

Быстров Дмитрий Михайлович

«Новые методы функционализации аминокетарен-*N*-оксидов»

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

<http://zioc.ru/>

08 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 г.

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

На правах рукописи



БЫСТРОВ

Дмитрий Михайлович

**НОВЫЕ МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ
АМИНОГЕТАРЕН-N-ОКСИДОВ**

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: **Белоглазкина Елена Кимовна**

Доктор химических наук, профессор кафедры
органической химии, заведующая лабораторией
биологически активных органических соединений
(БАОС) Химического факультета ФГБОУ ВО
Московский государственный университет им.
М. В. Ломоносова

Кузнецов Николай Юрьевич

Доктор химических наук, старший научный
сотрудник лаборатории стереохимии
металлоорганических соединений Института
элементоорганических соединений им.
А. Н. Несмеянова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки «Федеральный исследовательский
центр «Казанский научный центр Российской
академии наук»»

Защита состоится «22» июня 2022 г. в 11:00 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 «___» апреля 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

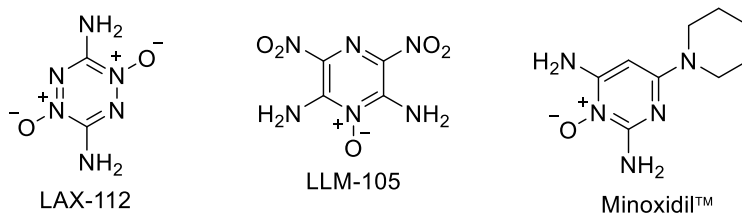
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений современной органической и медицинской химии. В ряду гетероциклов особое место занимают полиазоткислородные системы, поскольку такие соединения обладают ценным набором свойств, определяющих их применение в различных наукоемких областях, включая медицину, материаловедение и т.д.

Для дальнейшего улучшения функциональных свойств материалов, полученных на основе полиазоткислородных гетероциклов, часто требуется тонкая подстройка их молекулярной структуры. Зачастую введение *N*-оксидного фрагмента положительно сказывается на свойствах целевых гетероциклических систем, что делает данную стратегию крайне привлекательной. В случае аминогетарен-*N*-оксидов, введение *N*-оксидного фрагмента дополнительно открывает возможность образования внутри- и межмолекулярных водородных связей, поскольку аминогруппа служит эффективным донором, а *N*-оксидный фрагмент – акцептором водородной связи. Такие структурные особенности крайне востребованы в медицинской химии, поскольку дополнительные водородные связи позволяют лекарственному препарату более эффективно взаимодействовать с рецептором-мишенью, что улучшает фармакологический профиль препарата. Кроме того, известно, что энергоемкие материалы, способные к образованию водородных связей, зачастую имеют повышенную термическую стабильность и плотность, что определяет их более высокие детонационные параметры.

Примерами функциональных *N*-оксидных производных аминогетаренов являются перспективные термостабильные энергоемкие соединения LAX-112 и LLM-105, а также препарат Миноксидил™, который применяется в лечении алопеции (рисунок 1). Тем не менее, к настоящему моменту свойства и реакционная способность различных аминогетарен-*N*-оксидов мало изучены. Таким образом, разработка методов направленной функционализации данных соединений является **актуальной**.

Рисунок 1. Представители аминогетарен-*N*-оксидов.



Цель работы. Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых, простых, удобных и эффективных методов направленной функционализации аминогетарен-*N*-оксидов для синтеза новых фармакологически ориентированных и энергоемких структур.

Для выполнения поставленной в работе цели необходимо было решить следующие основные задачи:

1. Исследовать взаимодействие структурно разнородных пяти- и шестичленных аминогетарен-*N*-оксидов с различными C1-электрофильными реагентами.

2. Разработать метод синтеза фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов на основе трансформаций (1,2,5-оксадиазолил)дiazониевых солей.
3. Разработать метод конструирования новых гибридных энергоемких структур, объединяющих в своем составе 3-аминотетразинди-*N*-оксидный и гидрокситетразольный фрагменты.
4. Исследовать границы применимости разрабатываемых синтетических методологий и оценить практически значимые физико-химические свойства некоторых синтезированных соединений.

Научная новизна

Разработаны новые подходы к селективным трансформациям пяти- и шестичленных аминотетразен-*N*-оксидов различных классов. В частности, осуществлена новая внутримолекулярная перегруппировка фуроксанилиминоэфиров в фуразанилкарбаматы, катализируемая цианид-анионом и проходящая с переносом атома кислорода. Аналогичная трансформация аминоазин-*N*-оксидов протекает при их взаимодействии с триметилортоформиатом в одnoreакторном режиме при катализе кислотами Льюиса.

Реализован одnoreакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов, представляющий собой каскад реакций диазотирования исходных amino-1,2,5-оксадиазолов, восстановления сгенерированных diazonиевых солей и конденсации образующихся гидразинов с карбонильными соединениями.

Разработан метод конструирования высокоазотных солей диоксида 5-(6-аминотетразин-3-ил)-1-гидрокситетразола на основе последовательных трансформаций 3-amino-6-цианотетразина, для которого также был успешно реализован новый малостадийный метод синтеза из доступного 3,6-бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина.

Практическая значимость

Осуществлен новый, более простой метод синтеза ингибитора сигнального белка STAT3 из класса уреидофуразанов с использованием в качестве ключевой стадии внутримолекулярной перегруппировки фуроксанилиминоэфиров в фуразанилкарбаматы.

Предложено использование диметилформамидиновой группы в качестве защитной в щелочных и слабокислых условиях для аминной компоненты в случае обширного ряда α -аминоазин-*N*-оксидов.

Определены ключевые физико-химические и специальные свойства впервые синтезированных в работе высокоазотных солей диоксида 5-(6-аминотетразин-3-ил)-1-гидрокситетразола, что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования в качестве возможных компонентов энергоемких составов.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработка методов функционализации α -аминотетразен-*N*-оксидов на основе их взаимодействия с C1-электрофилами.

2. Разработка метода синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонами.
3. Синтез энергоемких солей 6-амино-3-(1-гидрокси-1*H*-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида, определение их ключевых физико-химических и специальных свойств.

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 , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» АПОХ-2018 (Москва, 2018), The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Moscow, 2019), Всероссийской конференции «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» CHEMSCI-2019 (Москва, 2019), 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2019) (Vienna, Austria, 2019), XII International Conference on Chemistry for Young Scientists “MENDELEEV 2021” (Saint-Petersburg, Russia, 2021), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «Kost-2021» (Сочи, 2021).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в ведущих зарубежных журналах и 6 тезисов докладов на российских и международных научных конференциях.

Диссертационное исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 19-03-00069), а также в рамках совместных проектов Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Москвы (гранты 19-33-70001, 21-33-70056).

Структура и объем работы. Представленная работа состоит из списка сокращений, введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей, списка литературы и приложения. Материал диссертации изложен на 149 страницах машинописного текста, включает в себя 21 рисунок, 135 схем, 9 таблиц и 2 страницы приложения. Библиографический список включает в себя 156 наименований.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза аминокетарен-*N*-оксидов и их реакциям с привлечением современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Clarivate Analytics), 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 лично соискателем, а также

сотрудниками Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30 ФГБУН ИОХ РАН Е. Д. Даевой и А. Н. Фахрутдиновым. Рентгеноструктурный анализ некоторых синтезированных соединений проводился в ФГБУН ИНЭОС РАН (к.х.н. И. В. Ананьев, к.х.н. А. О. Дмитриенко), а также в Отделе структурных исследований ФГБУН ИОХ РАН. Определение термической стабильности ряда синтезированных соединений методом дифференциально-сканирующей калориметрии и их чувствительности к механическим воздействиям проводилось коллективом лаборатории энергетических материалов Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова РАН. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

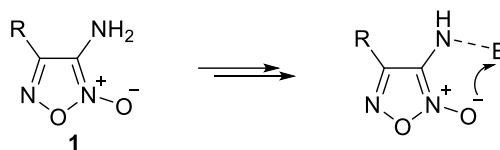
К настоящему моменту известен достаточно широкий ряд превращений аминотарен-*N*-оксидов. К сожалению, многие из них требуют применения крайне реакционноспособных реагентов или жестких условий. Это, в свою очередь, приводит к низким выходам, невысокой селективности процессов и ограниченному кругу вовлекаемых субстратов. В случае аминотаренов данные трудности связаны с низкими основностью и нуклеофильностью аминогруппы из-за электроноакцепторного эффекта таренового цикла. Для 2-аминотарен-*N*-оксидов известна двойственная реакционная способность, заключающаяся в их способности реагировать как по атому кислорода *N*-оксидного фрагмента, так и по аминогруппе. Поэтому в настоящей диссертационной работе предложены и разработаны новые селективные подходы к функционализации широкого круга аминотарен-*N*-оксидов под действием электрофилов, включая производные 5- и 6-членных азотсодержащих гетероциклов.

1. Перегруппировка аминотарен-*N*-оксидов

Интересы нашей научной группы направлены на развитие методов функционализации таренового цикла. Крайне интересной и нетривиальной задачей стал поиск трансформаций с участием *N*-оксидного фрагмента таренов, поскольку до сих пор реакции подобного типа, за исключением реакции восстановления, не были описаны. В то же время, в химии азидов активно используются синтетические подходы, основанные на образовании *N*-оксида соответствующего гетероцикла с дальнейшей его трансформацией. Однако нуклеофильность *N*-оксидного атома кислорода в 5-членных гетероциклических соединениях значительно ниже, чем в случае 6-членных аналогов. В связи с этим методы, разработанные для трансформации азид-*N*-оксидов не всегда удается адаптировать для проведения подобных реакций с участием азол-*N*-оксидов. Известно, что некоторые продукты реакций аминотаренов с электрофильными реагентами склонны вступать в различные перегруппировки, затрагивающие тареновый цикл. Таким образом, для разработки метода переноса *N*-оксидного атома кислорода таренового цикла была предложена стратегия, учитывающая его крайне низкую нуклеофильность. Для этого требовалось модифицировать исходные 3-аминотарены **1** с получением продукта, в

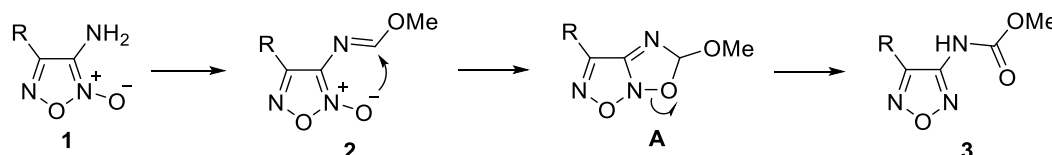
котором высокоэлектрофильный фрагмент связан с аминогруппой, что должно облегчить внутримолекулярную атаку атома кислорода (схема 1). Кроме того, сама функционализация должна протекать с высокими выходами и при низких температурах, чтобы исключить изомеризацию 3-аминофуроксанов **1** в 4-амино изомеры, что наблюдается уже при 80 °С.

Схема 1



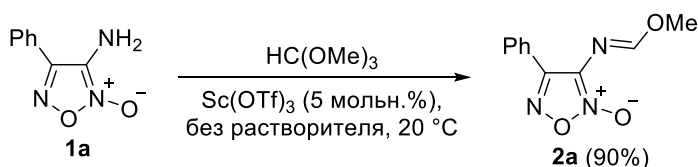
В качестве такой модификации была выбрана конденсация соединений **1** с триметилортоформиатом, поскольку такая структурная модификация обладает рядом преимуществ. Во-первых, аналогичная реакция для 4-аминофуроксанов протекает с высокими выходами. Предполагалось, что использование каталитических добавок активной кислоты Льюиса позволит перенести данный процесс на более лабильные 3-аминофуроксаны и осуществить его в мягких условиях. Во-вторых, атом углерода C=N связи формирующегося иминоэфирного фрагмента должен выступать достаточно активным электрофильным центром из-за акцепторного влияния фуроксанового цикла. Кроме того, электрофильностью соединений такого рода можно управлять с применением кислот Брэнстеда или Льюиса. И, наконец, в результате атаки N-оксидного атома кислорода по иминоэфирному фрагменту должна образовываться неустойчивая бициклическая система 5*H*-1,2,5-оксадиазоло[2,3-*b*][1,2,4]оксадиазола **A**. Дальнейший разрыв слабой N-O связи в 1,2,4-оксадиазолиновом цикле энергетически выгоден, поскольку образующийся фуразан **3** более ароматичен, чем исходный фуроксан (схема 2). Поэтому, на наш взгляд, совокупность всех вышеперечисленных факторов должна способствовать протеканию внутримолекулярного переноса атома кислорода.

Схема 2



Для изучения возможности осуществления данного процесса в фуроксановых системах 3-амино-4-фенилфуроксан **1a** был трансформирован в соответствующий иминоэфир **2a** посредством катализируемой трифлатом скандия конденсации с триметилортоформиатом. Реакция протекает с высоким выходом при комнатной температуре в течение 12 часов (схема 3).

Схема 3



Соединение **2a** было использовано для поиска оптимальных условий внутримолекулярного переноса N-оксидного атома кислорода (схема 4). Однако в результате обширного скрининга как растворителей (CHCl₃, MeCN), так и кислот Льюиса (BF₃·Et₂O, Sc(OTf)₃, Y(OTf)₃, Yb(OTf)₃, NH₄Cl), в каталитических или в стехиометрических

количествах, требуемое превращение осуществить не удалось. Этот факт, по-видимому, объясняется низкой нуклеофильностью *N*-оксидного атома кислорода, связанной с сильным электроноакцепторным влиянием фуросанового цикла.

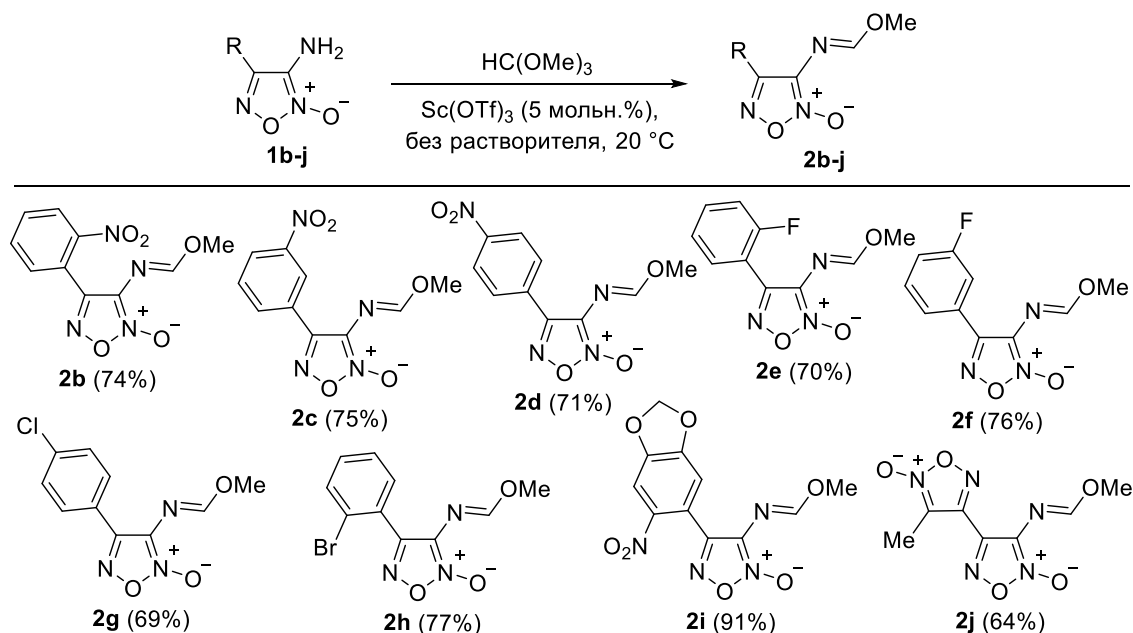
Схема 4



Мы предположили, что внутримолекулярный перенос *N*-оксидного атома кислорода можно ускорить за счет добавления внешнего нуклеофила, способного присоединяться по C=N связи иминоэфирного фрагмента и обладающего электроноакцепторным влиянием для дополнительного увеличения электрофильности данного атома углерода. Известно, что цианид-анион является реакционноспособным нуклеофилом, который, присоединяясь к иминному фрагменту в *o*-аминофенольных основаниях Шиффа, ускоряет внутримолекулярную циклизацию [Adv. Synth. Catal. **2012**, 354, 2992]; поэтому мы остановили свой выбор на данном нуклеофиле. В качестве источника цианид-аниона были использованы TMSCN и KCN, в некоторых случаях применялась добавка катализаторов фазового переноса (18-краун-6, ТЭБАХ, ТВАФ), также варьировались растворители (MeCN, ДМФА, ДМСО, EtOAc, [bmim]BF₄). Действительно, добавка цианид-аниона способствовала успешному протеканию процесса, а лучший выход целевого уретана **3a** (70%) был получен с применением 0.5 экв. KCN в ацетонитриле при комнатной температуре.

Для исследования влияния заместителей на образование фуразанилкарбаматов **3** и изучения общности обнаруженной трансформации была синтезирована серия исходных 3-аминофуросанов **1b-j**. Полученные соединения были трансформированы в соответствующие иминоэфиры **2b-j** с высокими выходами в условиях, использованных для синтеза иминоэфира **2a** (схема 5).

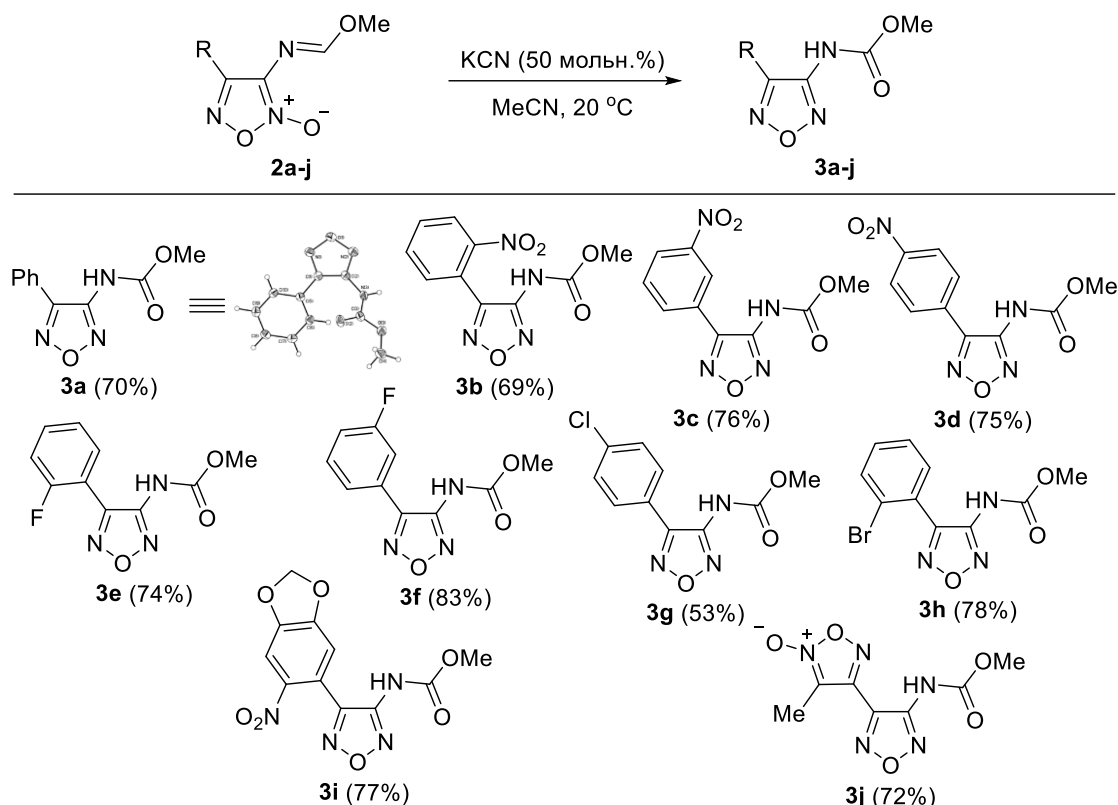
Схема 5



После проведения оптимизации условий перегруппировки и синтеза серии исходных иминоэфиров, мы исследовали возможность получения серии фуразанилкарбаматов **3** с

различными заместителями при 1,2,5-оксадиазольном цикле. Оказалось, что все целевые фуразаны **3a-j** образуются с высокими выходами в мягких условиях (20 °C) с использованием 50 мольных процентов цианида калия в качестве добавки (схема 6).

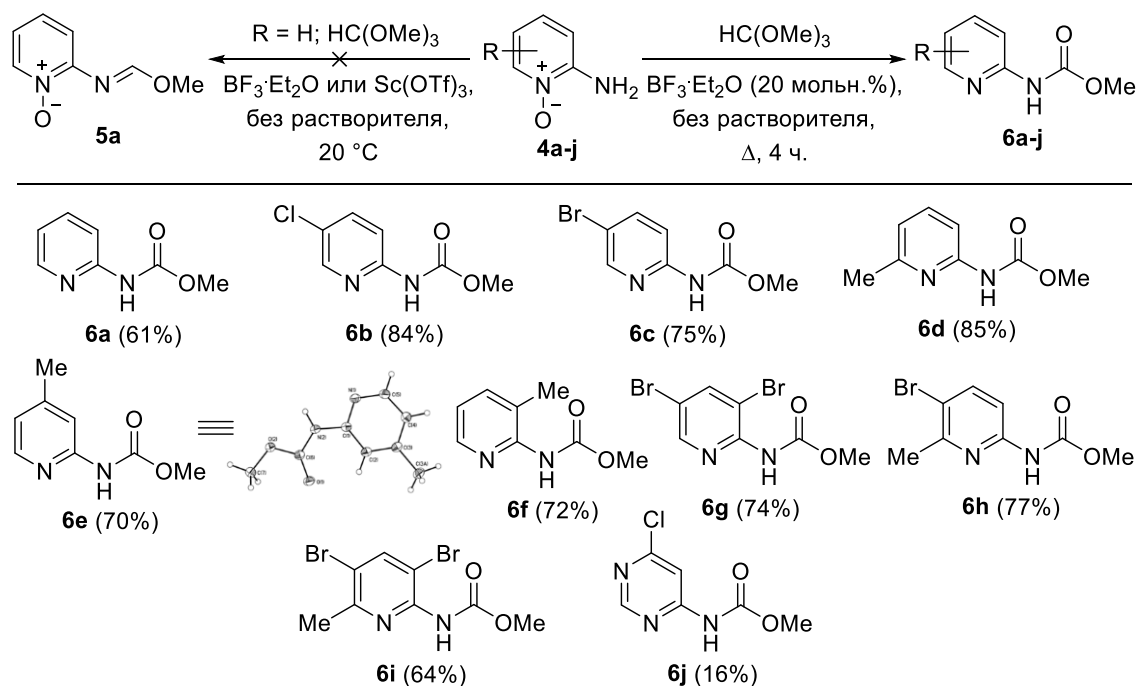
Схема 6



Проведя перегруппировку на ряде замещенных фуроксанов, мы предположили, что азин-*N*-оксиды также могут вступать в данное превращение. Для изучения возможности расширения перегруппировки на 6-членные гетероциклические *N*-оксиды, окислением коммерчески доступных 2-аминопиридинов с помощью *m*CPBA была синтезирована серия 2-аминопиридин-*N*-оксидов **4**.

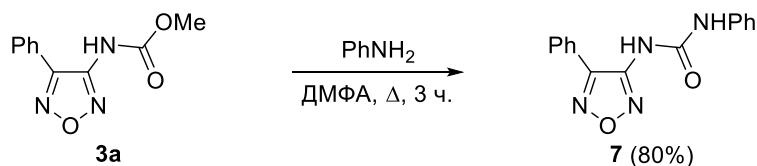
Попытки получения соответствующего иминоэфира **5a** конденсацией *N*-оксида **4a** с триметилортоформиатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ или $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ при 20 °C не увенчались успехом. Однако кипячение *N*-оксида **4a** с триметилортоформиатом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ привело к *one-pot* образованию пиридилкарбамата **6a** с хорошим выходом. С применением оптимизированной методики была получена серия азинилкарбаматов **6a-j**. Все исходные 2-аминопиридин-*N*-оксиды, включая галогензамещенные пиридины **4b** и **4c**, изомерные пиколины **4d-f**, а также полизамещенные 2-аминопиридин-*N*-оксиды **4g-i** успешно вступают в tandem реакций конденсации/перегруппировки. Кроме того, в последовательность реакций конденсации/перегруппировки был введен 2-аминопиримидин-*N*-оксид **4j**, однако выход продукта **6j** оказался низким (схема 7).

Схема 7



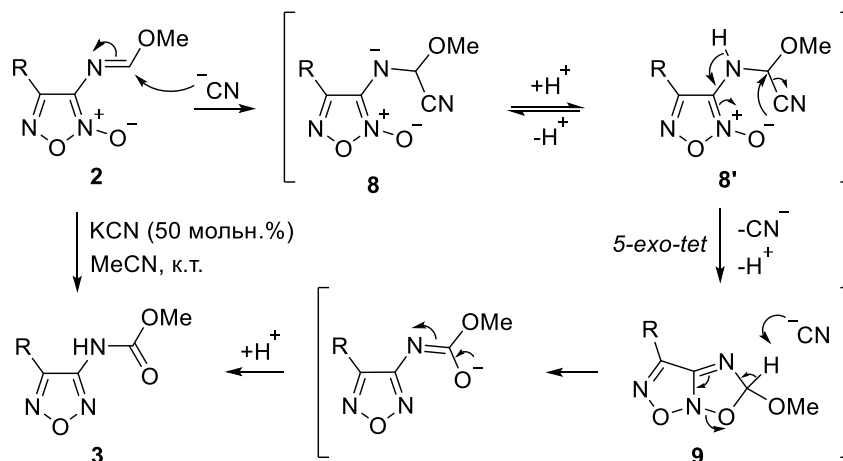
Разработанный подход был успешно использован для синтеза ингибитора сигнального белка STAT3 (signal transducer and activator of transcription) **7**. Нам удалось провести реакцию фуразанилкарбамата **3a** с анилином с образованием соединения **7** с высоким выходом (схема 8).

Схема 8



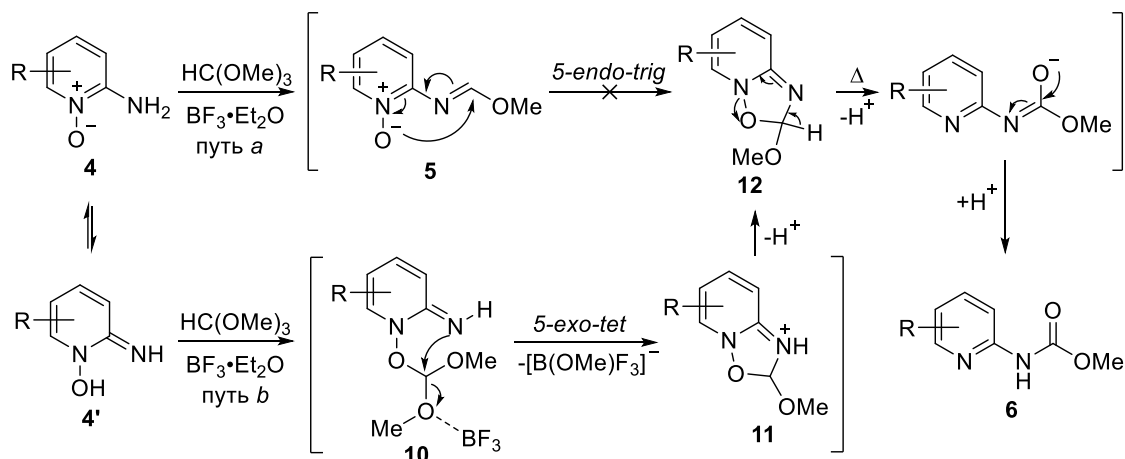
Для установления механизма перегруппировки нами был проведен ряд контрольных экспериментов. В частности, с использованием изомерных иминоэфиров, содержащих *N*-оксидный фрагмент в β -положении цикла относительно аминогруппы, было установлено, что реакция является внутримолекулярной, поскольку для данных субстратов не наблюдалось переноса *N*-оксидного атома кислорода. На основании литературных данных, а также опираясь на контрольные эксперименты и специфику протекания реакции с разными субстратами, мы предложили возможный механизм данной перегруппировки гетарен-*N*-оксидов. Так, в случае фуроксанов, на первой стадии происходит нуклеофильное присоединение цианид-аниона к sp^2 -атому углерода иминоэфирного фрагмента. После протонирования интермедиат **8'** претерпевает внутримолекулярную циклизацию с отщеплением цианид-аниона и образованием бициклической структуры **9**. Данная циклизация согласуется с правилами Болдуина (5-экзо-тет) для данного типа реакции. Последующее основно-протонированное раскрытие 1,2,4-оксадиазолинового цикла приводит к образованию целевого фуразанилкарбамата **3** (схема 9).

Схема 9



В случае 2-аминоазинов механизм данной реакции, вероятно, несколько отличается. 2-Аминоазин-*N*-оксиды являются амбидентными нуклеофилами, склонными к прототропной таутомерии между аминогруппой и *N*-оксидным фрагментом, причем таутомер **4'** преобладает. В общем случае конденсация субстрата с триметилортоформиатом может протекать как по аминогруппе (путь *a*), так и по таутомерному *N*-гидрокси-фрагменту (путь *b*). Однако путь *a* кажется менее правдоподобным, поскольку он включает образование нестабильного иминоэфира **5** с последующей 5-эндо-триг циклизацией, которая является невыгодной по правилам Болдуина. В то же время, путь *b* включает конденсацию *N*-гидрокси-таутомера **4'** с триметилортоформиатом и дальнейшую катализируемую кислотой Льюиса 5-экзо-тет циклизацию интермедиата **10**, приводящую к образованию бициклической структуры **11**. В литературе известны примеры подобной реакционной способности, когда сначала протекает взаимодействие с *N*-оксидным атомом кислорода, после чего происходит атака иминиевого атома азота. Целевой пиридилкарбамат **6** образуется в результате термического раскрытия 1,2,4-оксадиазолинового цикла в интермедиате **12** (схема 10).

Схема 10



Стоит отметить, что оба механизма обнаруженной трансформации 5- и 6-членных гетарен-*N*-оксидов включают промежуточное образование аннелированной 2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазольной системы, объединяя, таким образом, разработанный метод внутримолекулярного переноса *N*-оксидного атома кислорода для азолов и азинов.

2. Конденсация аминотетраен-*N*-оксидов с DMF DMA

В качестве логичного продолжения проведенных исследований нами было изучено взаимодействие аналогичных аминотетраен-*N*-оксидов с другим электрофильным реагентом – диметилацеталем диметилформамида (DMF DMA), который является близким структурным аналогом триметилортоформиата. Однако нами было установлено, что в отличие от вышеописанной перегруппировки, реакция 2-аминопиридин-*N*-оксида с диметилацеталем диметилформамида протекает несколько иначе. Несмотря на схожесть электрофильных компонент, в случае DMF DMA продуктом реакции является соответствующий формамидин. Данный факт привлек наше внимание, поскольку формамидиновая группа может быть использована в качестве защитной. Тем не менее, эта реакция описана лишь на одном примере и практически не исследована, кроме того, она протекает с большим избытком DMF DMA. Поэтому целью данной части диссертационной работы явилась разработка метода введения *N,N*-диметилформамидиновой группы в ряду шестичленных 2-аминотетраен-*N*-оксидов. Для аминотетраенов подобные реакции известны, поэтому на данных субстратах реакция не исследовалась.

Исследования были начаты с оптимизации условий конденсации 2-аминотетраен-*N*-оксидов с диметилацеталем диметилформамида на примере 2-амино-3,5-дибромпиридин-*N*-оксида **4g** (схема 11). Нами было обнаружено, что в отсутствие катализатора реакция протекала крайне неэффективно даже с использованием трёхкратного избытка DMF DMA, поэтому для проведения конденсации были использованы различные кислоты Льюиса. Добавки ZnCl₂, Sc(OTf)₃ или BF₃·Et₂O способствовали протеканию реакции, среди них наиболее эффективным оказался BF₃·Et₂O. Кроме того, был проведен скрининг растворителей (ДМФА, MeCN, диоксан), варьировалось также количество DMF DMA. Наиболее эффективным оказалось кипячение субстрата **4g** с 3 экв. DMF DMA в диоксане с добавкой 15 мольн.% эфира трифтористого бора, целевой формамидин **13a** был получен с количественным выходом (95%). Каталитический эффект кислот Льюиса объясняется, по-видимому, их координацией по гетероатомам DMF DMA, что приводит к увеличению электрофильности атома углерода DMF DMA и общему ускорению реакции.

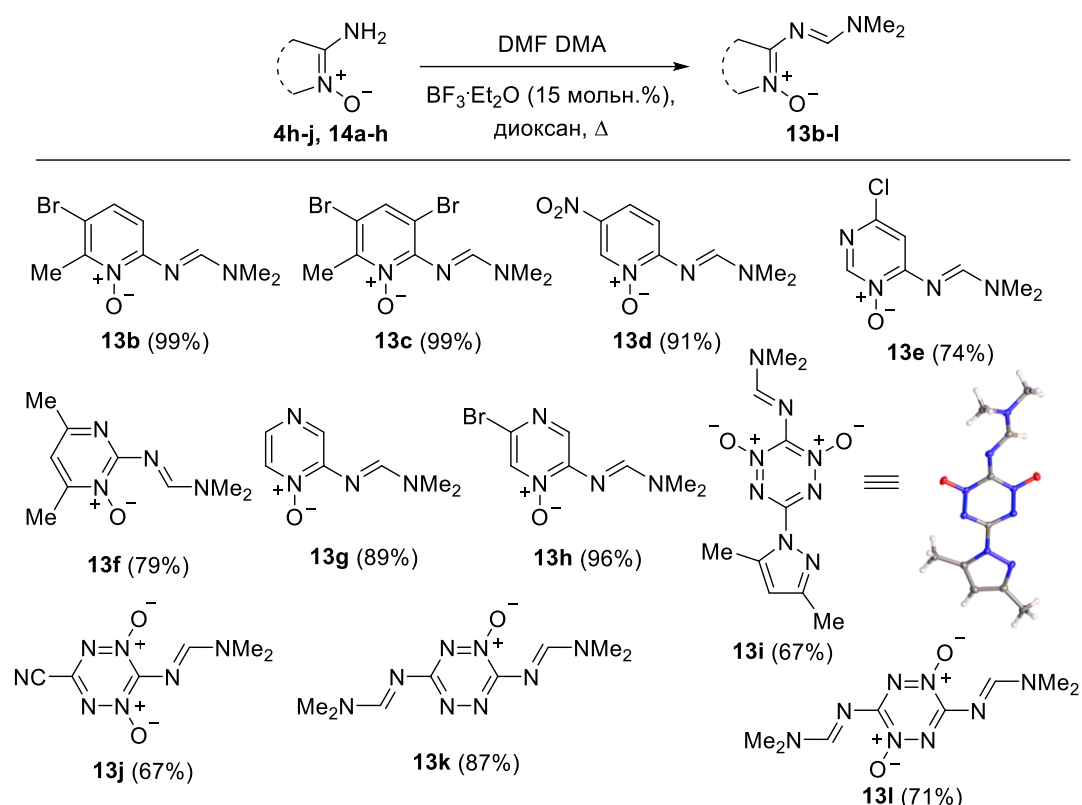
Схема 11



В найденных условиях в реакцию с DMF DMA были введены другие производные 2-аминотетраен-*N*-оксидов (схема 12). Было обнаружено, что конденсация успешно протекает в случае ди-, три- и тетразамещенных пиридин-*N*-оксидов, содержащих как донорные, так и акцепторные заместители в гетероцикле, что привело к синтезу формамидинов **13b-d** с выходами, близким к количественным. В ходе конденсации 2-аминопиридин-*N*-оксидов **4h,i**, содержащих метильную группу в 6-ом положении гетероцикла, реакция протекала исключительно по аминогруппе, не затрагивая метильный фрагмент, хотя такого рода функционализация производных пиколинов и родственных им гетероциклических систем в

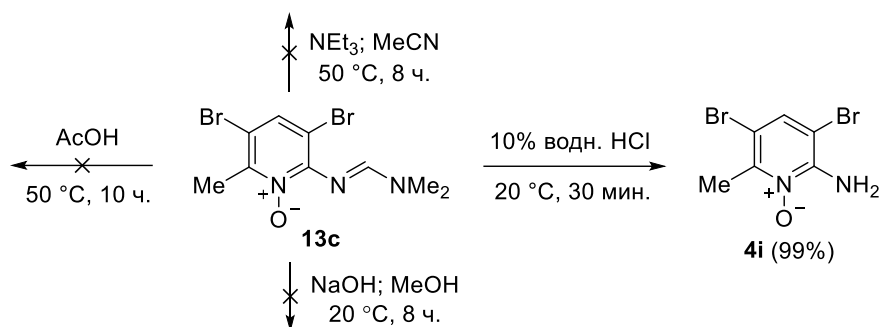
реакции с DMF DMA широко известна в литературе. Важно отметить, что найденные условия конденсации оказались эффективными также для других шестичленных 2-аминогетарен-*N*-оксидов. В частности, с использованием предложенного подхода были успешно синтезированы *N,N*-диметилформадиновые производные пиримидин- и пиазин-*N*-оксидов **4j** и **14b-d**. Кроме того, в аналогичных условиях удалось ввести в реакцию моно- и ди-*N*-оксидные производные тетразина **14e-h**, причем в случае соединений **14g,h**, содержащих две аминогруппы в тетразиновом цикле, конденсация протекала по обоим реакционным центрам с образованием соответствующих бис-продуктов **13k,l**. Учитывая высокий потенциал практического применения производных тетразинов, данный аспект реакционной способности моно- и ди-*N*-оксидов 2-аминотетразинов является важным в получении новых энергоемких или флуоресцентных материалов.

Схема 12



На примере соединения **13c** нами была оценена стабильность *N,N*-диметилформадинового фрагмента в качестве защитной группы. Соединение **13c** не претерпевало никаких изменений в основных реакционных средах (Et_3N , MeCN, 50 °C, 8 ч или NaOH, MeOH, 20 °C, 8 ч), а также при нагревании до 50 °C в AcOH в течение 10 часов. При этом *N,N*-диметилформадиновая защитная группа в структуре **13c** легко снималась при действии 10% HCl в течение 1 часа при 20 °C с количественным выходом амина **4i** (схема 13).

Схема 13



Таким образом, нами был разработан метод введения *N,N*-диметилформамидиновой группы в ряду шестичленных 2-аминогетарен-*N*-оксидов. Предложенный подход успешно реализован на различных производных азинов (пиридинах, пиримидинах, пиразинах и тетразинах) и толерантен к широкому набору заместителей в гетероцикле, позволяя получать целевые соединения с хорошими и высокими выходами. Кроме того, показано, что *N,N*-диметилформамидиновая защита достаточно устойчива в щелочных и слабокислых средах, но легко снимается в сильноокислых средах, приводя к исходным 2-аминогетарен-*N*-оксидам с количественными выходами. Поэтому *N,N*-диметилформамидиновая группа может быть рекомендована как эффективная защитная группа для 2-аминогетарен-*N*-оксидов, что может найти применение в получении новых фармакологически активных веществ, а также флуоресцентных или высокоэнергетических материалов на их основе.

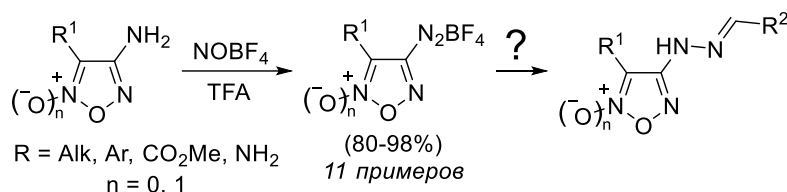
3. Синтез *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов

Несмотря на многочисленные области применения 1,2,5-оксадиазолов (фуразанов и фуроксанов), методы их хемоселективной функционализации мало исследованы. В последние годы был разработан ряд подходов, направленных на прямое формирование C-C связи с фуроксановым циклом. В то же время, методы направленного синтеза соединений, включающих комбинации 1,2,5-оксадиазольного цикла с различными фармакофорными фрагментами, ковалентно-связанными через гетероатомные линкеры, изучены недостаточно. Прямое нуклеофильное замещение различных уходящих групп при 1,2,5-оксадиазольном фрагменте имеет ряд ограничений, связанных со структурными особенностями обоих субстратов, а также возможными побочными реакциями, приводящими к раскрытию цикла.

Важно отметить, что amino-1,2,5-оксадиазолы являются сравнительно легко доступными субстратами, поэтому запланированное введение гетероатомных линкеров может быть реализовано путем направленной трансформации аминогруппы в данных соединениях. В отличие от 3-аминофуроксанов, 4-амино изомеры более реакционноспособны, что позволяет рассматривать данные соединения в качестве перспективных синтетических блоков для конструирования новых фармакологически ориентированных систем. Недавно нашей научной группой был разработан метод диазотирования amino-1,2,5-оксадиазолов, который позволил синтезировать соответствующие диазониевые соли и использовать их в синтезе ряда производных [Eur. J. Org. Chem. **2019**, 4248]. Мы предположили, что данные диазониевые соли могут выступить предшественниками в синтезе соответствующих малодоступных гидразинов. Поэтому для синтеза фуроксанов, содержащих фармакологически ориентированный

арил(гетарил)гидразоновый фрагмент, требовалось разработать методику хемоселективного восстановления диазониевых солей 1,2,5-оксадиазолов до соответствующих гидразинов и их дальнейшей конденсации с карбонильными соединениями (схема 14).

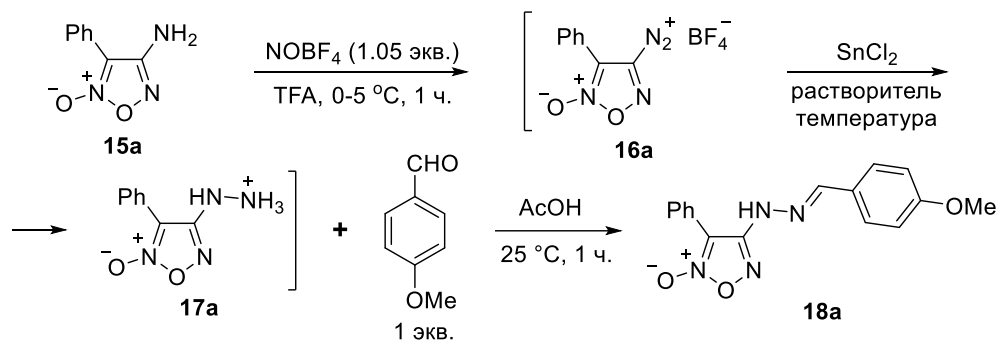
Схема 14



Известно, что *N*-оксидный фрагмент в фуроксановом цикле достаточно реакционноспособен по отношению к различным восстановителям. Ранее было показано, что хлорид олова (II) не затрагивает фуроксанный цикл, при этом восстанавливая более реакционноспособные группы (например, нитрогруппу) [Synthesis 2019, 51, 747]. Таким образом, хлорид олова (II) был выбран в качестве подходящего реагента для изучения хемоселективного восстановления фуроксанилдiazониевой соли **16a** до соответствующего гидразина **17a**. Из-за предполагаемой нестабильности образующегося (фуроксанил)гидразина **17a** он перехватывался 4-метоксибензальдегидом *in situ* с образованием целевого гидразона **18a**.

Для оптимизации процесса восстановления варьировались количество хлорида олова, порядок его добавления, растворитель и температура (таблица 1). Раствор 3-фенилфуроксан-4-илдiazониевой соли окрашен в красный цвет, что позволяло оценивать эффективность восстановления по скорости исчезновения окрашивания. После завершения процесса восстановления к реакционной массе добавляли 1 эквивалент *n*-метоксибензальдегида для конденсации с образующимся гидразином (схема 15).

Схема 15



Добавление хлорида олова одной порцией или по частям непосредственно к раствору diaзониевой соли оказалось крайне неэффективным (таблица 1, опыты 1, 2), поэтому было решено изменить порядок добавления. Уже в первых опытах стало ясно, что восстановление в трифторуксусной кислоте протекает медленно. Во всех остальных случаях раствор diaзониевой соли добавляли к раствору или суспензии хлорида олова в различных растворителях. При использовании концентрированной соляной кислоты процесс значительно ускорился (опыт 3), однако из-за нестабильности diaзониевой соли к действию воды выход оказался низким (21%). Повышение температуры восстановительной смеси до комнатной еще больше ускорило процесс, повысив выход продукта **18a** до 37% (опыт 4), поэтому в дальнейших экспериментах восстановительную систему не охлаждали. Реакция

также проводилась в различных органических растворителях (MeOH или AcOH), но в обоих случаях происходило быстрое разложение диазониевой соли с образованием большого количества побочных продуктов (опыты 5, 6). Поэтому единственным вариантом оказалось проведение восстановления в трифторуксусной кислоте, в которой диазониевая соль стабильна. Лучший выход целевого гидразона **18a** (53%) был достигнут с использованием 7 экв. SnCl_2 в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре (опыт 8). Однако наряду с восстановлением наблюдалось протекание побочных процессов, сопровождавшихся образованием ярко окрашенных продуктов. По-видимому, быстрое прикапывание раствора диазониевой соли промотирует образование побочных продуктов, но даже при очень медленном добавлении из-за низкой скорости восстановления добавленная к восстановительной системе соль частично распадалась, не успевая восстановиться. Таким образом, требовалось увеличить скорость процесса восстановления.

Известно, что при восстановлении хлоридом олова в водной соляной кислоте активной частицей служит не сам хлорид олова, а комплексная частица $[\text{SnCl}_3]^-$. Для генерации данной частицы с целью перевести часть хлорида олова в раствор, что, несомненно, должно привести к увеличению скорости восстановления, было предложено добавить внешний источник хлорид-иона. Среди различных примененных нами для этой реакции хлоридов аммония и тетраалкиламмония (опыты 10-14), самым эффективным оказался ТЭБАХ в количестве 4 эквивалентов, при этом целевой продукт был получен с выходом 63% (опыт 13). Это легко объяснимо, поскольку данное соединение является межфазным катализатором и способствует повышению растворимости хлорида олова в трифторуксусной кислоте. Процесс восстановления удалось сильно ускорить, что привело к росту выхода, однако в ходе реакции всё еще образовывалось значительное количество примесей, что затрудняло процесс выделения целевого продукта в индивидуальном виде.

Для подавления возможных побочных процессов мы также провели поиск эффективного катализатора восстановления. Известны реакции восстановления кратных связей N-N, в которых кислоты Льюиса стабилизируют образующийся анион-радикал, снижая термодинамический барьер реакции, то есть выступают катализатором одноэлектронного переноса. Поэтому нами был проведен скрининг кислот Льюиса, в качестве добавки были использованы каталитические количества $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, $\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и ZnCl_2 . Во всех случаях применение катализатора восстановления значительно увеличило выход гидразона **18a** (опыты 15-21). Кроме того, нам удалось почти полностью подавить побочные процессы, что упростило выделение и очистку продукта. Наиболее эффективной добавкой оказался трифлат скандия в количестве 10 мольных процентов (опыт 16). Стоит отметить, что, несмотря на известную способность кислот Льюиса катализировать различные конденсации, в данном случае трифлат скандия промотировал именно восстановление диазониевой соли **16a**, препятствуя ее деградации. Другие кислоты Льюиса оказались менее эффективными, вероятно из-за присутствия сольватных молекул воды, промотировавших разложение фуросанилдиазониевой соли **16a**.

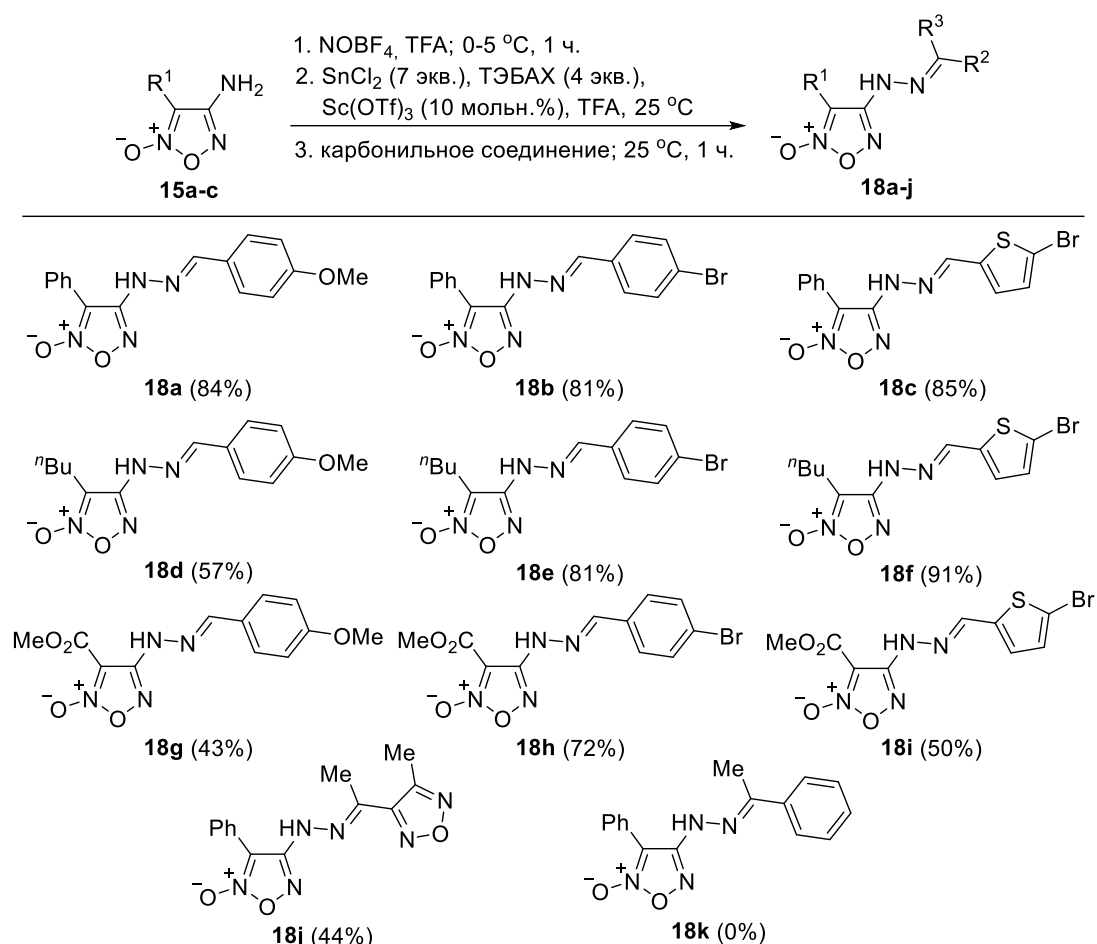
Таблица 1. Оптимизация условий синтеза гидразона **18a**.

Опыт	SnCl ₂ (экв.)	Растворитель	T (°C)	Источник хлорид-аниона (экв.)	Катализатор (мольн.%)	Выход 18a (%)
1	4	-	-5-0	-	-	9
2	10	-	-5-0	-	-	13
3	10	конц. HCl	5	-	-	21
4	10	конц. HCl	20	-	-	37
5	4	MeOH	20	-	-	7
6	4	AcOH	20	-	-	29
7	4	TFA	20	-	-	50
8	7	TFA	20	-	-	53
9	10	TFA	20	-	-	44
10	7	TFA	20	NH ₄ Cl (1)	-	46
11	7	TFA	20	ⁿ Bu ₄ NCl (1)	-	51
12	7	TFA	20	ТЭБАХ (1)	-	58
13	7	TFA	20	ТЭБАХ (4)	-	63
14	7	TFA	20	ТЭБАХ (7)	-	60
15	7	TFA	20	ТЭБАХ (4)	Sc(OTf) ₃ (5)	67
16	7	TFA	20	ТЭБАХ (4)	Sc(OTf) ₃ (10)	75
17	7	TFA	20	ТЭБАХ (4)	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (1)	66
18	7	TFA	20	ТЭБАХ (4)	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (5)	71
19	7	TFA	20	ТЭБАХ (4)	Ni(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O (10)	65
20	20	TFA	20	ТЭБАХ (4)	Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (10)	58
21	7	TFA	20	ТЭБАХ (4)	ZnCl ₂ (10)	69

Таким образом, комбинация избытка безводного SnCl₂ (7 экв.) и ТЭБАХа (4 экв.), а также каталитических количеств Sc(OTf)₃ (10 мольн.%) позволила получить гидразон **18a** с максимальным выходом 75%.

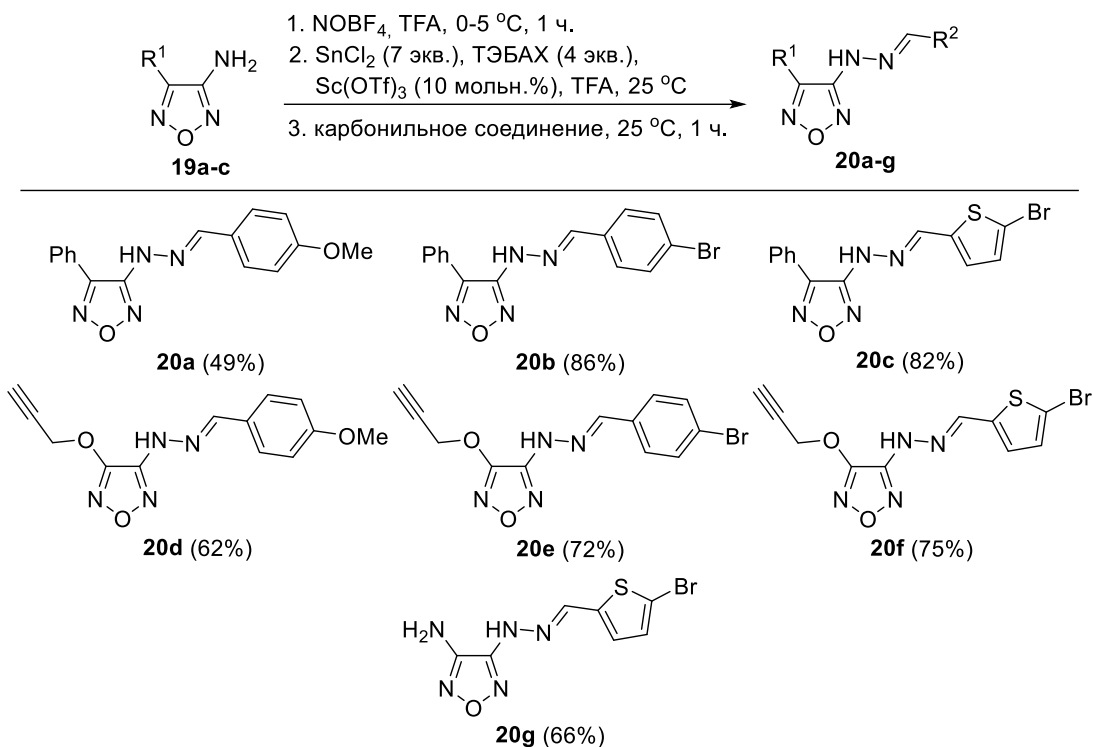
С применением оптимизированной методики нами была синтезирована серия *N*-(фуроксанил)гидразонов (схема 16). Было обнаружено, что 4-амино-3-фенилфуроксан **15a** легко вступает в каскадную трансформацию в присутствии 4-метокси- и 4-бромбензальдегидов, а также 5-бромтиофен-2-карбальдегида с образованием гидразонов **18a-c** с хорошими выходами. В случае 4-амино-3-бутилфуроксана **15b** реакция также протекала гладко с образованием соответствующих гидразонов **18d-f**. Введение этилового эфира 4-аминофуроксан-3-карбоновой кислоты **15c** в исследуемую каскадную трансформацию также привело к образованию целевых гидразонов **18g-i**, хотя и с более низкими выходами. Этот факт объясняется пониженной стабильностью соответствующей фуроксанилдиазониевой соли ввиду присутствия дополнительного электроноакцепторного сложноэфирного фрагмента. Стоит отметить, что сложноэфирная группа не реагирует с гидразиновым фрагментом, образующимся *in situ*, а также устойчива в последующих стадиях процесса. Кроме того, нам успешно удалось провести конденсацию с высокоэлектрофильным 3-ацетил-4-метилфуразаном, хотя продукт **18j** был получен с удовлетворительным выходом. В то же время, стоит отметить, что в случае ацетофенона реакция не протекает. Очевидно, это связано с низкой нуклеофильностью фуроксанилгидразина.

Схема 16



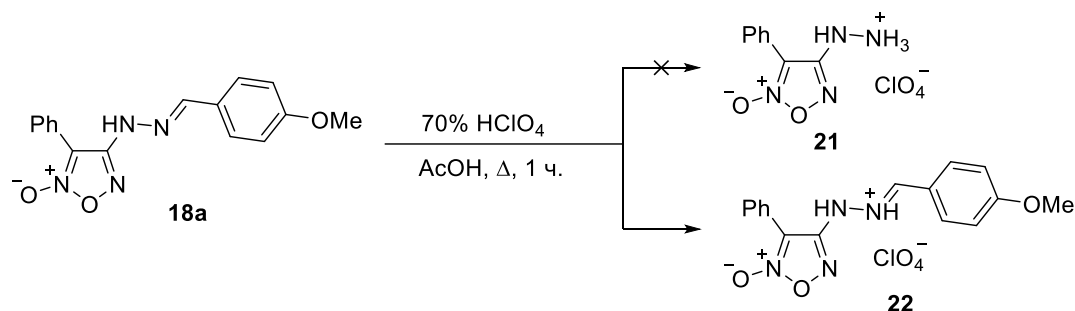
Далее мы исследовали применимость данной трансформации, заменив фуроксанный фрагмент фуразановым, результаты приведены на схеме 17. В исследованных условиях 3-амино-4-фенилфуразан **19a** был успешно введен в одnoreакторный процесс с различными ароматическими и гетероароматическими альдегидами с получением целевых гидразонов **20a-c**. Важно отметить, что в случае диаминофуразана **19c** реакция протекала хемоселективно с образованием продукта трансформации только одной из аминогрупп. Аминофуразан **19b**, содержащий реакционноспособный пропаргильный фрагмент, также успешно вступал в исследуемую каскадную цепь превращений с образованием гидразонов **20d-f**, что демонстрирует широкую применимость и толерантность разработанного подхода к большому набору субстратов. Кроме того, в случае 4-амино-3-фенилфуразана **19a** и 4-бромбензальдегида реакция была проведена с граммовыми количествами исходного аминофуразана **19a**. К нашему удовольствию, процесс оказался масштабируемым, и целевой гидразон **20b** был получен с выходом 73%.

Схема 17



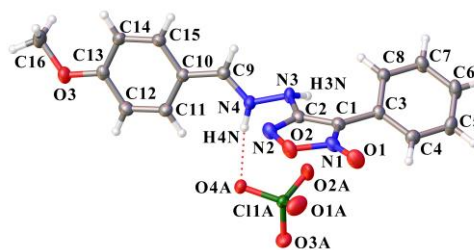
Поскольку выделить фуруксанилгидразин или его соль из реакционной массы не представляется возможным, для его синтеза была предпринята попытка гидролиза гидразона **18a**. Процесс проводился в 70% хлорной кислоте с добавлением равного объема уксусной кислоты для повышения растворимости исходного соединения (схема 18).

Схема 18



После кипячения реакционной массы в течение одного часа реакционную массу охладили до комнатной температуры. Поскольку выделение ионного соединения из водного раствора сопряжено с трудностями, было решено оставить колбу с реакционной массой открытой для медленного испарения уксусной кислоты и воды. Через несколько дней в колбе образовались крупные кристаллы, пригодные для проведения рентгеноструктурного анализа. К нашему удивлению оказалось, что данное соединение представляет собой не ожидаемый перхлорат фуруксанилгидразиния **21**, а протонированный по атому азота $\text{C}=\text{N}$ фрагмента гидразон **22** (рисунок 2).

Рисунок 2. Общий вид независимой части элементарной ячейки соединения **22**.



Таким образом, по результатам третьей части работы, нами были подобраны мягкие условия восстановления (1,2,5-оксадиазолил)дiazониевых солей под действием хлорида олова с добавками трифлата скандия и ТЭБАХа в трифторуксусной кислоте и дальнейшей конденсации генерируемых гидразинов с карбонильными соединениями. С применением данной методики была синтезирована широкая серия как *N*-фуроксанил-, так и *N*-фуразанил-замещенных гидразинов. Кроме того, впервые был выделен и структурно охарактеризован (в том числе, посредством рентгеноструктурного анализа) перхлорат 3-фенилфуроксан-4-илдiazония. Важно также отметить, что разработанный метод открывает доступ к новому типу фуроксанилгидразинов, которые можно рассматривать в качестве изостерных аналогов антибактериальных средств на основе фуроксанов.

4. Синтез производных 6-амино-1,2,4,5-тетразин-1,5-диоксида

Среди полиазотистых гетероциклов, 1,2,4,5-тетразин и тетразол занимают лидирующие позиции, поскольку материалы, созданные на их основе, обладают, как правило, улучшенными функциональными свойствами. Тетразиновый и тетразольный фрагменты находят широкое применение в синтезе новых энергоемких материалов с оптимизированными свойствами. Как правило, энергоемкие соединения на основе тетразина и тетразола обладают целым рядом преимуществ, включая высокое содержание азота, хорошую термическую стабильность, приемлемую чувствительность к механическим воздействиям и экологичность. К настоящему времени получены некоторые представители термостабильных энергоемких соединений на основе комбинации C-C связанных тетразольного и тетразинового циклов (рисунок 3). Однако данные системы, содержащие малое количество кислорода, имеют отрицательный кислородный баланс, что обычно является сильным недостатком для энергоемких материалов.

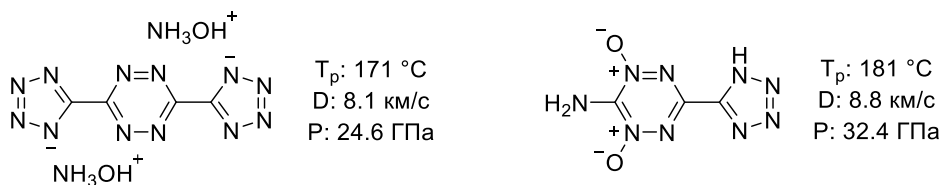


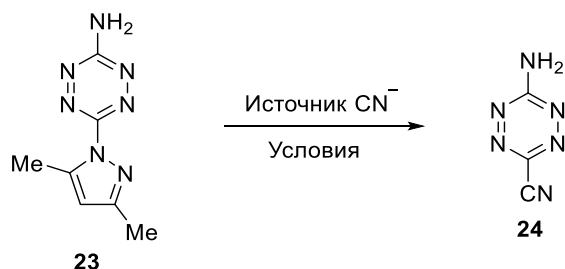
Рисунок 3. Известные энергоемкие соединения, содержащие комбинацию тетразинового и тетразольного циклов

Результаты последних исследований показывают, что введение *N*-оксидного фрагмента позволяет направленно изменять физико-химические свойства энергоемких материалов, включая их механическую чувствительность и кислородный баланс. Кроме того, *N*-оксидный фрагмент не только увеличивает кислородный баланс, но и улучшает плотность кристаллической упаковки, что также приводит к увеличению детонационных

характеристик. Мы предположили, что синтез С-С-связанных гибридных гетероциклических структур на основе объединения фрагментов 6-аминотетразинди-*N*-оксида и 1-гидрокситетразола обеспечит увеличение кислородного баланса, и как следствие, приведет к улучшению энергетических свойств полученных материалов.

Мы начали свои исследования с оптимизации условий нуклеофильного замещения диметилпиразолильного фрагмента в 3-амино-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразине **23**. Были проверены различные растворители (MeCN, диоксан, HFIP, ДМФА), а также различные источники цианид-аниона (TMS-CN, ацетон циангидрин, KCN) (схема 19).

Схема 19

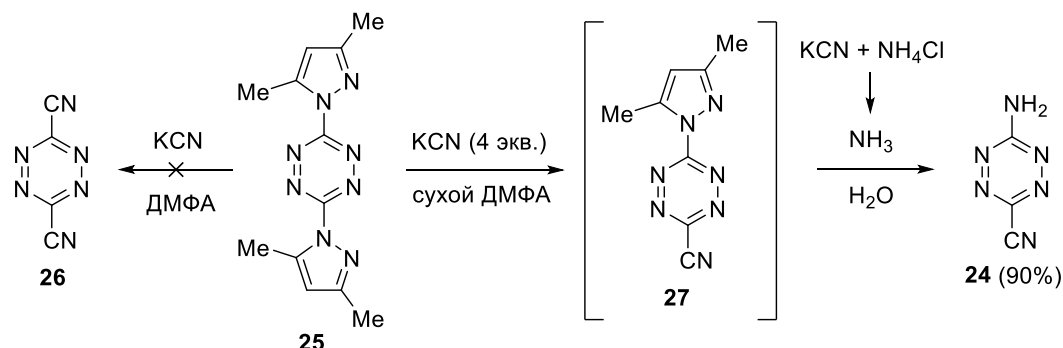


Было обнаружено, что источник и концентрация цианид-аниона являются определяющими факторами для протекания реакции. Триметилсилилцианид оказался неэффективен, в то время как ацетон циангидрин позволил получить целевой 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразин **24** с выходами 31-71% в зависимости от избытка реагента и использованного основания. Комбинация цианида калия с гексафторизопропанолом (HFIP) не привела к образованию соединения **24**, однако при замене HFIP на ацетонитрил или диметилформамид, продукт был получен с умеренными выходами (35-61%). Кроме того, низкое содержание воды оказалось ключевым фактором для высокого выхода 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24**, таким образом, лучший выход (84%) был достигнут с использованием 2 экв. цианида калия в сухом диметилформамиде и добавкой молекулярных сит в инертной атмосфере. Мы предполагаем, что вода, содержащаяся в реакционной среде, реагирует с цианидом калия с образованием небольшого количества гидроксид-аниона, который не только легко замещает диметилпиразолильный фрагмент с образованием соответствующего гидрокситетразинового производного, но и индуцирует гидролиз нитрильной группы в уже сформированном продукте. Кроме того, избыток цианида калия может спровоцировать гидролиз продукта на стадии водной обработки. Для исключения данного процесса реакционную массу выливали в водный раствор хлорида аммония, который обладает слабокислой реакцией среды.

Любопытно, что наши попытки получить 3,6-дициано-1,2,4,5-тетразин **26** аналогичным способом также привели к образованию 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24**. В результате удалось не только увеличить выход целевого продукта (до 90%), но и сократить время реакции с 5.5 до 1.5 часов. Мы предполагаем, что в ходе реакции сначала образуется 3-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-6-циано-1,2,4,5-тетразин **27**. При выливании реакционной массы в раствор хлорида аммония, избыток цианида калия нейтрализует катион аммония с образованием небольшого количества свободного аммиака, который затем быстро замещает второй диметилпиразолильный фрагмент с образованием 3-амино производного **24** (схема

20). С технологической точки зрения, использование субстрата **25** более удобно, поскольку 3-амино-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин **23** синтезируется из соединения **25**. Таким образом, прямой синтез 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24** из бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина **25** позволяет избежать проведения одной лишней реакционной стадии.

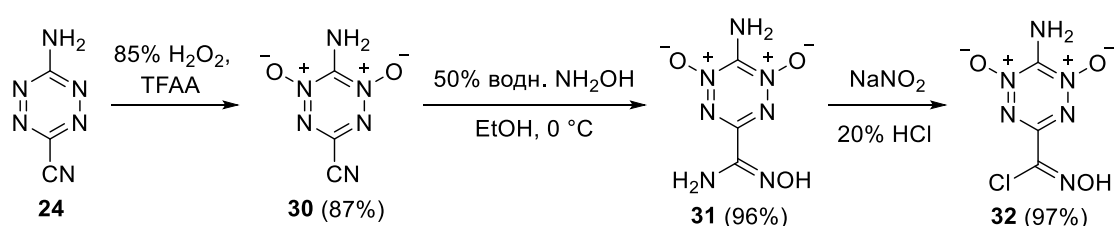
Схема 20



После оптимизации метода синтеза 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24** мы провели его постадийную функционализацию для сборки гидрокситетразольного фрагмента. Для этого соединение **24** было окислено до соответствующего ди-*N*-оксида **30** с использованием трифторнадуксусной кислоты, сгенерированной *in situ* из 85% H₂O₂ и трифторуксусного ангидрида (TFAA). Важно отметить, что введение *N*-оксидных фрагментов значительно повышает электрофильность нитрильной группы. Ди-*N*-оксидное производное **30** намного менее гидролитически стабильно и разрушается на силикагеле или при промывке разбавленным раствором гидрокарбоната натрия, что несколько усложнило процесс выделения.

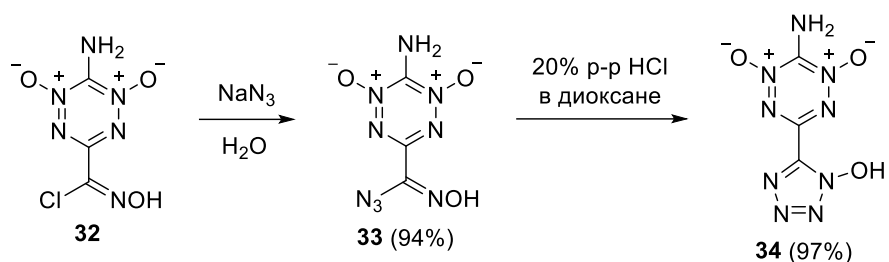
Последующая реакция ди-*N*-оксида **30** с гидроксиламином протекала моментально с образованием целевого амидоксима **31** с практически количественным выходом. Последний был подвергнут диазотированию в 20% соляной кислоте с образованием соответствующего хлороксима **32** (схема 21).

Схема 21



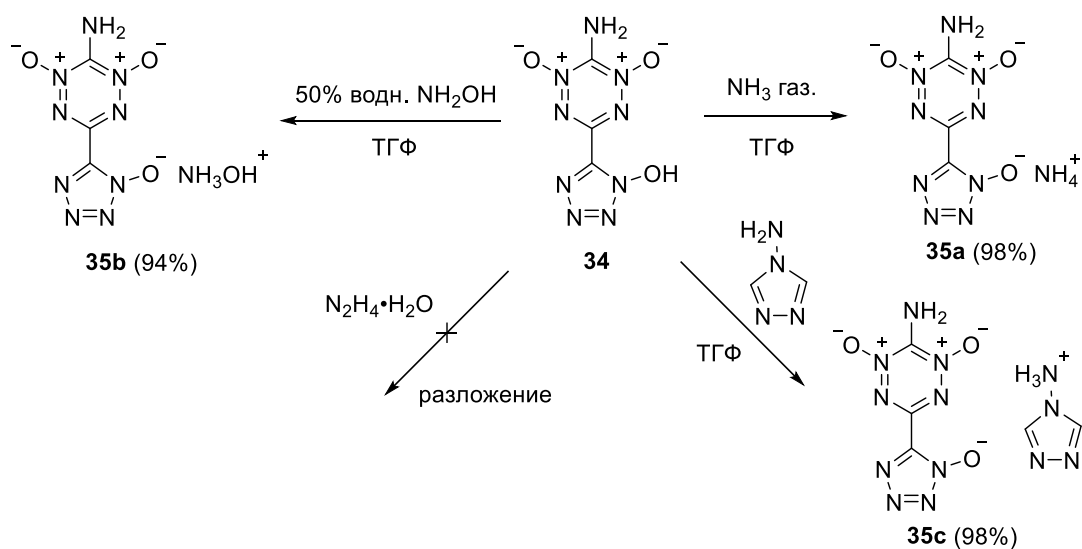
Атом хлора в соединении **32** может быть легко замещен азид-анионом с образованием азидоксима **33** с отличным выходом. Реакция протекает в воде с двухкратным избытком азидата натрия. Поскольку образующийся азидооксим существует в (*Z*)-форме, для протекания циклизации необходимо присутствие сильной кислоты. Для упрощения процесса был использован коммерчески доступный 20% раствор HCl в диоксане (схема 22). Стоит отметить, что суммарный выход целевого гидрокситетразола **34** достаточно высок: 66% за 6 реакционных стадий, начиная с исходного бис(3,5-диметилпиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина **25**.

Схема 22



Целевые соли **35a-c** были получены нейтрализацией гидрокситетразола **34** различными азотсодержащими основаниями в тетрагидрофуране (схема 23). Выходы целевых соединений оказались количественными, однако данным методом не удалось получить соответствующую гидразиниевую соль, поскольку наблюдалось ее разложение.

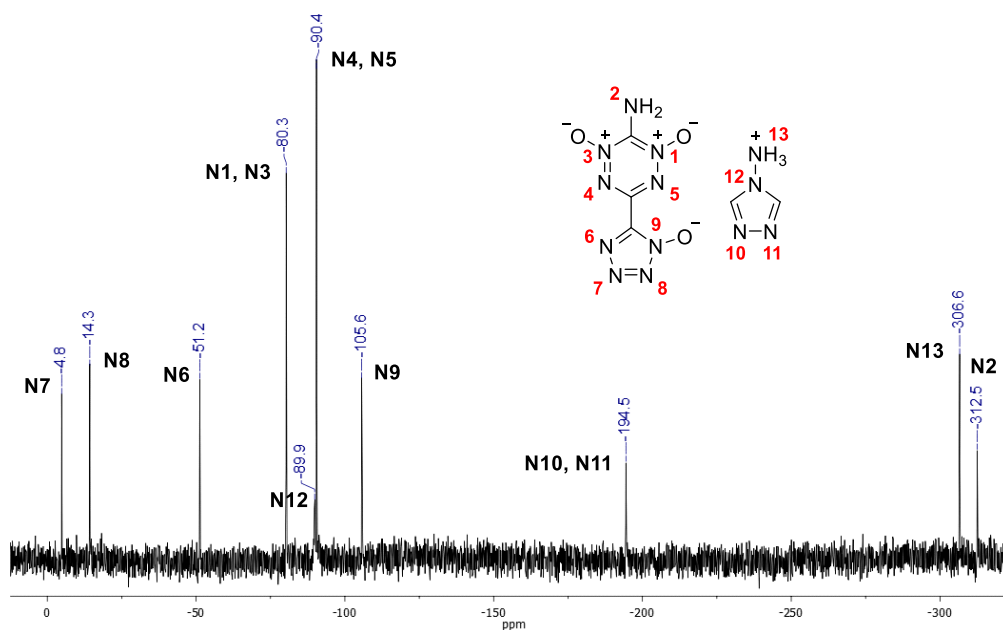
Схема 23



Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены методами ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР, а также элементным анализом. Структура аминотриазолиевой соли **35c** была также подтверждена методом спектроскопии ЯМР ^{15}N (рисунок 4). Отнесение сигналов соединения **35c** было проведено с использованием литературных данных для схожих соединений.

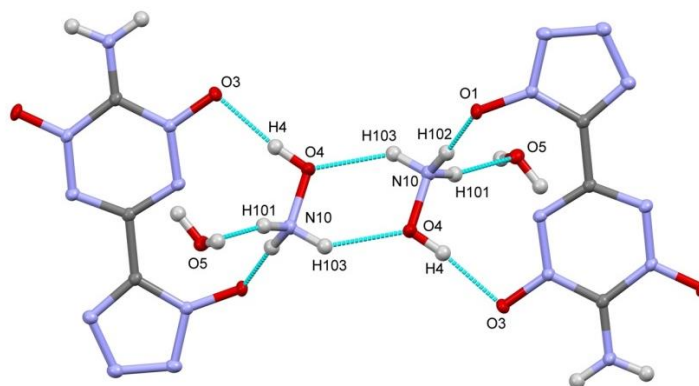
Рисунок 4.

ЯМР-спектр ^{15}N
соединения **35c**.



Кроме того, строение соли **35b** было дополнительно подтверждено методом рентгеновской дифракции моногидрата, полученного из водно-метанольной смеси (1:1) (рисунок 5).

Рисунок 5. Общий вид молекулы **35b** в кристалле.



Для всех целевых соединений были установлены ключевые физико-химические характеристики: термическая стабильность, плотность, энтальпия образования, параметры детонации, а также чувствительность к трению и удару, результаты приведены в таблице 2. Соединения **35a-с** содержат значительные количества азота (>56%), что существенно превышает аналогичное значение для гексогена (37.8%). Общее содержание азота и кислорода в солях **35a-с** близко к таковому для гексогена, однако их кислородный баланс (при сгорании до CO) несколько ниже нуля. В то же время, соединения **35a-с** имеют очень большие положительные энтальпии образования – в пределах 413-780 кДж·моль⁻¹. Используя значения плотности и энтальпии образования соединений, были рассчитаны их детонационные параметры по методу Пепекина-Лебедева. Все исследованные соли обладают высокими значениями скорости детонации (D) и давления Чепмена-Жуге (P), сопоставимыми с аналогичными величинами для гексогена.

За исключением гидроксиламмониевой соли **35b**, исследованные вещества имеют высокую термостабильность: у соединений **35a** и **35c** экстраполированная температура начала пика термораспада выше 200 °С. Измеренные плотности синтезированных солей лежат в пределах 1.75-1.78 г/см³, что приемлемо для солей, не содержащих атомов металла. Кроме того, чувствительности к трению и удару оказались ниже, чем для гексогена.

Таблица 2. Физико-химические и специальные характеристики солей **35a-с**.

Соль	T _{н.р.} , ^[a] °С	ρ, ^[b] г/см ³	N, ^[c] %	[N+O], ^[d] %	Ω _{CO} , ^[e] %	ΔH _f ^o , ^[f] кДж/моль	D, ^[g] км/с	P, ^[h] ГПа	IS, ^[i] Дж	FS, ^[j] Н
35a	212	1.75	60.9	81.7	-20.9	416.5	8.5	31	9	265
35b	155	1.78	56.9	82.9	-13.0	413.1	8.8	33	10	190
35c	206	1.77	61.3	77.4	-29.6	779.2	8.5	32	15	260
RDX	204	1.81	37.8	81.1	0	68.0	8.8	34	10	130

^[a]Температура начала разложения (ДСК, 5 К/мин). ^[b]Плотность измерена методом газовой пикнометрии (298 К). ^[c]Содержание азота. ^[d]Суммарное содержание азота и кислорода. ^[e]Кислородный баланс (при сгорании до CO) для C_aH_bO_cN_d равен 1600(c-a-b/2)/MW. ^[f]Энтальпия образования. ^[g]Скорость детонации. ^[h]Давление детонации. ^[i]Чувствительность к удару. ^[j]Чувствительность к трению.

Таким образом, впервые была синтезирована серия новых энергоемких органических солей, содержащих в своей структуре С-С-связанные тетразинди-*N*-оксидный и гидрокситетразольный циклы, а также азотсодержащие катионы. Данные энергоемкие материалы были тщательно охарактеризованы с применением методов ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{14}N и ^{15}N , элементного анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии. Молекулярная структура гидроксиламмониевой соли **35b** была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа. Синтезированные энергоемкие соли имеют высокие положительные энтальпии образования, а также хорошие детонационные параметры, что вкупе с высоким содержанием азота делает данные соединения перспективной “зеленой” альтернативой широко используемым бризантным взрывчатым соединениям, таким как гексоген. Более того, исследованные соли в сравнении с гексогеном имеют более низкую чувствительность к трению, что также подтверждает их пригодность в качестве бризантных ВВ.

В заключение стоит отметить, что все методики, разработанные в рамках выполнения данной кандидатской работы, значительно расширяют границы известной реакционной способности аминогетарен-*N*-оксидов.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны новые методы направленной функционализации аминогетарен-*N*-оксидов для синтеза структурно разнородных фармакологически ориентированных и высокоэнергетических соединений.
2. Обнаружена новая внутримолекулярная перегруппировка в ряду α -аминогетарен-*N*-оксидов, проходящая через стадию переноса атома кислорода. Показано, что в случае 3-аминофуроксанов требуется их предварительная конденсация с ортоэфиром с последующей катализируемой цианид-анионом перегруппировкой образующихся фуроксанилиминоэфиров в фуразанилкарбаматы, в то время как аналогичная реакция аминоазин-*N*-оксидов протекает при катализе кислотой Льюиса в одnoreакторном режиме.
3. Предложен метод введения *N,N*-диметилформамидинового фрагмента в качестве защитной группы для аминной компоненты в ряду шестичленных α -аминоазин-*N*-оксидов.
4. Разработан одnoreакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов, представляющий собой каскад реакций диазотирования исходных амино-1,2,5-оксадиазолов, восстановления сгенерированных диазониевых солей и конденсации образующихся фуроксанилгидразинов с карбонильными соединениями.
5. Предложен удобный метод синтеза 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина как функционального предшественника в синтезе энергоемких материалов. На основе трансформаций данного соединения получен ряд полиазотных энергоемких солей

диоксида 5-(6-амино-1,2,4,5-тетразин-3-ил)-1-гидрокситетразола, которые обладают хорошей термостабильностью и высокими детонационными характеристиками.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Bystrov D. M., Zhilin E. S., Fershtat L. L., Romanova A. A., Ananyev I. V., Makhova N. N. Tandem condensation/rearrangement reaction of 2-aminohetarene *N*-oxides for the synthesis of hetaryl carbamates // *Adv. Synth. Catal.* – **2018**. – Т. 360. – № 16. – С. 3157-3163.
2. Bystrov D. M., Fershtat L. L., Makhova N. N. Synthesis and reactivity of aminofuroxans // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2019**. – Т. 55. – № 12. – С. 1143-1164.
3. Bystrov D. M., Ananyev I. V., Fershtat L. L., Makhova N. N. Direct Synthesis of *N*-(1,2,5-Oxadiazolyl)hydrazones through a Diazotization/Reduction/Condensation Cascade // *J. Org. Chem.* – **2020**. – Т. 85. – № 23. – С. 15466-15475.
4. Karalash S. A., Bystrov D. M., Ananyev I. V., Fershtat L. L. Lewis acid catalyzed condensation of 2-aminohetarene *N*-oxides with *N,N*-dimethylformamide dimethyl acetal // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2021**. – Т. 57. – № 11. – С. 1130-1136.

Тезисы устных и постерных докладов на конференциях:

1. Быстров Д. М., Жилин Е. С., Ферштат Л. Л., Махова Н. Н. Новая внутримолекулярная перегруппировка гетероциклических *N*-оксидов // Всероссийская молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» АПОХ-2018, Новосибирск-Шерегеш – **2018**. – С. 45.
2. Bystrov D. M. Novel approach to the synthesis of (*N*-furoxanyl)hydrazones and their utilization in the synthesis of hetarylfuroxans / D. M. Bystrov, L. L. Fershtat, N. N. Makhova // The Fifth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing», Moscow – **2019**. – P. 73.
3. Быстров Д. М. Новый метод синтеза (*N*-фуроксанил)гидразонов / Быстров Д. М., Ферштат Л. Л., Махова Н. Н. // Всероссийская конференция «Взаимосвязь ионных и ковалентных взаимодействий в дизайне молекулярных и наноразмерных химических систем» CHEMSCI-2019, Москва – **2019**. – С. 39.
4. Bystrov D. M. New method for the synthesis of (*N*-furoxanyl)hydrazones / D. M. Bystrov, L. L. Fershtat, N. N. Makhova // 21st European Symposium on Organic Chemistry (ESOC-2019), Vienna, Austria – **2019**. – P. 352.
5. Bystrov D. M. Novel Methods for the Synthesis and Transformation of Functionally Substituted *s*-Tetrazines / D. M. Bystrov, L. L. Fershtat // XII International Conference on Chemistry for Young Scientists “MENDELEEV 2021”, Saint-Petersburg – **2021**. – P. 535.
6. Быстров Д. М. Новые методы синтеза и трансформации функционально замещенных *s*-тетразинов / Быстров Д. М., Ферштат Л. Л. // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «Kost-2021», Сочи – **2021**. – С. 178.