

ФИО соискателя Сидунец Юрий Алексеевич

Название диссертации *«Новые подходы к конструированию бигетероциклических производных фуроксана»*

Шифр специальности – 1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 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

Е-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

12 января 2026 года

Дата приема к защите

21 января 2026 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

22 января 2026 года

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

---

*На правах рукописи*



**Сидунец  
Юрий Алексеевич**

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОНСТРУИРОВАНИЮ БИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ФУРОКСАНА**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва, 2026**

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

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: Ферштат Леонид Леонидович**

Доктор химических наук, профессор РАН,  
заведующий лабораторией азотсодержащих  
соединений ИОХ РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ  
ОППОНЕНТЫ:**

**Аксенов Николай Александрович**

Доктор химических наук, профессор, заведующий  
кафедрой органической химии Химического  
факультета Северо-Кавказского федерального  
университета

**Котовщиков Юрий Николаевич**

Кандидат химических наук, старший научный  
сотрудник кафедры органической химии  
Химического факультета Московского  
государственного университета имени М. В.  
Ломоносова

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:**

«Институт органической и физической химии им.  
А.Е. Арбузова – обособленное структурное  
подразделение Федерального государственного  
бюджетного учреждения науки «Федеральный  
исследовательский центр «Казанский научный центр  
Российской академии наук»

Защита состоится «25» марта 2026 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 «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 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.** Развитие химии азотистых гетероциклов обусловлено возможностью создания на их основе конечных продуктов, обладающих практически значимыми свойствами, определяющими возможности их применения в различных отраслях хозяйственной деятельности. Среди всего многообразия известных азотсодержащих гетероциклов отдельно можно выделить 1,2,5-оксадиазолы (фуразаны) и их *N*-оксиды (фуроксаны), характеризующиеся высокой энтальпией образования, что позволяет их рассматривать в качестве важных строительных блоков для получения энергонасыщенных структур. Кроме того, фуроксаны известны своей способностью к генерации оксида азота (II) (NO), отвечающего за процессы физиологической регуляции, что объясняет их активное изучение в качестве потенциальных терапевтических агентов. Исследования по развитию химии фуроксанов проводятся в Лаборатории азотсодержащих соединений №19 ИОХ РАН, в которой выполнялась эта работа, уже несколько десятилетий. Однако методы синтеза бигетероциклических производных фуроксана остаются недостаточно изученными и требуют дальнейшего исследования в связи с широким потенциалом их дальнейшего практического применения, что определяет **актуальность** данной работы.

**Цель и задачи работы.** Целью настоящей диссертационной работы является разработка новых подходов к конструированию бигетероциклических производных фуроксана. В соответствии с целью работы были сформулированы следующие задачи:

- 1) Разработать метод синтеза фуроксанов, содержащих в своей структуре аннелированный фрагмент 1,2,3-триазинона, и исследовать их склонность к генерации NO;
- 2) Разработать метод синтеза фуроксанов, содержащих азоксигруппу;
- 3) Синтезировать новые энергоемкие производные азоксифуроксанов и определить их физико-химические свойства.

**Научная новизна.** Впервые реализован метод синтеза аннелированных производных 1,2,5-оксадиазола, содержащих 1,2,3-триазиновый фрагмент. Метод основан на тандемной реакции диазотирования доступных амидов (1,2,5-оксадиазолил)карбоновых кислот с последующим внутримолекулярным азосочетанием и формированием аннелированного триазинонового цикла.

Разработан метод получения ранее труднодоступных азоксифуроксанов на основе хемоселективного восстановления 4-нитрофуроксанов до соответствующих гидроксиламинов с их последующим окислительным сочетанием под действием NaIO<sub>4</sub>. Эффективность метода дополнительно подтверждена на примерах других гетероциклических и алифатических гидроксиламинов.

Реализована направленная модификация азоксифуроксанов для введения дополнительных эксплозифорных групп, что привело к получению нового семейства энергоемких производных азоксифуроксанов.

**Практическая значимость.** Систематически исследована термическая стабильность синтезированных библиотек соединений (фуроксано- и фуразано[3,4-*d*]триазинонов, азоксифуроксанов) и выявлены термостойкие соединения, которые представляют интерес в органическом материаловедении.

Обнаружено, что синтезированные фуроксано[3,4-*d*]триазиноны проявляют свойства экзогенных доноров оксида азота (II) в тесте Грисса в широком диапазоне концентраций. Среди полученных производных выявлено соединение, обладающее высокой тромболитической активностью в тестах *in vitro*.

Определены ключевые физико-химические свойства синтезированных энергоемких производных азоксифуроксанов и выявлены соединения с приемлемой термической стабильностью и сравнительно высокой чувствительностью к удару.

**Положения, выносимые на защиту:**

1) Метод синтеза ранее неизвестных [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*]триазинонов на основе тандема реакций диазотирования-азосочетания амидов фуроксан- и фуразанкарбоновых кислот;

2) Метод синтеза азоксифуроксанов, основанный на восстановлении 4-нитрофуроксанов с последующей окислительной конденсацией образующихся фуроксанилгидроксиламинов под действием  $\text{NaIO}_4$ ;

3) Синтез новых энергоемких производных азоксифуроксанов и определение их ключевых физико-химических свойств.

**Степень достоверности обеспечивается** тем, что экспериментальная работа и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных экспериментальных данных. Состав и структура соединений, представленных в диссертационной работе, подтверждены данными  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  ЯМР-спектроскопии, ИК-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на XXII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Сириус, 2024) и XI Молодежной конференции ИОХ РАН к 165-летию со дня рождения академика А.Е. Фаворского (Москва, 2025).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 4 статьи в ведущих зарубежных журналах и 2 тезиса докладов на российских и международных научных конференциях. Диссертационное исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 23-43-00090, 24-73-10151).

**Структура и объем работы.** Представленная работа состоит из введения, аналитического обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Материал диссертации изложен на 109 страницах машинописного текста, включает в себя

14 рисунков, 82 схемы, 10 таблиц. Библиографический список включает в себя 141 наименование.

**Личный вклад автора** заключается в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола и их реакциям с использованием современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier) и SciFinder (Chemical Abstracts Service), а также полных текстов научных статей, монографий и книг. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, в том числе 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, сотрудниками Лаборатории азотсодержащих соединений №19, Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30, к.х.н. Р. А. Новиковым. Регистрация ИК-спектров и масс-спектров высокого разрешения проводилась в Центре коллективного пользования Института органической химии РАН (ЦКП ИОХ РАН). Рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений проводился в Отделе структурных исследований ФГБУН ИОХ РАН (к.х.н. Д. Б. Виноградов). Эксперименты по исследованию антиагрегационной способности синтезированных соединений *in vitro* проводились на базе Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М. Ф. Владимирского. Определение термической стабильности ряда синтезированных соединений методом дифференциально-сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа, а также 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.

*Автор выражает признательность коллективу лаборатории № 19 ИОХ РАН за оказанную помощь в подготовке материала диссертации, а также особую благодарность научному руководителю Л. Л. Ферштату, без поддержки которого данная диссертация не была бы выполнена.*

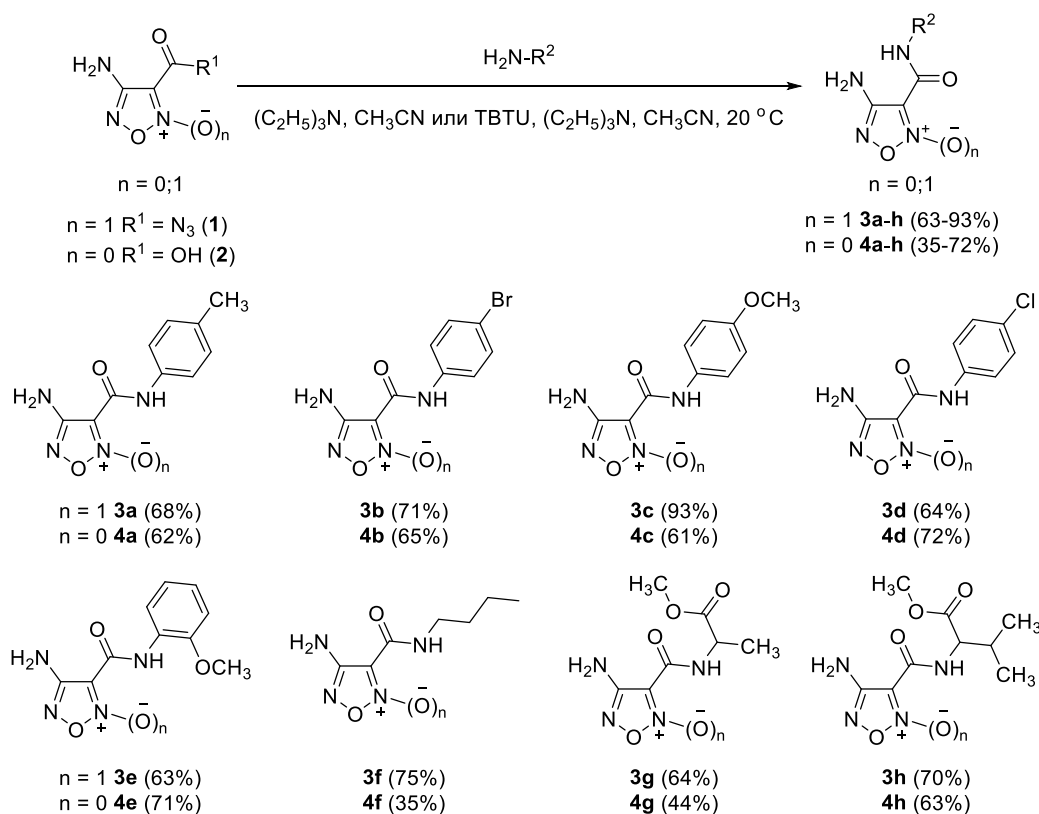
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для достижения цели и задач диссертационной работы исследования проводились в двух направлениях. Первое направление подразумевало разработку метода синтеза аннелированных производных фуроксана, содержащих 1,2,3-триазиновый фрагмент и оценку их способности к генерации NO. Второе направление включало разработку метода синтеза азоксифуроксанов, а также использование данного метода для получения ранее недоступных энергоемких производных азоксифуроксана и исследование их физико-химических свойств.

### **Синтез аннелированных бигетероциклических структур на основе 1,2,5-оксадиазола**

1,2,3-Триазин-4-он – один из известных азотистых гетероциклов, структурный фрагмент которого широко представлен в биологически активных молекулах, обладающих противоопухолевыми, противосудорожными, мочегонными, обезболивающими и седативными свойствами. Получение бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола, содержащих данный фрагмент, интересно с точки зрения разработки новых биологически активных молекул с улучшенным фармакологическим профилем как компонентов перспективных лекарственных средств нового поколения. Один из возможных синтетических подходов для формирования триазинового фрагмента подразумевает использование в качестве исходных соединений 2-аминокарбоксамидов, которые вовлекаются в реакцию диазотирования и последующего внутримолекулярного азосочетания.

В качестве исходных соединений были выбраны ранее описанные функциональные производные 1,2,5-оксадиазолов **1** и **2**. Их дальнейшая модификация для выхода к целевым структурам подразумевала двухстадийный подход. На первой стадии в ходе нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода были получены соответствующие амиды **3a-h** и **4a-h** с выходами от 35 до 93 % (схема 1). Нуклеофильное замещение проводили при комнатной температуре в ацетонитриле, используя триэтиламин в качестве основания. Реакционная способность азидокарбонильного производного **1** сопоставима с аналогичными хлорангидами, что позволяет получать целевые амиды напрямую. В случае оксадиазола **2** дополнительно был использован известный реагент ТВТУ, используемый в пептидном синтезе для активации карбоксильной группы. Ограниченное число полученных амидов обусловлено инертностью исходных карбоксильных производных 1,2,5-оксадиазола к аминам с низкой нуклеофильностью, что приводит к их деструкции в условиях реакции.

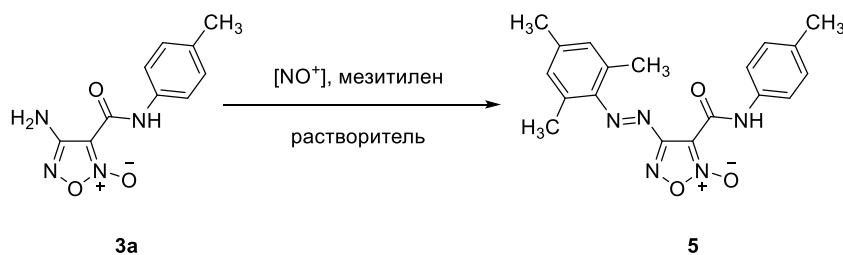


**Схема 1**

Следующая стадия основана на использовании тандемной реакции диазотирования аминогруппы 1,2,5-оксадиазола с последующим внутримолекулярным азосочетанием образующейся диазониевой группы с амидным фрагментом. Для оптимизации условий тандемной реакции была проведена серия экспериментов, включающих варьирование диазотирующих реагентов, растворителя и температуры. Поскольку реакция азосочетания диазониевых солей с электронодонорными аренами, например, мезитиленом, происходит количественно, эта реакция была использована для оценки полноты протекания реакции диазотирования.

К суспензии амида **3a** в соответствующем растворителе вносили диазотирующий реагент и выдерживали при охлаждении, после чего добавляли мезитилен и снимали охлаждение. Результаты оптимизации представлены в таблице 1. В качестве диазотирующих реагентов были выбраны нитрит натрия и тетрафторборат нитрозония. Использование в качестве растворителя трифторуксусной кислоты (строки 1 – 4) привело к образованию целевого продукта, однако выход не превышал 33 %. Низкие выходы, вероятно, связаны с низкой растворимостью исходного амида в трифторуксусной кислоте, поэтому далее (строки 5 – 8) в качестве растворителя нами были использованы смеси кислот. Добавление уксусной кислоты позволило увеличить выход до 49 % (строка 6). Замена трифторуксусной кислоты на метансульфоновою и использование ее в смеси с уксусной кислотой позволило добиться наилучшего выхода соединения **5** в 86 % (строка 7).

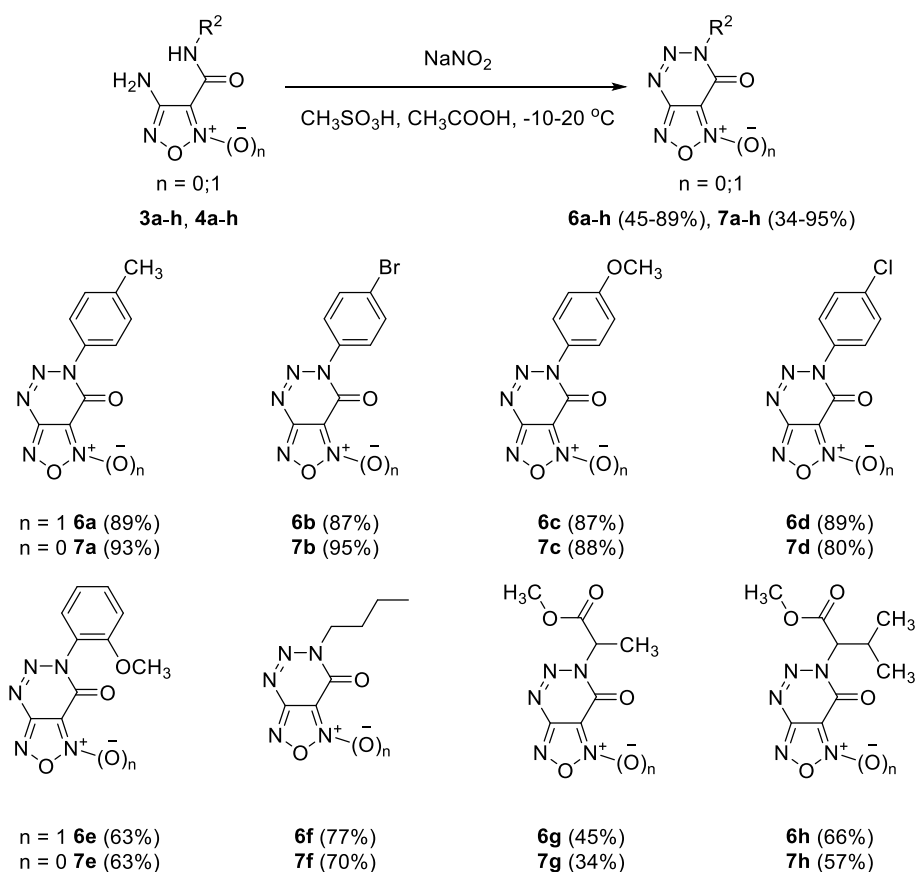
Таблица 1 – Оптимизация условия diazotирования аминифуроксана **3a**<sup>a</sup>



| № | [NO <sup>+</sup> ] | Растворитель   | T, °C   | Выход <b>5</b> , % |
|---|--------------------|--|---------|--------------------|
| 1 | NaNO <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> COOH   | 0 – 5   | 18                 |
| 2 | NOBF <sub>4</sub>  | CF <sub>3</sub> COOH   | 0 – 5   | 20                 |
| 3 | NaNO <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> COOH   | -10 – 0 | 30                 |
| 4 | NOBF <sub>4</sub>  | CF <sub>3</sub> COOH   | -10 – 0 | 33                 |
| 5 | NaNO <sub>2</sub>  | CF <sub>3</sub> COOH + CH <sub>3</sub> COOH [1:1]              | -10 – 0 | 35                 |
| 6 | NOBF <sub>4</sub>  | CF <sub>3</sub> COOH + CH <sub>3</sub> COOH [1:1]              | -10 – 0 | 49                 |
| 7 | NaNO <sub>2</sub>  | CH <sub>3</sub> COOH + CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H [1:1] | -10 – 0 | 86                 |
| 8 | NOBF <sub>4</sub>  | CH <sub>3</sub> COOH + CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H [1:1] | -10 – 0 | 12                 |

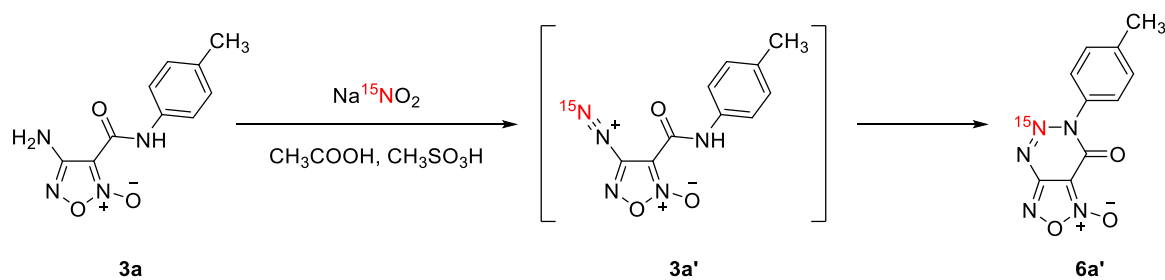
<sup>a</sup> Условия реакции: **3a** (0.5 ммоль) и нитрозирующий реагент (0.53 ммоль) в растворителе (3 мл) перемешивали при соответствующей температуре в течение 1 ч. Затем вносили мезитилен (0.07 мл, 0.5 ммоль), снимали охлаждение и выдерживали реакционную смесь при перемешивании в течение еще 20 мин.

Оптимизированная методика была использована для получения серии аннелированных 1,2,5-оксадиазолов **6a-h** и **7a-h** (схема 2). Продукты с *para*-замещенными арильными фрагментами **6a-d** и **7a-d** были выделены с высокими выходами 80 – 95 %, при этом ввиду стерической загруженности выходы соединений **6e** и **7e** с арильным фрагментом, содержащим метоксизаместитель в *ortho*-положении, были ниже и составили 63 %. Выходы соединений с алифатическим и аминокислотными фрагментами **6f-h** и **7f-h** также были ниже и составили 34 – 77 %, что связано с большей чувствительностью этих заместителей к условиям реакции diazotирования в сильноокислых средах.



**Схема 2**

Для подтверждения механизма реакции диазотирования/азосочетания был проведен эксперимент с использованием меченого  $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$  в качестве нитрозирующего агента (схема 3).



**Схема 3**

В результате реакции был получен меченый изотопом  $^{15}\text{N}$  триазинон **6a'**. Таким образом было показано, что терминальный атом азота в диазониумовом фрагменте интермедиата **3a'** становится центральным атомом азота в формируемом триазиноновом кольце соединения **6a'**. Сравнение спектров ЯМР  $^{15}\text{N}$  для исходного амида **3a**, триазинона **6a** и изотопно меченного продукта **6a'** подтверждают данный факт (рисунок 1).

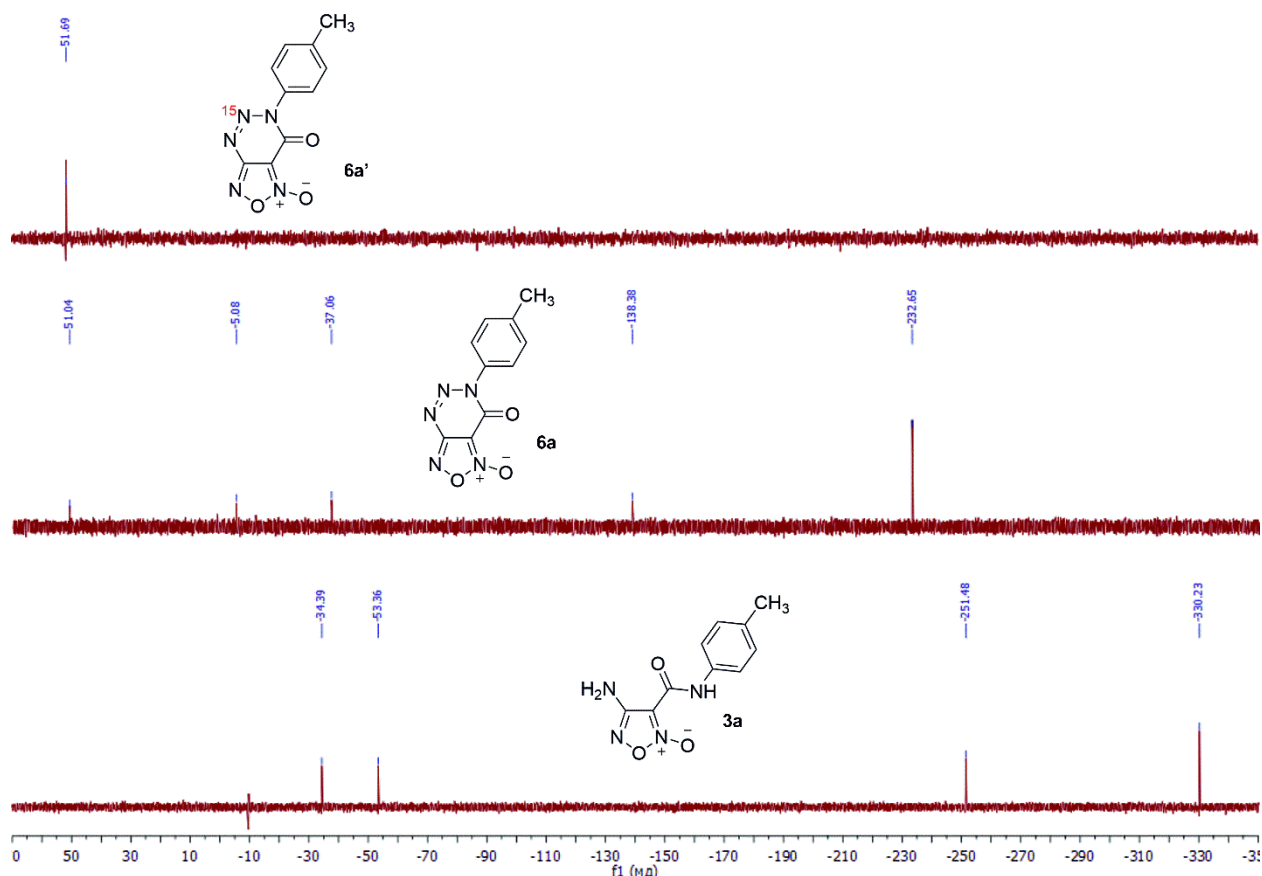


Рисунок 1 –  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектры соединений **3a**, **6a** и **6a'**

Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью современных методов физико-химического анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию и масс-спектрометрию высокого разрешения. Строение соединений **6b** и **7h** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 2).

На основе данных рентгеноструктурного исследования было показано, что несмотря на наличие сопряжения в аннелированном фрагменте, образующиеся [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*][1,2,3]триазины не обладают свойством ароматичности. На это указывают наличие угла между двумя плоскостями гетероциклов  $3.28(8)^\circ$  для **6b** и  $2.57(15)^\circ$  для **7h**, а также значительная разница в длинах связей в триазиновом фрагменте, которые варьируются от 1.2 до 1.5 Å. Отсутствие подобной стабилизации сделало невозможным вовлечение данных продуктов в характерную для бензофуроксанов Бейрутскую реакцию.

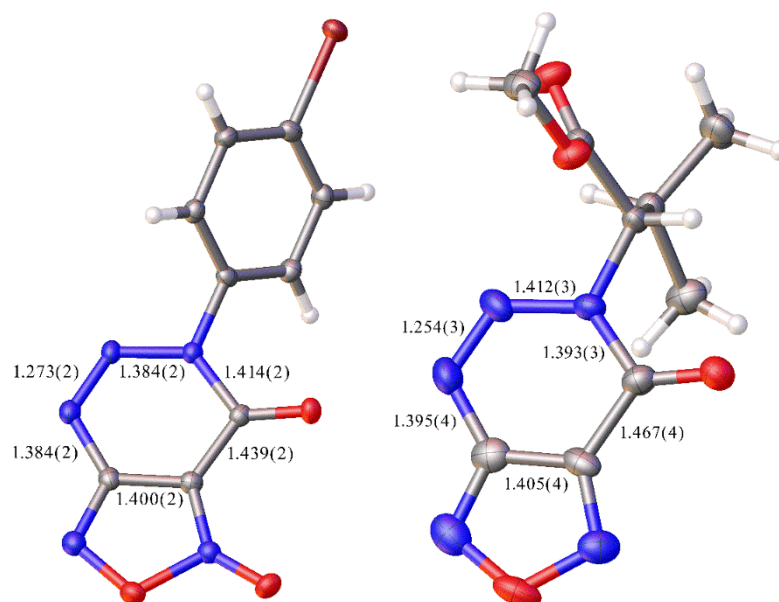


Рисунок 2 – Общий вид молекул **6b** и **7h**

Исследование термической стабильности синтезированных соединений проводили методами дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА). Синтезированные бигетероциклические структуры облают термической стабильностью в интервале от 103 до 224 °С (рисунок 3).

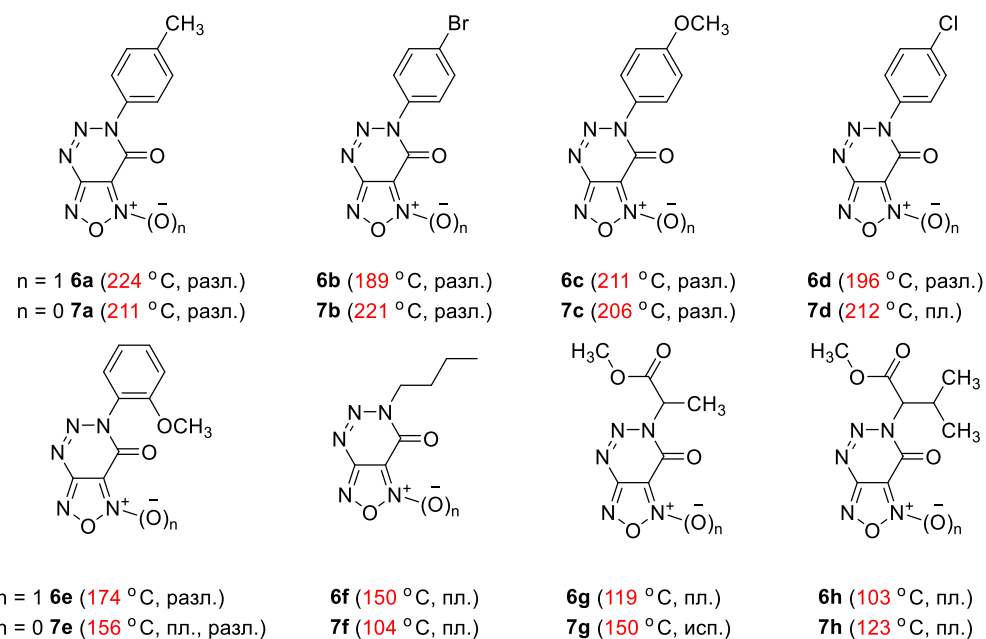


Рисунок 3 – Данные по термической стабильности синтезированных триазионов

Наибольшей термической стабильностью в ряду фуроксанов обладает соединение **6a** с *para*-толильным заместителем, в ряду фуразанов – соединение **7b** с *para*-бромфенильным заместителем.

Для исследования потенциала практического применения синтезированных соединений в качестве фармакологически активных веществ для фуроксанотриазионов

**6a-h** была оценена их способность к генерации оксида азота NO в условиях, близких к физиологическим (рисунок 4).

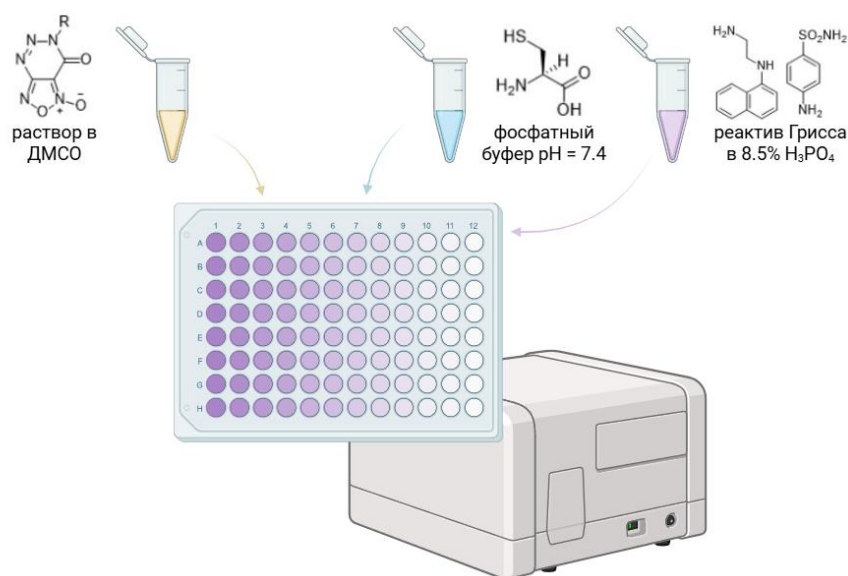
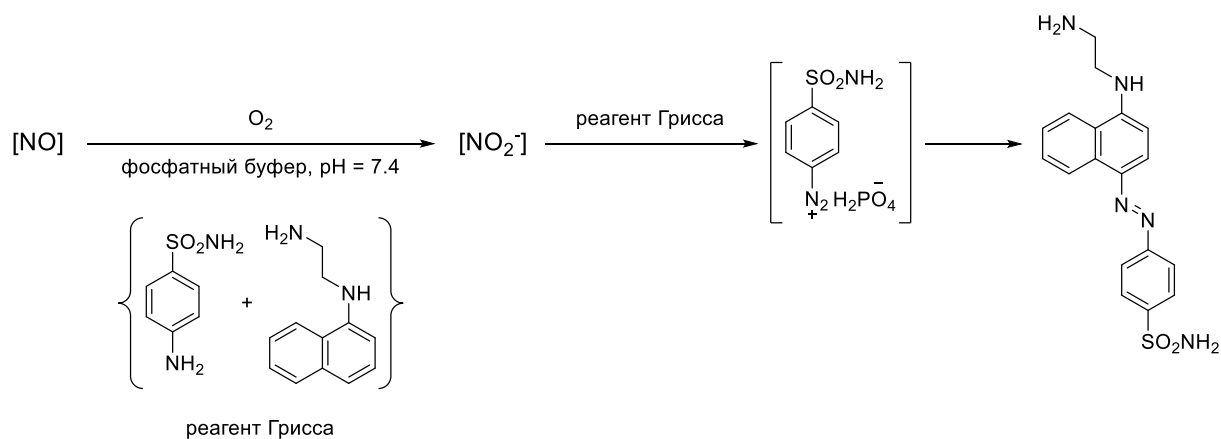


Рисунок 4 – Спектрофотометрический модуль для исследования степени генерации оксида азота (II) с использованием реактива Грисса

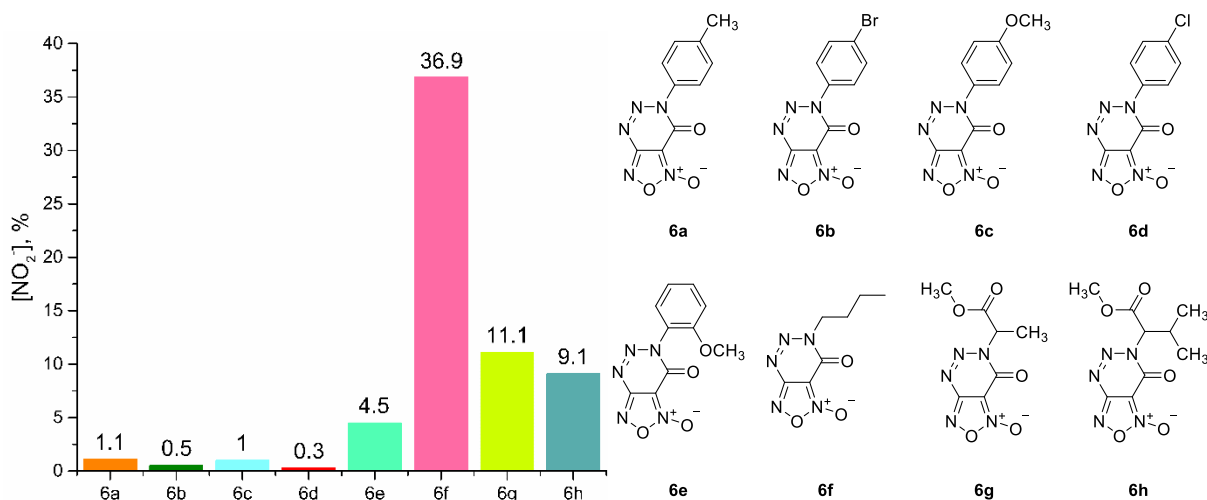
Смеси растворов целевых соединений в присутствии *L*-цистеина инкубировали в фосфатном буфере (pH = 7.4) в течение 1 ч при 37 °С. Затем к инкубированным растворам добавляли реактив Грисса, полученный растворением сульфаниламида и дигидрохлорида *N*-нафтилэтилендиамина в 8.5 % растворе фосфорной кислоты. После этого инкубацию продолжали еще в течение 10 мин. Инкубация фуроксанов с цистеином приводит к раскрытию фуроксанового цикла с высвобождением свободной [NO] частицы, которая в условиях инкубации окисляется до [NO<sub>2</sub><sup>-</sup>] через ряд элементарных стадий. После добавления реактива Грисса накопленный в растворе NO<sub>2</sub>-анион вступает в реакцию диазотирования сульфаниламида с его последующим азосочетанием с *N*-нафтилэтилендиаминном (схема 4). Степень генерации NO оценивали по оптической плотности исследуемых растворов при 540 нм, что соответствует основной полосе поглощения продукта азосочетания. Значения оптических плотностей сравнивали по градуировочному графику, полученному для стандартных растворов нитрита натрия различных концентраций.



**Схема 4**

На основе полученных данных обнаружено, что фуросанотриазиноны с арильными заместителями **6a-e** проявили наименьшую способность к генерации NO (0.3 – 4.5 %), в то время как соединения с алифатическими заместителями **6f-h** генерируют NO в диапазоне от 9.1 до 36.9 % (рисунок 5). Наибольшую активность проявил фуросанотриазинон **6f** с *n*-бутильным заместителем.

Соединение **6c** было выбрано в качестве модельного объекта для определения антиагрегантных свойств нового класса NO-доноров *in vitro*. В исследовании влияния соединения **6c** на компоненты крови, отвечающие за свертывание, использовался биоматериал мужчин и женщин в возрасте от 43 до 59 лет без отягощенного анамнеза. Сравнение показателей крови пациентов до и после воздействия препарата показало, что благодаря его действию происходит снижение доли объёма цельной крови, занимаемую тромбоцитами, в среднем на 39 %, при этом количество тромбоцитов в крови меняется лишь на 8 % в большую сторону.



**Рисунок 5 – Данные NO донорной активности для фуросанов 6a-h**

Также наблюдается снижение значений активных форм факторов свертывания, больших и малых агрегатов в крови пациентов на 35, 61 и 70 %, соответственно. При этом происходит снижение степени агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом с

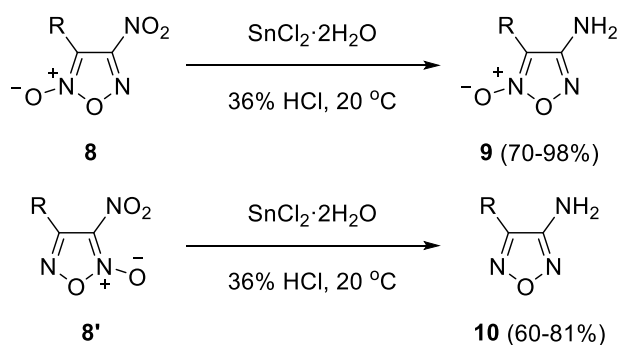
37 до 55 %. Это приводит к увеличению активированного частичного тромбопластинового времени, протромбинового и тромбинового времен на 30 – 60 %. Значительно снижается протромбиновая активность с 116 до 66 %. Важно отметить, что несмотря на это, международное нормализованное отношение (МНО) – показатель анализа крови, который позволяет оценить степень влияния антикоагулянтов на свёртывающую способность, остается в пределах нормы. В пределах нормы остается и концентрация фибриногена в крови, находясь в допустимом интервале от 2 до 4 г/л. На основании вышеперечисленного можно сделать вывод о том, что использование препарата не оказывает негативного воздействия на процессы свертывания крови и не увеличивает риск развития кровотечений, оставаясь эффективным кровоостанавливающим средством, потенциальным для дальнейшего использования в терапевтической практике.

При сравнении показателей для соединения **6с** с известными данными для широко используемой в медицинской практике ацетилсалициловой кислоты видно, что оба препарата снижают агрегацию тромбоцитов на сопоставимом уровне. Соединение **6с** демонстрирует выраженное антиагрегантное действие, близкое по эффективности к аспирину, с заметным снижением доли крови, занятой тромбоцитами, и степени агрегации с АДФ, а также снижением активных форм факторов свертывания.

### Синтез азоксифуроксанов

Примеры синтеза 1,2,5-оксадиазолов и их *N*-оксидов, связанных азомостиком, широко представлены в литературе. Введение данной эксплозофорной группы позволяет оказывать позитивное влияние на конечные энергетические характеристики синтезированных соединений и получать продукты с целевыми свойствами. Формирование азофрагмента основано на окислении аминогруппы, однако использование аналогичного подхода для окисления аминогруппы до азоксифрагмента проходит неселективно с низкими выходами и приводит к образованию в качестве побочных продуктов нитрофуроксанов. Восстановление нитрогруппы также идет неселективно с образованием смеси азокси- и азофуроксанов. Из литературных данных известно, что азоксигруппа образуется в ходе конденсации гидроксиламино- и нитрозогрупп. В то же время получение гидроксиламинофуроксанов остается мало изученным, что связано с образованием их исключительно в качестве промежуточных продуктов *in situ*.

Ранее в нашей научной группе было показано, что  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в концентрированной соляной кислоте восстанавливает 4-нитрофуроксаны **8** до соответствующих 4-аминофуроксанов **9**, в то время как введение в аналогичную реакцию 3-нитрофуроксанов **8'** приводит к образованию аминифуранов **10** (схема 5) [Fershtat, L. L. N-Oxide-Controlled Chemoselective Reduction of Nitrofucoxans / L. L. Fershtat, D. M. Bystrov, E. S. Zhilin [et al.] // Synthesis. – 2019. – V. 51. – № 03. – P. 747 – 756.].

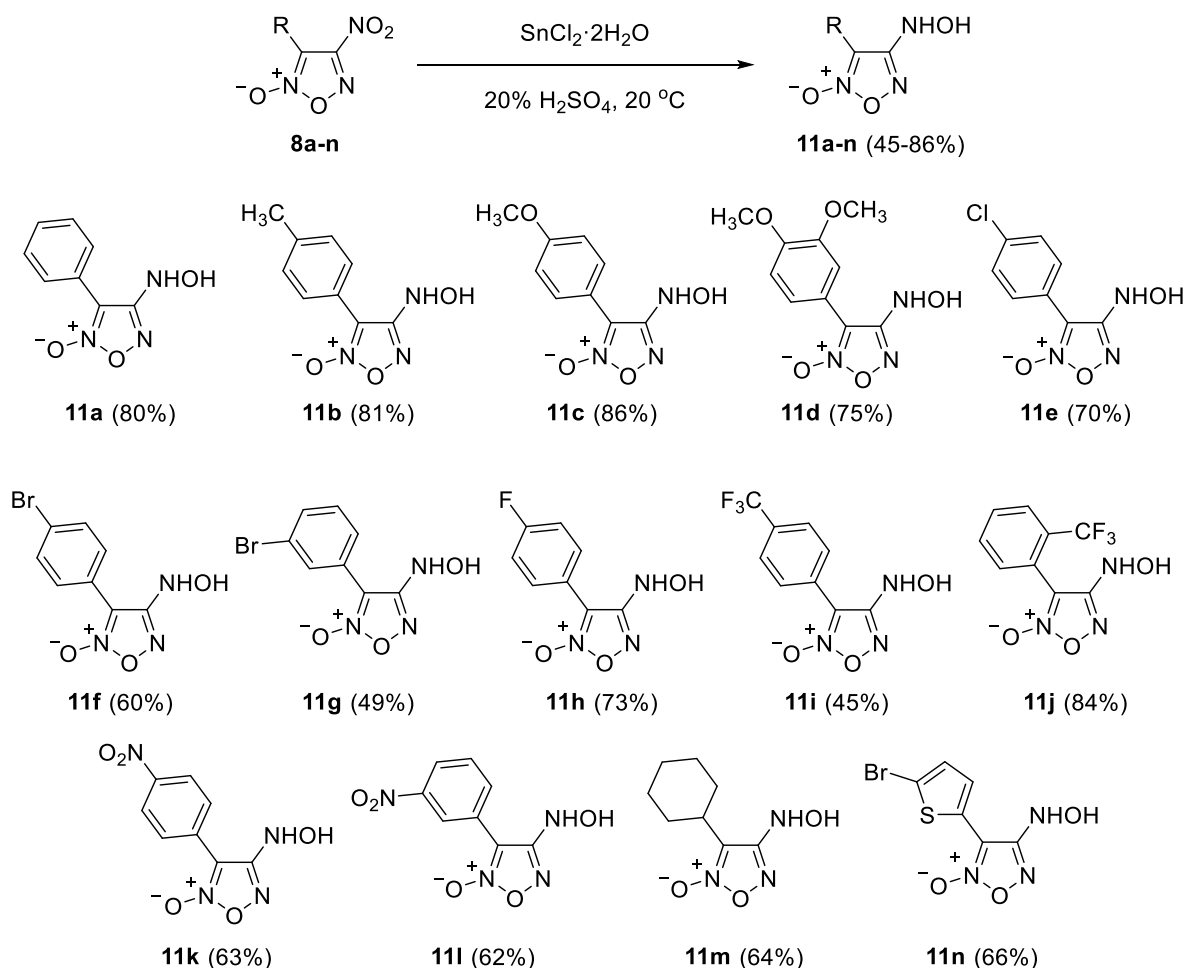


**Схема 5**

При этом смена растворителя на 50 % водный раствор серной кислоты позволила восстановить нитрогруппу в 4-нитрофуроксане до гидроксиламинной. При детальном исследовании процесса восстановления были использованы растворы серной кислоты с концентрациями от 15 до 75 %. В данной работе установлено, что восстановление происходит в пределах концентраций 20 – 50 %, при этом в случае концентраций 25 и 50 % происходит побочное образование аминифуроксана с выходами 7 и 15 %, соответственно. Наилучший результат был получен в 20 % растворе серной кислоты, где аминифуроксан был зафиксирован только в следовых количествах. Также было отмечено, что в ходе экстракции этилацетатом происходит контаминация целевых соединений неорганическими оловосодержащими продуктами. Во избежание этого дополнительно была добавлена стадия промывки экстракта 1 М раствором  $\text{NaHCO}_3$ .

Таким образом, при использовании избытка  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 20 % растворе серной кислоты была синтезирована серия гидроксиламинофуроксанов с различными ароматическими, алифатическим и гетероароматическим заместителями (схема б). Следует отметить, что в данных условиях восстановление происходит регио- и хемоселективно, не затрагивая нитрогруппы бензольных колец и сам фуроксановый цикл. Выходы целевых соединений составили от 45 до 86 %. Значительное снижение выходов для соединений **11g,i** обусловлено большими потерями на стадии промывки экстракта 1 М раствором  $\text{NaHCO}_3$ , которая приводит к выпадению объемного белого хлопьевидного осадка оловосодержащих соединений, что отрицательно сказывается на разделении водного и органического слоев.

Распространение данного подхода на 3-нитрофуроксаны по аналогии с восстановлением до 3-аминофуразана приводит к образованию 3-гидроксиламинофуразана, но протекает неселективно: целевой 3-гидроксиламино-4-фенилфуразан был выделен с выходом не более 27 %.

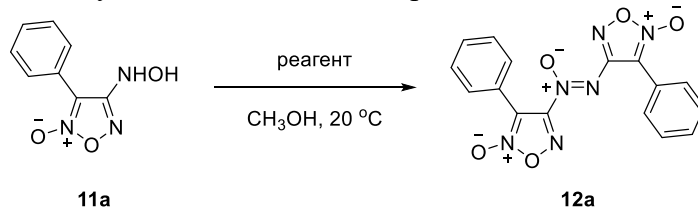


**Схема 6**

Оптимизация условий окисления гидросиламинофуроксанов до азоксифуроксанов подразумевала варьирование типа окислителя, его количества и времени выдержки (таблица 2). К гидросиламину **11a** в метаноле вносили соответствующее количество окислителя и перемешивали при комнатной температуре. Использование  $\text{PbO}_2$  и  $\text{MnO}_2$  приводит к полной конверсии исходного субстрата, но при этом в результате окисления образуется неидентифицируемая смесь побочных продуктов (строки 1, 2). С другой стороны, ацетат марганца (III) не вступает в реакцию с гидросиламином **11a**, оставляя его в исходном виде (строка 3). Применение *t*-BuOOH и  $\text{H}_2\text{O}_2$  позволяет получить целевой азоксифуроксан **12a**, но характеризуется низкими выходами и неполной конверсией даже по истечении 7 ч (строки 4, 5). *m*CPBA и DDQ дают полную конверсию исходного соединения уже в течение 30 минут, в то же время выделение продукта осложняется присутствием в реакционной смеси продуктов их восстановления (строки 6, 7). PIDA привел к разложению исходного гидросиламина **11a** без образования азоксифуроксана **12a** (строка 8). Использование периодата натрия позволило получить целевое соединение с высоким выходом и возможностью избежать трудоемкого процесса удаления побочных продуктов восстановления окислителя (строка 9). Исходя из стехиометрического соотношения для полного протекания реакции достаточно использовать 0.5 эквивалентов окислителя, уменьшение количества окислителя позволило повысить выход

азоксифуроксана **12a** за счет снижения вероятности протекания побочных реакций (строки 10, 11). Наибольший выход был получен при использовании 0.5 эквивалентов периодата натрия (строка 11).

Таблица 2 – Оптимизация условия окисления гидросиламина **11a**<sup>a</sup>

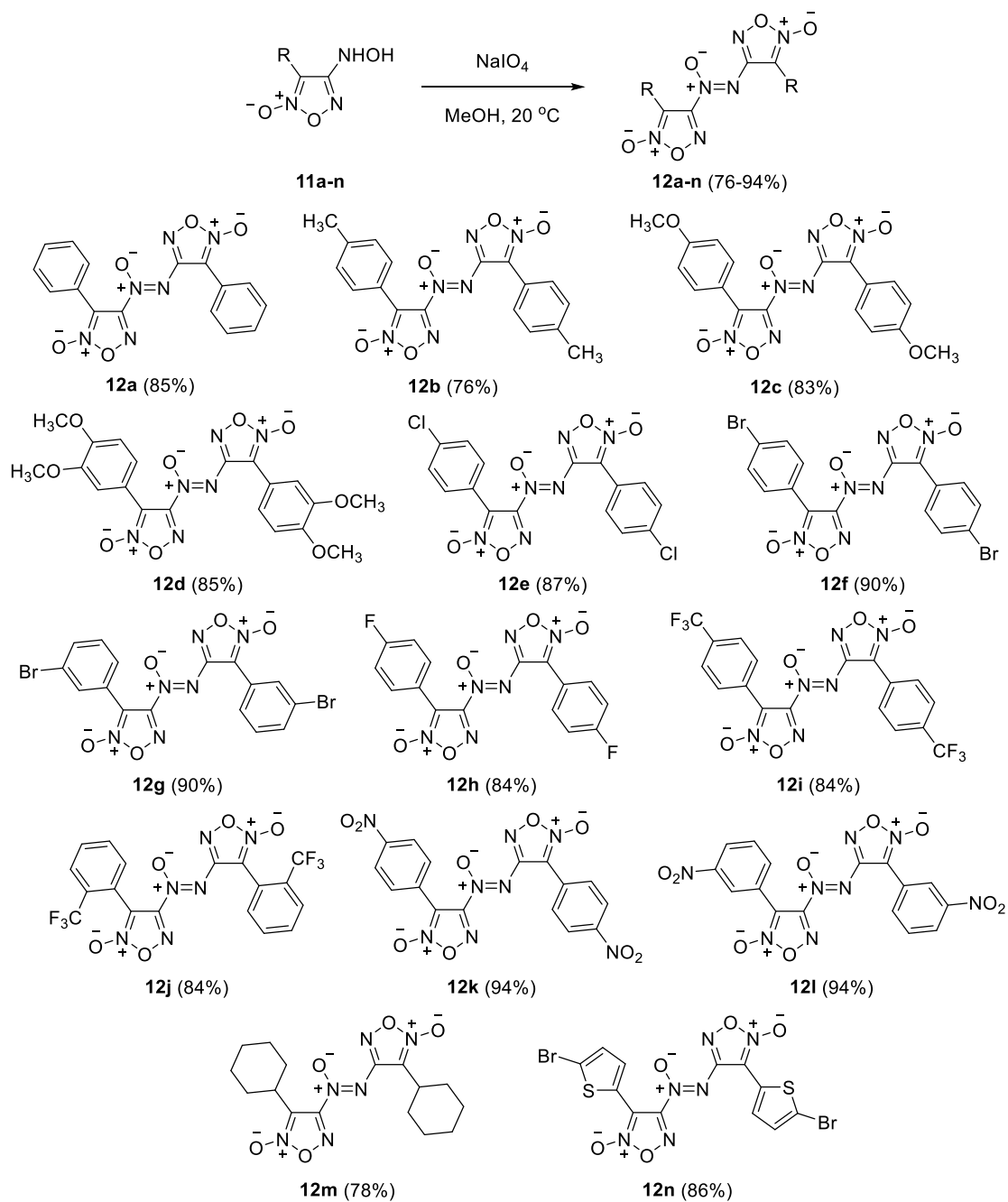


| №  | Реагент  | п, экв | τ, ч | Выход <b>12a</b> , % | Конверсия <b>11a</b> , % |
|----|--|--------|------|----------------------|--------------------------|
| 1  | PbO <sub>2</sub> <sup>b</sup>                          | 1.5    | 4    | -                    | 100                      |
| 2  | MnO <sub>2</sub> <sup>b</sup>                          | 1.5    | 3    | -                    | 100                      |
| 3  | Mn(OOCH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O | 1.5    | 7    | -                    | -                        |
| 4  | 70 % <i>t</i> -BuOOH                                   | 1.5    | 7    | 19                   | 79                       |
| 5  | 30 % H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>                     | 1.5    | 7    | 31                   | 98                       |
| 6  | <i>m</i> CPBA  | 1.5    | 0.5  | 69                   | 100                      |
| 7  | DDQ  | 1.5    | 0.5  | 57                   | 100                      |
| 8  | PIDA   | 1.5    | 0.5  | -                    | 100                      |
| 9  | NaIO <sub>4</sub>                                      | 1.5    | 0.5  | 63                   | 100                      |
| 10 | NaIO <sub>4</sub>                                      | 1      | 0.5  | 66                   | 100                      |
| 11 | NaIO <sub>4</sub>                                      | 0.5    | 0.5  | 85                   | 100                      |

<sup>a</sup> К гидросиламину **11a** (0.097 г, 0.5 ммоль) в метаноле (2 мл) вносили соответствующее количество окислителя, затем перемешивали при комнатной температуре. <sup>b</sup> В качестве растворителя использовали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Введение синтезированных гидросиламинофуроксанов **11a-n** в целевую реакцию в оптимизированных условиях позволило получить серию азоксифуроксанов **12a-n** с выходами от 76 до 94 % (схема 7). Значительных различий в реакционной способности гидросиламинов не наблюдалось, разница в выходах целевых соединений в первую очередь определяется их растворимостью.

Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью современных методов физико-химического анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию и масс-спектрометрию высокого разрешения. Строение соединения **12f** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 6). Фуроксановые циклы находятся в *транс*-положении по отношению к азоксигруппе, что соответствует данным, полученным ранее.



**Схема 7**

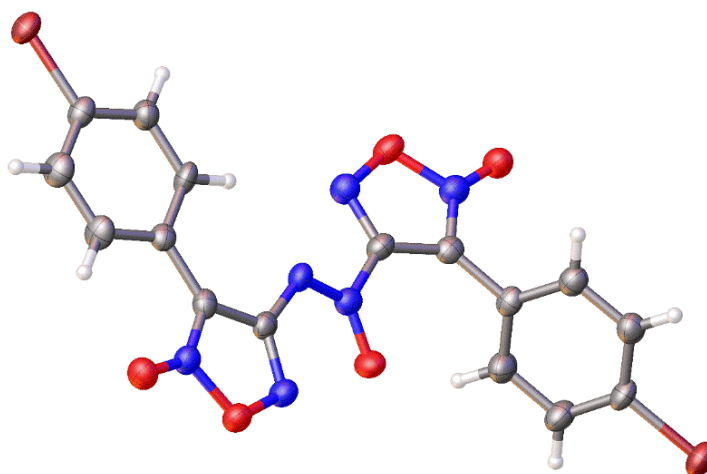
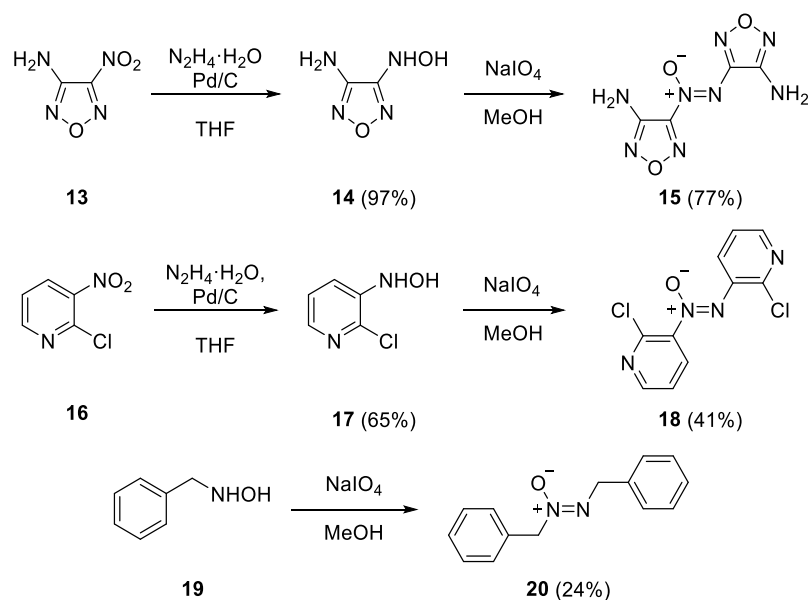


Рисунок 6 – Общий вид молекулы **12f**

В связи с успешностью приложения метода для различных производных фуроксана была исследована возможность применимости метода на других субстратах. С этой целью на основе доступных 3-амино-4-нитрофуразана **13** и 2-хлор-3-нитропиридина **16** были получены соответствующие гидроксиламины **14** и **17**. Восстановление проводили в тетрагидрофуране гидразин-гидратом в присутствии каталитических количеств палладия, нанесенного на уголь (схема 8). Полученные гидроксиламины далее окисляли в оптимизированных условиях. Целевые азоксипроизводные **15**, **18** образуются с выходами 41 – 77 %. Окисление бензилгидроксилamina **19** периодатом натрия дает соответствующее азоксипроизводное **20** с выходом 24 %. Низкий выход обусловлен образованием ряда побочных продуктов неизвестного строения. Таким образом, можно сделать вывод о возможности использования разработанного подхода для получения азоксипроизводных на основе широкого ряда субстратов различной природы.



**Схема 8**

Исследование термической стабильности синтезированных азоксифуроксанов методами ДСК и ТГА показало, что полученные соединения стабильны в температурном интервале 160 – 201 °С. Наибольшей термической стабильностью обладает азоксифуроксан **12j**. Для азоксипиридина **18** температура плавления составила 165 °С, разложения 176 °С (рисунок 7).

Таким образом, в рамках проделанной работы был предложен новый эффективный метод синтеза азоксифуроксанов, обладающий высокой степенью селективности по отношению к различным заместителям. Расширение границ применимости метода на субстраты иной природы подтверждает возможность к его дальнейшей унификации. Полученные азоксипроизводные демонстрируют высокую границу температур разложения, что позволяет рассматривать их в качестве перспективных материалов для современной науки и техники.

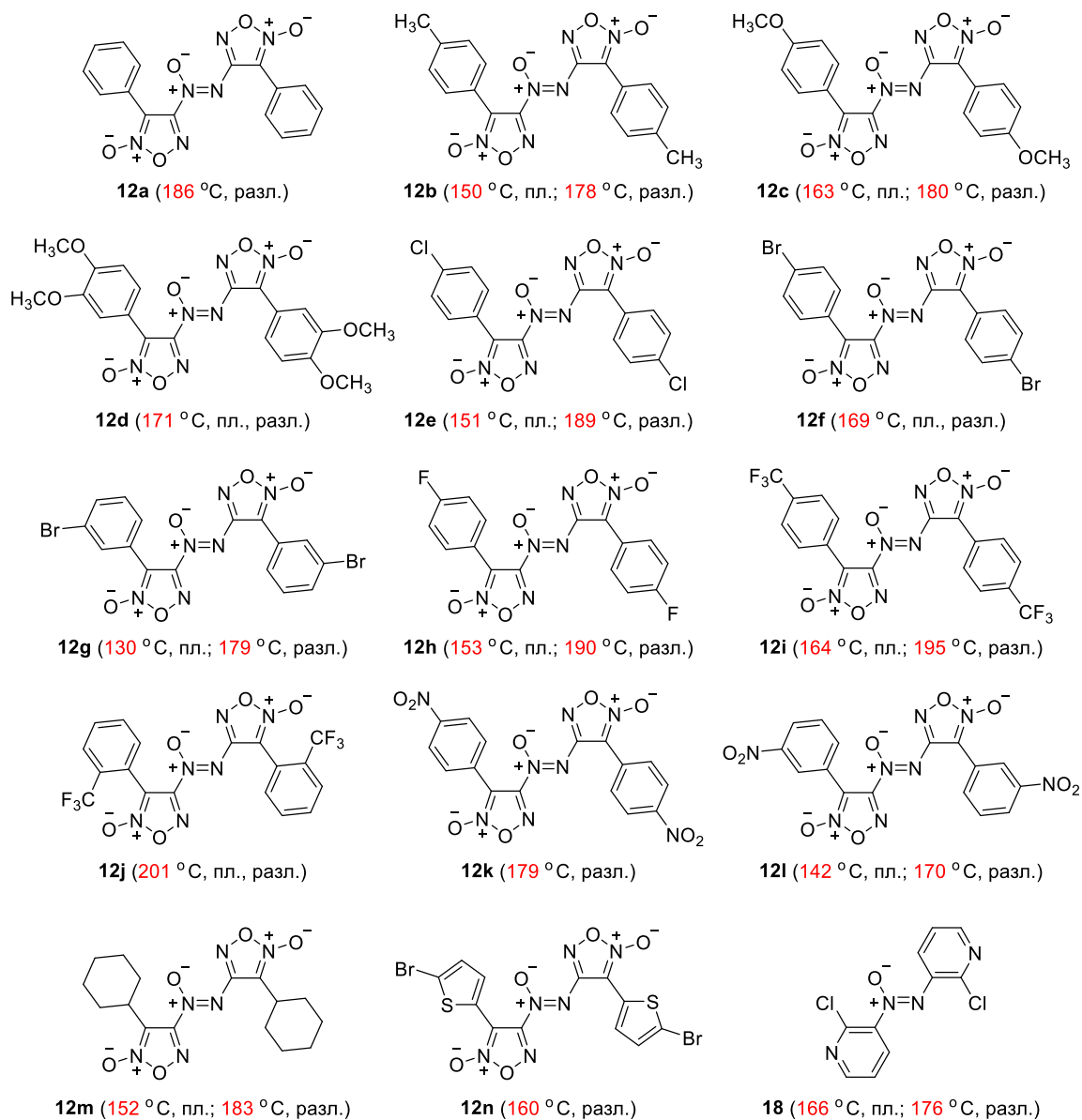


Рисунок 7 – Данные по термической стабильности синтезированных азоксисоединений

### Синтез энергоемких азоксифуроксанов

На следующем этапе работы ранее недоступный азоксифуроксан **12c** был использован для создания на его основе ряда энергоемких производных. Для этого фенильные фрагменты дополнительно насыщали эксплозифорными нитро- и аминогруппами. В результате нитрования соединения **12c** в нитрующей смеси и последующим замещением активированной метоксигруппы на аминогруппу был получен диамин **22** с общим выходом 59 %. Дальнейшее нитрование диамина **22** привело к образованию нитрамина **23** с выходом 77 % (схема 9).

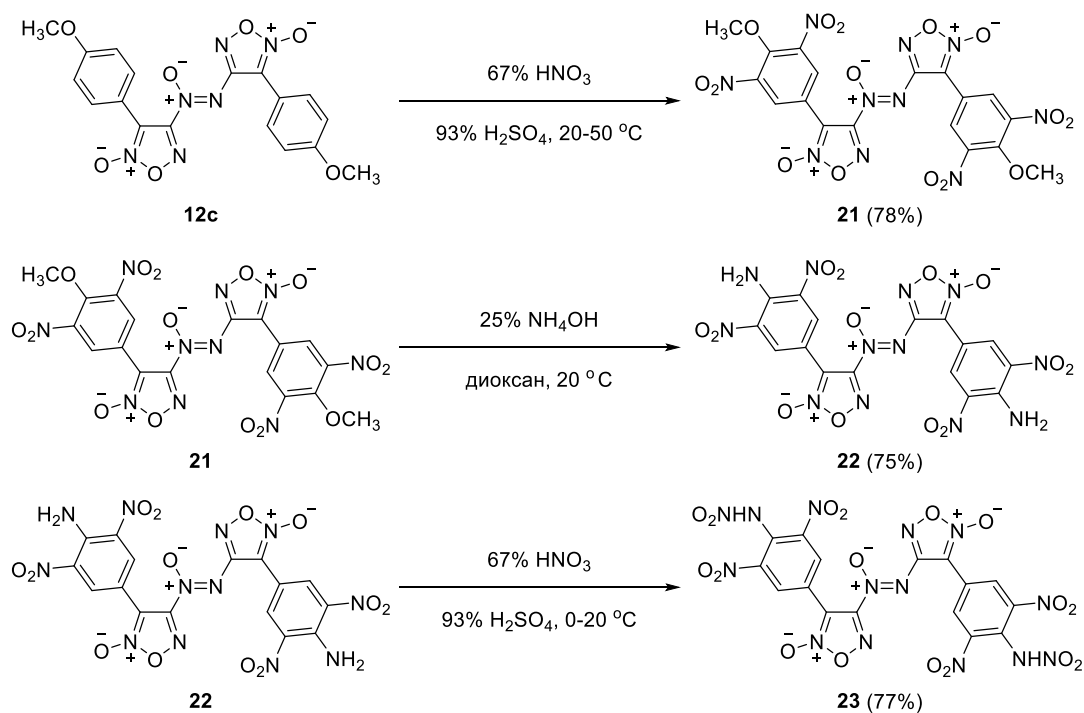


Схема 9

Полученный нитрамин **23** был в дальнейшем использован в качестве анионной части при синтезе энергоемких солей **24a-g** (схема 10). Соли **24a-d** были получены прямой нейтрализацией нитрамина **23**, используя в качестве оснований  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 3-амино-1,2,4-триазол, 3,5-диамино-1,2,4-триазол и 5-аминотетразол. Для синтеза соединений **24e-g** была предварительно получена серебряная соль нитрамина **23**, которая затем вводилась в реакцию метатезиса катиона с гидрохлоридами гуанидина, аминогуанидина и семикарбазида.

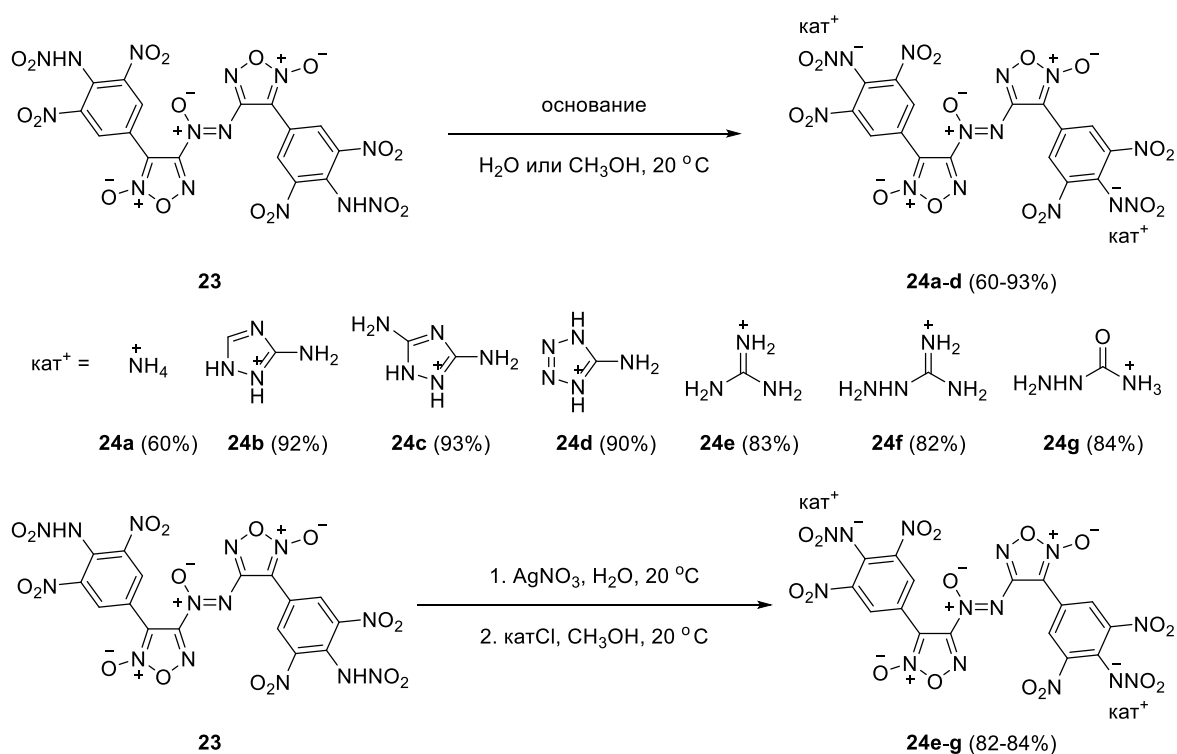


Схема 10

Выходы синтезированных солей были близки к количественным за исключением аммонийной соли **24a**, в случае которой высокая основность гидрокарбоната аммония приводит к частичной деструкции исходного нитрамина **23**.

Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью современных методов физико-химического анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию, элементный анализ и масс-спектрометрию высокого разрешения. Строение соединения **24a** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 8). Соединение **24a** было кристаллизовано из смеси  $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$  методом диффузии жидкость-жидкость. Оно кристаллизуется в моноклинной пространственной группе  $P2_1/c$  и обладает кристаллической плотностью  $1.714 \text{ г}\cdot\text{см}^{-3}$ . Размеры элементарной ячейки составляют  $a = 12.59580(10) \text{ \AA}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $b = 14.85600(10) \text{ \AA}$ ,  $\beta = 100.2810(10)^\circ$ ,  $c = 16.08630(10) \text{ \AA}$ ,  $\gamma = 90^\circ$ , каждая ячейка состоит из четырех молекул. Молекула **24a** не планарная. Угол поворота фуроксановых колец относительно друг друга составляет  $32.20(6)^\circ$ . Бензольные кольца повернуты относительно фуроксановых колец на  $32.16(5)^\circ$  и  $44.74(5)^\circ$ . Как и ожидалось, фуроксановые циклы расположены в *транс*-положении относительно азоксигруппы.

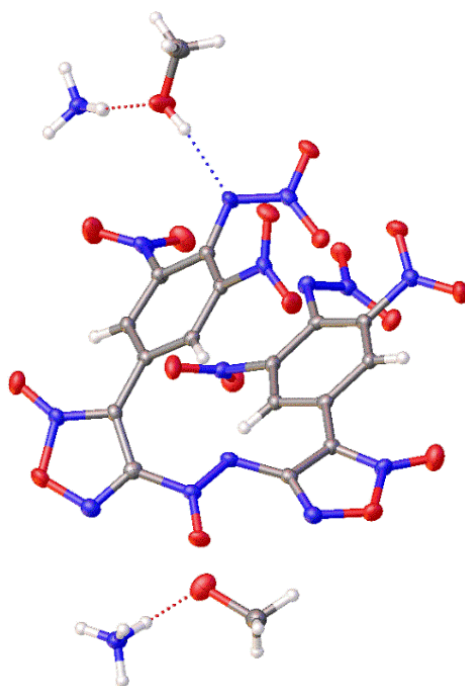


Рисунок 8 – Общий вид молекулы **24a**

Молекулы **24a** ориентируются в кристалле путем последовательного чередования гидрофобных и гидрофильных слоев (рисунок 9). При этом фуроксановые и бензольные кольца образуют гидрофобный слой, а положительно заряженные аммонийные катионы формируют заряженную область с отрицательно заряженными нитраминовыми фрагментами, образуя водородные связи  $\text{N}(50)-\text{H}(50\text{В})\dots\text{N}(44) 3.0120(19) \text{ \AA}$ . Молекулы метанола также принимают участие в образовании связи между катионами аммония и нитраминовыми фрагментами, давая водородные связи  $\text{N}(50)-\text{H}(50\text{А})\dots\text{O}(48) 2.837(2) \text{ \AA}$ ,

N(53)-H(53D)...O(51) 2.7289(18) Å and O(51)-H(51)...N(4) 2.8009(18) Å. Дополнительно молекулы метанола образуют водородные связи с нитрогруппой бензольного кольца O(48)-H(48)...O(15) 3.0873(19) Å. Кроме связывания с нитроаминовым остатком катионы аммония координируются по нитрогруппе с водородными связями N(50)-H(50C)...O(1) 2.9786(18) Å, N(50)-H(50D)...O(46) 2.9539(18) Å, N(53)-H(53B)...O(1) 2.8695(17) Å и N(53)-H(53C)...O(46) 2.8674(18) Å. Хотя азоксигруппы и фуросановые циклы не формируют заряженные области, они координируют катионы аммония с водородными связями N(53)-H(53A)...O(24) 2.7959(17) Å и N(53)-H(53A)...N(27) 3.1663(18) Å.

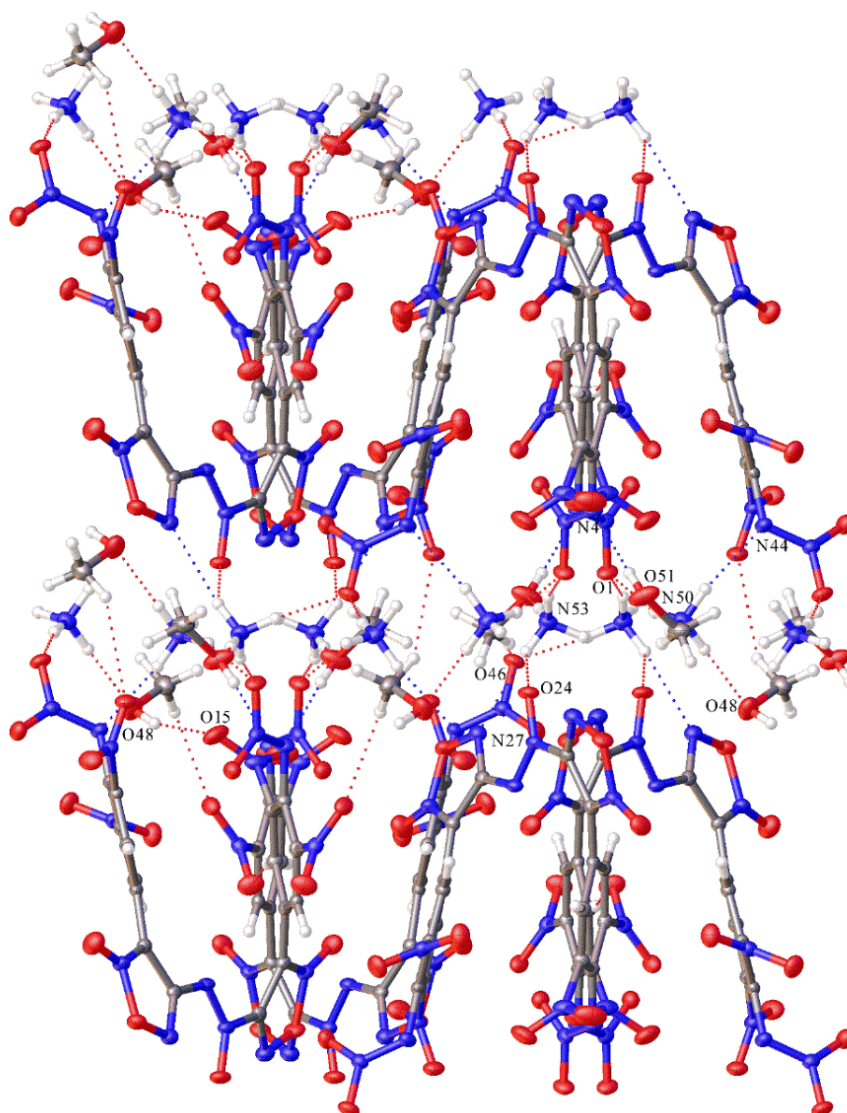


Рисунок 9 – Упаковка молекул **24a** в кристалле

Строение соли **24g** было также охарактеризовано с помощью  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектроскопии (рисунок 10). Сигналы семикарбазида были зафиксированы в сильноотрицательной области. Химические сдвиги сигналов атомов азота N4 и N5 находятся в области -69 – (-79) м.д. Сигналы, соответствующие азоксигруппе, расположены при -28 и -20 м.д. Атомы азота фуросановых гетероциклов N8 и N9 резонируют при

-19 – (-16) м.д., для N15 при -8 м.д., при этом сигнал азота N14 не был детектирован в связи с его перекрытием сигналами нитрогрупп в области -11 м.д.

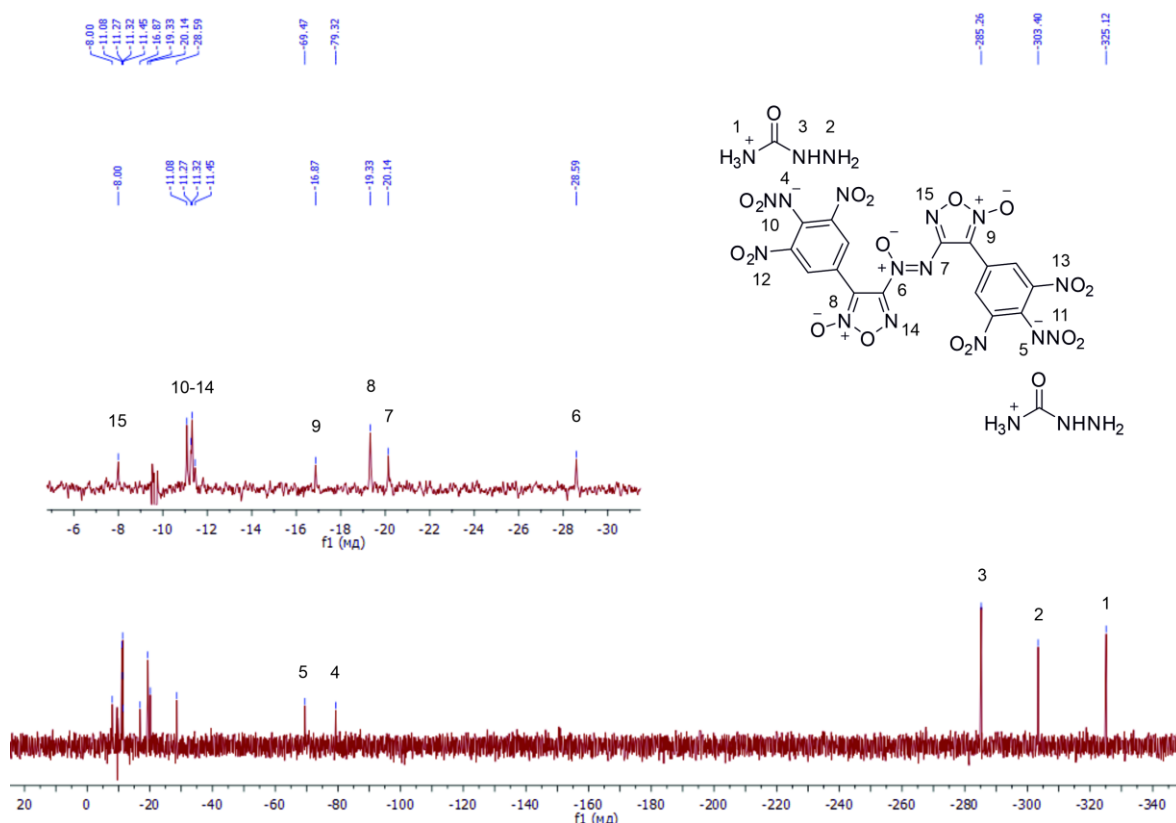
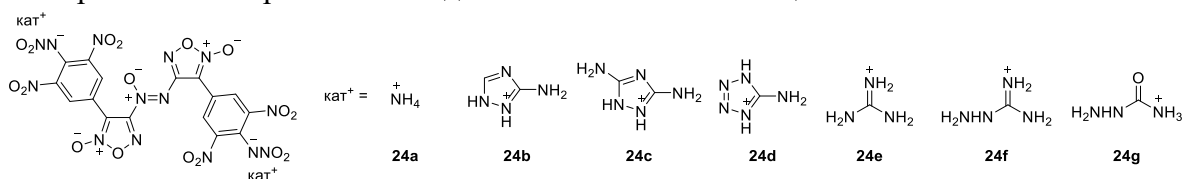


Рисунок 10 –  $^{15}\text{N}$  ЯМР спектр соединения **24g**

Для синтезированных энергоемких соединений **22**, **23** и солей **24a-g** были определены термическая стабильность, физические свойства и детонационные параметры (таблица 3). Эти показатели непосредственно определяют эксплуатационные характеристики конечного материала. Так, термическая стабильность и чувствительность к механическим воздействиям определяют режим работы оборудования, в котором данный материал используется. На основе плотности и атомного состава определяются габариты конечного изделия и количества сопутствующих компонентов. Расчет энтальпий и основных детонационных характеристик также производится на основе экспериментальных показателей температуры разложения и плотности, что в конечном счете является ключевым при оценке перспективности нового материала.

Температура начала разложения для диамина **22** составила 204 °С, для нитрамина **23** – 99 °С. Для солей **24a-g** температуры начала разложения находятся в диапазоне от 120 до 162 °С. Синтезированные соединения обладают плотностями от 1.65 до 1.74 г/см<sup>3</sup>, также они характеризуются отрицательным кислородным балансом, высоким содержанием азота и кислорода, энтальпиями образования от -87 до 785 кДж/моль, сравнительно высокой чувствительностью к удару и хорошими детонационными свойствами, превосходящими свойства TNT.

Таблица 3 – Термическая стабильность, физические свойства и детонационные параметры синтезированных энергоемких соединений и известных веществ



| Соединение                           | $T_{\text{разл}}^a$ , °C | $\rho^b$ , г·см <sup>-3</sup> | $\Omega_{\text{CO}}^c$ , % | N + O <sup>d</sup> , % | $\Delta_f H_{\text{ТВ}}^e$ , кДж·моль <sup>-1</sup> | $IS^f$ , Дж | $V_{\text{дет}}^g$ , км·с <sup>-1</sup> | $P_{\text{СД}}^h$ , ГПа |
|--------------------------------------|--------------------------|-------------------------------|----------------------------|------------------------|---|-------------|---|-------------------------|
| <b>22</b>                            | 204                      | 1.74                          | -19.4                      | 65.3                   | 331   | 5.3         | 7.4                                     | 27                      |
| <b>23</b>                            | 99                       | 1.74                          | -4.8                       | 70.3                   | 505   | 2.8         | 7.8                                     | 29                      |
| <b>24a</b>                           | 162                      | 1.72                          | -11.4                      | 70.9                   | 117   | 3.3         | 7.6                                     | 27                      |
| <b>24b</b>                           | 127                      | 1.72                          | -19.2                      | 69.5                   | 430   | 2.2         | 7.5                                     | 26                      |
| <b>24c</b>                           | 155                      | 1.70                          | -20.4                      | 70.4                   | 346   | 3.7         | 7.4                                     | 25                      |
| <b>24d</b>                           | 130                      | 1.73                          | -13.4                      | 72.7                   | 785   | 1.7         | 7.8                                     | 28                      |
| <b>24e</b>                           | 147                      | 1.65                          | -18.4                      | 70.4                   | -10   | 3.8         | 7.3                                     | 24                      |
| <b>24f</b>                           | 120                      | 1.69                          | -19.7                      | 71.3                   | 350   | 1.6         | 7.6                                     | 26                      |
| <b>24g</b>                           | 140                      | 1.70                          | -13.7                      | 71.6                   | -87   | 4.2         | 7.5                                     | 26                      |
| <b>TNT</b>                           | 275                      | 1.65                          | -24.7                      | 60.8                   | -67   | 30          | 6.9                                     | 23                      |
| <b>PETN</b>                          | 181                      | 1.78                          | +15.2                      | 78.5                   | -561  | 3.3         | 8.4                                     | 32                      |
| <b>Pb(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b> | 315                      | 4.80                          | -11.0                      | 28.9                   | 450   | ≈1          | 5.9                                     | 33                      |

<sup>a</sup> Температура разложения (ДСК, 5 К·мин<sup>-1</sup>). <sup>b</sup> Плотность, определенная газовой пикнометрией (298 К). <sup>c</sup> Кислородный баланс (основанный на СО) для C<sub>a</sub>H<sub>b</sub>O<sub>c</sub>N<sub>d</sub>, 1600(c-a-b/2)/MW. <sup>d</sup> Общее содержание азота и кислорода. <sup>e</sup> Энтальпия образования в твердом состоянии  $\Delta_f H_{\text{ТВ}}^e$ , рассчитанная с помощью метода CBS-4M. <sup>f</sup> Чувствительность к удару. <sup>g</sup> Скорость детонации, рассчитанная с помощью программного комплекса PILEM. <sup>h</sup> Давление детонации, рассчитанное с помощью программного комплекса PILEM.

Таким образом, в результате проделанной работы были получены энергоемкие соли на основе ранее недоступного азоксифуросана, содержащего 4-нитрамино-3,5-динитрофенильные фрагменты. Синтезированные соединения открывают новый класс энергоемких, термически стабильных материалов в ряду производных фуросана, содержащих азокси- и нитраминового структурных фрагментов синтезированные соединения обладают хорошими энтальпиями образования, что обеспечивает хорошие скорости детонации (7.3 – 7.8 км·с<sup>-1</sup>) и давления детонации (24 – 29 ГПа). Проведенное исследование вносит существенный вклад в развитие новых синтетических подходов для получения энергоемких материалов на основе фуросана.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1) Разработан синтетический подход для конструирования ранее неизвестной гетероциклической системы [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*][1,2,3]триазинона на основе тандема реакций диазотирования амидов амино-1,2,5-оксадиазолилкарбоновых кислот с последующим внутримолекулярным азосочетанием.

2) Разработан новый селективный метод синтеза азоксифуроксанов на основе хемоселективного восстановления нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах до соответствующих гидроксиламинов с их последующим окислительным сочетанием под действием NaIO<sub>4</sub>. Показано, что данный подход применим для синтеза других труднодоступных азоксисоединений гетероциклического и алифатического ряда.

3) Исследована NO-донорная способность синтезированных фуроксано[3,4-*d*][1,2,3]триазинов в тесте Грисса, а также впервые выявлена тромболитическая активность 6-(4-метоксифенил)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксида в экспериментах *in vitro*.

4) Систематически исследована термическая стабильность синтезированных бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола и выявлены наиболее термостойкие соединения в ряду [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*][1,2,3]триазинов и азоксифуроксанов.

5) Синтезирован ряд новых энергоемких производных азоксифуроксанов ионного строения, содержащих 4-нитрамино-3,5-динитрофенильные фрагменты. Проведена комплексная оценка физико-химических свойств синтезированных структур с высоким содержанием азота.

### Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

*Статьи в рецензируемых журналах:*

1. Sidunets, Y.A. Tandem diazotization/cyclization approach for the synthesis of a fused 1,2,3-triazinone-furazan/furoxan heterocyclic system / Y.A. Sidunets, V.G. Melekhina, L.L. Fershtat // Beilstein J. Org. Chem. – 2024. – V.20. – P. 2342 – 2348. <https://doi.org/10.3762/bjoc.20.200>.

2. Sidunets, Y.A. Facile redox synthesis of azoxyfuroxans / Y. A. Sidunets, V. G. Melekhina, L. L. Fershtat // Tetrahedron. – 2025. – V.188. – P. 134957. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2025.134957>.

3. Sidunets, Y.A. Advances in the Synthesis of Heteroaryl-1,2,5-oxadiazoles: A Personal Account / Y. A. Sidunets, L. L. Fershtat // Synlett. – 2026. <https://doi.org/10.1055/a-2759-6787> (обзор).

4. Sidunets, Y.A. Introduction of an Azoxy Moiety into Advanced Energetic Materials: A Case of Azoxyfuroxans / Y. A. Sidunets, M. Krykin, A. N. Pivkina, L. L. Fershtat // Organic Letters. – 2026. – V.28. – № 1. – P. 152 – 156. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5c04534>.

*Тезисы конференций:*

1. Сидунец Ю.А., Ферштат Л.Л. Синтез новых [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*][1,2,3]триазинов // Сборник тезисов докладов в 7 томах XXII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Том 1. 7 – 12 октября 2024 г. Федеральная территория «Сириус», Россия. – Москва, ООО «Адмирал Принт». – 2024. С. 193. – ISBN 978-5-00202-665-4 (т. 1).

2. Сидунец Ю.А., Ферштат Л.Л. Новый метод синтеза азоксифуроксанов // Сборник тезисов докладов XI Молодежной конференции ИОХ РАН к 165-летию со дня рождения академика А.Е. Фаворского. 8 – 10 октября 2025. – Москва. – 2025. С. 59.