesis of acetoxy derivatives, dihydroindoles, and novel porphyrins with four exocyclic rings / T. D. Lash, K. A. Bladel, C. M. Shiner, D. L. Zajeski, R. P. Balasubramaniam // J. Org. Chem. – 1992. – V. 57. – P. 4809-4820.
213. Alimenti, G. Reactions of α -hydroxyimino derivatives of carbonyl compounds with bases – I: Derivatives of α,β -dihydroxyimino-butyric acid / G. Alimenti, M. Grifantini, F. Gualtieri, M. L. Stein // Tetrahedron. – 1968. – V. 24. – P. 395-402.
214. Gasco, A. Synthesis and structure of some asymmetrically substituted furoxans / A. Gasco, V. Mortarini, G. Rua, G. M. Nano, E. Menziani // J. Heterocycl. Chem. – 1972. – V. 9. – P. 577-580.
215. Clauson-Kaas, N. Preparation of cis- and trans-2,5-dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-2,5-dihydrofuran, of cis- and trans-2,5-dimethoxy-2-(acetamidomethyl)-tetrahydrofuran and of 1-phenyl-2-(acetamidomethyl)-pyrrole / N. Clauson-Kaas, Z. Tyle // Acta Chem. Scand. – 1952. – V. 6. – P. 667-670.
216. Elming, N. The preparation of pyrroles from furans / N. Elming, N. Clauson-Kaas // Acta Chem. Scand. – 1952. – V. 6. – P. 867-874.
217. Kulikov, A. S. Synthesis of furoxan derivatives based on 4-aminofuroxan-3-carboxylic acid azide / A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, S. I. Molotov, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull. – 2003. – V. 52. – P. 1822-1828.
218. Defilippi, A. Potential histamine H₂-receptor antagonists: analogues of classical antagonists containing 4-substituted-3-aminofurazan moieties / A. Defilippi, G. Sorba, R. Calvino, A. Garrone, A. Gasco, M. Orsetti // Arch. Pharm. – 1988. – V. 321. – P. 77-80.

219. Sheremetev, A. B. Novel reaction of [bis(acyloxy)iodo]arenes / A. B. Sheremetev, S. M. Konkina // *Mendeleev Commun.* – 2003. – V. 13. – P. 277-278.
220. Boiani, M. 1,2,5-Oxadiazole *N*-oxide derivatives as potential anti-cancer agents: synthesis and biological evaluation. Part IV / M. Boiani, H. Cerecetto, M. Gonzalez, M. risso, C. Olea-Azar, O. E. Piro, E. E. Castellano, A. C. Lopez De Cerain, O. Ezpeleta, A. Monge-Vega // *Eur. J. Med. Chem.* – 2001. – V. 36. – P. 771-782.
221. Fruttero, R. Phenylsulfonylfuroxans as Modulators of Multidrug-Resistance-Associated Protein-1 and P-Glycoprotein / R. Fruttero, M. Crosetti, K. Chegaev, S. Guglielmo, A. Gasco, F. Berardi, M. Niso, R. Perrone, M. A. Panaro, N. A. Colabufo // *J. Med. Chem.* – 2010. – V. 53. – P. 5467-5475.
222. Lazzarato, L. Searching for new NO-donor aspirin-like molecules: Furoxanylacyl derivatives of salicylic acid and related furazans / L. Lazzarato, C. Cena, B. Rolando, E. Marini, M. L. Lolli, S. Guglielmo, E. Guaita, G. Morini, G. Coruzzi, R. Fruttero, A. Gasco // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – P. 5852-5860.
223. Boschi, D. Studies on Agents with Mixed NO-Dependent Vasodilating and β -Blocking Activities / D. Boschi, A. Di Stilo, C. Cena, M. Lolli, R. Fruttero, A. Gasco // *Pharm. Res.* – 1997. – V. 14. – P. 1750-1758.
224. Prokudin, V. G. / V. G. Prokudin, G. M. Nazin, G. B. Manelis // *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* – 1986. – V. 255. – P. 917-919.
225. Prokudin, V. G. Thermal decomposition of isomeric 3-nitro-4-phenylfuroxane and 4-nitro-3-phenylfuroxane in the gas phase / V. G. Prokudin, G. M. Nazin, I. V. Ovchinnikov // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1987. – V. 36. – P. 2638-2640.
226. Makhova, N. N. Synthesis of isomeric 3-nitro-4-phenylfuroxane and 4-nitro-3-phenylfuroxane / N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, B. N. Khasanov, L. I. Khmel'nitskii // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1982. – V. 31. – P. 573-576.
227. Favre-Nicolin, V. FOX, “free objects for crystallography”: a modular approach to *ab initio* structure determination from powder diffraction / V. Favre-Nicolin, R. Černý // *J. Appl. Cryst.* – 2002. – V. 35. – P. 734-743.
228. Bushmarinov, I. S. Rietveld refinement and structure verification using “Morse” restraints / I. S. Bushmarinov, A. O. Dmitrienko, A. A. Korlyukov, M. Yu. Antipin // *J. Appl. Cryst.* – 2012. – V. 45. – P. 1187-1197.
229. Laikov, D. N. A new class of atomic basis functions for accurate electronic structure calculations of molecules / D. N. Laikov // *Chem. Phys. Lett.* – 2005. – V. 416. – P. 116-120.

230. Laikov, D. N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets / D. N. Laikov // Chem. Phys. Lett. – 1997. – V. 281. – P. 151-156.
231. Cameron, A. F. Crystal and molecular structure of 3-methyl-4-nitrofuroxan, $C_3H_3N_3O_4$ / A. F. Cameron, A. A. Freer // Acta Cryst. B. – 1974. – V. 30. – P. 354-357.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Протокол испытания цитотоксической активности.

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

Центр коллективного пользования научным оборудованием для создания генно-модифицированных линий животных и изучения эффективности соединений на оригинальных клеточных и трансгенных моделях нейродегенеративных заболеваний человека

Лаборатория природных соединений

ПРОТОКОЛ №2-2015

Объекты исследования

Объектами исследования являлись 20 соединений – производных фуроксана с гетероциклическими заместителями, синтезированных в Институте органической химии им.Н.Д.Зелинского РАН под руководством д.х.н. Н.Н.Маховой.

Культуры клеток

Культуры клеток человека A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома), MCF7 (аденокарцинома молочной железы), MS (меланома) и м-HeLa (аденокарцинома шейки матки) выращивались в среде DMEM (для A549, HCT116 и RD), EMEM (для MCF7 и м-HeLa), RPMI 1640 (для MS) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 2мМ L-глутамина и 1% гентамицина в качестве антибиотика при 37°C и 5% CO₂ во влажной атмосфере.

Цитотоксичность *in vitro*

Цитотоксичность синтезированных соединений была определена по МТТ-тесту. Клетки были посеяны в концентрации $1 \cdot 10^4$ клеток/200 мкл в 96-луночный планшет и культивировались при 37°C во влажной атмосфере с 5% CO₂. После 24 часов инкубации к культурам клеток были добавлены различные концентрации тестируемых соединений (от 100 до 1,56 мкМ/л) и далее клетки культивировались в тех же условиях 72 часа. Каждая концентрация была выполнена в трех повторностях. Все вещества были растворены в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в лунке не превышала 0,1% и не была токсична для клеток. Контрольными лунками выступали лунки, в которые

добавляли растворитель в конечной концентрации 0,1%. После инкубации в каждую лунку было добавлено 20 мкл МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенил тетразолия бромид, 5 мг/мл) и планшеты инкубировались еще 2 часа. Далее из планшетов была удалена среда и в каждую лунку добавлено 100 мкл ДМСО для растворения образовавшихся кристаллов формазана. С помощью планшетного анализатора (Victor³, PerkinElmer) определяли оптическую плотность при 530 нм за вычетом измеренного фонового поглощения при 620 нм. Значение концентрации, вызывающее 50%-ное ингибирование роста популяции клеток (IC₅₀), было определено на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения OriginPro 9.0.

Полученные данные приведены в таблице.

Заключение

Большая часть исследованных соединений проявляет слабую антипролиферативную активность по отношению к опухолевым линиям клеток A549, HCT116, RD, MCF7, MS и м-HeLa. Соединение Fx7 показало 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. Соединение Fx15 проявляет цитотоксичность на всех исследуемых линиях клеток, сравнимую с цитотоксичностью препаратов сравнения камптотецином и даунорубицином.

Старший научный сотрудник, к.б.н.



Л. В. Аникина

Зам. директора по науке, к.б.н.

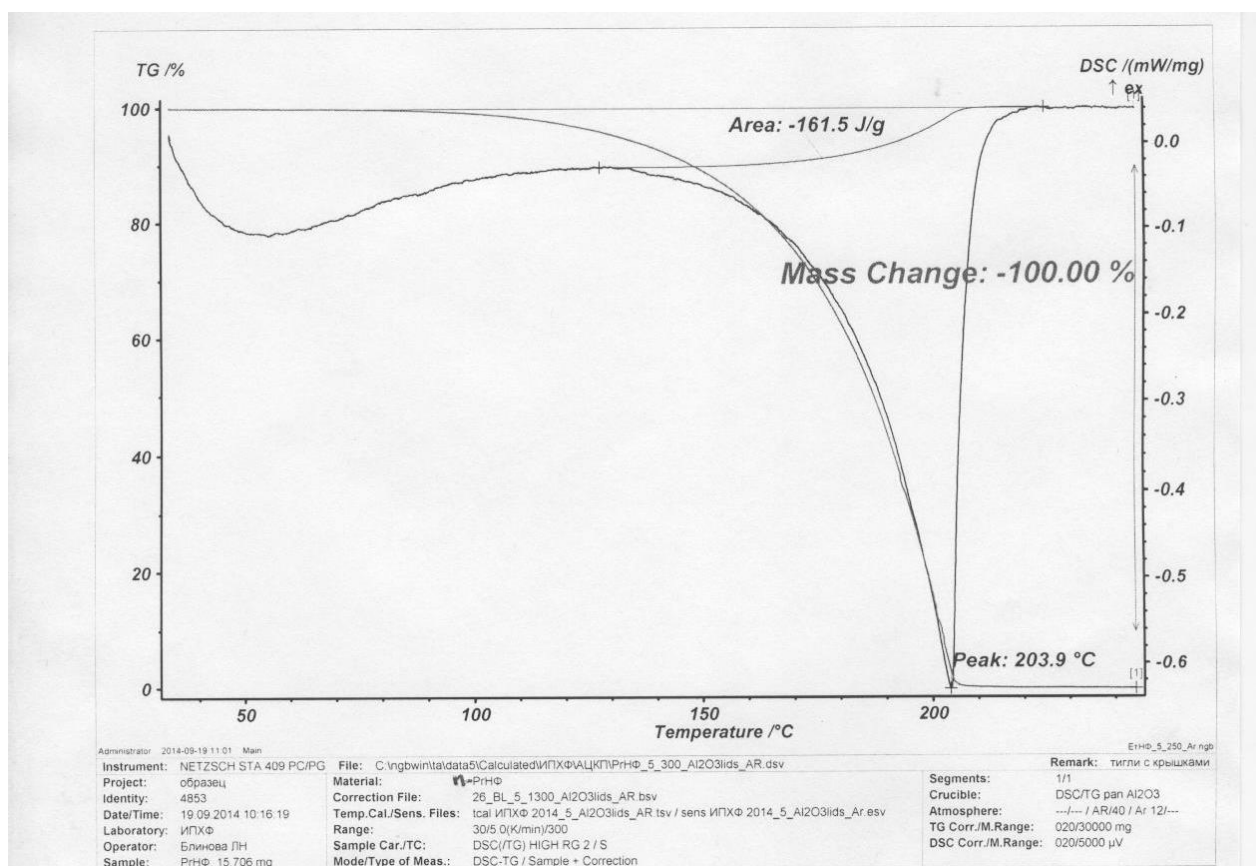
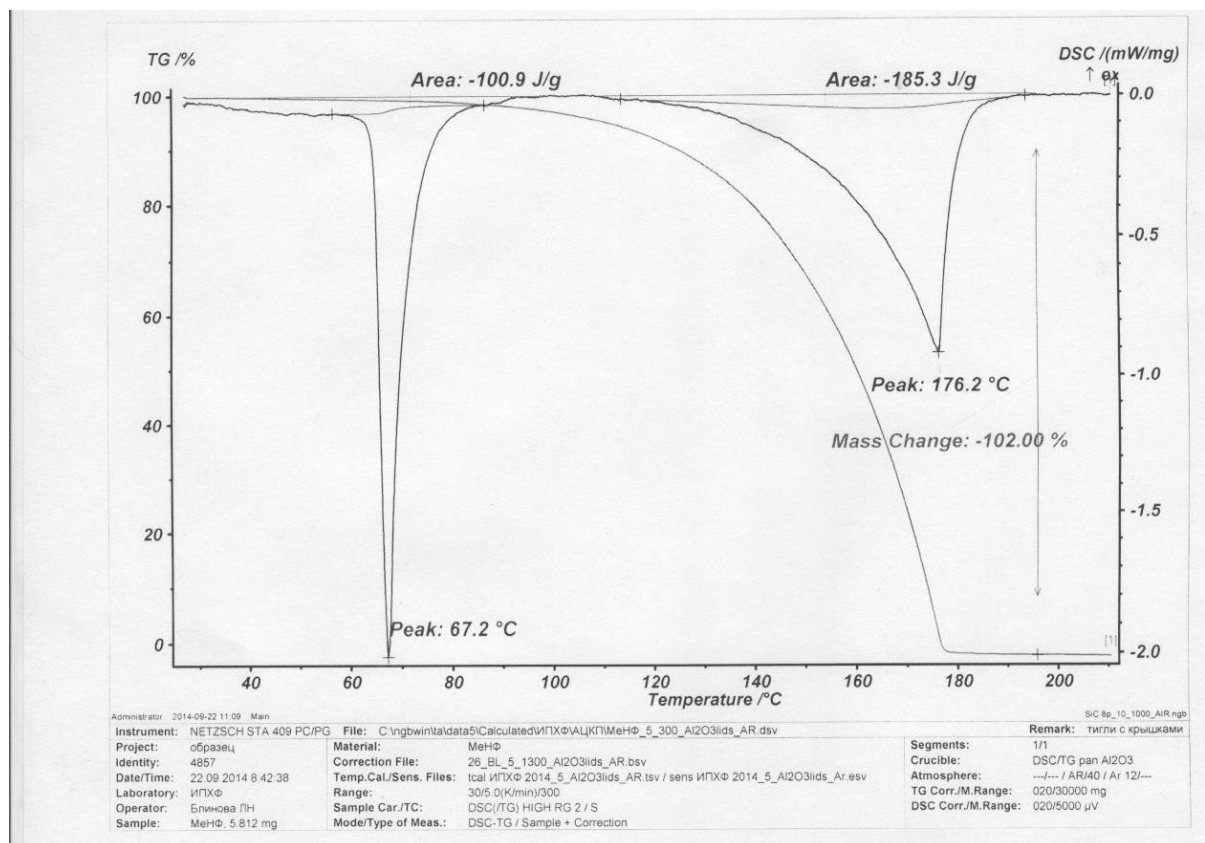


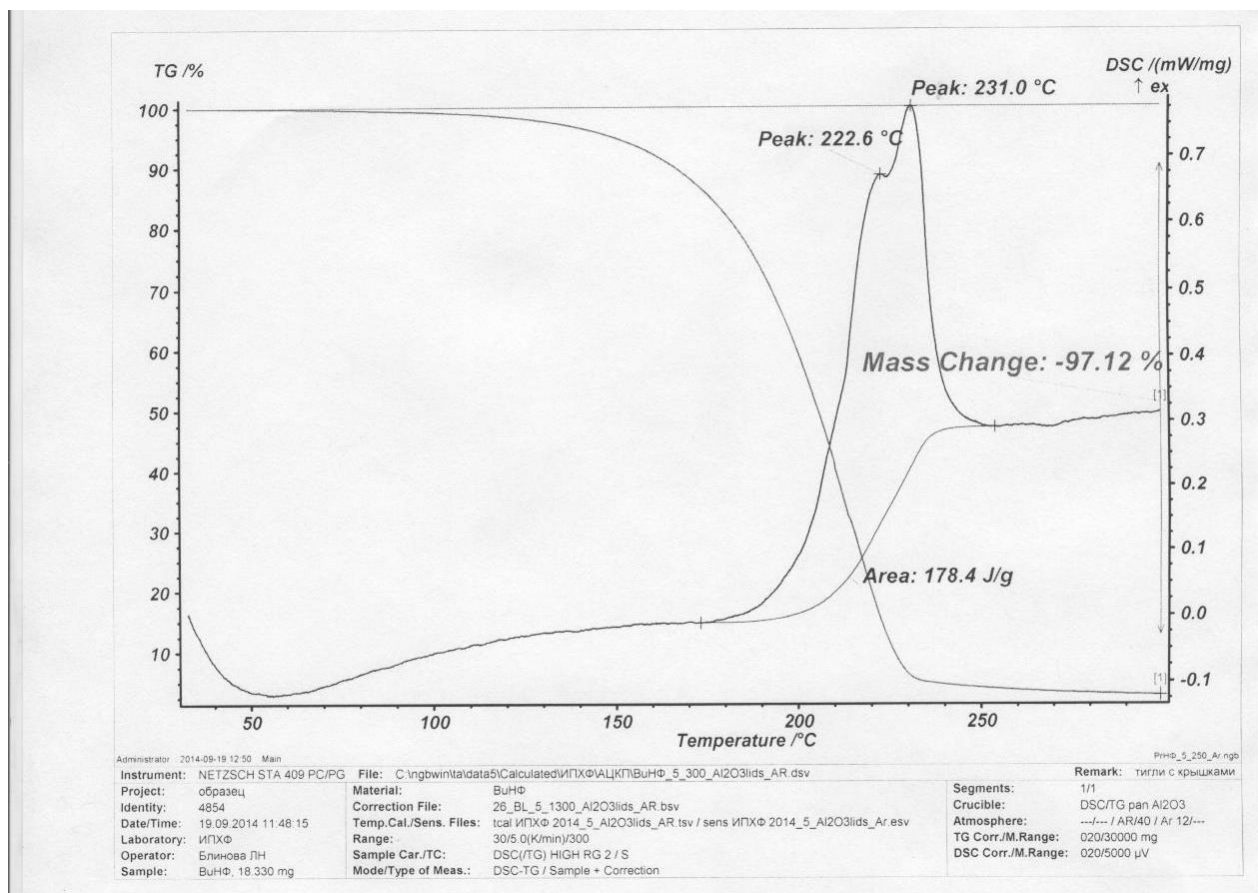
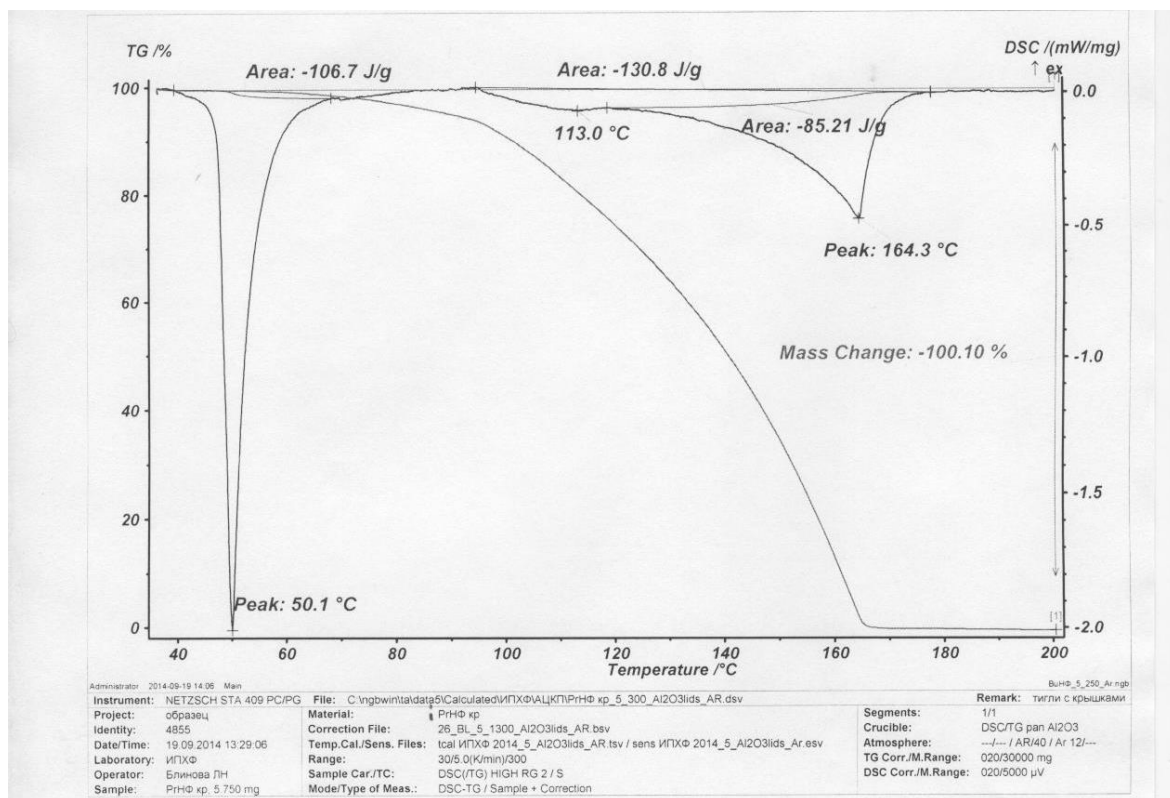

С. Г. Ключков

ЛИТЕРАТУРА

1. Jennie P. Mather, Penelope E. Roberts. *Introduction to Cell and Tissue Culture. Theory and Technique* // Plenum Press, New York, 1998.
2. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ* // Под общей ред. Р.У. Хабриева, М., Медицина, 2005, С.501–514.

Приложение 2. Данные ДТА некоторых синтезированных соединений.





Приложение 3. Данные ДСК некоторых синтезированных соединений.