

Жилин Егор Сергеевич

«Новые подходы к синтезу гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанов и мезоионных соединений»

Шифр специальности 1.4.3

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

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

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<https://zioc.ru/>

8 апреля 2022 года

Дата приема к защите

13 апреля 2022 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

<https://vak.minobrnauki.gov.ru/>

18 апреля 2022 года

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

На правах рукописи



ЖИЛИН

Егор Сергеевич

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ NO-ДОНОРОВ НА
ОСНОВЕ ФУРОКСАНОВ И МЕЗОИОННЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва, 2022

Работа выполнена в Лаборатории азотсодержащих соединений (№19)
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук (ИОХ РАН)

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: **Ферштат Леонид Леонидович**

Доктор химических наук, заведующий лабораторией
азотсодержащих соединений ИОХ РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ: **Аверина Елена Борисовна**

Доктор химических наук, профессор кафедры
медицинской химии и тонкого органического синтеза
Химического факультета ФГБОУ ВО Московский
государственный университет им. М.В. Ломоносова

Щекотихин Андрей Егорович

Доктор химических наук, профессор, заведующий
кафедрой органической химии РХТУ им. Д. И.
Менделеева, директор ФГБНУ Научно-
исследовательский институт по изысканию новых
антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе

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

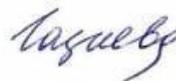
Защита состоится «22» июня 2022 г. в 12:30 часов на заседании диссертационного совета
Д 24.1.092.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук по
адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте
ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей
аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской
Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

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

Учёный секретарь
Диссертационного совета Д 24.1.092.01
Доктор химических наук



Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической и медицинской химии. Гетероциклические соединения находят применение в разнообразных областях науки и техники, таких как фармакология, агрохимия, наука о материалах, электроника, молекулярная биология. Одним из направлений развития органической и медицинской химии является поиск новых соединений, обладающих различными видами фармакологической активности. В последние годы в ряду гетероциклов существенное внимание обращено на азот-кислородные системы, обладающие способностью выделять оксид азота (II) в физиологических условиях. За открытие роли NO как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы была присуждена Нобелевская премия по физиологии и медицине в 1998 году, что послужило толчком к лавинообразному развитию химии NO-доноров.

Направленная генерация NO в конкретных областях живых организмов с помощью лекарственных препаратов – экзогенных доноров NO – является основополагающим началом разработок синтетических методов по конструированию соединений с заданными характеристиками NO-донорной способности. Использование таких фармакологически активных соединений в живых системах позволяет более тщательно контролировать эффекты действия NO в определенных биологических процессах. Так, например, резкое повышение локальной концентрации NO в организме способно существенно изменять тонус сосудов за счет проявления сосудорасширяющей активности. Хорошим примером направленного использования экзогенных доноров NO может служить антипролиферативное действие терапевтических агентов на их основе, селективно ингибирующих развитие некоторых клеточных линий рака человека. Кроме того, продолжительное поддержание необходимой концентрации NO в локальном участке организма с помощью различных структурно разнородных доноров оксида азота (II) способно препятствовать агрегации тромбоцитов, понижая тем самым риск возникновения тромбозов вен и артерий.

К числу известных гетероциклических структур, обладающих NO-донорной активностью, относятся 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны), 1,2,3,4-окса триазол-3-ий-5-олаты (азасидноны) и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминиды (сиднонимины), характеризующиеся различной скоростью выделения NO и возможностью их использования как альтернатив известному препарату нитроглицерину ввиду отсутствия развития нитратной толерантности. Разработка новых методов синтеза и функционализации вышеупомянутых классов гетероциклических соединений однозначно позволит расширить область их применения в качестве экзогенных источников NO. Тем не менее, применявшийся ранее в медицинской химии подход, основанный на синтезе только одного гетероциклического NO-донорного фрагмента с заданными заместителями, может иметь ряд недостатков, поскольку принципиальный механизм высвобождения оксида азота (II) остается неизменным. В связи с этим, одним из перспективных направлений в данной области является разработка методов синтеза новых гибридных соединений, содержащих в своей структуре различные NO-

донорные фрагменты. Подробное изучение фармакологического профиля двойных NO-донорных соединений позволит определить взаимозависимость механизмов NO-донорной способности включенных в структуру фрагментов молекулы, различие скорости высвобождения NO из них друг относительно друга, что в перспективе приведет к систематизации знаний биологического действия NO на организм вместе с непосредственным развитием доступных лекарственных средств для терапии различных заболеваний. Поэтому разработка стратегий синтеза возможных комбинаций фуроксанов, азасиднонов и сиднониминнов в одной молекуле с последующим изучением NO-донорного профиля этих соединений представляет значительный научный и практический интерес.

Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых методов синтеза гетероциклических NO-донорных соединений на основе фуроксанового, азасиднонового и сиднониминового циклов.

В ходе исследования предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать метод синтеза гибридных структур, включающих фуроксанный и азасидноновый NO-донорные гетероциклы, на основе трансформации функциональных производных фуроксанов;
2. Исследовать фотопереклюкающую способность серии арилазофуроксанов в условиях облучения видимым светом и оценить влияние структурных факторов на склонность к фотопереключению и NO-донорные свойства;
3. Разработать методы синтеза гибридных структур, включающих фуроксанный и сиднониминный NO-донорные фрагменты, на основе трансформации функциональных производных обоих типов гетероциклов;
4. Определить NO-донорную способность и исследовать антиагрегантную активность синтезированных соединений.

Научная новизна работы. В ходе выполнения работы разработаны новые методы синтеза ряда гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанового, азасиднонового и сиднониминового циклов, а также различных гибридных гетероциклических систем на их основе.

Разработан новый одnoreакторный метод синтеза фуроксанилазасиднонов, а также родственных им фуразановых аналогов, на основе каскадных трансформаций доступных амино-1,2,5-оксадиазолов.

Предложен новый метод конструирования сиднониминового цикла, основанный на использовании NOBF_4 в качестве ключевого реагента для нитрозирования α -аминоацетонитрилов. С применением данного метода были получены различные гибридные соединения, содержащие фуроксанный и сиднониминный фрагменты, связанные друг с другом через N3, C4 и N6 положения сиднониминнов.

Обнаружена и исследована способность арилазо-1,2,5-оксадиазолов претерпевать обратимую фотоиндуцируемую изомеризацию $\text{N}=\text{N}$ связи с достижением точки фотостационарного состояния (установления постоянного соотношения *E*- и *Z*-изомеров).

Практическая значимость. Созданы и успешно реализованы удобные синтетические стратегии конструирования фармакологически ориентированных гибридных NO-донорных соединений: фуроксанилазасидноны, линкер-связанные N3-замещенные фуроксанилсиднонимины, N6-фуроксаноилсиднонимины и C4-замещенные фуроксанилсиднонимины.

Проведено систематическое исследование NO-донорной способности всех синтезированных соединений, в результате чего выявлены соединения-лидеры, которые могут быть рекомендованы для дальнейшего изучения в качестве потенциальных терапевтических агентов.

Впервые обнаружено влияние конфигурации N=N связи в арилазофуроксанах на их NO-донорную способность, демонстрирующее увеличение высвобождаемых количеств оксида азота (II) из *Z*-изомеров относительно *E*-изомеров, что представляет интерес для фотофармакологии.

Выявлена высокая антиагрегантная активность ряда фуроксанилазасиднонов и показано, что данные соединения обладают селективным механизмом действия в отношении аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов.

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработка метода синтеза (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов на основе каскадных трансформаций amino-1,2,5-оксадиазолов.
2. Фотоиндуцируемая изомеризация (*E*)-арилазо-1,2,5-оксадиазолов под действием видимого света с обратной термической конверсией (*Z*)-изомеров.
3. Синтез ранее неизвестных, структурно разнородных гибридных гетероциклических систем, содержащих фрагменты фуроксана и сиднонимина, связанные напрямую или посредством различных линкеров.
4. Систематическое исследование NO-донорной способности библиотек синтезированных гетероциклических соединений по методу Грисса.
5. Антиагрегантная активность *in vitro* (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов, обладающих селективным механизмом действия в отношении аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на 21st European Symposium on Organic Chemistry (Vienna, Austria, 2019), International Conference «Catalysis and Organic Synthesis» (Moscow, Russia, 2019), Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (Москва, 2019), VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «Kost-2021» (Сочи, 2021). Отдельные части диссертационной работы выполнены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-33-20030), а также в рамках проекта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение с Институтом органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН № 075-15-2020-803).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в ведущих зарубежных журналах и 6 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 спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{19}F , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Использованы современные системы 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 и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза и функционализации гетероциклических NO-доноров на основе 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов, 1,2,3,4-окса триазол-5-онов и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов. 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 (физико-химические исследования выполнены в результате совместных исследований с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в лаборатории ядерного магнитного резонанса №30 и в лаборатории рентгеноструктурных исследований ФГБУН ИНЭОС РАН, определение антиагрегантной активности проводилось в лаборатории химии гликоконъюгатов №52 ФГБУН ИОХ РАН). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 184 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 131 наименование. Материал диссертации включает 109 схем, 7 таблиц и 10 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

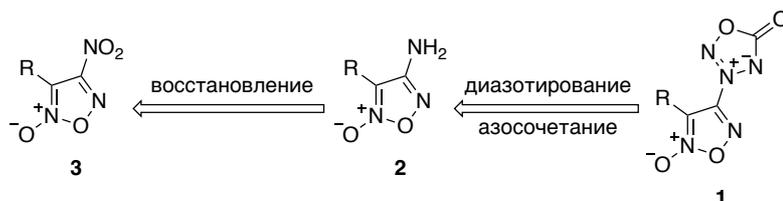
Подробное рассмотрение методов синтеза и функционализации фуросанов, сиднониминов и азасиднонов вместе с имеющимися данными о фармакологической активности соединений на их основе свидетельствует о необходимости акцентировать внимание на идее объединения двух NO-донорных фрагментов в одной молекуле. Использование такого подхода может привести к более детальному исследованию NO-донорной способности, так как открывается возможность исследовать взаимозависимость и селективность раскрытия каждого из исследуемых гетероциклов, содержащихся в анализируемом соединении. В соответствии с этим, в настоящей работе исследованы различные методы конструирования гибридных соединений на основе комбинации

фуроксанового цикла с азасидноновым или сиднониминным мезоионными фрагментами. Кроме того, впервые исследована возможность фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи в ряду арилазо-1,2,5-оксадиазолов, что может представлять интерес в фотофармакологии. Для всех соединений, синтезированных в ходе разработанных методов, проведена оценка их NO-донорной способности.

1. Синтез (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов

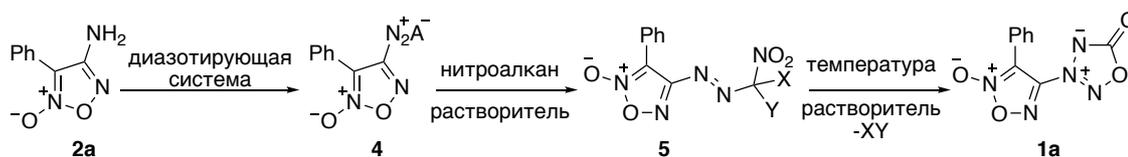
В рамках реализации первого этапа диссертационного исследования была выбрана стратегия синтеза фуроксанилазасиднонов **1**, основанная на последовательном многостадийном конструировании азасиднонового цикла посредством трансформаций аминогруппы в производных 4-аминофуроксанов **2**, которые могут быть получены из легкодоступных 4-нитрофуроксанов **3** (схема 1). Использование такого подхода подразумевает детальное изучение реакций диазотирования 4-аминофуроксанов, азосочетания полученных фуроксанилдiazониевых солей с анионами различных нитроалканов (тринитрометана, динитрометана или бромнитрометана) и последующей трансформации промежуточных соединений в целевые 1,2,3,4-оксатриазол-5-оны **1**.

Схема 1



В соответствии с выбранной стратегией, вначале был проведен поиск оптимальных условий синтеза фуроксанилазасиднона **1a** с помощью одnoreакторной последовательности диазотирования модельного субстрата **2a**, последующего *in situ* азосочетания образующейся diazonиевой соли **4** с анионом нитроалкана и дальнейших перегруппировок азонитрометильного соединения **5** (схема 2). Важно отметить, что наши усилия изначально были сконцентрированы на оптимизации именно одnoreакторного метода трансформации 4-аминофуроксанов в фуроксанилазасидноны, поскольку предполагаемые интермедиаты этого превращения **4** и **5** в свободном виде относятся к химически нестабильным и потенциально взрывоопасным соединениям.

Схема 2

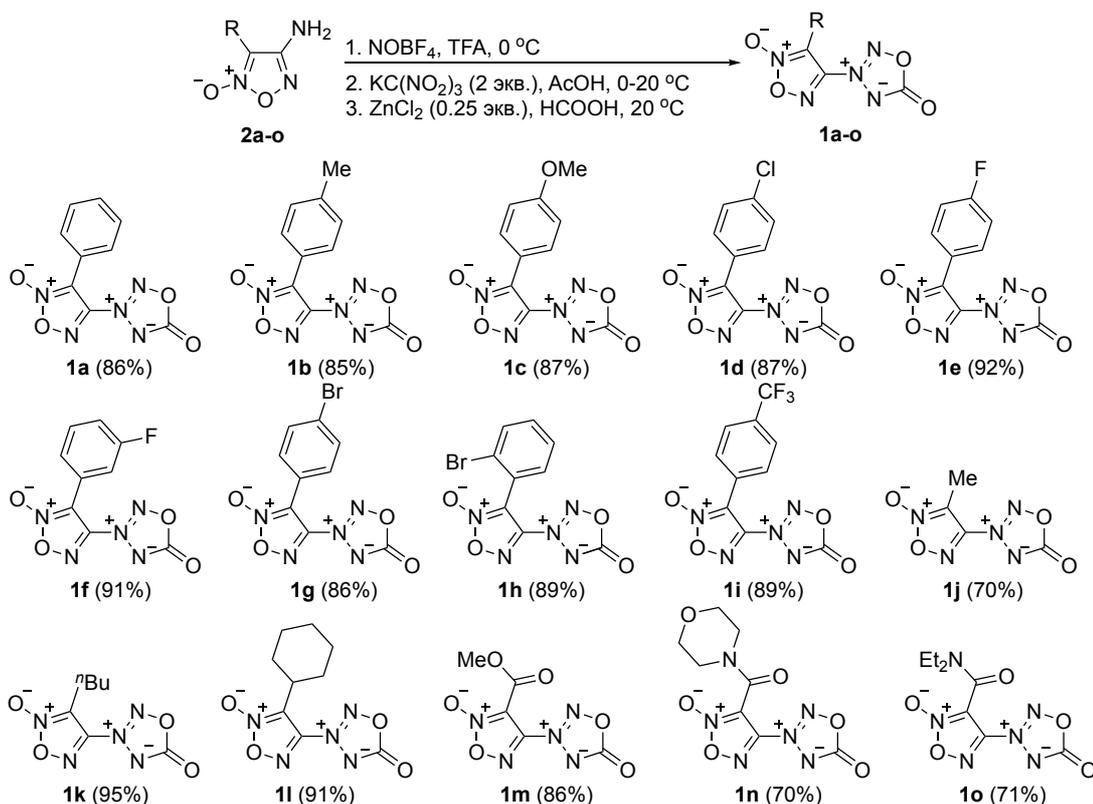


Наилучшие результаты диазотирования аминофуроксана **2a** были получены при использовании NOBF₄ в трифторуксусной кислоте, позволяющие получать производное **4** с практически количественным выходом. Последующий синтез азонитрометильного промежуточного соединения **5** может быть реализован с наибольшим выходом в реакции

фуроксанилдиазониевой соли с калиевой солью тринитрометана в качестве источника нитрометильной функции.

Найденные оптимальные условия каскадного процесса диазотирования, азосочетания и перегруппировки азотринитрометильных соединений были распространены на ряд 4-аминофуроксанов **2**. В результате была получена серия фуроксанилазасиднонов **1** с различными ароматическими, алифатическими заместителями и функциональными группами при фуроксановом цикле с высокими выходами (схема 3). Полученные результаты свидетельствуют о незначительном влиянии заместителя при C3 атоме углерода фуроксанового цикла на ход реакции. Это может быть связано с общим сильным электроноакцепторным характером 1,2,5-оксадиазол-2-оксидного фрагмента, что нивелирует индуктивный эффект заместителя. Важно отметить, что разработанный нами метод является толерантным к сложноэфирной и амидной функциональным группам и, благодаря этому, открывает дальнейшие возможности конструирования самых различных производных фуроксанилазасиднонов.

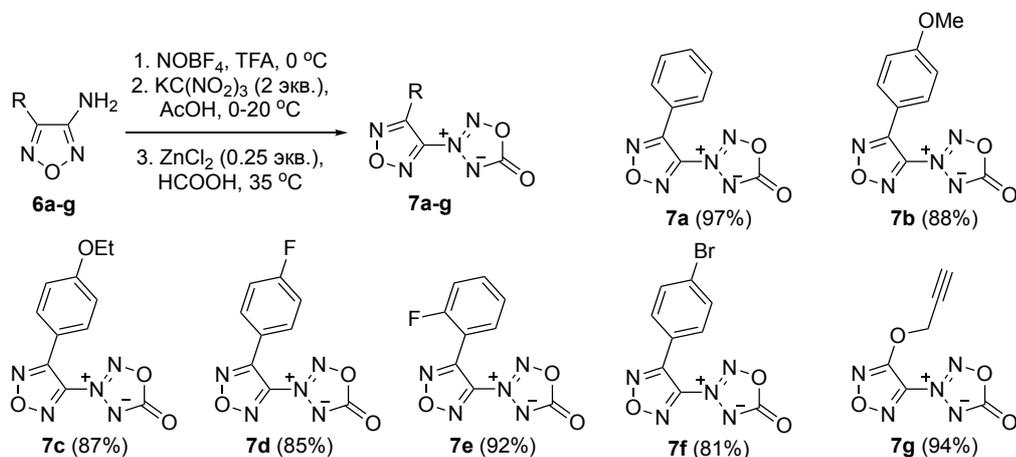
Схема 3



С целью оценки синтетического потенциала разработанной методики для электроноакцепторных ароматических аминов в найденных оптимальных условиях в реакцию были введены производные 3-аминофуразанов **10**. Было обнаружено, что для синтеза фуразанилазасиднонов необходимо повысить температуру реакции до $35\text{ }^\circ\text{C}$ на стадии перегруппировки азотринитрометильного интермедиата, так как при $20\text{ }^\circ\text{C}$ самопроизвольное выделение N_2O_4 не начиналось. В результате была синтезирована серия фуразанилазасиднонов **11** с высокими выходами (схема 4). Полученные результаты свидетельствуют об успешном распространении методологии конструирования

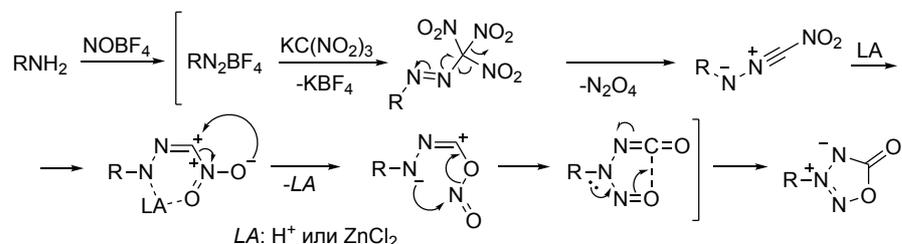
азасидноного цикла на аминифуразаны, что позволяет получать фуразанилазасидноны с различными заместителями с высокими выходами. Таким образом, вместе с данными о получении функционально замещенных фуроксанилазасиднонов разработанная методика также может претендовать на определенную толерантность к функциональным группам в структуре исходных аминов.

Схема 4



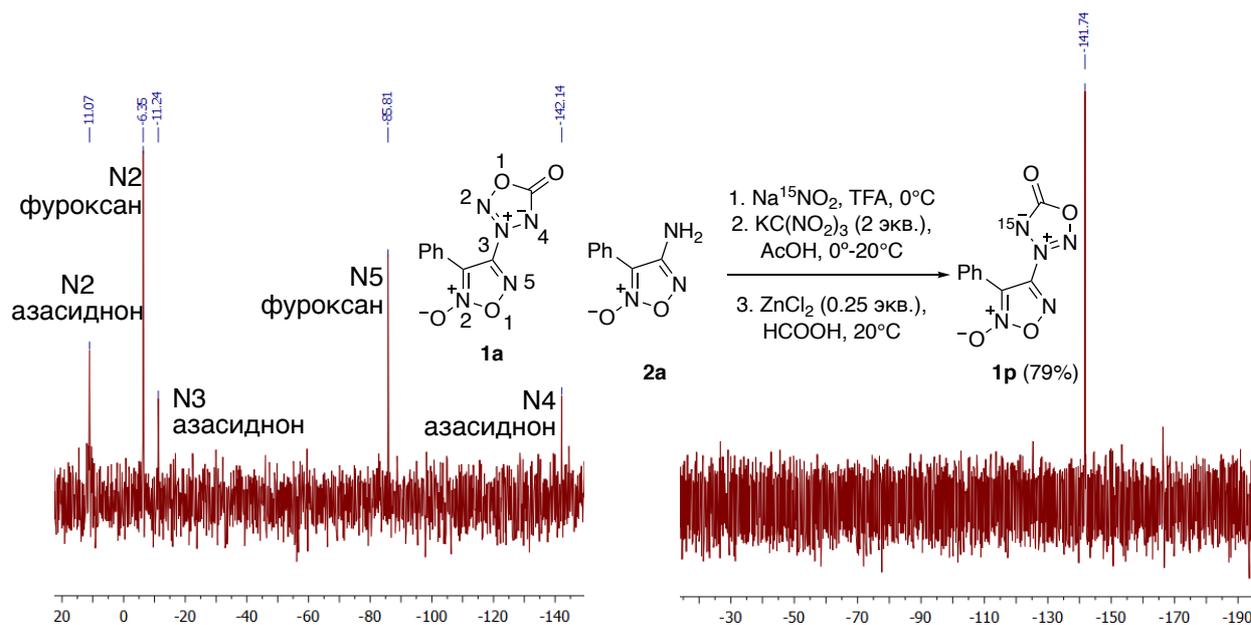
Учитывая наличие как минимум трех стадий (диазотирование, азосочетание и перегруппировка) в реакции получения фуроксанилазасиднонов из аминифуроксанов, а также в соответствии с необходимостью использования сильных кислот, и принимая во внимание известный факт о способности ZnCl_2 участвовать в каталитических реакциях формирования и деградации различных азот-кислородсодержащих систем, представляется возможным предложить нижеприведенный механизм образования азасиднонов (схема 5).

Схема 5



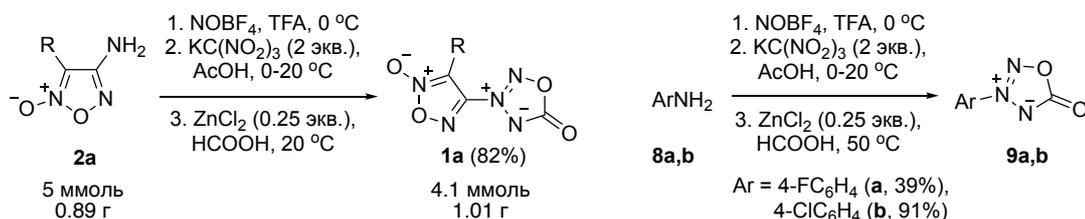
При изучении строения полученных соединений использование спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C является не до конца информативным способом для однозначного доказательства строения полученных веществ. Поэтому для всех фуроксанилазасиднонов были также зарегистрированы спектры ЯМР ^{14}N , в которых наблюдается характеристический сигнал кватернизованного N_3 атома азота азасидноного цикла в интервале от -85.0 до -95.0 м.д., а для азасиднона **1a** был дополнительно зарегистрирован спектр ЯМР ^{15}N (рис. 1). Для косвенного подтверждения механизма образования азасидноного цикла был реализован метод изотопных меток с использованием $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ на стадии диазотирования исходного аминифуроксана **2a**. Это позволило получить продукт реакции, меченый по одному из атомов азота азасидноного цикла, и сделать однозначное соотношение сигналов в спектрах ЯМР ^{15}N структуры **1a**.

Рисунок 1. Спектры ЯМР ^{15}N фуросанилазасиднонов **1a** и **1p**



Одним из главных аспектов потенциальной применимости разработанного метода синтеза целевых соединений является возможная масштабируемость условий проведения соответствующих реакций. С этой целью была предпринята попытка синтеза фуросанилазасиднона **1a** в найденных оптимальных условиях в граммовых количествах, что позволило получить искомый продукт с выходом 82% (1.01 г) (схема 6). Это отражает несущественную потерю в выходе продуктов реакции получения фуросанилазасиднонов относительно миллиграммовых количеств исходных соединений, использованных для синтеза серии (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов. Кроме того, нами была исследована возможность распространить разработанный метод на анилины, которые, в свою очередь, обладают гораздо менее выраженным электроноакцепторным влиянием ароматического кольца, чем 1,2,5-оксадиазолы. В частности, 4-фторанилин **8a** и 4-хлоранилин **8b** были успешно превращены в замещенные арилазасидноны **9a** и **9b** с выходами 39% и 91%, соответственно.

Схема 6



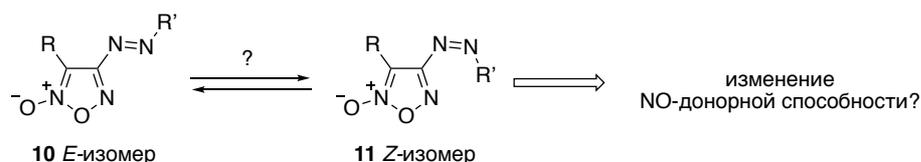
Таким образом, нами был успешно разработан новый одnoreакторный метод синтеза фуросанил- и фуразанилазасиднонов на основе каскадных трансформаций соответствующих amino-1,2,5-оксадиазолов в ходе последовательных реакций диазотирования, азосочетания и перегруппировок. Целевые соединения были получены с высокими выходами во всех случаях; при этом введение в аналогичную трансформацию различных анилинов протекало с переменным успехом, что свидетельствует о положительном влиянии электроноакцепторного эффекта 1,2,5-оксадиазольного цикла на весь процесс. Дополнительные эксперименты, в том числе с использованием метода изотопных меток, позволили предложить механизм

протекания наблюдаемых превращений. В целом, проведенное исследование позволило существенно расширить библиотеку фармакологически ориентированных производных азасиднона и гибридных гетероциклических структур на их основе, а также создать удобный и масштабируемый метод их конструирования для дальнейших биомедицинских приложений.

2. Синтез арилазо-1,2,5-оксадиазолов.

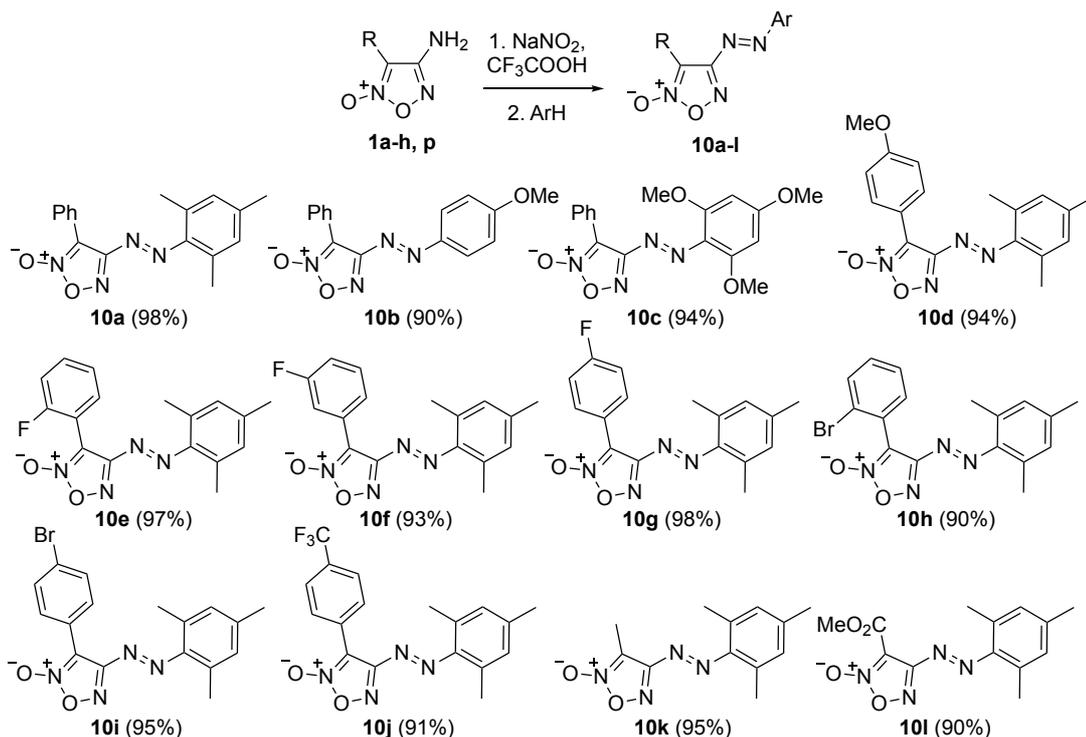
В рамках второго этапа исследований данной диссертационной работы нами была сформулирована задача изучения фотофармакологического профиля арилазофуроксанов (схема 7). Принимая во внимание огромное количество литературных данных о NO-донорной способности фуроксанов, которая напрямую зависит от характера заместителей у C3 и C4 атомов 1,2,5-оксадиазольного цикла, а также способность фуроксанов изменять количественные характеристики выделения оксида азота (II) в ходе обратимой функционализации или изомеризации *N*-оксидного фрагмента оксадиазольного цикла, нами было выдвинуто предположение о возможности фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи *E*-арилазофуроксанов **10**, которые могли бы изменить свой NO-донорный профиль в зависимости от конфигурации N=N связи посредством генерации *Z*-арилазофуроксанов **11**.

Схема 7



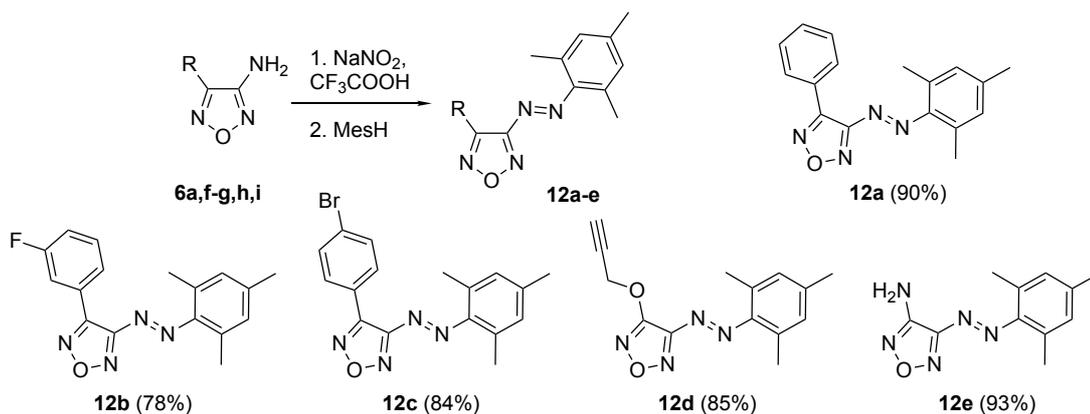
Для подтверждения выдвинутой гипотезы нами был осуществлен синтез арилазофуроксанов **10** с помощью разработанной ранее методологии диазотирования 4-аминофуроксанов **2** (схема 8). На основе тандема реакций диазотирования 4-аминофуроксанов и последующего азосочетания образующихся диазониевых солей с электронодонорными аренами была получена серия азофуроксанов **10** с высокими (практически количественными) выходами. В качестве СН-компонентов азосочетания были использованы мезитилен, анизол и 1,3,5-триметоксибензол. Стоит отметить, что выход продуктов реакции азосочетания с фуроксанилдиазониевыми солями слабо зависит как от природы заместителя в C3 положении фуроксанового цикла, так и от природы компонента азосочетания. Также было обнаружено, что синтезированные фуроксанилазобензолы находятся полностью в *транс*-конфигурации относительно N=N связи.

Схема 8



С целью оценки практического применения методологии получения арилазо-1,2,5-оксадиазолов и их способности к фотопереключению была синтезирована серия фуразанилазобензолов **12** по аналогичной схеме из доступных 3-аминофуразанов **6** (схема 9). Соединения **12** были получены также с высокими выходами в абсолютно идентичных разработанных нами ранее условиях, что показывает независимость протекания реакции диазотирования-азосочетания от наличия или отсутствия *N*-оксидного фрагмента в 1,2,5-оксадиазольном ядре. В качестве компоненты азосочетания был использован мезитилен (MesH).

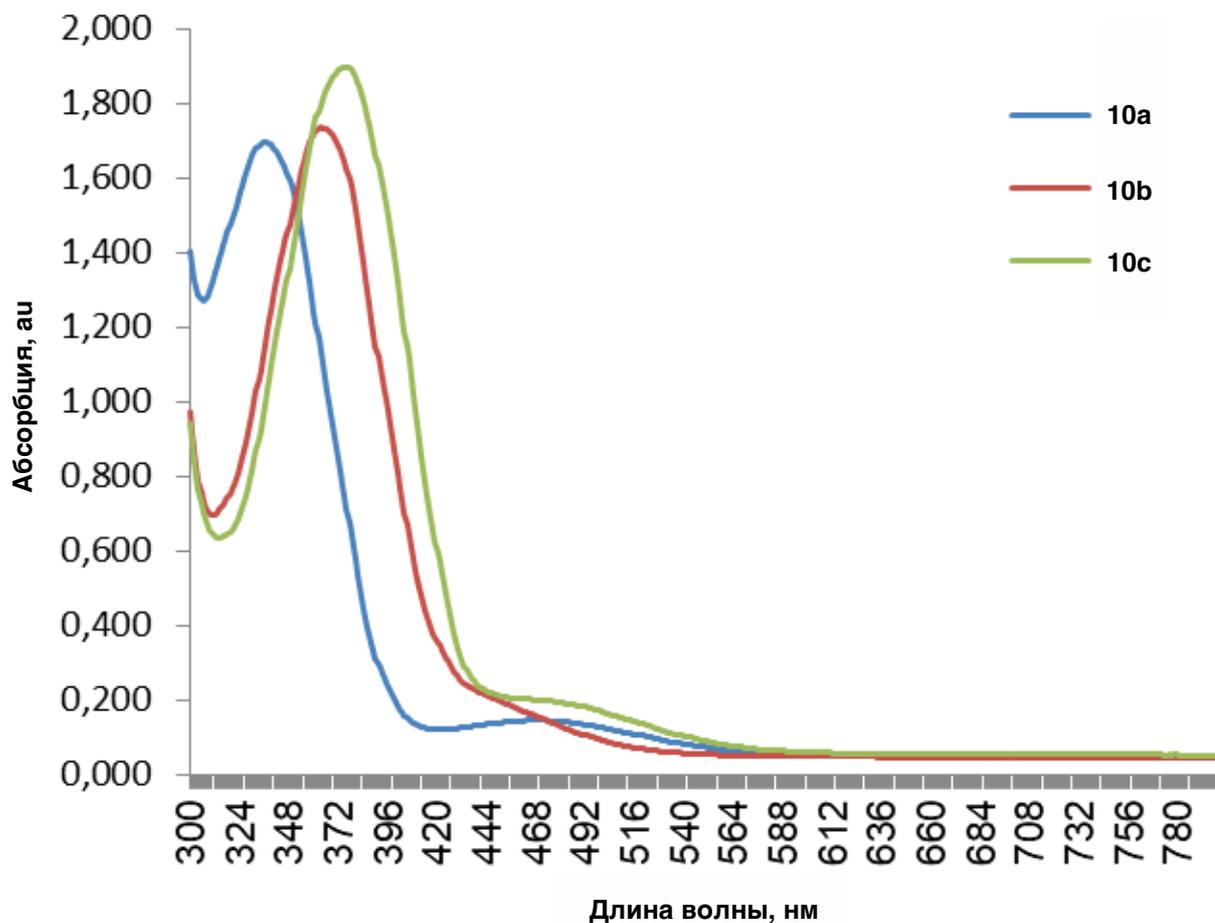
Схема 9



Для оценки фотопереклюющей способности арилазо-1,2,5-оксадиазолов, в первую очередь, была проведена регистрация спектров поглощения репрезентативных производных **10a-c** (рис. 2). Спектрофотометрическое измерение абсорбции показало наличие двух максимумов поглощения для всех азофуруксанов. Появление максимума абсорбции в области 400-600 нм может быть отнесено к поглощению излучения азо-фрагментом, в то время как

самые интенсивные пики поглощения в областях 300-400 нм могут соответствовать поглощению фуроксанового цикла.

Рисунок 2. Спектры абсорбции арилазофуроксанов **10a-c**

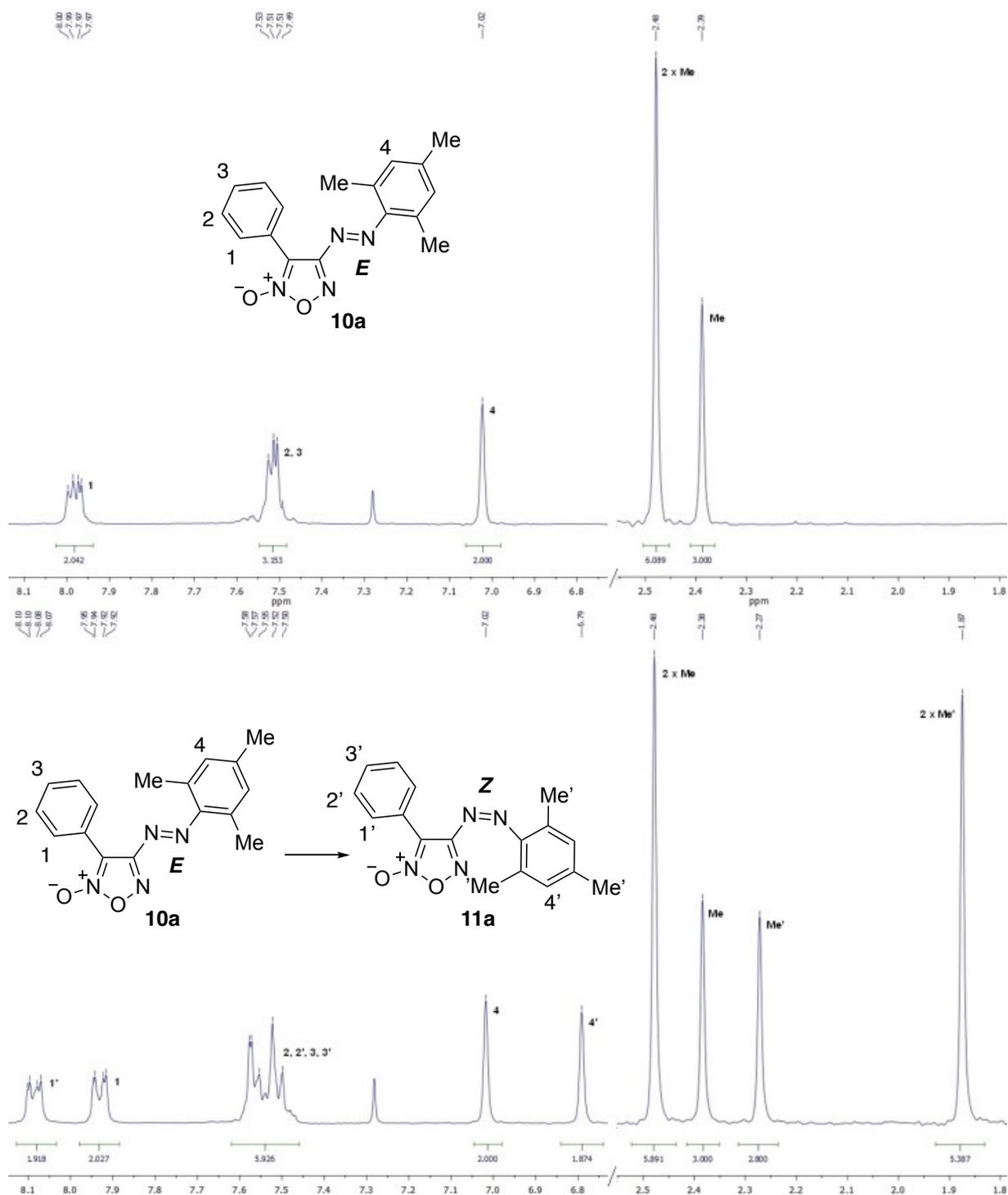


Для оптимизации условий изомеризации арилазофуроксанов в качестве модельного исходного соединения был выбран азофуроксан **10a**. Были проварьированы различные растворители и источники излучения при температуре реакционной среды 20 °С, причем выдерживание температуры строго в диапазоне 19-21 °С было обусловлено превентивным исключением возможности быстрой обратной термической изомеризации азогруппы.

Анализ реакционных сред, содержащих исходный арилазофуроксан **10a** и возможный продукт его изомеризации **11a**, проводился с помощью метода спектроскопии ЯМР ¹Н (рис. 3), что оказалось удобным способом мониторинга достижения реакции фотостационарного состояния. Химические сдвиги изомера **10a** были однозначно определены в ходе характеристики индивидуального соединения, что позволило однозначно определять появление новых сигналов изомера **11a** и мольного соотношения изомеров на основе сравнения интегральных интенсивностей. Так, было обнаружено, что ароматические протоны мезитиленового фрагмента в изомере **11a** находятся в более сильном поле (наблюдаемая разница химических сдвигов составляет $\Delta\delta = 0.2-0.6$ м.д.). В то же время, сигналы орто-протонов фенильной группы арилазофуроксана находятся в более слабом поле, о чем свидетельствует возникновение сигналов в диапазоне 8.05-8.15 м.д. (для исходного изомера

10a диапазон химических сдвигов 7.90-8.00 м.д., наблюдаемая разница химических сдвигов составляет $\Delta\delta = 0.1$ м.д.).

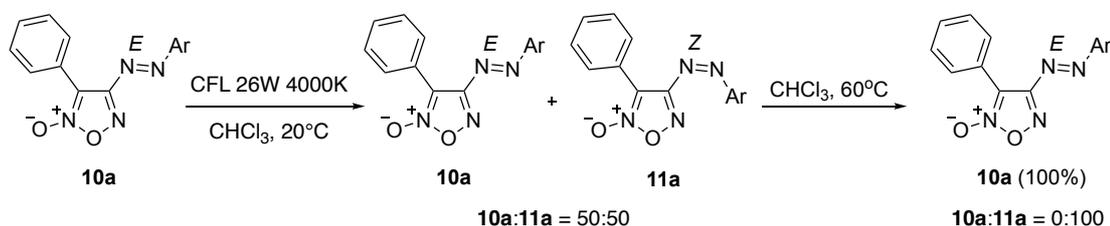
Рисунок 3. Спектры ЯМР ^1H индивидуального соединения **10a** и смеси соединений **10a** и **11a**



Оптимальными условиями «фотопереключения» конфигурации N=N связи в мезитилазофуроксане **10a** стало облучение соединения компактной люминесцентной лампой (CFL) дневного света мощностью 26 Ватт с цветовой температурой 4000К, в качестве растворителя использовался хлороформ (схема 10). В ходе исследования способности арилазо-1,2,5-оксадиазолов претерпевать обратимую термическую изомеризацию нами было

обнаружено, что кипячение реакционной смеси, содержащей смесь *E*- и *Z*-изомеров **10a** и **11a**, приводит к изменению конфигурации N=N связи соединения **11a**, в результате которой образуется исходный азофуросан с количественным выходом. При этом важно отметить, что возможной конкурентной изомеризации *N*-оксидного фрагмента фуросанового цикла не наблюдалось.

Схема 10



В найденных оптимальных условиях фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи были проведены реакции для остальных арилазо-1,2,5-оксадиазолов **10** и **12** (схема 11, таблица 1). Во всех случаях наблюдалось появление фотостационарных состояний, при которых в реакционных смесях продолжительное время (2-3 часа) существует неизменяющаяся стехиометрия изомеров **10-11** и **12-13**. Ход протекания соответствующих реакций также контролировался с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H . Дополнительно для каждого случая была проведена обратная термическая изомеризация N=N связи. Для всех арилазо-1,2,5-оксадиазол-2-оксидов **10** изомеризации *N*-оксидного фрагмента фуросанового цикла не происходило.

Схема 11

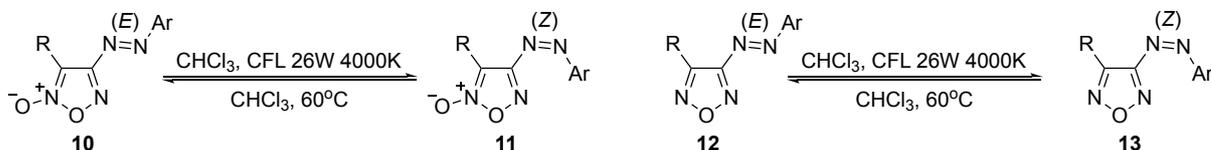


Таблица 1. Фотоизомеризация арилазо-1,2,5-оксадиазолов **10** и **12**.

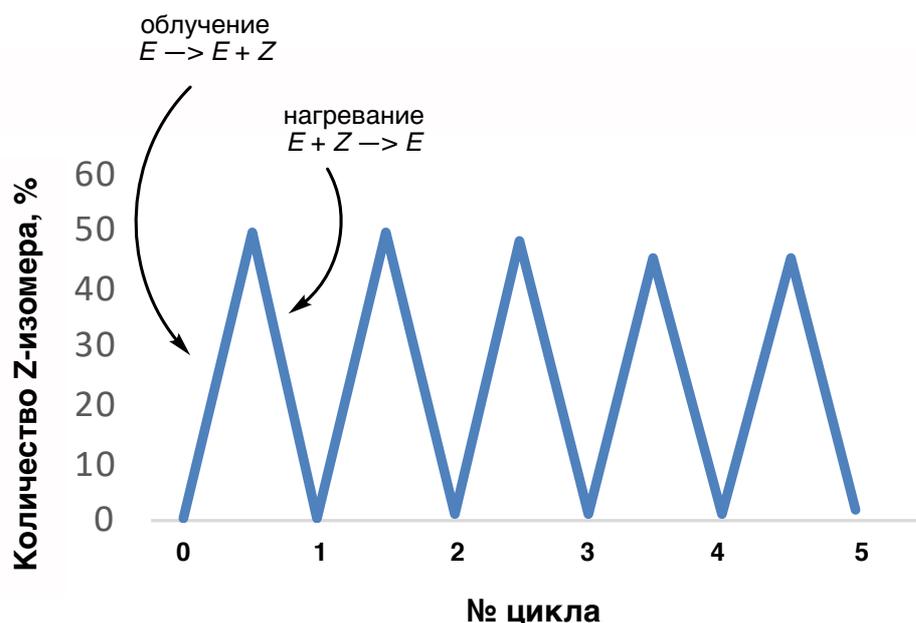
№	Исходный 1,2,5-оксадиазол	Продукт фото-изомеризации	<i>E:Z</i> 10:11 и 12:13	№	Исходный 1,2,5-оксадиазол	Продукт фото-изомеризации	<i>E:Z</i> 10:11 и 12:13
1	10a	11a	50:50	10	10g	11g	67:33
2	10b	11b	88:12	11	10k	11k	50:50
3	10c	11c	98:2	12	10l	11l	67:33
4	10d	11d	71:29	13	12a	13a	50:50
5	10e	11e	-	14	12b	13b	71:29
6	10f	11f	71:29	15	12c	13c	56:44
7	10g	11g	75:25	16	12d	13d	64:36
8	10h	11h	-	17	12e	13e	85:15
9	10i	11i	75:25				

Для арилазофуросанов **10-11** наблюдается строгая зависимость соотношения *E*- и *Z*-изомеров в фотостационарном состоянии от строения азоарильного заместителя. Для всех смесей *E*-/*Z*-изомеров 1,2,5-оксадиазолов, подвергнутых термической обратной изомеризации

азо-мостикового фрагмента наблюдалась полная конверсия *Z*-изомера. В результате во всех случаях были получены в индивидуальном виде *E*-изомеры исходных соединений. Кроме того, после завершения реакции изомеризации N=N связи в арилазофуразах и арилазофуросанах, означающего достижение фотостационарного состояния, и непосредственного выделения в твердом виде продуктов реакции было обнаружено, что смеси изомеров в твердом состоянии не претерпевают обратную изомеризацию N=N связи.

Одним из интересных аспектов фотоиндуцируемой изомеризации арилазо-1,2,5-оксадиазолов стала возможность «переключения» конфигурации N=N связи в ходе нескольких последовательностей облучения-нагревания (рис. 4). Ввиду обнаруженной ранее способности смесей *E/Z*-изомеров арилазо-1,2,5-оксадиазолов претерпевать обратную количественную изомеризацию, нами было проведено определение мольных соотношений смесей изомеров при выполнении нескольких циклов переключения на примере 4-метилазо-3-фенилфуросана **10a**. Было показано, что в одной и той же реакционной смеси при фотоиндуцируемом облучении наблюдается незначительное понижение количества *Z*-изомера **11a** в составе смеси *E/Z*-изомеров в течение реализации 5 циклов облучения-нагревания. Кроме того, после каждого цикла удавалось выделить в количественном виде индивидуальный *E*-изомер без протекания побочных продуктов реакции или деградации фуросанового цикла также в течение выполнения всех изученных 5 циклов.

Рисунок 4. Циклы облучения-нагревания метилазофуросана **10a**



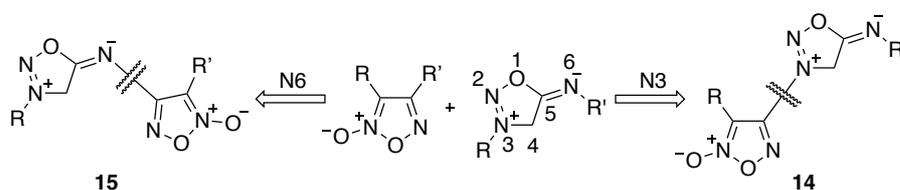
Таким образом, нами были предложены оптимизированные условия получения арилазо-1,2,5-оксадиазолов, в ходе которых с высокими выходами синтезированы различные представители азофуросанов и азофуразов, содержащие в своей структуре алкильные, арильные заместители и некоторые функциональные группы. Спектрофотометрический анализ арилазофуросанов вместе с проведением оптимизации условий фотоиндуцируемой изомеризации азо-фрагмента способствовали разработке условий фотопереключения конфигурации N=N связи в синтезированных арилазо-1,2,5-оксадиазолах. Важным достоинством разработанного подхода является тот факт, что обнаруженные условия

изомеризации азо-фрагмента достоверно являются селективными и не затрагивают *N*-оксидный фрагмент 1,2,5-оксадиазольного цикла. Такой подход может быть использован при получении новых перспективных фотофармакологически активных соединений, в структуре которых содержится фуроксан.

3. Синтез фуроксанилсиднониминов.

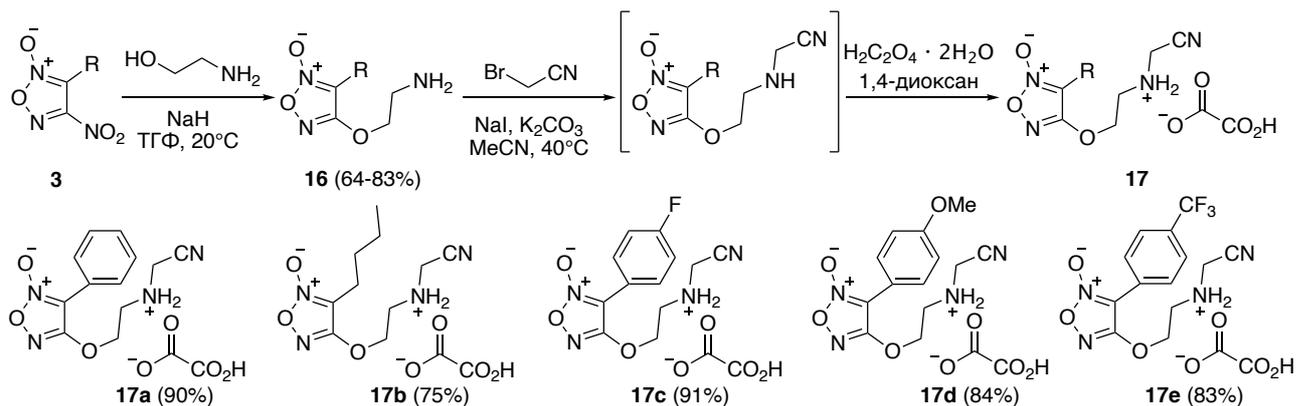
На следующем этапе диссертационного исследования были рассмотрены две наиболее привлекательные стратегии синтеза гибридных гетероциклических систем на основе фуроксанов и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов (сиднониминов), в которых гетероциклические фрагменты связаны между собой через N3- и N6-положения сиднониминового цикла (**14** и **15**, соответственно) (схема 12).

Схема 12



Для синтеза гетероциклических систем **14** было предложено использование линкерного элемента, связывающего два азот-кислородных фрагмента и существенно облегчающего сборку сиднониминового цикла на производном фуроксана. С этой целью было проведено нуклеофильное замещение в 4-нитрофуроксанах **3** под действием 2-аминоэтанола, выполняющего роль мостикового фрагмента через положение N3 (схема 13). Полученные амины **16** далее были введены в реакцию алкилирования и последующей нейтрализации, в ходе которых были получены оксалаты аминокетонитрилов **17** как исходные соединения в синтезе линкер-связанных фуроксанилсиднониминов.

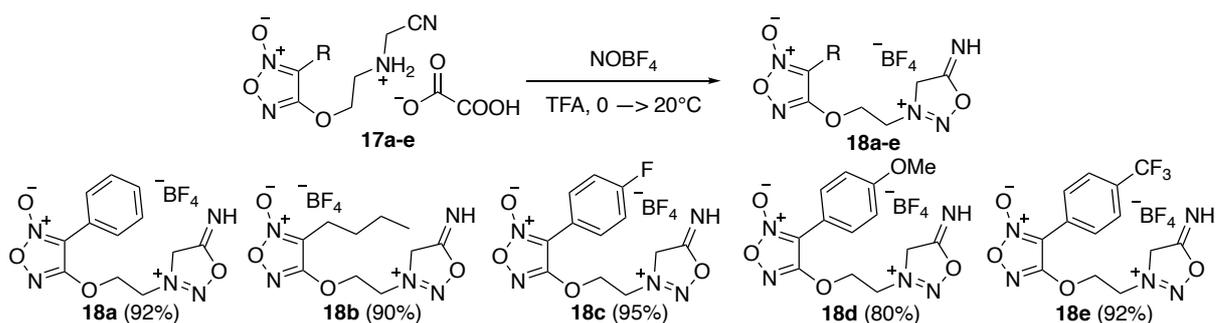
Схема 13



Далее была проведена оптимизация условий реакции нитрозирования-циклизации синтезированных аминокетонитрилов **17**, где варьировались различные нитрозирующие системы, растворители и противоионы в солях, образуемых в ходе циклизации сиднониминового фрагмента. Поскольку использование наиболее распространенных условий формирования сиднониминового цикла, включающих в себя нитрозирование аминокетонитрилов с помощью NaNO_2 или органических нитритов, не привело к

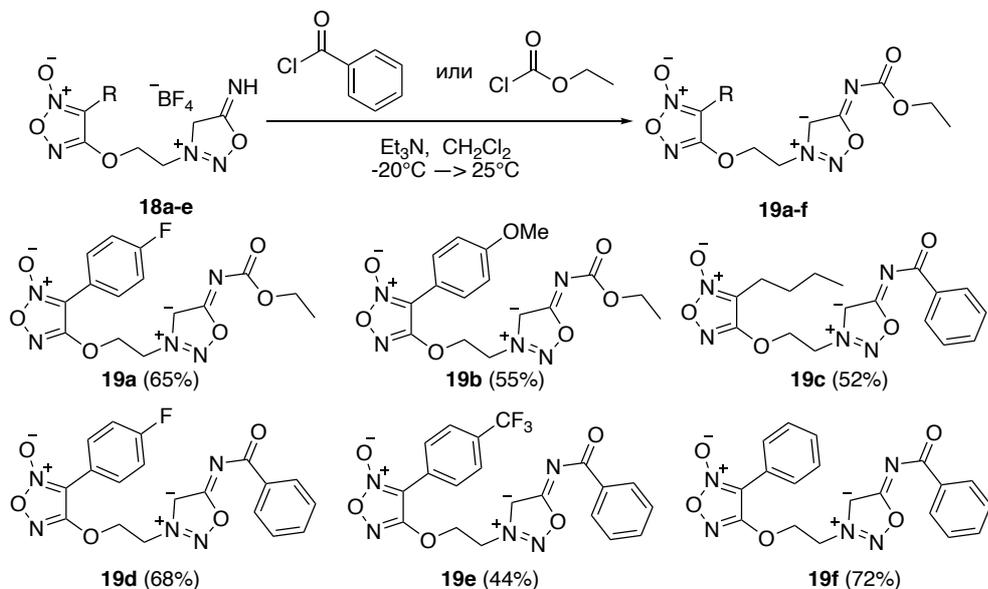
образованию целевых соединений с хорошими выходами, нами были разработаны новые условия двухстадийного конструирования 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов с помощью NOBF_4 в трифторуксусной кислоте. В результате в однореакторном режиме были получены представители тетрафторборатов фуроксанилоксиэтилсиднониминов **18** с высокими выходами вне зависимости от характера заместителя в фуроксановом ядре (схема 14). Наиболее важным обнаруженным в ходе экспериментальной работы аспектом является отсутствие необходимого для всех исследованных соединений выделения промежуточных *N*-нитрозопроизводных, которые являются чрезвычайно токсичными и канцерогенными веществами.

Схема 14



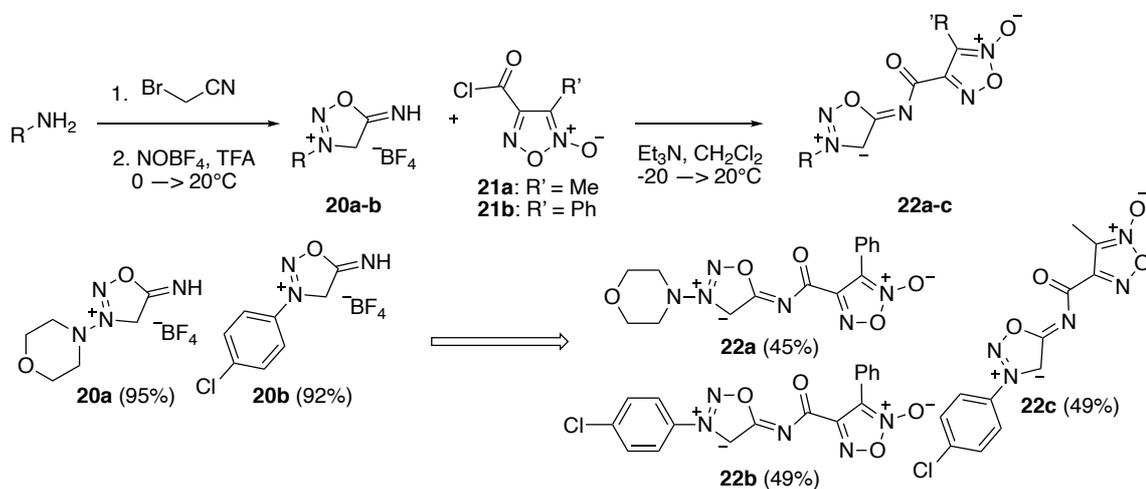
Следующей задачей после получения ряда фуроксанилсодержащих тетрафторборатов сиднониминов **18** стал синтез ковалентных сиднониминовых производных с помощью функционализации 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов (схема 15). Такой подход был реализован по аналогии с существующим известным терапевтическим препаратом Молсидомин, в структуре которого содержится этоксикарбонильный заместитель в положении N6 сиднониминового цикла – это позволяет улучшить стабильность соединений при использовании в живых системах и модифицировать пути метаболизма и высвобождения NO из мезоионного гетероцикла. Таким образом, нам удалось получить C3-фуроксанил- и N6-сиднониминзамещенные гибридные соединения **19** со средними и хорошими выходами (44-72%), которые являются ковалентными структурами с высокой стабильностью при нормальных условиях.

Схема 15



Для реализации стратегии синтеза N6-фуросанилзамещенных сиднониминов **15** была проведена серия экспериментальных работ, в ходе которой были использованы найденные оптимальные условия нитрозирования-циклизации aminoацетонитрилов с помощью NOBF_4 на нескольких примерах алифатических, ароматических и гетероароматических аминов (схема 16). Полученные таким образом тетрафторбораты сиднониминов **20** были введены в реакцию с хлорангидридами фуросанкарбоновых кислот **21**, в результате чего были получены гибридные фуросан- и сиднониминсодержащие соединения **22**.

Схема 16

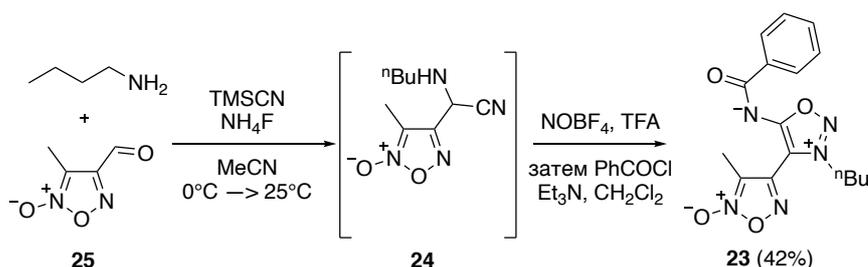


Одним из основных достижений такого пути конструирования фуросаноилсиднониминов с помощью N6-функционализации сиднониминового фрагмента является возможность создания различных N3-замещенных сиднониминов на основе производных различных фуросанкарбоновых кислот. Такой подход позволяет синтезировать целевые тетрафторбораты сиднониминов с заданными характеристиками с дальнейшим одностадийным введением фуросансодержащего фрагмента. На последней – ключевой –

стадии могут быть созданы гибридные молекулы, содержащие в своей структуре два разнородных NO-донорных гетероцикла.

Для того чтобы исследовать возможность синтеза фуроксанилсиднониминов, в которых оба гетероциклических фрагмента связаны по C4 и C4' положениям, были предприняты попытки синтеза фуроксанилсиднонимина **23** (схема 17). После нахождения оптимальных условий получения фуроксаниламиноацетонитрила **24** был осуществлен однореакторный синтез целевого гибридного соединения, при этом выход соединения **23** (42%) соответствует сумме четырех стадий – конденсации Манниха с участием фуроксанкарбальдегида **25**, нитрозирования-циклизации под действием NOBF₄ и ацилирования с помощью бензоилхлорида.

Схема 17



Таким образом, в рамках концепции объединения двух NO-донорных гетероциклических фрагментов разработаны несколько подходов к синтезу различных фуроксансодержащих представителей сиднониминов. С помощью найденных оптимальных условий нитрозирования-циклизации существенно улучшен способ построения сиднониминового цикла, что отражено в отсутствии необходимости выделения токсичного и канцерогенного *N*-нитрозопроизводного, а также в высоких выходах двухстадийного однореакторного процесса конструирования имина сиднона. Вместе с этим, для обеспечения комбинаторного аспекта синтеза двойных NO-доноров на основе фуроксанового и сиднониминового циклов, были получены представители N6-фуроксаноилсиднониминов, а также один представитель C4-фуроксанилсиднонимина.

4. Количественное определение NO-донорной способности синтезированных соединений.

Заключительной задачей диссертационного исследования стало определение NO-донорных свойств синтезированных библиотек гетероциклических NO-доноров в условиях, близким к физиологическим. Основой для определения NO-донорной способности фуроксанов является тиол-зависимое раскрытие гетероцикла, проводимое в фосфатном буфере с pH среды 7.4 в присутствии наиболее часто используемого тиола – L-цистеина. Для сиднониминов необходимо лишь нахождение соединения в среде с pH > 5, при котором 1,2,3-оксадиазольный фрагмент может раскрываться до *N*-нитрозамина, являющимся непосредственным источником NO. В свою очередь, для азасидноновых производных не было проведено исследований, устанавливающих однозначный механизм генерирования NO или протокол количественного измерения оксида азота (II), высвобождаемого из этого

гетероциклического фрагмента. Тем не менее, в качестве предполагаемого пути раскрытия цикла и проявления соединением биологической активности предлагается гидроксид- или амин-зависимое нуклеофильное раскрытие азасиднона, продукты деградации которого могут выступать в качестве источника NO. Для проведения количественного определения NO, который может выделяться в разных количествах в ходе разложения или метаболизма всех классов NO-донорных соединений, использовался удобный и экспрессный метод Грисса, основанный на детектировании активных форм оксида азота (II) посредством спектрофотометрических измерений.

Нами были обнаружены общие условия *in vitro* определения NO-донорной способности фуроксанилазасиднонов **1** (схема 18, рис. 5). Полученные результаты показывают, что гидроксил-зависимое раскрытие гетероциклов в ряде случаев приводит к выделению NO в количестве, превышающем эквивалентное раскрытие только фуроксанового или азасиднонового циклов. В рамках оценки NO-донорной активности фуроксанилазасиднонов целесообразно также исследовать полученные в ходе настоящей работы фуразановые аналоги. Достоверно известно, что фуразаны не являются NO-донорами, несмотря на структурную близость с фуроксанами и наличие двух эндоциклических связей N-O. Одновременно с этим, сравнение NO-донорных свойств фуроксанил- и фуразанилазасиднонов позволит сделать вывод о вкладе фуроксанового цикла в процесс NO-донирования.

Схема 18

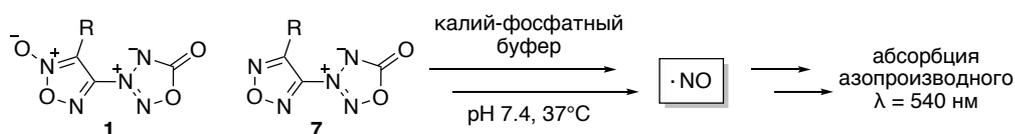
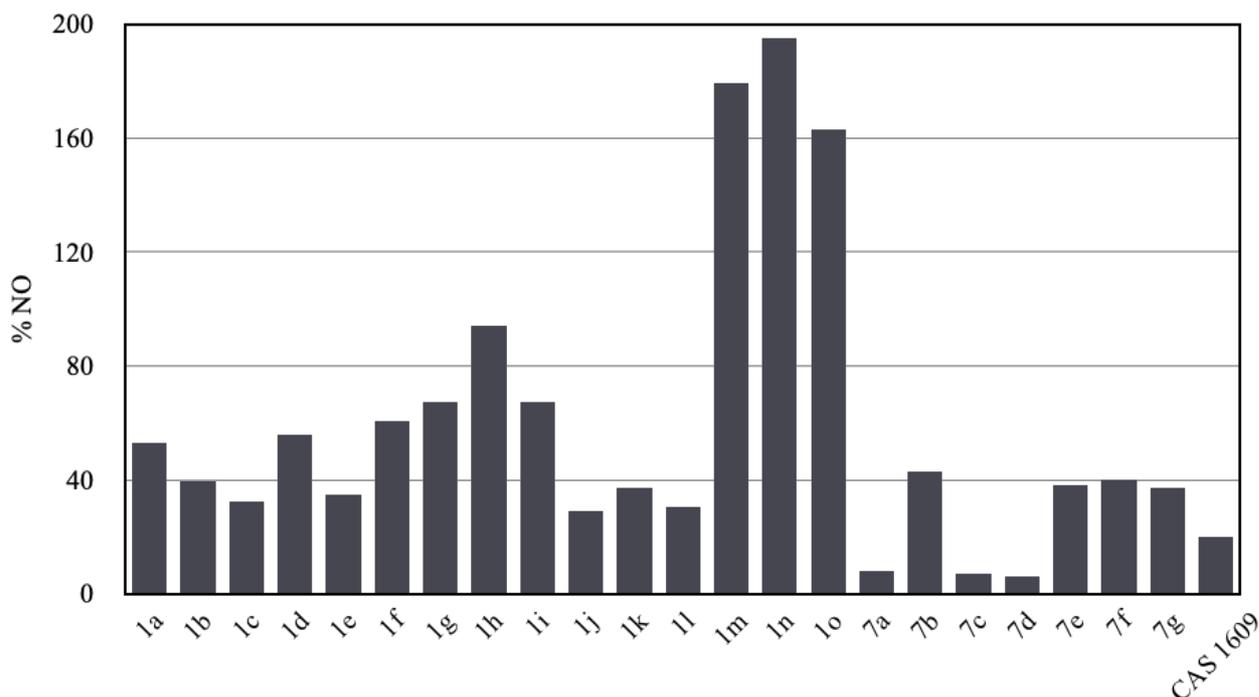


Рисунок 5. NO-донорная способность 3-(1,2,5-оксадиазолил)-азасиднонов

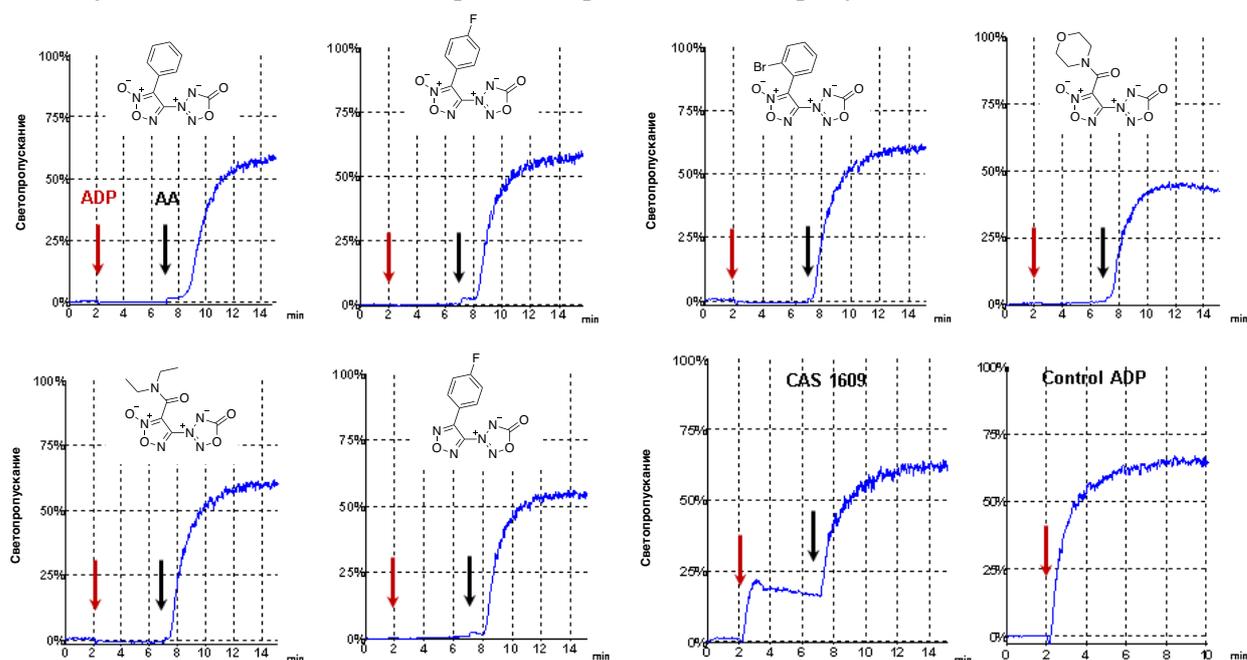


Наибольшие значения концентрации NO были обнаружены у фуроксанилазасиднонов, содержащих у С3 атома фуроксана сложноэфирную или амидную группу, о чем

свидетельствует практически количественное выделение NO при деградации соответствующих соединений. Фуразанилазасидноны, содержащие донорные заместители в ароматическом ядре, показали наименьшие результаты количественной оценки выделяющегося NO, что может свидетельствовать о влиянии характера электронной плотности на ход выделения NO – такой тезис также подтверждается при сопоставлении результатов NO-донирования азасиднонов, содержащих в структуре фуроксановый или фуразановый фрагменты.

На следующем этапе была исследована антиагрегантная активность некоторых синтезированных фуроксанилазасиднонов *in vitro*. Процесс агрегации тромбоцитов, который может происходить в живых системах, рассматривался в зависимости от наличия одного или нескольких индукторов – аденозиндифосфата (ADP), адреналина (ADR) и арахидоновой кислоты (AA). Во всех исследованиях была использована плазма крови, обогащенная тромбоцитами. В эксперименте принимали участие производные фуроксанилазасиднонов **1a**, **1e**, **1h**, **1n** и **1o**, для проведения сравнительного участия только азасиднонового цикла был также использован фуразанилазасиднон **7d**, а в качестве референсного соединения – CAS 1609 (амид 4-гидроксиметилфуроксан-3-карбоновой кислоты) с известным значением антиагрегантной активности.

Рисунок 6. ADP-зависимая агрегация тромбоцитов в присутствии азасиднонов **1** и **7**

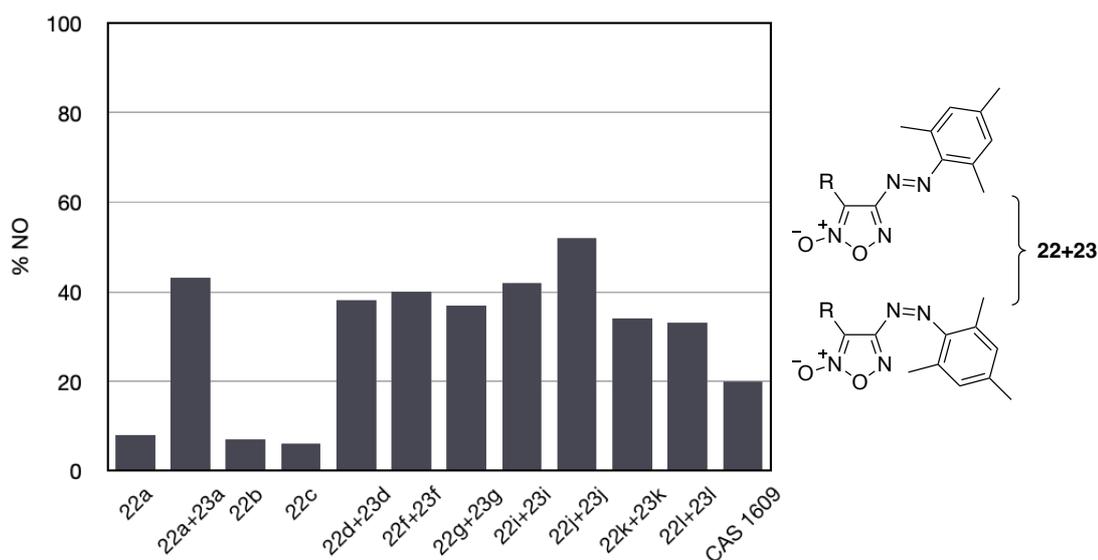


Соответствующие результаты были получены в ходе выполнения аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов для каждого из выбранных соединений (на рис. 6 отображены результаты исследования ADP-зависимой агрегации тромбоцитов). В соответствии с увеличением числа агрегированных клеток после добавления арахидоновой кислоты можно сделать вывод о том, что для всех производных азасиднонов наблюдается отсутствие антиагрегантной активности при использовании AA в качестве индуктора агрегации тромбоцитов. Полное подавление аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов было обнаружено у всех производных фуроксанилазасиднонов, что

является беспрецедентным показателем для всех когда-либо синтезированных и исследованных 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов. Кроме того, незначительные уровни агрегации тромбоцитов были получены при использовании фуразанилазасиднона **7d**, что напрямую указывает на сильнейший антиагрегантный эффект азасиднонового цикла. Помимо исследований антиагрегантной активности, выбранные производные азасиднонов были исследованы на предмет токсичности по отношению к эндотелиальным клеткам гибридной культуры EA.hy926. Было обнаружено, что ни одно из рассматриваемых соединений не привело к некрозу, что может служить существенным преимуществом фуроксанил- и фуразанилазасиднонов в контексте их использования в живых системах.

Следующим этапом исследования стал анализ NO-донорной способности синтезированных арилазофуроксанов. При этом отдельно была проанализирована NO-донорная способность исходного *E*-изомера арилазофуроксана **10a**, вместе со смесью его *E/Z*-изомеров **10a** и **11a**, что в результатах позволило корректно оценить вклад конфигурационного расположения заместителей при азогруппе и количество выделяемого оксида азота (II). Для сравнения также был использован CAS 1609, а количество выделяемого NO измерялось в соответствии с методом Грисса (рис. 7). Полученные результаты свидетельствуют об успешном повышении уровней NO-донорной способности арилазофуроксанов в ходе их тиол-зависимого раскрытия после фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи. В общем случае, для *транс*-изомеров производных фуроксанов **11a-c** был обнаружен достаточно низкий уровень NO-донорной способности (<10%). Для всех анализированных смесей изомеров арилазофуроксанов получен диапазон 34-53% выходов генерируемого NO. Таким образом, было показано, что *цис*-конфигурация вносит ощутимый прирост к высвобождаемому NO из фуроксанового цикла, в то время как индивидуальные *транс*-арилазофуроксаны обладают достаточно низкими уровнями NO-донорной способности.

Рисунок 7. NO-донорная способность арилазофуроксанов **10-11**



Заключительной частью настоящего диссертационного исследования стала оценка NO-донорной способности синтезированных фуроксаносодержащих сиднониминов. Для фуроксанов и сиднониминов существует общий индуктор раскрытия гетероцикла для

высвобождения NO в физиологических условиях, которым является цистеин. Поэтому для проведения количественного измерения уровней высвобождения оксида азота (II) из соответствующих гибридных соединений использовались полностью аналогичные условия спектрофотометрического определения NO по методу Грисса, рассмотренные ранее. Следуя этому, фуросанилсиднонимины **19a-f**, **22a-c** и **23** были введены в фосфатно-щелочной буфер pH 7.4 в присутствии цистеина для проведения тиол-зависимого раскрытия обоих гетероциклов (схема 19). Оказалось, что в таких условиях удается получить широкий диапазон высвобождаемых количеств NO (рис. 8).

Схема 19

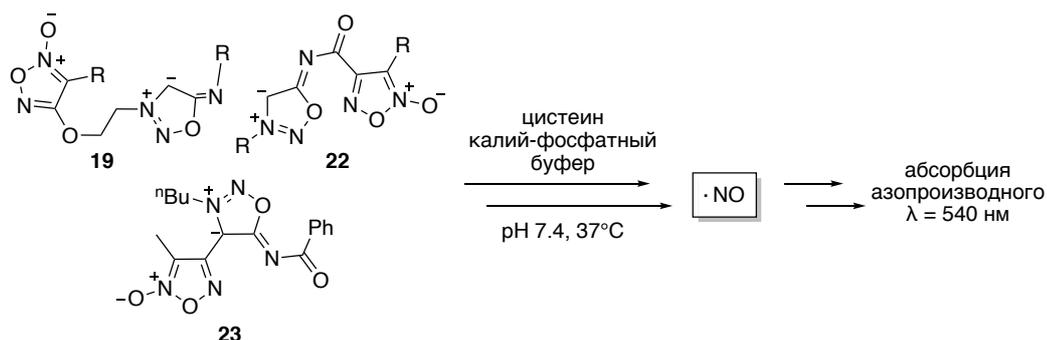
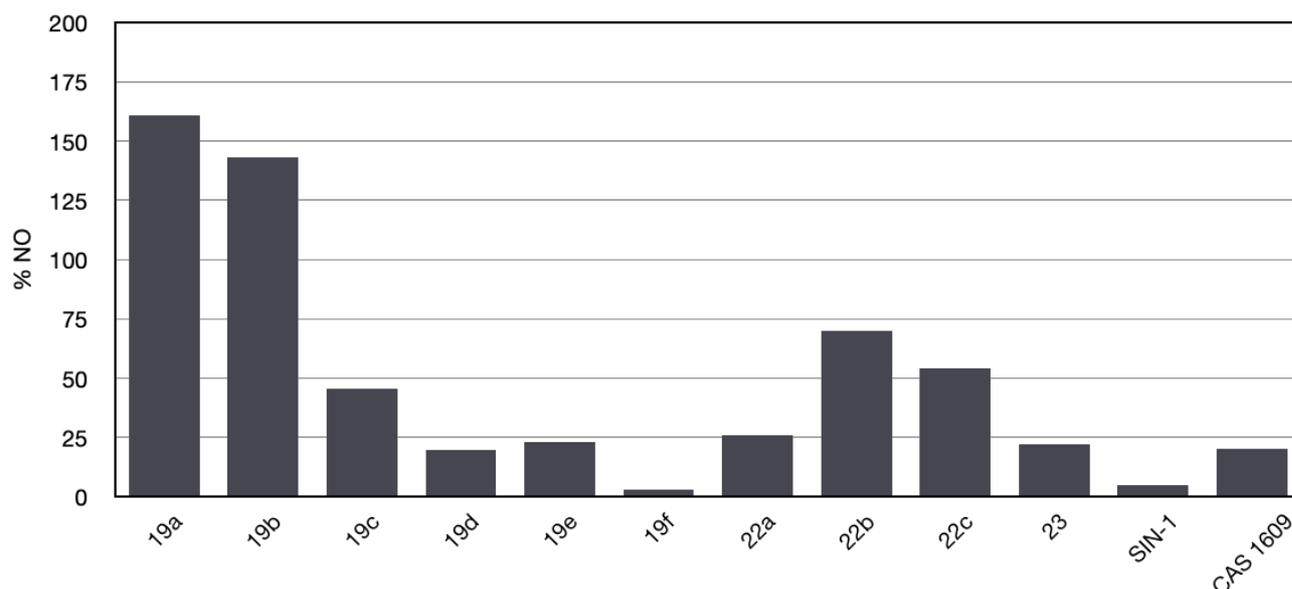


Рисунок 8. NO-донорная способность фуросанилсиднониминов



В качестве референсных значений были также получены характеристики NO-донорной способности Молсидомина (SIN-1) и фуросана CAS 1609, которые показали сравнительно низкие уровни количеств высвобождения NO. Среди всех исследованных фуросанилсиднониминов соединениями-лидерами в рамках NO-донорной способности оказались линкер-содержащие фуросанилсиднонимины **19a** и **19b**, в структуре которых содержится этоксикарбонильная функция в N6 положении сиднонимина; полученные значения подкрепляют тезис о реализации NO-донорных свойств обоих гетероциклов в одной гибридной молекуле. Относительно всего полученного диапазона уровней NO-донорной способности средние результаты были получены для фуросаноилсиднониминов **22a-c** и **23**. Таким образом, в ходе проведенной комплексной оценки NO-донорной способности всех

синтезированных фуросанилсиднониминов нами были обнаружены зависимости уровней количественного высвобождения NO из гибридных молекул от структурного расположения циклов друг относительно друга и определены соединения-лидеры, для которых в дальнейшем могут быть проведены биологические испытания. Комбинаторный подход, заключающийся в анализе структурно разнородных комбинаций фуросанового и сиднониминового циклов, позволяет напрямую выявлять корреляции NO-донорных характеристик и выбирать наиболее перспективные гибридные соединения.

ВЫВОДЫ

1. Предложены и успешно реализованы эффективные одnoreакторные синтетические стратегии конструирования и функционализации серии гетероциклических NO-доноров, включающих фрагменты фуросана, азасиднона и сиднонимина.
2. Разработан одnoreакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически активных (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов на основе каскадных трансформаций легкодоступных аминофуросанов и аминофуразанов.
3. Впервые исследована фотоиндуцируемая изомеризация N=N связи в арилazo-1,2,5-оксадиазолах, протекающая при облучении видимым светом. Показана высокая устойчивость полученных фотопереключателeй в ходе проведения циклов облучения-нагревания.
4. Разработан оптимизированный метод сборки сиднониминового цикла, с помощью которого синтезированы серии гибридных гетероциклических структур, содержащих фрагменты фуросана и сиднонимина, связанных напрямую или посредством различных линкеров.
5. Систематически исследована NO-донорная способность по методу Грисса библиотеки полученных соединений, содержащих фрагменты фуросана, азасиднона или сиднонимина. Для каждого из рассмотренных подклассов гетероциклических NO-доноров выявлены основные структурные зависимости и факторы среды, влияющие на количество высвобождаемого NO.
6. Выявлены новые ингибиторы аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов в ряду (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов, которые отличаются низкой токсичностью и селективным механизмом действия.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Zhilin, E. S., Bystrov, D. M., Ananyev, I. V., Fershtat, L. L., Makhova, N. N. Straightforward Access to the Nitric Oxide Donor Azasydnone Scaffold by Cascade Reactions of Amines // Chem. Eur. J. – **2019**. – Т. 25. – С. 14284.
2. Zhilin, E. S., Polkovnichenko, M. S., Ananyev, I. V., Fershtat, L. L., Makhova, N. N. Novel Arylazo-1,2,5-oxadiazole Photoswitches: Synthesis, Photoisomerization and Nitric Oxide Releasing Properties // ChemPhotoChem – **2020**. – Т. 4. – С. 5346.

- Fershtat, L. L.; Zhilin, E. S. Recent Advances in the Synthesis and Biomedical Applications of Heterocyclic NO-Donors // *Molecules* – **2021**. – Т. 26. – С. 5705.
- Zhilin, E. S., Ustyuzhanina, N. E., Fershtat, L. L., Nifantiev, N. E., Makhova, N. N. Antiaggregant effects of (1,2,5-oxadiazolyl)azasydnone ring assemblies as novel antiplatelet agents // *Chem. Biol. Drug Des.* – **2022**. doi: 10.1111/cbdd.13918

Тезисы докладов на конференциях:

- Zhilin, E. S., Bystrov, D. M., Fershtat, L. L., Makhova, N. N. Synthesis of double NO-donors incorporating furoxan and azasydnone rings // 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2019) – Vienna, Austria, July 14-18, **2019**. – С. 554.
- Zhilin, E. S., Bystrov, D. M., Fershtat, L. L., Makhova, N. N. Amino-1,2,5-oxadiazoles as versatile precursors in the synthesis of NO-donors // International Conference «Catalysis and Organic Synthesis» (ICCOS-2019) – Moscow, Russia, September 15-20, **2019**. – С. 258.
- Жилин, Е. С., Ферштат, Л. Л., Махова, Н. Н. Диазониевые соли 1,2,5-оксадиазолов: синтез и реакционная способность // Всероссийская конференция «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» (ChemSci-2019) – Москва, Россия, 13-17 мая, **2019**. – С. 49.
- Полковниченко, М. С., Жилин, Е. С., Ферштат, Л. Л., Махова, Н. Н. Новый тип NO-донорных фотопереключателй на основе азофуроксанов // VIII Молодежная конференция ИОХ РАН – Москва, Россия, 22-23 мая, **2019**. – С. 150.
- Полковниченко М. С., Жилин Е. С., Ферштат Л. Л. Синтез новых NO-донорных фотопереключателй на основе арилазофуроксанов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «Kost-2021» – Сочи, Россия, 12–16 октября, **2021**. – С. 266.
- Шуваев А. Д., Жилин Е. С., Ферштат Л. Л. Синтез двойных NO-донорных систем на основе 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов и 5-имино-1,2,3-оксадиазолов // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «Kost-2021» – Сочи, Россия, 12–16 октября **2021**. – С. 322.