

**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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н. Л.Л. Ферштат

Москва, 2022

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
1. Введение	6
2. Литературный обзор	10
Синтез и реакционная способность аминогетарен- <i>N</i> -оксидов	10
2.1 Реакционная способность аминифуроксанов	10
2.1.1 Окисление аминифуроксанов	10
2.1.2 Аминифуроксаны в реакции Манниха	14
2.1.3 Нитрование аминифуроксанов	15
2.1.4 Диазотирование аминифуроксанов и реакции фуроксанилдiazониевых солей	17
2.1.5 Ацилирование аминифуроксанов и азол-азольные перегруппировки	22
2.1.6 Другие реакции аминифуроксанов	29
2.2 Реакционная способность 2-аминопиридин- <i>N</i> -оксидов	30
2.2.1 Ацилирование	31
2.2.2 Алкилирование, арилирование	37
2.2.3 Восстановление	40
2.2.4 Диазотирование	43
2.2.5 Циклизации	46
2.2.6 Другие реакции 2-аминопиридин- <i>N</i> -оксидов	50
2.3 Методы синтеза и реакционная способность амино-1,2,4,5-тетразин- <i>N</i> -оксидов ..	52
3. Обсуждение результатов	60
3.1 Перегруппировка аминогетарен- <i>N</i> -оксидов	60
3.2 Конденсация аминогетарен- <i>N</i> -оксидов с DMF DMA	74
3.3 Синтез <i>N</i> -(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов	81
3.4 Синтез производных 6-амино-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида	90
4. Экспериментальная часть	103
4.1 Перегруппировка аминогетарен- <i>N</i> -оксидов	104
4.2 Конденсация аминогетарен- <i>N</i> -оксидов с DMF DMA	117

4.3 Синтез <i>N</i> -(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов	120
4.4 Синтез производных 6-амино-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида.....	126
5. Выводы.....	131
6. Список литературы	132
Благодарности.....	147
Приложение	148

Список сокращений и условных обозначений

Ac	ацетил
Am	амил (изопентил)
Ar	арил
BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
bmim	1-бутил-3-метилимидазолий
bmpyrr	1-бутил-1-метилпирролидиний
Bn	бензил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
Bz	бензоил
Cat	катион
Cy	циклогексил
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMAD	диметилацетилендикарбоксилат
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMDO	диметилдиоксиран
DMF DMA	диметилацеталь диметилформаида
EDC	1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодииимид
emim	1-этил-3-метилимидазолий
ESI	электрораспылителъная ионизация (Electrospray Ionization)
HATU	гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиий 3-оксида
HFIP	гексафторизопропанол
HOBT	1-гидроксибензотриазол
HRMS	Масс-спектрометрия высокого разрешения (High-Resolution Mass Spectrometry)
IL	ионная жидкость (Ionic Liquid)
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -хлорпербензойная кислота
MS	молекулярные сита (Molecular Sieves)
MW	молекулярная масса (Molecular Weight)
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
Pic	2-пиридилкарбоксилат
PTFA	трифторнадукусная кислота
Py	пиридин
RDX	гексоген (циклотриметилентринитрамин)

TBAF	тетрабутиламмоний фторид
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
Tf	трифторметансульфонил
TFA	трифторуксусная кислота
TFAA	трифторуксусный ангидрид
TMS	триметилсилил
TNE	2,2,2-тринитроэтанол
TNM	тринитрометан
Ts	тозил
BB	взрывчатое вещество
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
изб.	избыток
ИК	инфракрасная спектроскопия
кат.	катализатор
к.т.	комнатная температура
ПТСК	<i>n</i> -толуолсульфокислота
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТЭБАХ	бензилтриэтиламмоний хлорид
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

1. Введение

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 энергоёмкие 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 энергоёмкие 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**.

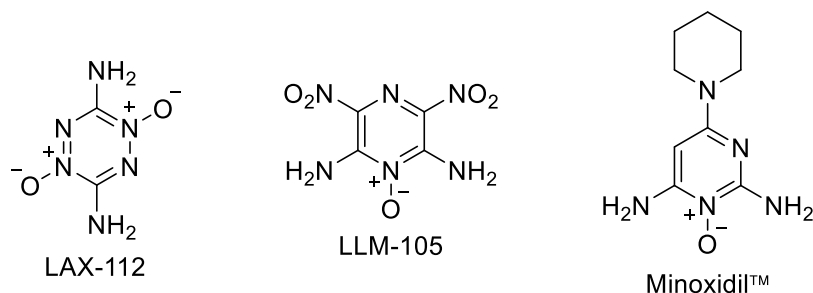


Рисунок 1. Представители аминогетарен-*N*-оксидов.

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 аминогетарен-*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 амино-1,2,5-оксадиазолов, восстановления сгенерированных diaзониевых 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-амино-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 (signal transducer and activator of transcription) из класса уреидофуранов 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 -аминогетарен-*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 148 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.

2. Литературный обзор

Синтез и реакционная способность аминогетарен-*N*-оксидов

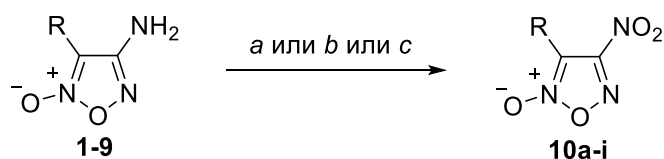
2.1 Реакционная способность аминофуроксанов

Аминофуроксаны вступают в широкий ряд реакций, характерных для классических ароматических аминов. Однако из-за сильного акцепторного влияния фуроксанового кольца аминогруппа обладает крайне низкой основностью и нуклеофильностью. Это приводит к тому, что для функционализации аминофуроксанов требуется использование высокоактивных реагентов или жестких условий. Тем не менее, к настоящему времени разработан достаточно широкий спектр методов, позволяющих модифицировать как 3-, так и 4-аминофуроксаны. Они представлены реакциями окисления аминогруппы до нитро- и азопроductов, реакцией Манниха, кроме того аминофуроксаны были введены в реакции нитрования и диазотирования. Отдельным классом превращений является ацилирование аминофуроксанов различными реагентами, поскольку образующиеся ацилзамещенные продукты подвержены так называемым азол-азольным перегруппировкам.

2.1.1 Окисление аминофуроксанов

Окислением 4-аминофуроксанов был получен целый ряд соответствующих нитропроизводных [1-5]. Для окисления аминофуроксанов применяются крайне активные системы, причем эффективность процесса напрямую зависит от наличия в фуроксановом цикле электроноакцепторных заместителей. Так, для окисления ряда субстратов с акцепторными заместителями (**4-6**) используется 80-90% пероксид водорода в концентрированной серной кислоте. В ряде случаев требуется использование катализатора, для этой цели часто применяются вольфраматы щелочных металлов (таблица 1).

Таблица 1. Окисление 4-аминофуроксанов до соответствующих 4-нитрофуроксанов.



(a) $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H}$, CH_2Cl_2 , 20-45 °C; (b) 80-90% H_2O_2 , H_2SO_4 , 20 °C;
(c) 50% H_2O_2 , H_2SO_4 , Na_2WO_4

Субстрат	R	Условия	Продукт	Выход (%)
1	Ph	<i>a</i>	10a	50
2	Ac	<i>a</i>	10b	55
3	C(O)CH ₂ Br	<i>a</i>	10c	48

4	C(O)NH ₂	<i>b</i>	10d	46
5	C(O)N ₃	<i>b</i>	10e	48
6	CO ₂ Et	<i>b</i>	10f	75
7	CH ₂ OH	<i>b</i>	10g	81
8	CH(OH)Me	<i>b</i>	10h	41
9	тетразол-5-ил	<i>c</i>	10i	45

Основным применением данной реакции является синтез энергоемких производных фуроксана. В результате аминогруппа превращается в эксплозофорные нитро- или азо- группы. Так, окислением 4,4'-диамино-3,3'-азофуроксана **11** был получен 4,4'-динитро-3,3'-азофуроксан **12**, являющийся одним из наиболее мощных взрывчатых соединений, известных на данный момент, скорость его детонации приближается к рекордным 10 км/с. Данная реакция требует особо жестких условий из-за крайне сильного электроноакцепторного эффекта азофуроксановой системы (схема 1) [6].

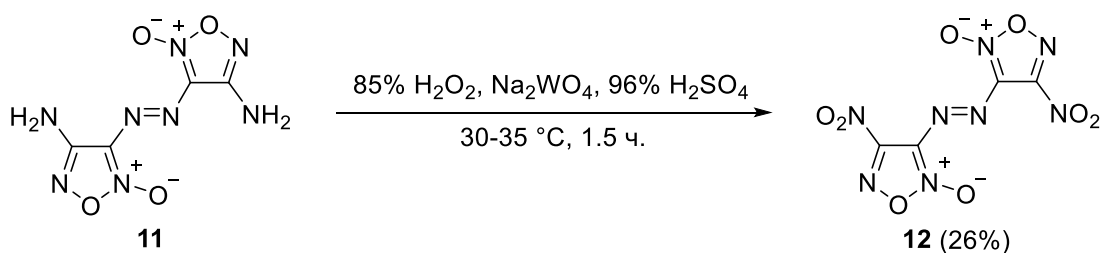


Схема 1

Другим примером является синтез динитродифуроксанила **14**. Авторы отмечают, что ни одна из исследованных окислительных систем не позволила получить целевой продукт. Лишь при использовании пероксодисерной кислоты, генерируемой *in situ*, удалось выделить из реакционной массы несколько кристаллов продукта, достаточных для установления его строения посредством рентгеноструктурного анализа. Попытки окисления изомерного 3,3'-диаминодифуроксанила не увенчались успехом [7]. Однако относительно недавно были подобраны новые эффективные условия окисления 4,4'-диаминодифуроксанила **13** [8]. В качестве окислительной системы использовали 93% пероксид водорода в трифторметансульфоновой кислоте при катализе вольфрамом натрия. Благодаря применению органической кислоты повысилась растворимость исходного субстрата, что вместе с повышением концентрации пероксида водорода привело к значительному росту выхода (схема 2).

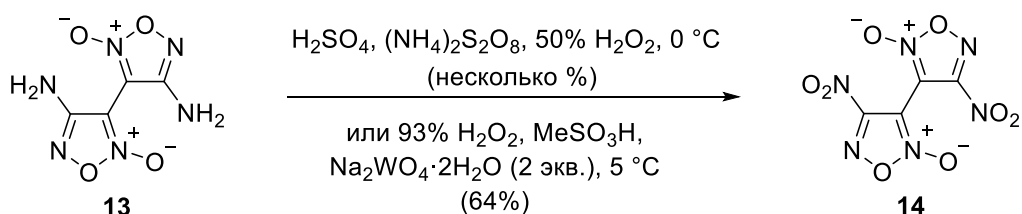


Схема 2

Аналогичные закономерности просматриваются и при окислении других аминофуруксанов с электроноакцепторными заместителями в цикле. При окислении соединения **15** в жестких условиях был получен 3-(1-метил-1-нитроэтил-1-ONN-азокси)-4-нитрофуруксан **16** с выходом 46%. Кроме того, авторам удалось провести окисление амина до азопродукта **17** с низким выходом с применением перманганата калия в кислой среде (схема 3) [9].

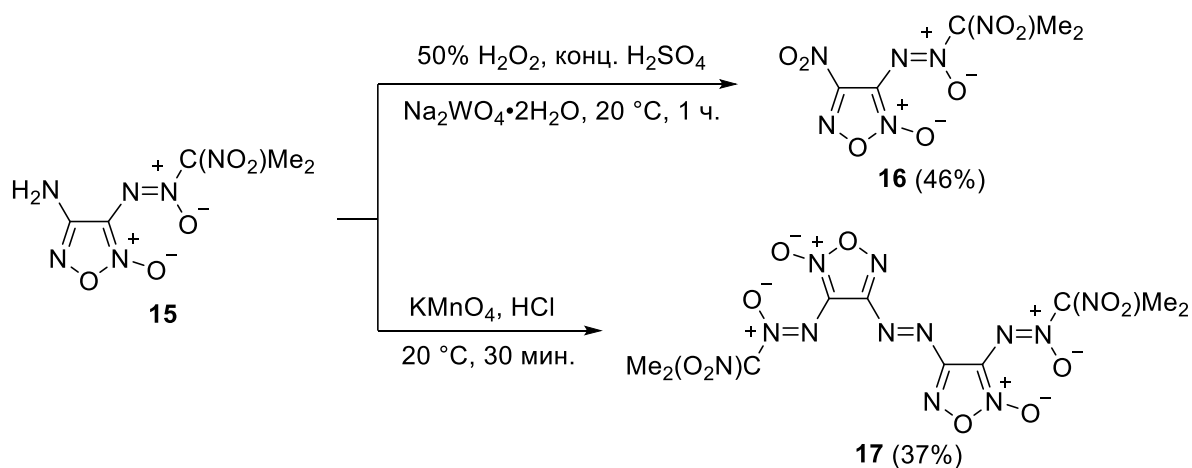


Схема 3

Для проведения окисления в более мягких условиях из соответствующих аминофуруксанов были синтезированы сульфилимины **19a,b**. Окислением данных соединений с хорошими выходами были получены как известные нитрофуруксаны **10a** и **20**, так и ранее неизвестные 3-нитрозофуруксаны **21a,b** (схема 4). Однако выходы самих сульфилиминов невысоки, что объясняется крайне слабой нуклеофильностью аминогруппы [10].

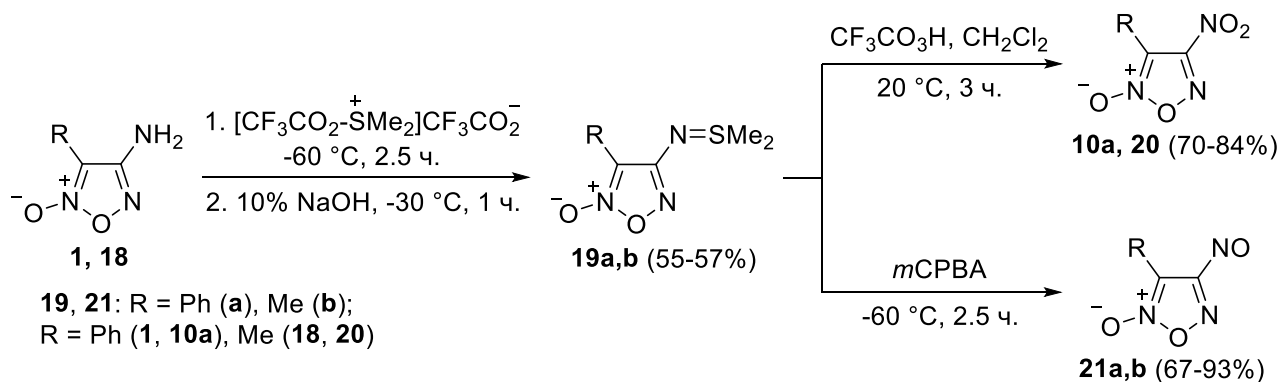


Схема 4

По аналогии с сульфилиминами фуроксанового ряда, были получены и соответствующие фосфинимины **22a,b**. Окисление данных соединений с помощью *мета*-хлорпербензойной кислоты привело к образованию азоксифуроксанов **23a,b** с хорошими выходами (схема 5) [11].

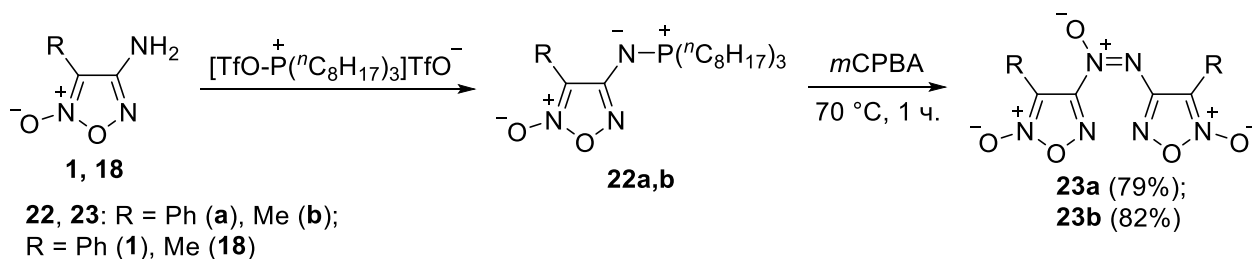


Схема 5

Целый ряд азофуроксанов **27a-o** был получен окислительным сочетанием аминифуроксанов под действием перманганата калия в смеси концентрированной соляной кислоты и ацетона. В реакцию вступают как 3- (схема 6a), так и 4-аминифуроксаны (схема 6b), причем эффективность процесса практически не зависит от природы второго заместителя в фуроксановом цикле [6, 12-14]. Кроме перманганата калия для окислительного сочетания был использован дибромизоцианурат [15].

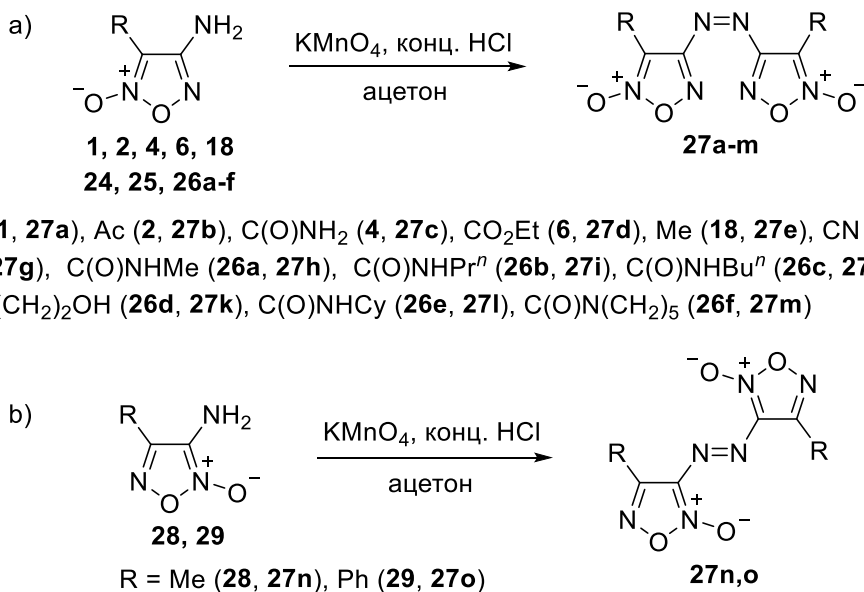


Схема 6

При проведении окислительной димеризации диаминофуразанилфуроксана **30** первой вступает в реакцию аминогруппа, находящаяся у С3 атома углерода фуроксанового цикла, реакция протекает региоселективно (схема 7) [16].

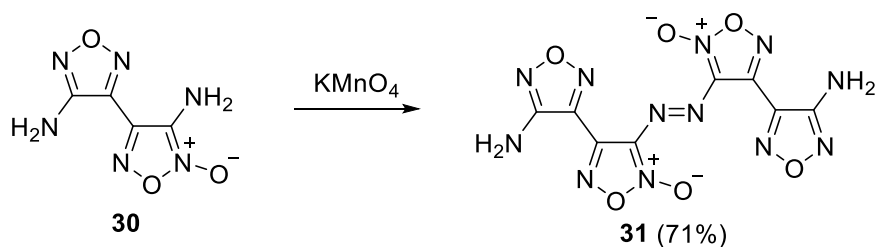


Схема 7

2.1.2 Аминофуроксаны в реакции Манниха

Одним из наиболее удобных методов трансформации аминогруппы является реакция Манниха. Низкая основность аминогруппы фуроксана накладывает ограничения и на проведение данной реакции. В реакцию вступают только 4-аминофуроксаны [17], причем процесс протекает лишь в сильноокислых средах, что, по-видимому, связано с трудностью формирования соответствующего иминиевого катиона **33**. Так, большое число метиленбис(аминофуроксанов) **34a-g** было получено взаимодействием исходных 4-аминофуроксанов с формальдегидом в 10-12% серной кислоте при 20 °С в течение суток (схема 8) [9, 17].

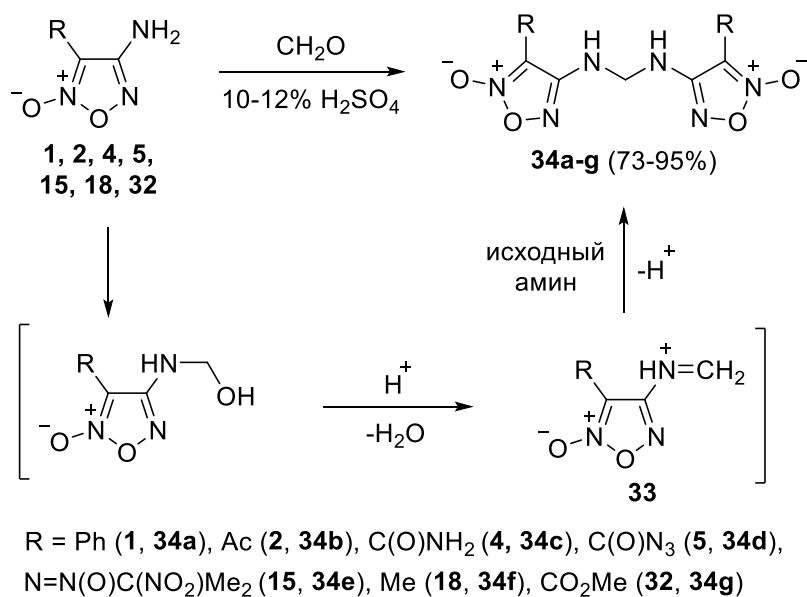


Схема 8

Как исходные 4-аминофуроксаны **1**, **2**, **18**, **32**, так и метиленбис(аминофуроксаны) **34a,b,d,f,g** способны реагировать с тринитроэтанолом в среде ионных жидкостей с образованием (2,2,2-тринитроэтиламино)фуроксанов **35a-e** (схема 9) [18].

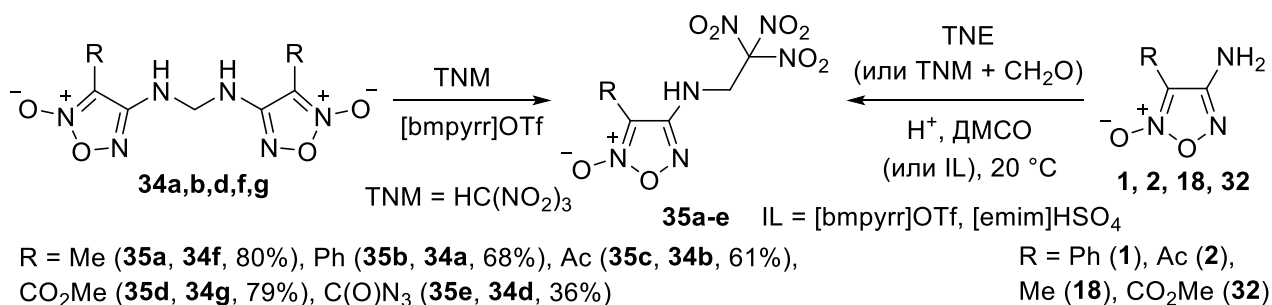


Схема 9

К сожалению, 4-аминофуроксаны с функциональными заместителями малодоступны, а их растворимость в водных средах ограничена, поэтому реакция Манниха с участием данных субстратов до сих пор остаётся мало исследованной.

2.1.3 Нитрование аминифуроксанов

Продукты реакции Манниха, описанные в предыдущем разделе, могут быть нитрованы. Как и в ряде других случаев, для проведения данного процесса требуется использование чрезвычайно активных реагентов. Так, наиболее эффективной нитрующей системой оказалась смесь 100%-ной азотной кислоты и трифторуксусного ангидрида. Из-за жестких условий реакция идет неселективно, например, при введении в реакцию аминифуроксана **34a**, наблюдалось нитрование как NH-группы, так и фенильного фрагмента (схема 10) [9, 17].

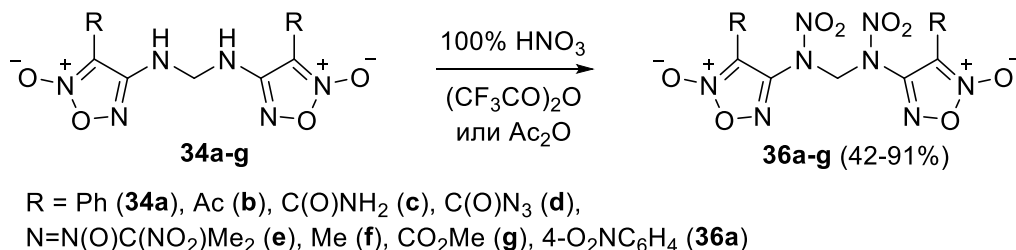


Схема 10

Продукты реакции Манниха **35a-d**, содержащие тринитрометильный фрагмент также подвергаются нитрованию, однако с более низкими выходами (схема 11) [18].

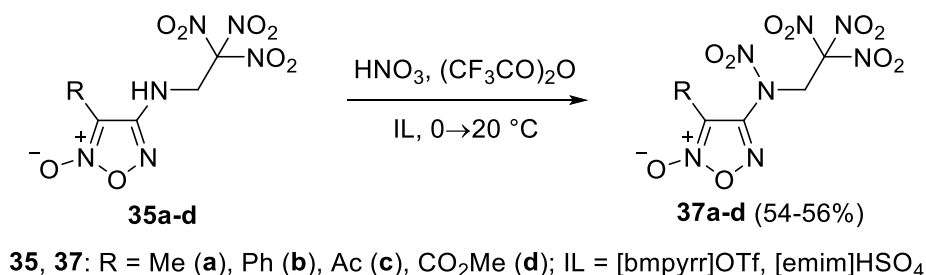


Схема 11

Кроме того, в работе [19] описано деструктивное нитрование 4-диметиламино-3-метилфуроксана **38** под действием смеси концентрированных серной и азотной кислот

(схема 12). К сожалению, полученные нитрамины оказались гидролитически нестойкими, многие из них разрушаются уже под действием атмосферной влаги.

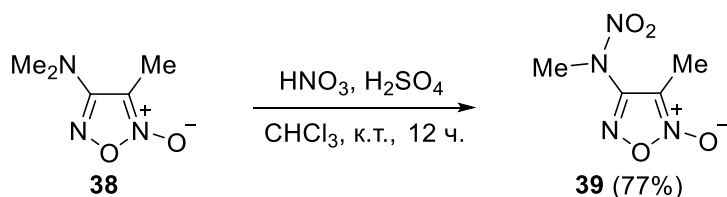


Схема 12

В ряде работ было исследовано нитрование аминифуроксанов, не замещенных по аминогруппе. Так, нитрованием 4-амино-3-фенилфуроксана **1** получен соответствующий нитрамин **40**, который не удастся выделить в твердом виде из-за его низкой стабильности. Тем не менее, он реагирует с гидроксидом натрия с образованием стабильной натриевой соли **41**. Интересно, что под действием смеси уксусного ангидрида и концентрированной серной кислоты как сам нитрамин **40**, так и его натриевая соль **41** превращаются в конденсированную циннолин-*N*-оксидную систему **42** с высоким выходом. По-видимому, данная реакция протекает с промежуточным образованием оксодиазониевого катиона **43** (схема 13) [20].

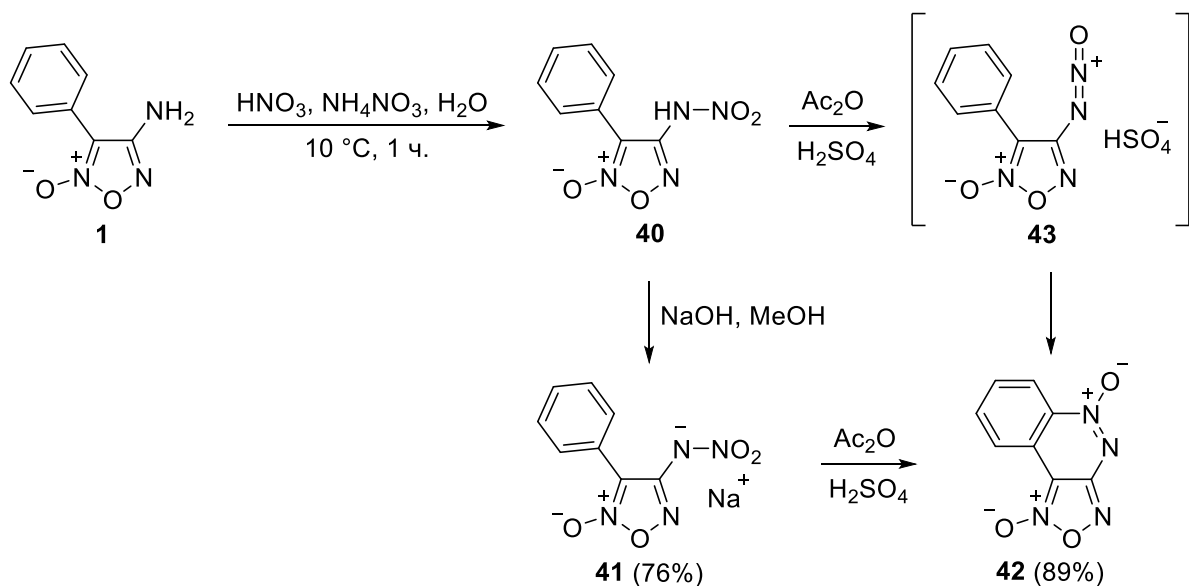


Схема 13

В работе [21] нитрованию были подвергнуты изомерные 3,3'-диаминодифуроксанил **44**, и 4,4'-диаминодифуроксанил **13**. Как и в предыдущем случае, свободные нитрамины оказались малоустойчивыми. Целая серия энергоёмких солей **46a-c**, **48a-c** была получена взаимодействием соединений **45** и **46** с различными азотсодержащими основаниями (схема 14). Подобные соли являются экологичной альтернативой классическим иницирующим веществам, поскольку не уступают им по характеристикам, но в то же время не содержат в своём составе тяжёлых металлов.

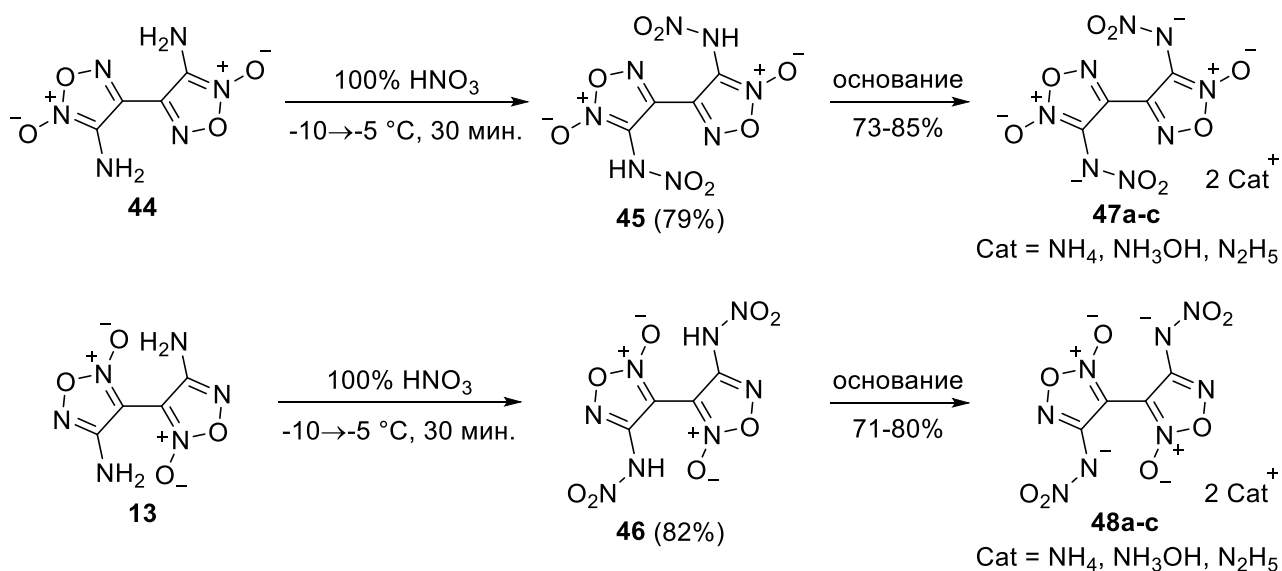


Схема 14

2.1.4 Диазотирование аминифуроксанов и реакции фуроксанилдiazониевых солей

Аминифуроксаны являются крайне слабоосновными аминами, поэтому для их диазотирования предпочтительно использование сильноокислых сред. Так, диазотирование 4-аминифуроксанов **1**, **5** и **18** было проведено с использованием генерируемой *in situ* нитрозилсерной кислоты в смеси концентрированных серной и фосфорной кислот. Следует отметить, что 3-аминифуроксаны не вступают в реакцию в данных условиях. Описанная методика имеет ряд недостатков: реакционная масса обладает высокой вязкостью, что препятствует ее эффективному охлаждению, а смесь концентрированных кислот очень агрессивна, что значительно ограничивает круг превращений образующихся diazonиевых солей. Кроме того, образующиеся гидросульфаты фуроксанилдiazония **49a-c** нестабильны даже в растворе, а попытки выделить их в твердом виде не увенчались успехом. Тем не менее, данные соли вступают в ряд превращений, характерных для классических diazonиевых солей. Так, после предварительной нейтрализации реакционной массы пиридином протекает реакция азосочетания с анизолом. Кроме того, под действием азидата натрия удастся получить соответствующие азиды **50a-c** с умеренным выходом. При добавлении исходного амина к раствору diazonиевой соли **49b** с низким выходом образуется соответствующий триазен **51b** (схема 15) [22].

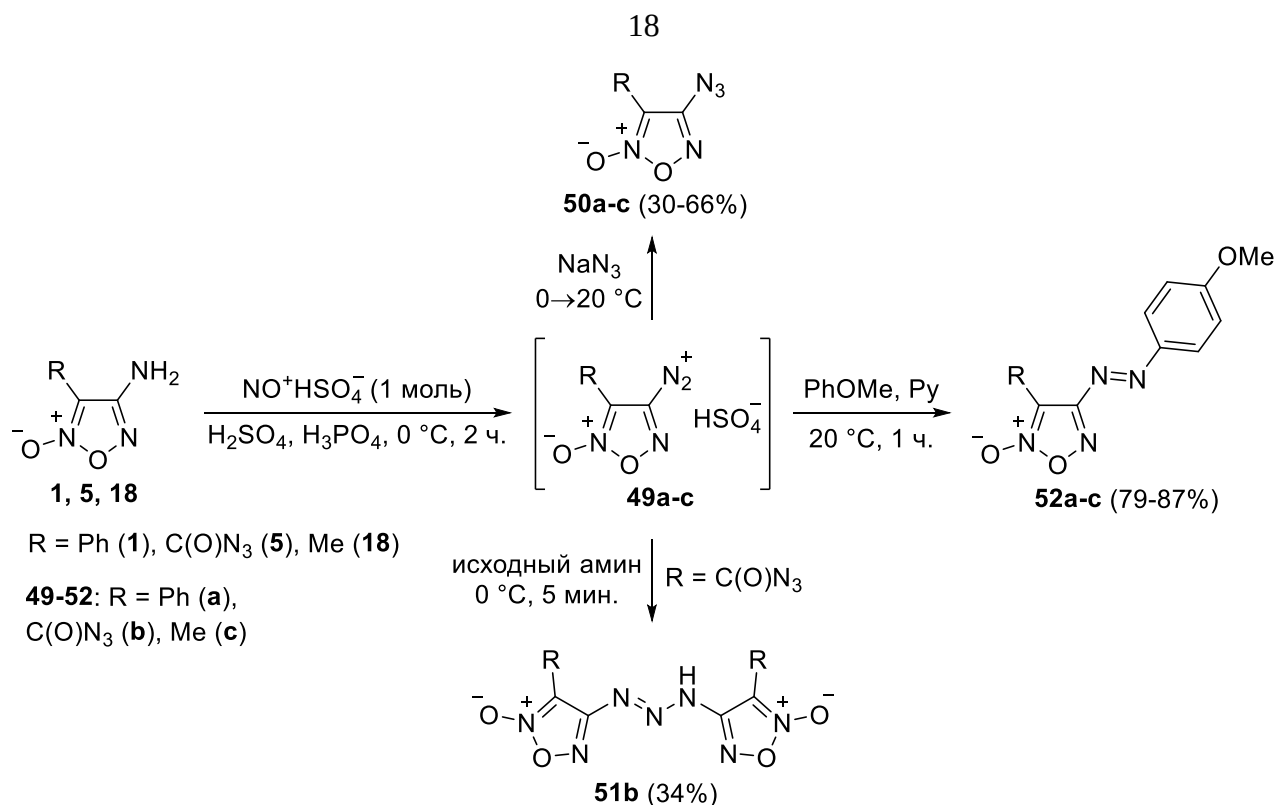


Схема 15

Однако любые попытки ввести данные соли в реакцию Зандмейера с галогенидами или нитритами щелочных металлов в присутствии солей меди приводят к их полному разложению. По-видимому, это связано с нестабильностью фуруксанильных радикалов, образующихся в ходе данного процесса. Тем не менее, в литературе описана замена диазониевого фрагмента на нитрогруппу [23]. Исходные аминифуруксаны **1**, **18** диазотировали под действием нитрита натрия в смеси ДМФА и водной соляной кислоты. Для реакции использовался большой избыток NaNO_2 , что способствовало ускорению процесса. Однако превращение удалось осуществить только для солей **53a,b**, в то время как фуруксанилдиазониевые соли с акцепторными заместителями (CO_2Et , C(O)N_3 , C(O)NH_2) в данных условиях быстро разлагались. Стоит отметить, что, несмотря на схожесть с реакцией Зандмейера, данный процесс протекает иначе. По-видимому, механизм реакции включает азосочетание диазониевых солей **53a,b** с нитрит-анионом и последующее $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -подобное замещение (схема 16).

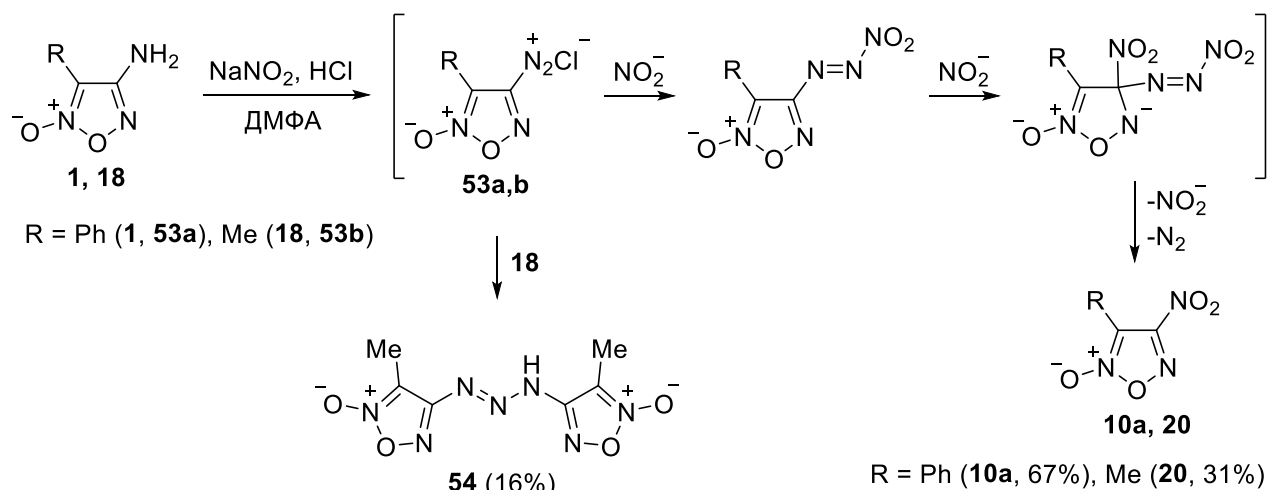


Схема 16

Образование триазена **54** в небольшом количестве свидетельствует о том, что диазониевые соли **53a,b** образуются даже при невысокой кислотности среды, тем не менее, в данных условиях они крайне нестабильны.

Недавно в нашей группе была разработана новая реакционная система, позволяющая не только проводить количественное диазотирование аминифуроксанов, но и выделять образующиеся тетрафторбораты фуроксанилдiazония **59a-f** в свободном виде [24]. Целевые диазониевые соли **59a-f** были получены диазотированием исходных аминифуроксанов **1**, **18**, **55-58** тетрафторборатом нитрозила в среде трифторуксусной кислоты с хорошими и отличными выходами (схема 17).

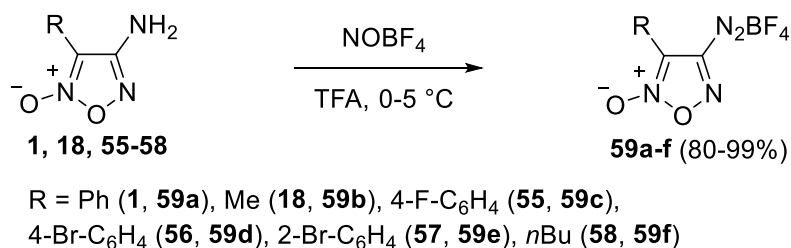


Схема 17

Кроме того, нитрозирующий агент может быть заменен на нитрит натрия практически без падения выхода (оценка по реакции азосочетания с мезитиленом), однако в данном случае диазониевую соль нельзя выделить в твердом виде. Для образующейся диазониевой соли возможно провести метатезис анионов. Так, диазотирование аминифуроксанов **1**, **60** нитритом натрия в трифторуксусной кислоте с последующим добавлением раствора перхлората лития в уксусной кислоте позволило получить перхлораты фуроксанилдiazония **61a,b**, которые выпадали в осадок (схема 18). Для соединения **61a** структура была подтверждена методом порошковой рентгеновской дифракции (рисунок 2).

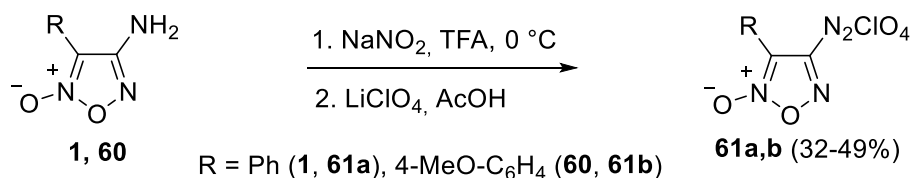
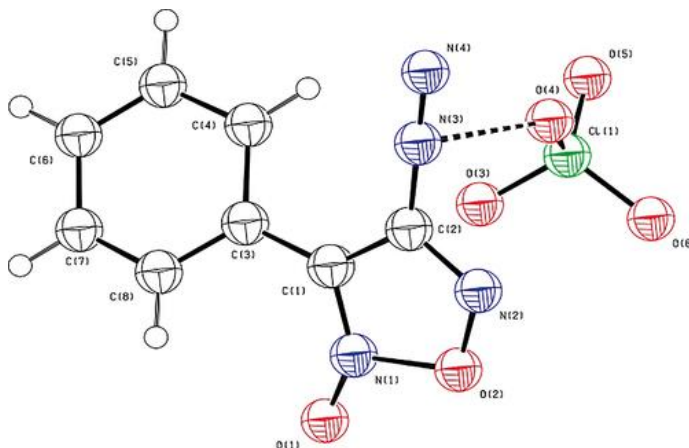


Схема 18

Рисунок 2. Общий вид независимой части элементарной ячейки **61a**.

Как и любые другие электрофильные диазониевые соли, тетрафторбораты фуроксанилдiazония легко вступают в реакции азосочетания как с электронодонорными аренами, так и с различными СН-кислотами. Так, взаимодействие диазониевых солей, полученных диазотированием аминифуоксанов **18**, **32** с мезитилом **62** позволило получить азосоединения **63a,b** с отличными выходами (схема 19) [24].

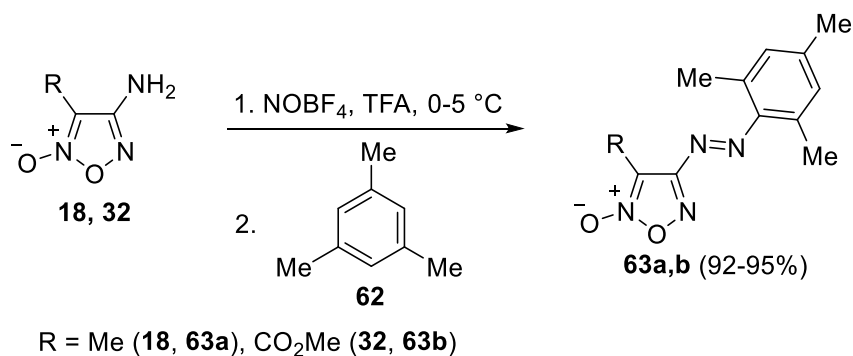
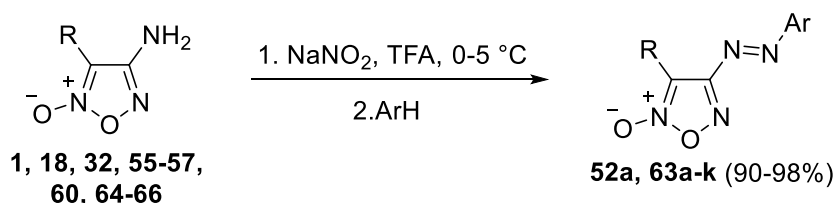


Схема 19

Аналогичный подход был успешно применен для синтеза серии азопродуктов **52**, **63a-k**. Данные соединения представляют интерес в качестве фотоактивируемых NO-доноров, поскольку двойная связь N=N при облучении светом способна обратимо переходить из *E*-формы в *Z*-форму. При этом было установлено, что *Z*-форма обладает значительно большей NO-донирующей способностью, чем исходная *E*-форма (схема 20) [25].



R = Me, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**18, 63a**); R = CO₂Me, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**32, 63b**);
 R = Ph, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**1, 63c**); R = Ph, Ar = 4-MeOC₆H₄ (**1, 52a**);
 R = Ph, Ar = 2,4,6-(MeO)₃C₆H₂ (**1, 63d**); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**60, 63e**);
 R = 2-FC₆H₄, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**64, 63f**); R = 3-FC₆H₄, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**65, 63g**);
 R = 4-FC₆H₄, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**55, 63h**); R = 2-BrC₆H₄, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**57, 63i**);
 R = 4-BrC₆H₄, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**56, 63j**); R = 4-CF₃C₆H₄, Ar = 2,4,6-Me₃C₆H₂ (**66, 63k**)

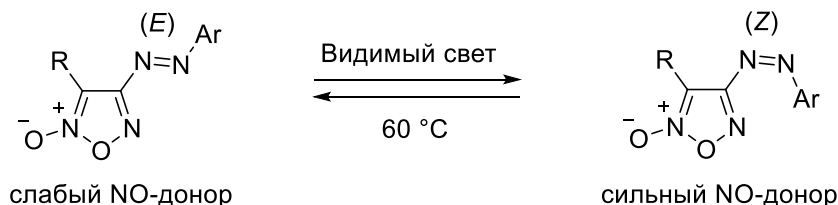


Схема 20

Кроме того, фуросанилдиазониевые соли **59a,b** удалось ввести в азосочетание с циклическими β-дикарбонильными соединениями **67a,b** в смеси метанола и уксусной кислоты. Целевые гидразоны **68a-d** были получены с хорошими выходами (схема 21) [24].

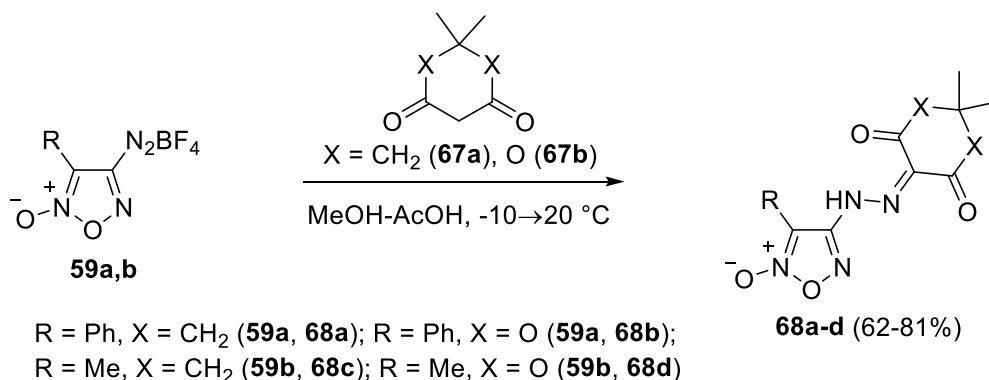
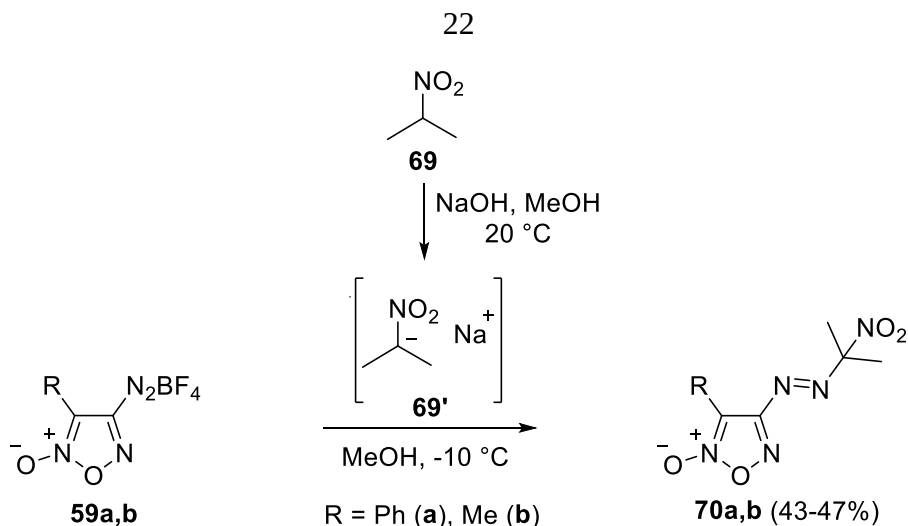
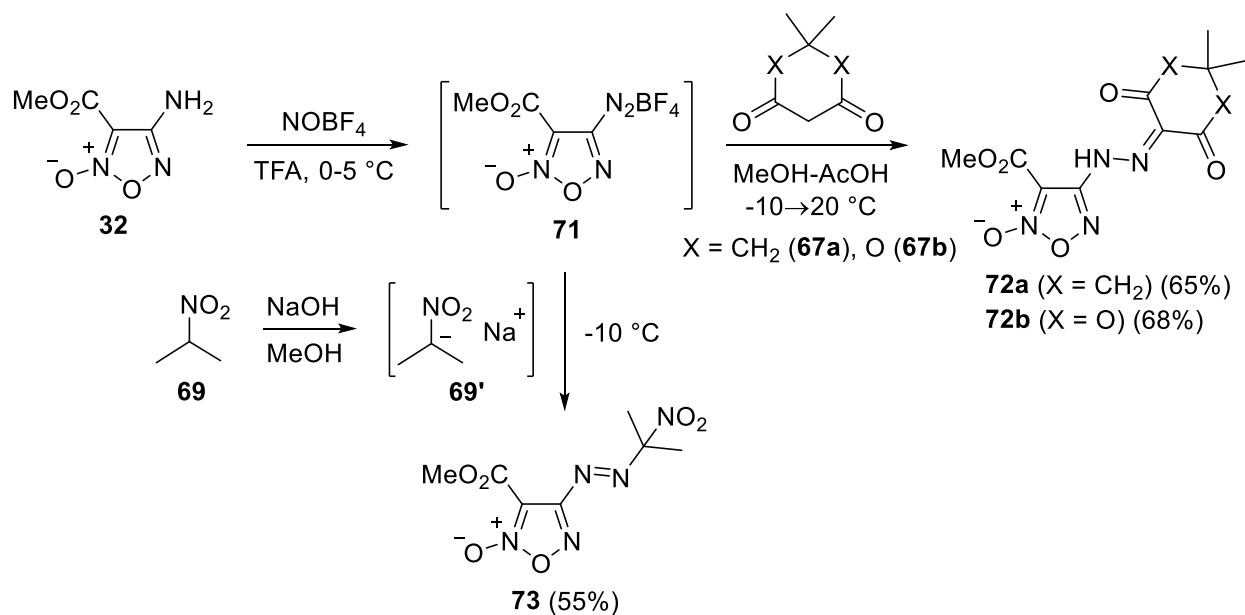


Схема 21

Диазониевые соли **59a,b** также удалось ввести в реакцию азосочетания с другой СН-кислотой – 2-нитропропаном **69** в схожих условиях. 2-Нитропропан – значительно более слабая СН-кислота (pKa 7.68), чем димедон (pKa 5.2) или кислота Мельдрума (pKa 4.97). Поэтому для эффективного протекания реакции 2-нитропропан **69** сначала был трансформирован в соответствующую натриевую соль **69'**. Продукты азосочетания **70a,b** были получены с умеренными выходами (схема 22) [24].

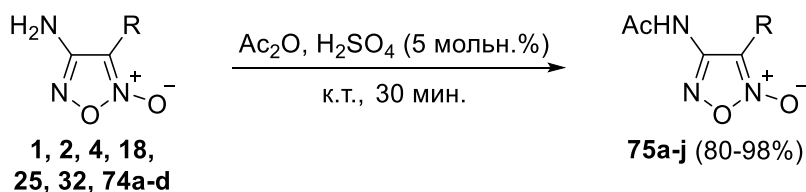


Поскольку диазониевую соль **71** не удастся выделить в свободном виде, аналогичные азосочетания с циклическими β-дикарбонильными соединениями **67a,b** и 2-нитропропаном **69** были проведены в одnoreакторном варианте. Данным методом с хорошими выходами были получены гидразоны **72a,b**, конденсация с натриевой солью 2-нитропропана протекала с умеренным выходом (схема 23) [24].



2.1.5 Ацилирование аминифуроксанов и азол-азольные перегруппировки

Широкий ряд 4-(N-ацетиламино)фуроксанов **75a-j** был получен взаимодействием 4-аминофуроксанов с уксусным ангидридом при катализе серной кислотой. Метод позволяет получить ацетиламинопроизводные с широким спектром заместителей при втором атоме углерода фуроксанового цикла с высокими выходами, причем реакция протекает при комнатной температуре (схема 24) [26].



R = Ph (**1**, **75a**), Ac (**2**, **75b**), C(O)NH₂ (**4**, **75c**), Me (**18**, **75d**), Bz (**25**, **75e**), CO₂Me (**32**, **75f**), 4-MeOC₆H₄N=N (**74a**, **75g**), 4-EtOC₆H₄N=N (**74b**, **75h**), 2,4-Me₂C₆H₃N=N (**74c**, **75i**), 2,4,6-Me₃C₆H₂N=N (**74d**, **75j**)

Схема 24

Более того, 4-амино-3-фенилфуроксан **1** с высоким выходом формилируется в смеси муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (схема 25). Однако изомерный 3-амино-4-фенилфуроксан **29** не вступает в реакцию [27].

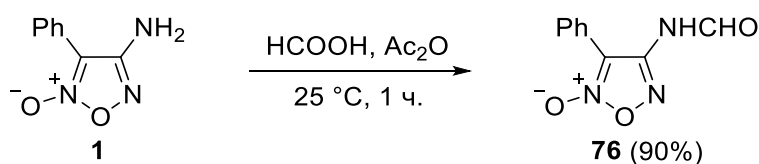


Схема 25

К настоящему моменту описан лишь один пример ацилирования 3-аминофуроксана [28]. Так, с использованием ранее описанного метода был получен 3-(N-ацетиламино)-4-(*трет*-бутил-NNO-азокси)фуроксан **78** с выходом 90% (схема 26).

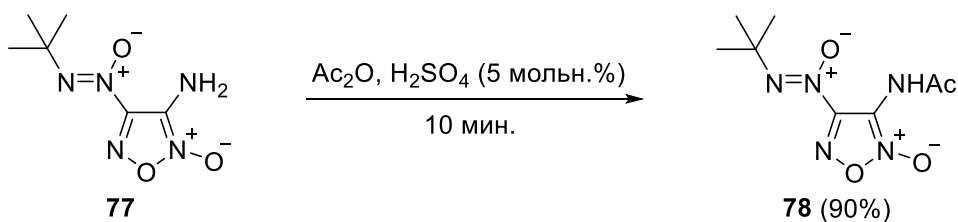


Схема 26

Гетероциклическая система 1,2,5-оксадиазол-2-оксида характеризуется низкой ароматичностью и присутствием слабой эндоциклической O(1)-N(2) связи. По этим причинам фуроксаны способны вступать во внутримолекулярные азол-азольные перегруппировки с образованием более термодинамически устойчивых гетероциклических соединений. До недавнего времени известные примеры таких превращений были ограничены перегруппировкой Боултона-Катрицкого, в которую вступают некоторые замещенные бензофуроксаны [29]. С развитием методов синтеза аминфуроксанов и их ацилированных производных, были обнаружены и исследованы азол-азольные перегруппировки и для ряда моноциклических производных. Данные реакции могут быть инициированы термически, фотохимически или под действием оснований. Для протекания азол-азольных перегруппировок в общем случае требуется наличие в молекуле азота трёхатомного заместителя с терминальным нуклеофильным фрагментом. Реакция протекает

с нуклеофильной атакой данного фрагмента по одному из атомов азота гетероцикла с последующим расщеплением соседней N-O связи и образованием нового азола (схема 27).

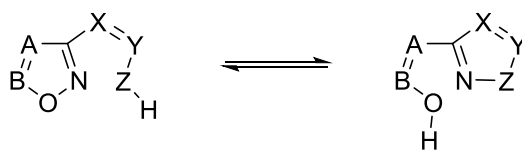
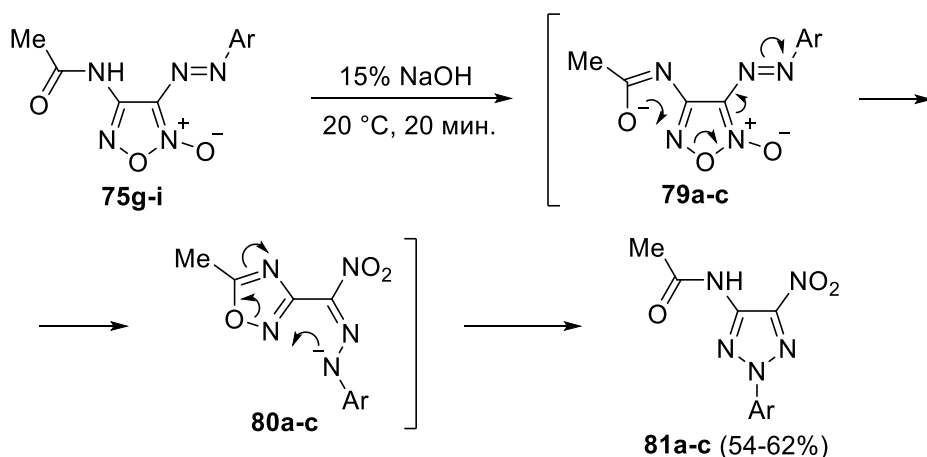


Схема 27

Так, под действием водного раствора гидроксида натрия протекает перегруппировка 3-арилазо-4-(*N*-ацетиламино)фуроксанов **75g-i** [26]. Данный процесс включает две последовательных стадии. На первом этапе каскадного превращения атом кислорода в депротонированных амидах **79a-c** атакует фуроксанный цикл с высвобождением “скрытой” нитрогруппы. Образующиеся анионы нитрогидразонов **80a-c** повторно вступают в перегруппировку с образованием 2-арил-4-ацетиламино-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолов **81a-c** (схема 28).



Ar = 4-MeOC₆H₄ (**75g**, **79-81a**), 4-EtOC₆H₄ (**75h**, **79-81b**), 2,4-Me₂C₆H₃ (**75i**, **79-81c**)

Схема 28

Похожим образом протекает перегруппировка продукта ацилирования 4,4'-диамино-3,3'-азофуроксана **11** и его ди-*N,N'*-замещенного аналога **82**. Для данного процесса не требуется основной катализатор, реакция инициируется термически при нагревании ацетиламинопроизводных **83a,b** в уксусной кислоте или этилацетате (схема 29) [30].

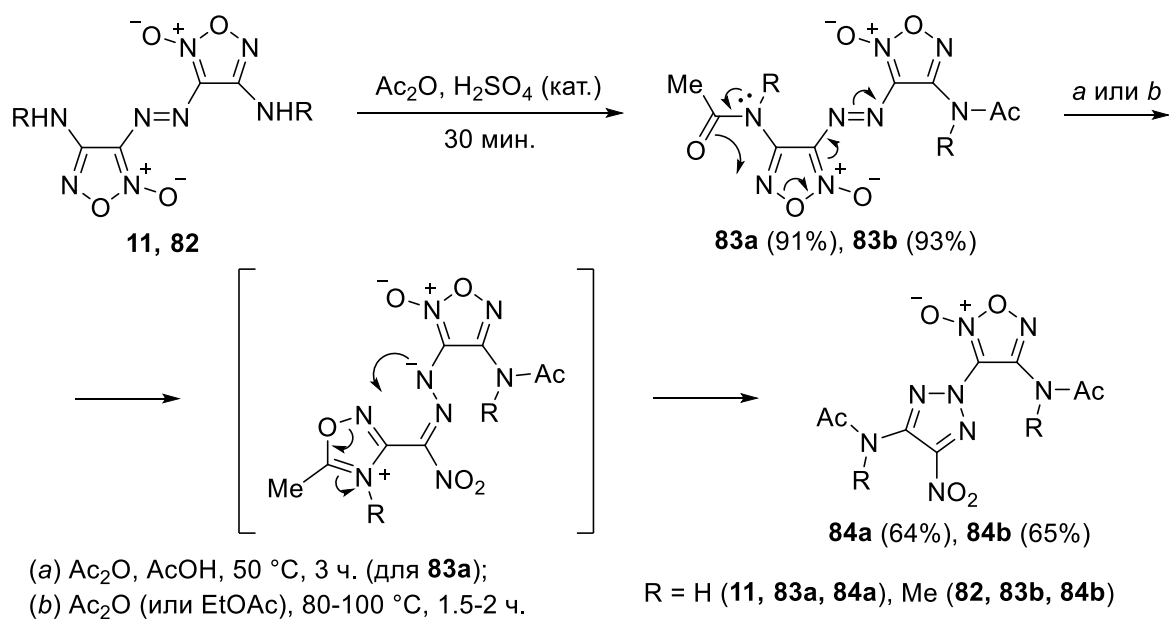


Схема 29

Термическая активация была использована и для проведения перегруппировки 3-(*N*-ацетиламино)-4-(*трет*-бутил-*NNO*-азокси)фуроксана **78** [28]. На первой стадии процесса происходит изомеризация исходного 3-(*N*-ацетиламино)фуроксана **78**. Образующийся 4-(*N*-ацетиламино)-3-(*трет*-бутил-*NNO*-азокси)фуроксан **85** вступает в каскад из двух последовательных азол-азольных перегруппировок, приводящих, в конечном итоге, к нитротриазол-*N*-оксиду **87**, образующемуся с низким выходом (схема 30).

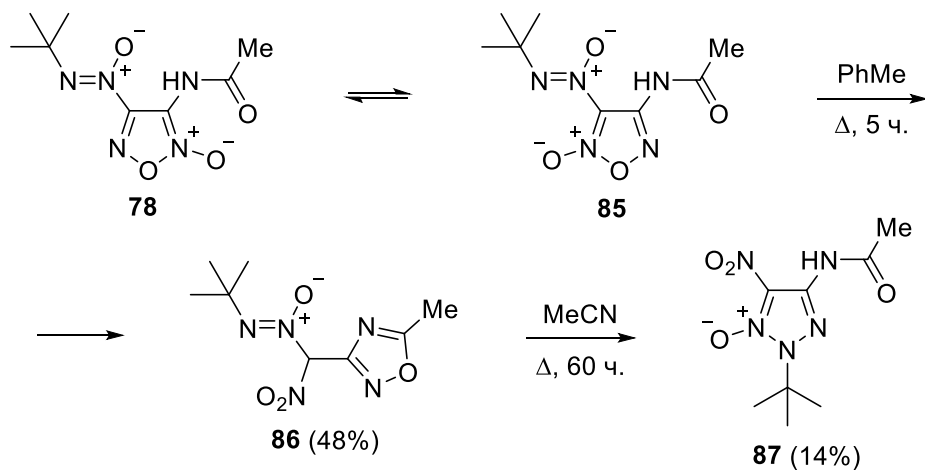


Схема 30

Для более детального исследования азол-азольных перегруппировок в ряду фуроксана, некоторые 4-аминофуроксаны были трансформированы в соответствующие уреидо-производные **89a-g** под действием высоко реакционноспособного этоксикарбонилизоцианата. Реакция протекает в среде этилацетата при комнатной температуре с высокими выходами. К сожалению, менее реакционноспособные арилизоцианаты не вступают в реакцию, что объясняется низкой нуклеофильной способностью аминогруппы фуроксана (схема 31) [31, 32].

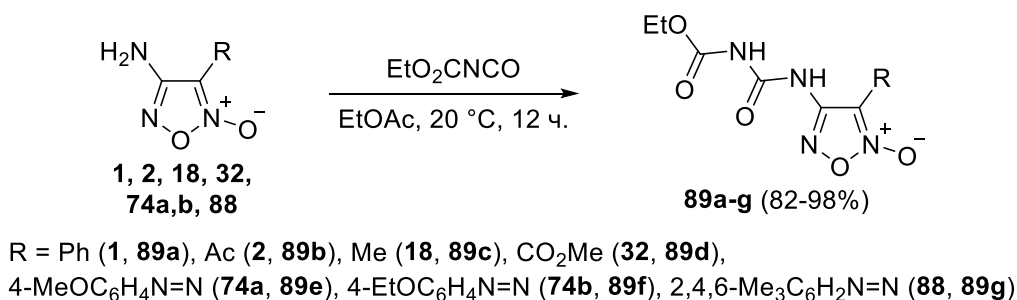
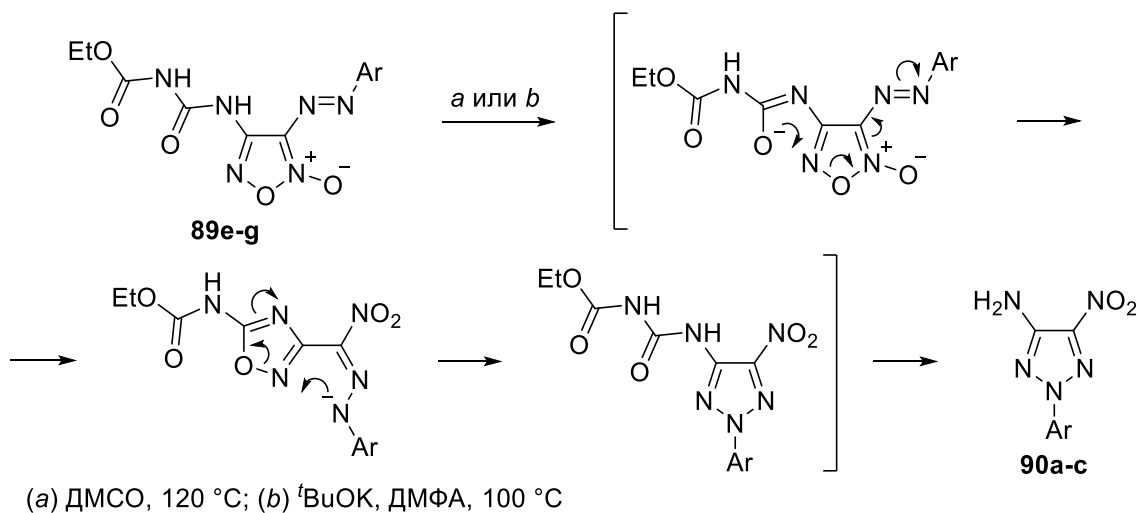


Схема 31

Из всего ряда полученных уреидов только 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилуреидо)фуроксаны **89e-g** вступают в азол-азольную перегруппировку. Реакция, как и в случае 4-(*N*-ацетиламино)-3-арилазофуроксанов, включает каскад двух последовательных перегруппировок, однако для ее проведения требуются гораздо более жесткие условия, поскольку уреидный фрагмент обладает меньшей кислотностью по сравнению с амидной группой. Для осуществления данного превращения были использованы как термическое (условия *a*), так и основно-катализируемое (условия *b*) инициирование. На последней стадии реакции происходит гидролиз лабильного уреидного производного с образованием 2-арил-4-амино-5-нитро-1,2,3-триазолов **90a-c** (таблица 2) [31, 32].

Таблица 2. Перегруппировка 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилуреидо)фуроксанов.



Соединение 90	Ar	Выход (%)	
		условия <i>a</i>	условия <i>b</i>
a	4-EtOC ₆ H ₄	65	-
b	4-MeOC ₆ H ₄	50	32
c	2,4,6-Me ₃ C ₆ H ₂	45	65

Этоксикарбонилзотиоцианат значительно менее активен, чем его кислородсодержащий аналог, и не так легко реагирует с 4-аминофуроксанами, поэтому для протекания конденсации требуется длительное кипячение в этилацетате. Проведение процесса в более жестких условиях приводит к тому, что реакция не останавливается на образовании тиоуреидов **91a-d**. Данные соединения претерпевают последующую азол-азольную перегруппировку, превращаясь в замещенные 1,2,4-тиадиазолы **92a-d**. Любопытно, что в случае 4-амино-3-ацетилфуроксана на последней стадии процесса протекает гидролиз ацетильной группы с образованием нитрометильного производного **92d** (схема 32) [33].

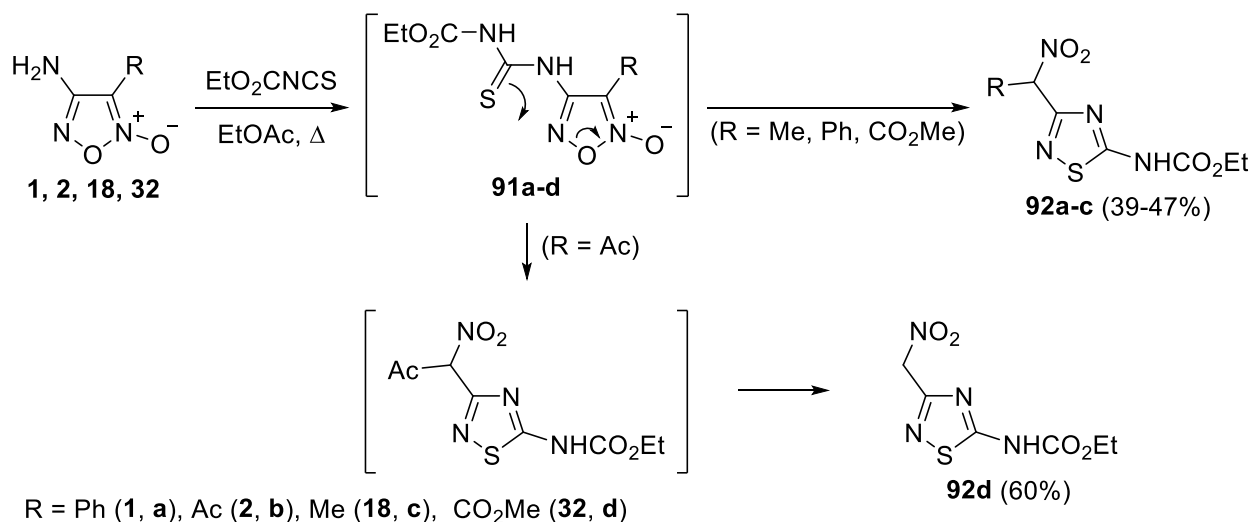


Схема 32

Ожидалось, что тиоуреиды **92e,f** будут претерпевать две последовательных перегруппировки по аналогии с уреидами **89e-g**. Однако оказалось, что реакция останавливается на первой стадии, а образующиеся арилгидразоны 1,2,4-тиадиазолилнитроформальдегида **93a,b** не вступают в дальнейшие превращения (схема 33) [33].

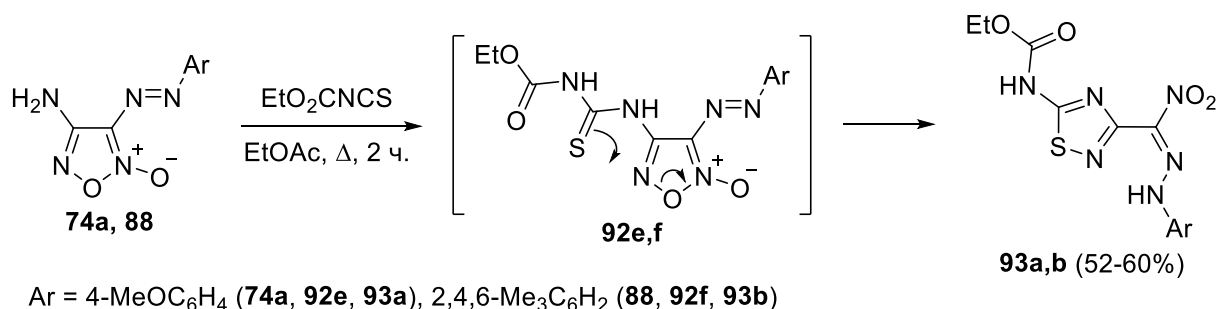


Схема 33

Другим примером субстратов, вступающих в основно-индуцируемую азол-азольную перегруппировку, являются амидины **95a-f**. Для синтеза данных соединений исходные 4-аминофуроксаны конденсировали с триэтилортоформиатом или триэтилортоацетатом. В образующихся иминоэфирах **94a-d** этокси-группа легко замещается под действием

ароматических и алифатических аминов с образованием целевых амидинов **95a-f** (схема 34) [31, 34].

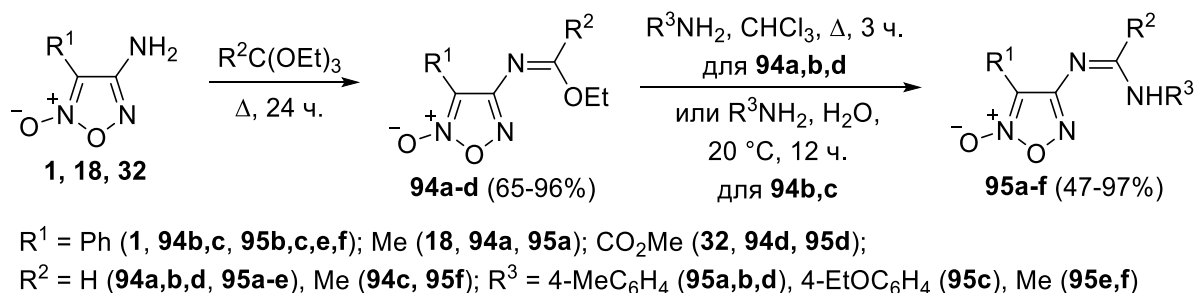


Схема 34

Полученные соединения под действием оснований претерпевали перегруппировку, причем природа заместителей при амидиновом фрагменте определяла скорость процесса. Так, ариламидины **95a-d** вступали в реакцию под действием метоксида калия в метаноле уже при 20 °C, в то время как для превращения алкиламидинов **95e-f** требовалось использование *трет*-бутоксида калия при повышенной температуре. В результате была получена серия 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолов **96a-f** с хорошими выходами (схема 35).

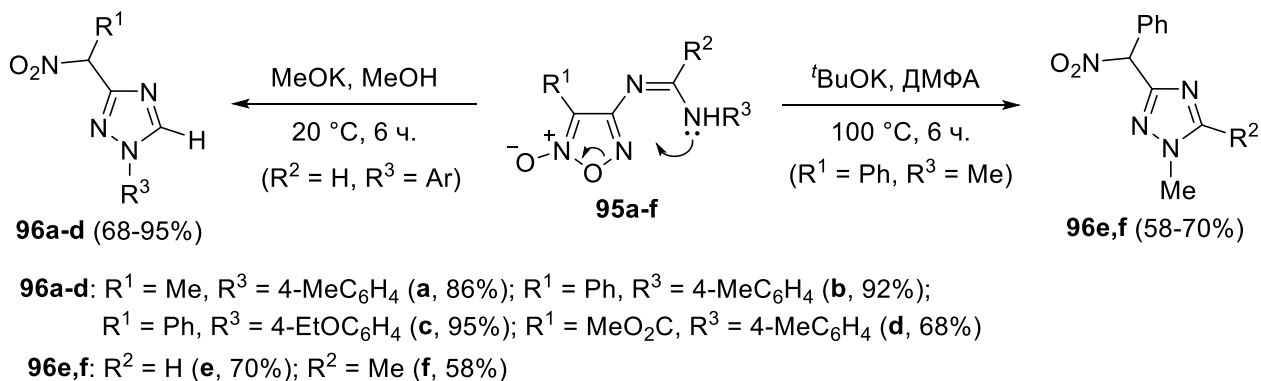


Схема 35

Для амидинов **95b,f** проведение перегруппировки в водной среде под действием гидроксида натрия приводит к образованию 3-бензоил-1,2,4-триазолов **97a,b**. По-видимому, 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы **96b,f**, образующиеся в ходе процесса, вступают в реакцию Нефа, гидролизуясь до соответствующих кетонов (схема 36) [31, 34].

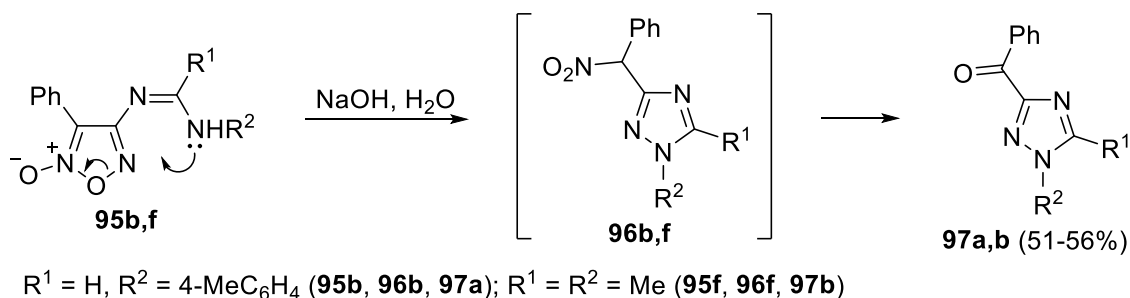


Схема 36

2.1.6 Другие реакции аминифуросанов

Аминифуросаны **2** и **32** вступают в конденсацию Клаусона-Кааса с образованием (*N*-пирролил)фуросанов **98a,b** с хорошими выходами (схема 37) [35].

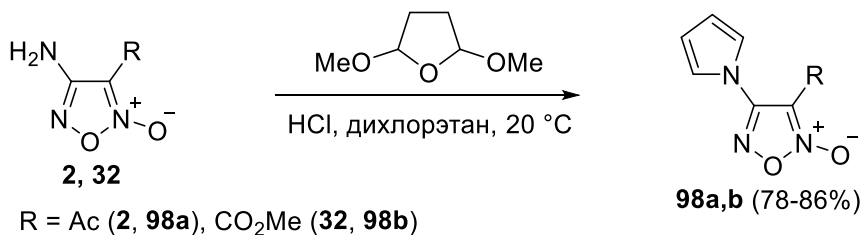


Схема 37

Под действием диазокетонов **99a,b** ряд 4-аминифуросанов превращается в (1,2,3-триазол-1-ил)фуросаны **100a-g**. Процесс протекает в ацетонитриле при комнатной температуре, катализатором служит эфират трехфтористого бора (схема 38) [36].

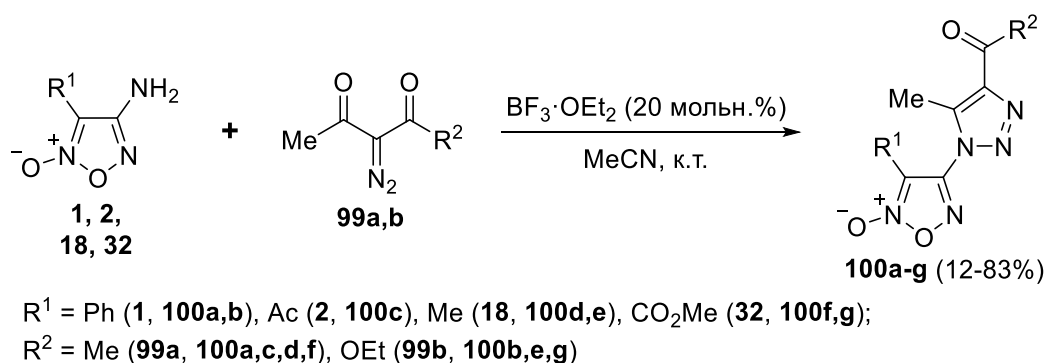


Схема 38

Некоторые 4-аминифуросаны удается селективно восстановить до соответствующих аминифуразанов **101a,b**. Для восстановления используется хлорид олова в смеси соляной и уксусной кислот. В случае соединения **3** одновременно с восстановлением *N*-оксидного фрагмента происходит превращение бромацетильного фрагмента в ацетильный (схема 39) [37].

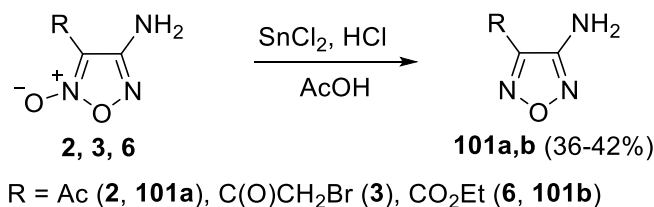


Схема 39

Интересно, что диметилацеталь диметилформамида достаточно селективно реагирует с (4-аминифуросан-3-ил)амидоксимом **102**. В конденсацию вступает аминогруппа фуросанового цикла, амидоксимный фрагмент в данных условиях не затрагивается (схема 40) [38].

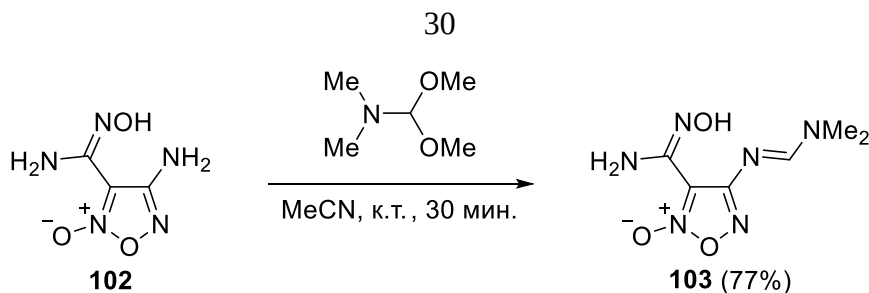


Схема 40

В реакции фениламинофуроксана с ацетилацетоном в присутствии хлорной кислоты образуется конденсированная гетероциклическая система фуроксаноимидина **104** (схема 41) [39]. Данное превращение является единственным примером синтеза бициклической системы, в которой фуроксановый цикл аннелирован по C=N связи цикла.

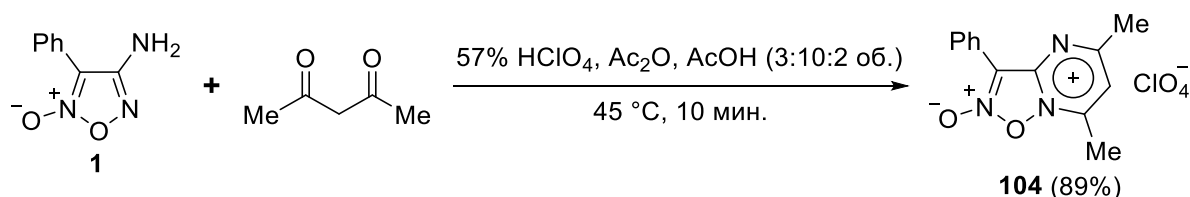


Схема 41

В ходе необычной реакции аминонитрофуроксана **105** с некоторыми первичными аминами с низкими выходами были получены 4-амино-5-нитротриазол-1-оксиды **106a-c** (схема 42) [40, 41].

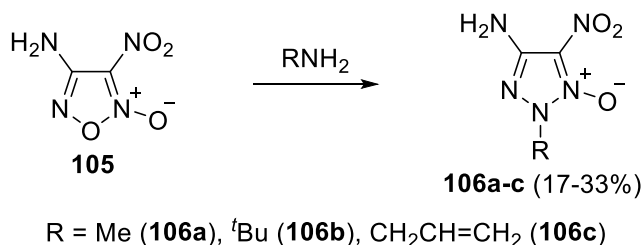


Схема 42

Таким образом, можно заключить, что основными препятствиями к функционализации аминифуроксанов являются крайне низкая основность аминогруппы, связанная с акцепторным влиянием фуроксанового кольца, а также неустойчивость фуроксанового цикла к действию сильных нуклеофилов и оснований.

2.2 Реакционная способность 2-аминопиридин-*N*-оксидов

В отличие от пятичленных гетероциклических *N*-оксидов, шестичленные азин-*N*-оксиды обладают рядом особенностей. *N*-Оксидный фрагмент в данных соединениях значительно более нуклеофилен, что значительно расширяет спектр доступных превращений. В случае 2-аминопиридин-*N*-оксидов, разнонаправленная реакционная способность обусловлена их амбидентностью - они легко реагируют с различными электрофилами как по атому кислорода *N*-оксидного фрагмента, так и по аминогруппе.

2.2.1 Ацилирование

2-Аминопиридин-*N*-оксидный фрагмент часто используют в качестве направляющей группы для различных металл-катализируемых СН-функционализаций. Одним из наиболее удобных методов его введения является образование соответствующих амидов, которые могут быть легко получены с высокими выходами.

Огромный ряд амидов **109a-p** был получен ацилированием 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** замещенными бензойными кислотами **108a-p** в присутствии небольшого избытка 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDC) и каталитических количеств 4-диметиламинопиридина в среде дихлорметана. Реакция протекает для широкого круга субстратов, целевые амиды были получены с хорошими и отличными выходами [42]. В работе [43] аналогичным образом был получен ряд амидов **109q-t**, выходы целевых соединений оказались умеренными. Кроме того, в реакцию была успешно введена кислота **108u** [44], а также широкий круг различных ароматических, гетероароматических и непредельных алифатических кислот **108v-ag**, а целевые амиды **109u-ag** были получены с хорошими и отличными выходами (схема 43) [45].

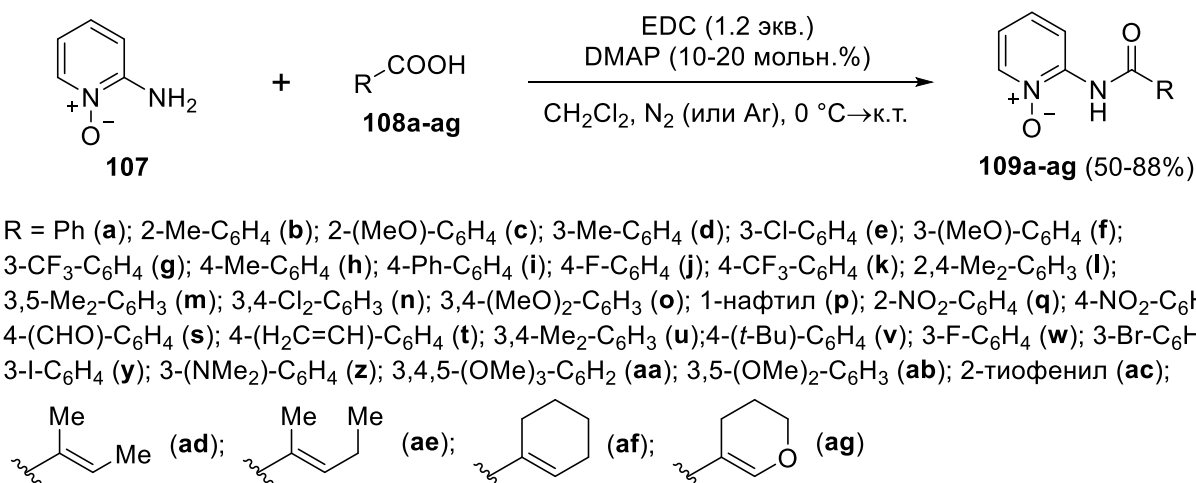


Схема 43

Также широкая серия амидов **111a-l** была получена ацилированием 2-аминопиридин-*N*-оксида **107**. Для получения амидов **111a,b** амин **107** ацилировали небольшим избытком соответствующих хлорангидридов **110a,b** в присутствии триэтиламина в среде дихлорметана. В случае амидов **111c-i** проводили реакцию амина **107** с соответствующей алифатической кислотой **110c-i** в присутствии EDC и 4-диметиламинопиридина в дихлорметане (схема 44) [46].

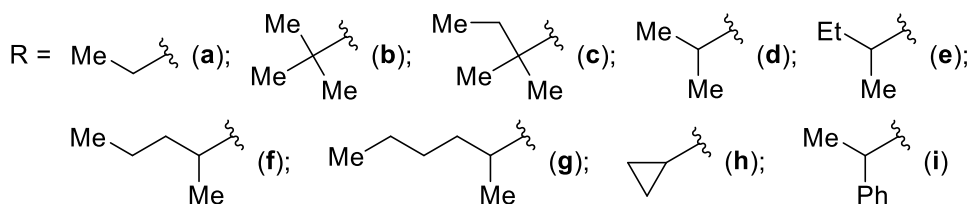
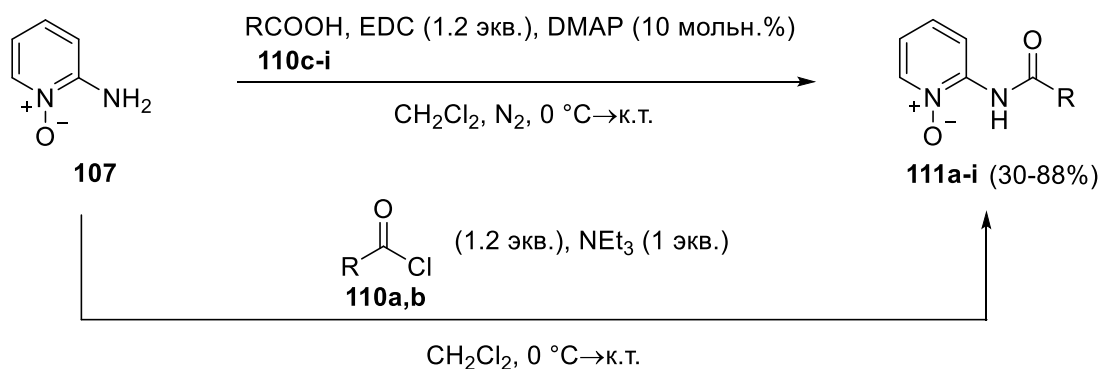


Схема 44

2-Аминопиридин-*N*-оксид **112** был ацилирован 4-диметиламинобензойной кислотой **113** в присутствии EDC, 1-гидроксибензотриазола и триэтиламина. Реакцию проводили в ацетонитриле при нагревании, целевой амид **114** был получен с умеренным выходом (схема 45) [47].

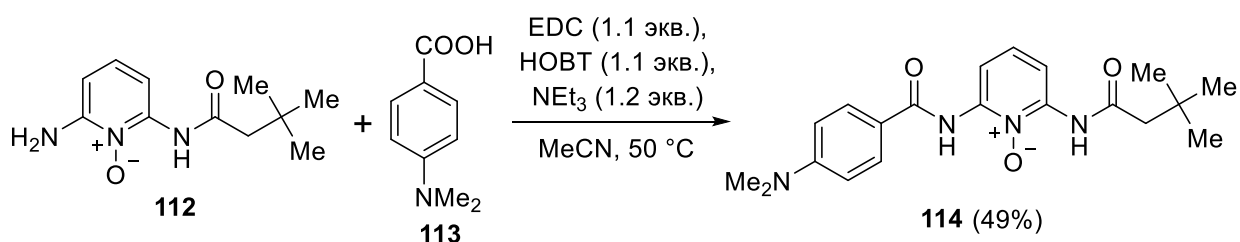


Схема 45

Механизм данного ацилирования включает атаку *N*-оксидного атома кислорода 2-аминопиридин-*N*-оксида по эфиру **115**, активированному гидроксибензотриазольным фрагментом. Образующийся *N*-ацетилокси-2-аминопиридин **116** подвергается внутримолекулярной нуклеофильной атаке аминогруппой, в результате чего образуется целевой амид (схема 46).

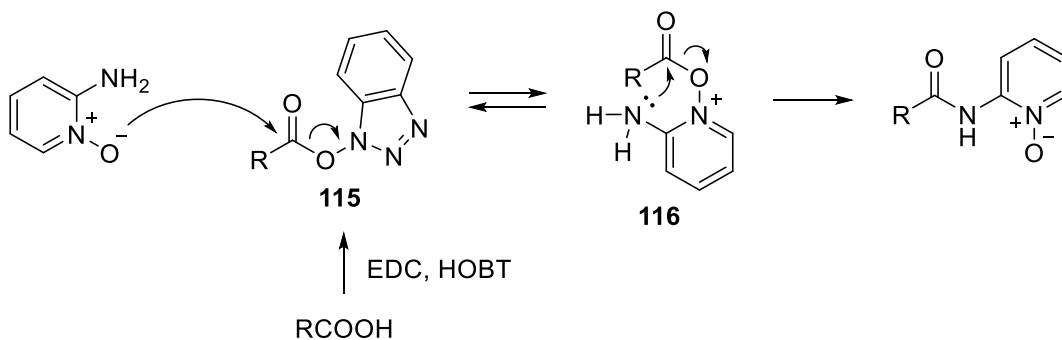


Схема 46

2-Амино-5-бромпиридин-*N*-оксид **117** был введен в реакцию конденсации с кислотой **118** в присутствии активирующего агента (HATU) и диизопропилэтиламина. Данная система широко применяется для проведения реакций конденсации в пептидном синтезе. Целевой амид **119** был получен с умеренным выходом (схема 47) [48].

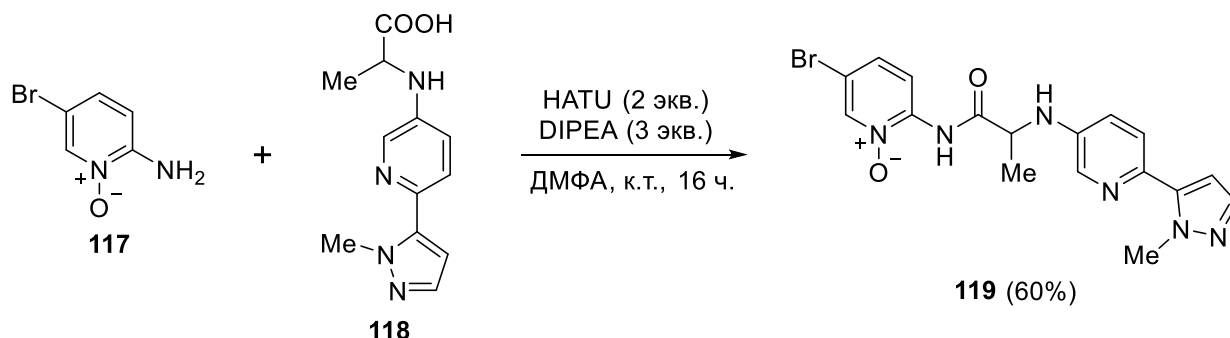


Схема 47

2-Аминопиридин-*N*-оксид **107** был ацилирован хлорангидридами металлоценкарбоновых кислот, генерируемыми *in situ* из соответствующих кислот **120a,b** и оксалилхлорида. Реакция протекала при комнатной температуре в течение 16 часов с хорошим выходом целевых амидов **121a,b** (схема 48) [49].

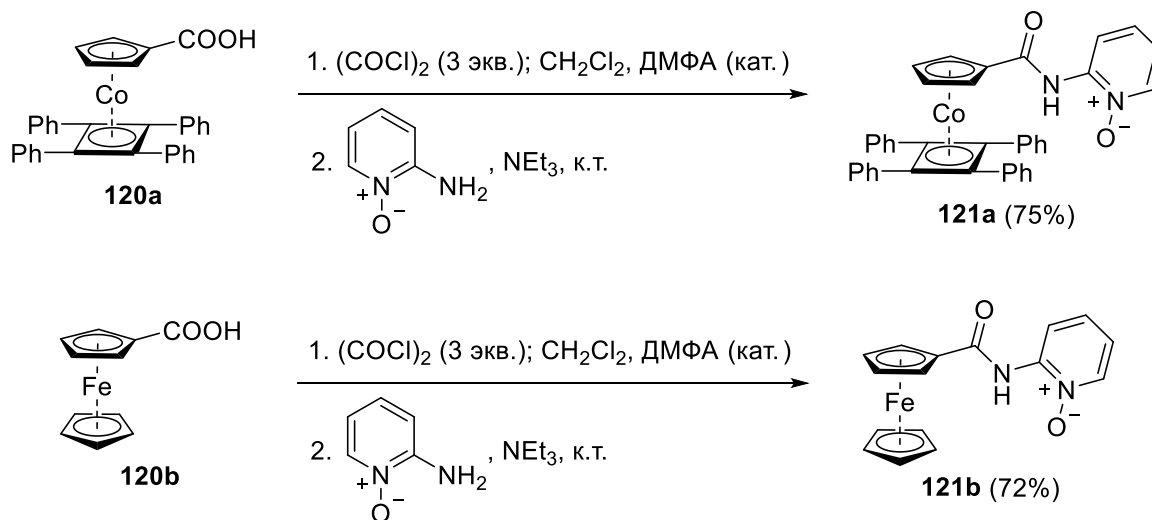


Схема 48

2-Аминопиридин-*N*-оксид **107** был ацилирован хлорангидридом замещенной тетрагидрофульваленкарбоновой кислоты **122** в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Целевой амид **123** был синтезирован с умеренным выходом (схема 49). Данное соединение было использовано в качестве лиганда в синтезе мономолекулярных магнитов на основе иттербия [50].

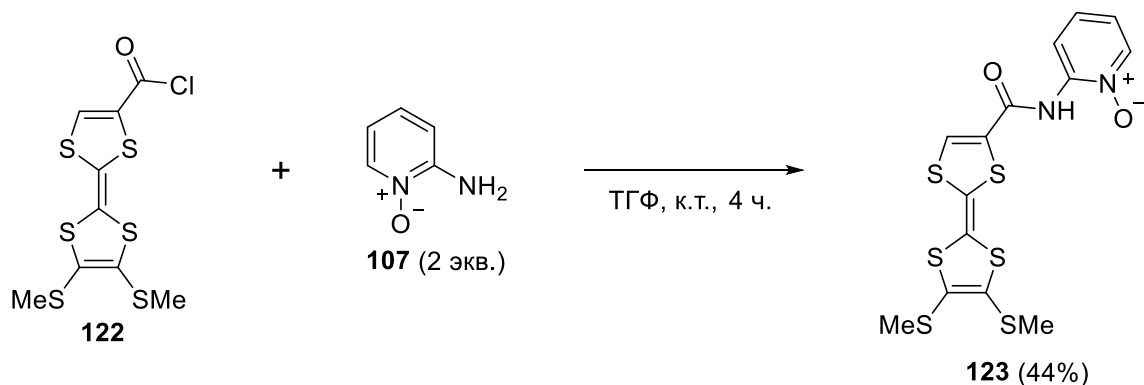


Схема 49

Аналогичным образом бис-хлорангидрид тетратиафульвалендикарбоновой кислоты **124** реагировал с избытком 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** с образованием диамида **125** (схема 50). Данное соединение также было использовано в качестве лиганда в синтезе соответствующего медного комплекса [51].

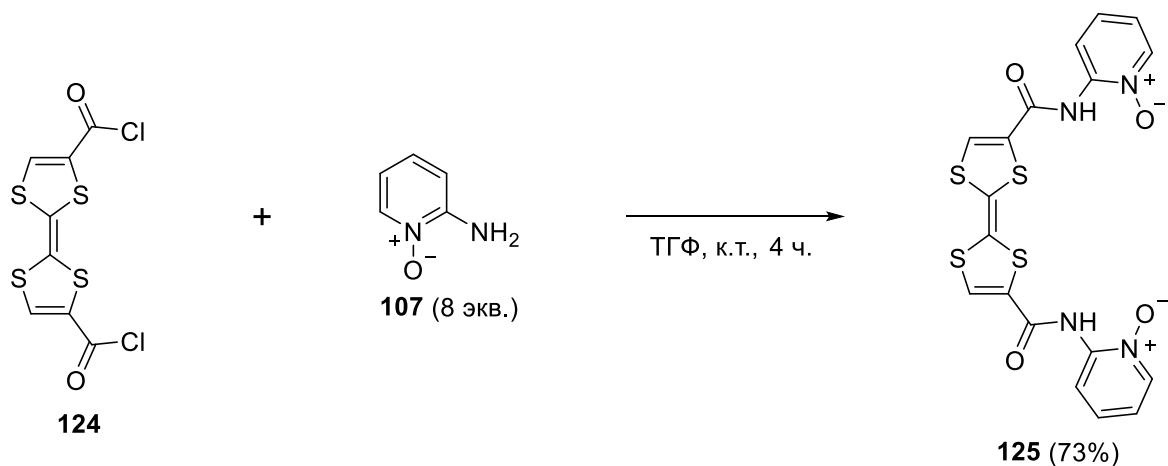


Схема 50

Любопытно, что в зависимости от условий проведения реакции, взаимодействие бензоилхлорида с 2-аминопиридин-*N*-оксидом **107** может протекать двумя различными путями. Так, при проведении реакции без основания в ацетонитриле при комнатной температуре с удовлетворительным выходом был получен *O*-бензоилированный продукт **126**. При проведении реакции в пиридине с умеренным выходом был получен соответствующий амид **109a**. В случае более электрофильного 3,5-динитробензоилхлорида, выход реакции оказался несколько выше. Кроме того, в реакции с уксусным ангидридом с хорошим выходом образуется соответствующий ацетамид **128** (схема 51) [52].

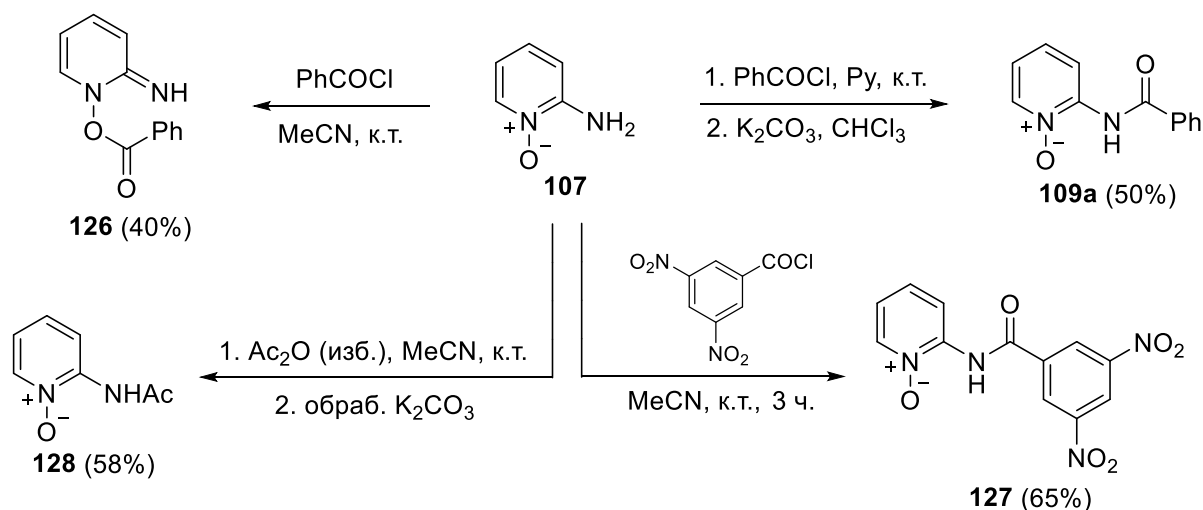


Схема 51

Взаимодействие 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** с фенилизотиоцианатом приводит к образованию соответствующей мочевины **129**, в то время как аналогичная реакция с диэтилоксалатом приводит к диамиду **130** с низким выходом (схема 52) [52].

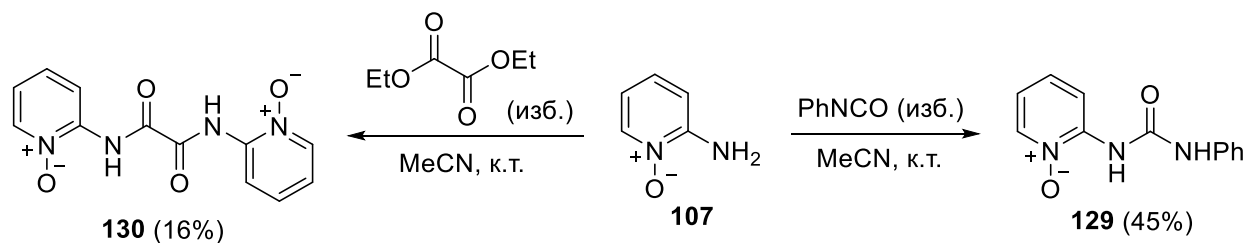


Схема 52

Нагревание 2*H*-[1,2,4]оксадиазоло[2,3-*a*]пиридин-2-тиона **131a** или его пиридазинового аналога **131b** с 2-аминопиридин-*N*-оксидом **107** в диметилсульфоксиде привело к образованию соответствующих 1,3-дизамещенных мочевин **132a,b** с низкими выходами (схема 53) [53].

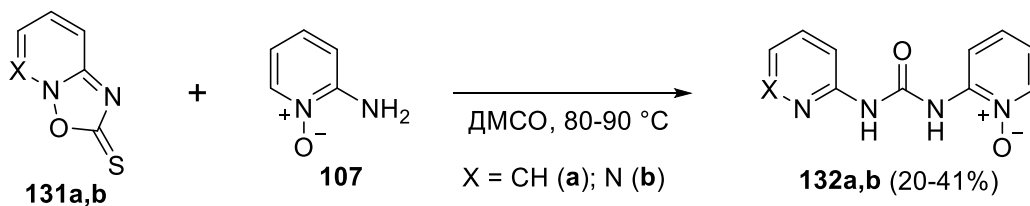


Схема 53

Ряд метилзамещенных 2*H*-[1,2,4]оксадиазоло[2,3-*a*]пиридин-2-тионов **138a-f** был получен реакцией 2-аминопиколин-*N*-оксидов **107**, **133-137** с тиофосгеном в присутствии гидрокарбоната натрия (схема 54). Любопытно, что хотя данные производные стабильны при хранении при комнатной температуре, оказалось, что при нагревании они разлагаются со взрывом [54].

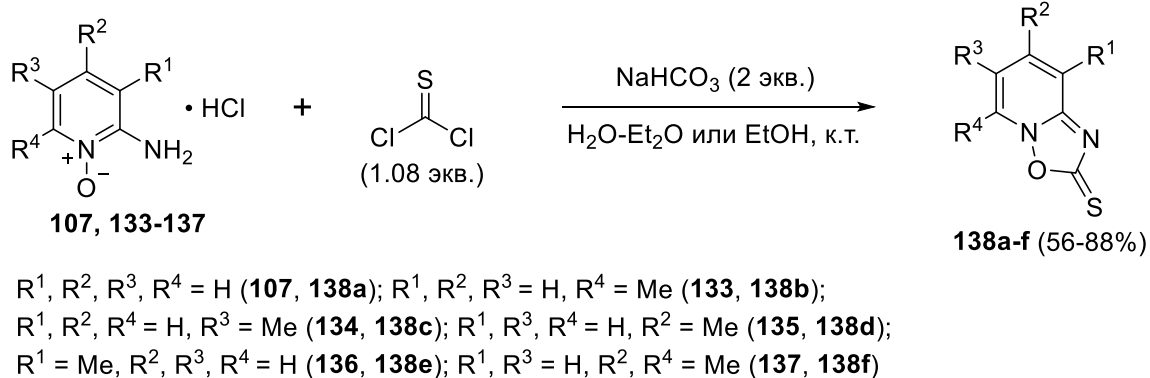


Схема 54

Кроме того, было изучено взаимодействие 2-аминохинолин-*N*-оксида **139** с рядом органических изоцианатов. В зависимости от типа применяемого основного катализатора и условий проведения реакции, могут быть получены два типа продуктов. Проведение реакции при комнатной температуре с каталитическими количествами триэтиламина приводит к присоединению изоцианата как по аминогруппе, так и по *N*-оксидному фрагменту с образованием соединений **140a,b**. В случае более сильного основания (KOH) и повышенной температуры процесс не останавливается на образовании продукта **140**, а приводит к последующему элиминированию *N,N'*-дифенилмочевины с образованием оксадиазолон **141** с отличным выходом (схема 55) [55].

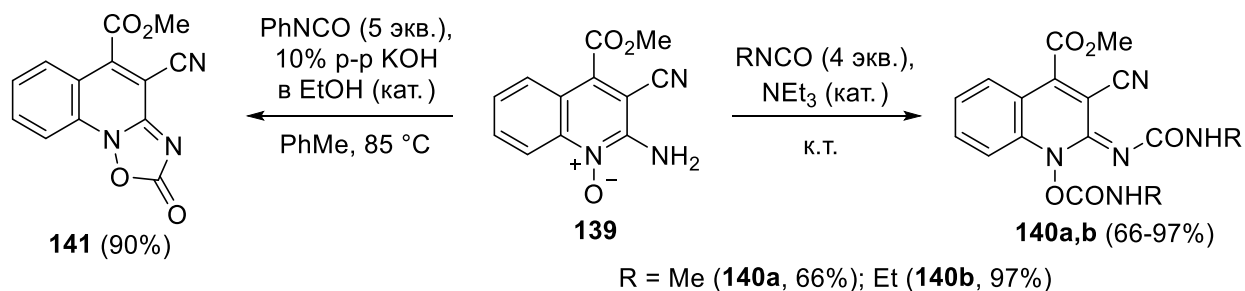


Схема 55

Аналогичным образом действием избытка метилизоцианата на 2-аминопиридин-*N*-оксид **142** был получен оксадиазолон **143** с отличным выходом. Реакция протекала в толуоле при нагревании с небольшим количеством гидроксидом калия в качестве катализатора (схема 56) [55].

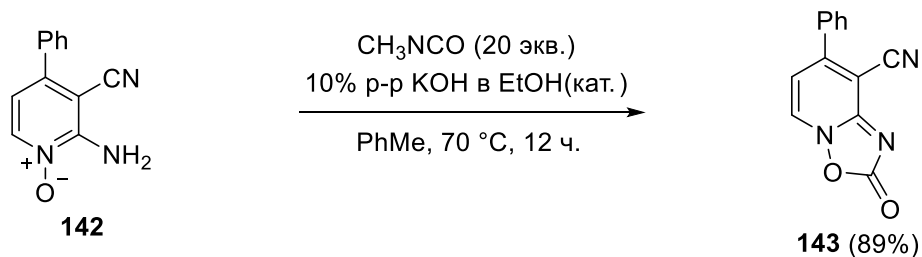


Схема 56

В работе [56] было исследовано взаимодействие 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** с дикетеном. При кипячении соединения **107** с эквимольным количеством дикетена в хлороформе с хорошим выходом образуется амид **144**. В случае избытка дикетена в аналогичных условиях с низким выходом был получен продукт, которому авторы приписали структуру **145** (схема 57).

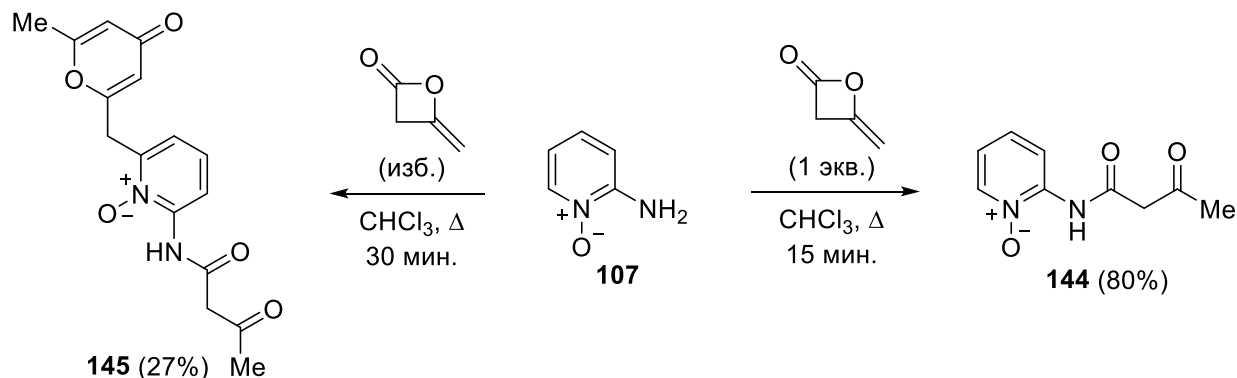


Схема 57

Кроме того, известны также каталитические варианты ацилирования. Так, аминопиримидин-*N*-оксид **107** был введен в палладий-катализируемое ацилирование под действием фенилиодида **146** в атмосфере угарного газа (схема 58). Реакция протекает по механизму, аналогичному реакции Бухвальда-Хартвига. Данный процесс включает последовательное внедрение молекулы CO сначала по связи C-Pd, а затем NH-Pd. Выход целевого амида **109a** оказался невысоким, по-видимому, *N*-оксидный фрагмент также координируется с палладием, затрудняя комплексообразование с другими центрами [57].

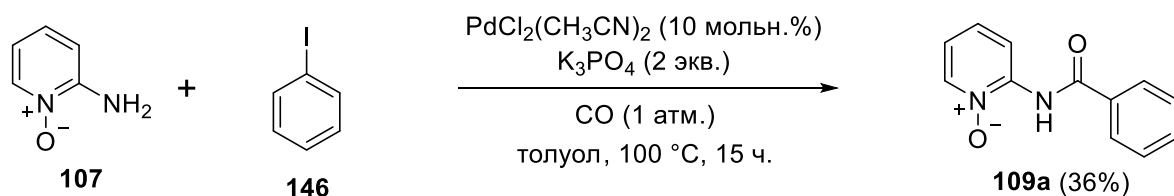


Схема 58

2.2.2 Алкилирование, арилирование

2-Аминопиримидин-*N*-оксид является амбидентным нуклеофилом, поэтому реакции с электрофильными агентами могут протекать как по атому кислорода *N*-оксидного фрагмента, так и по аминогруппе. Метилирование 2-аминопиримидин-*N*-оксида **107** избытком метилтозилата **147** при нагревании протекает селективно с хорошим выходом *O*-метилированного продукта **148** (схема 59) [52].

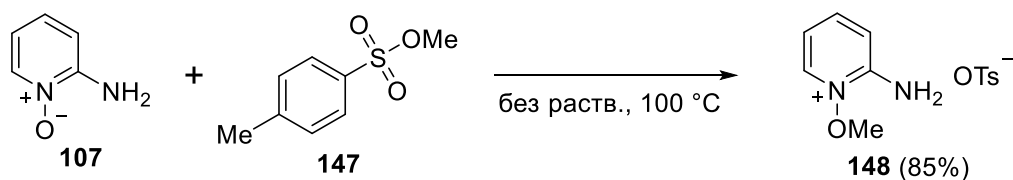


Схема 59

В работе [58] была исследована реакция 2-аминопиридин-*N*-оксидов **107**, **134-136** с 5-нитро-2-хлорпиридином **148**. Реакцию проводили при нагревании в сухом диметилформамиде в присутствии каталитических количеств иодида калия. Реакция протекала с хорошими и отличными выходами целевых вторичных аминов **149a-c**. Любопытно, что в случае 2-амино-6-метилпиридиноксида реакция не останавливается на образовании вторичного амина. Протекает дальнейшее замещение с образованием трипиридиламин-*N*-оксида **150** с хорошим выходом, что, по-видимому, обусловлено донорным влиянием метильной группы (схема 60).

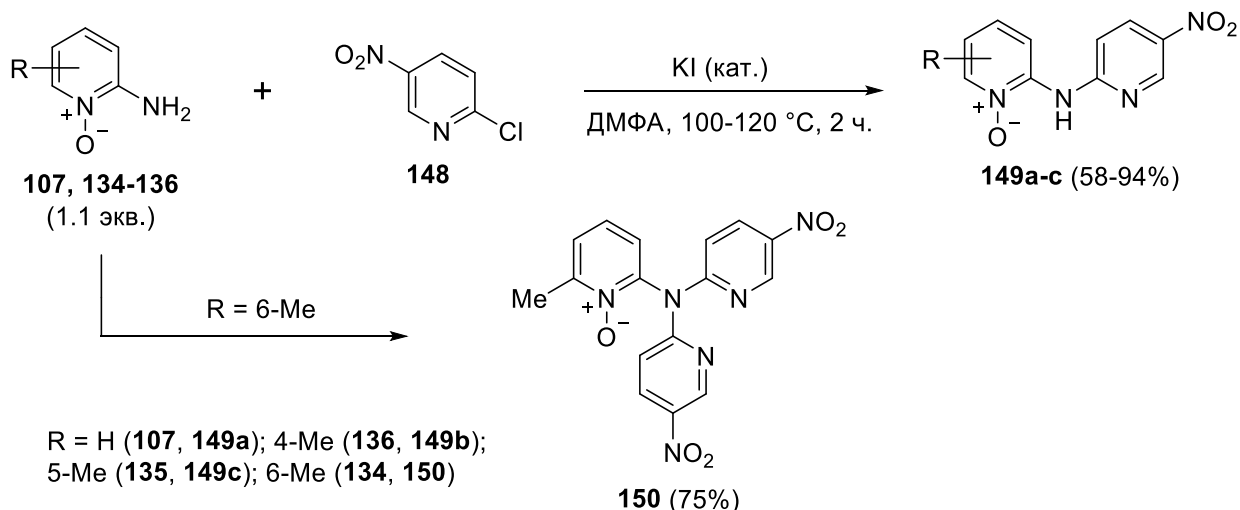


Схема 60

Кроме того, авторы изучили механизм данной реакции. С привлечением квантовохимических расчетов было установлено, что общий заряд на *N*-оксидном атоме кислорода совсем немного меньше, чем общий заряд на атоме азота аминогруппы. Это говорит о том, что возможны два почти равновероятных механизма протекания реакции с участием *N*-оксидного атома кислорода или исключительно аминогруппы. Для установления механизма этой реакции аминогруппа исходного 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** была защищена диметилацеталем диметилформамида с образованием соединения **151** с отличным выходом. Полученный формамидин **151** вводили в реакцию с 5-нитро-2-хлорпиридинами **152a,b** с образованием пиридиновых солей **153a,b** с хорошими выходами. Обработка водным аммиаком приводила к снятию формамидиновой защитной группы с последующей внутримолекулярной атакой иминиевого фрагмента по C2-положению пиридинового цикла

154 с образованием вторичных аминов **155a,b**, что явно свидетельствует в пользу механизма с изначальной атакой *N*-оксидного атома кислорода (схема 61).

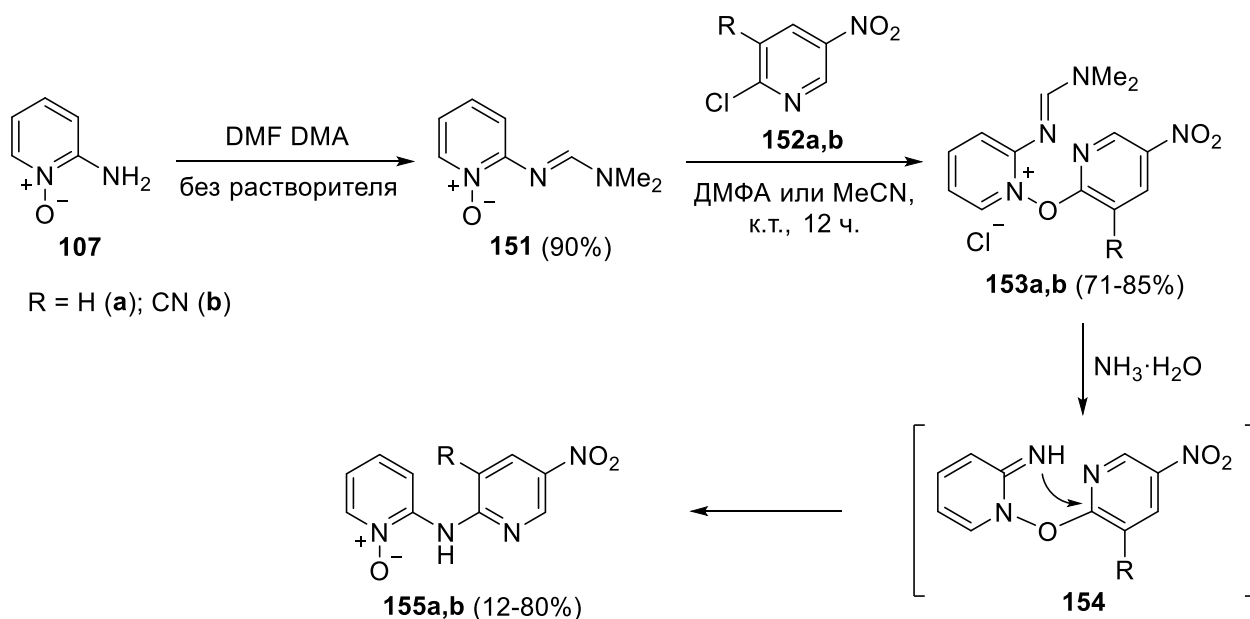


Схема 61

Аналогичная реакция 2-хлор-3-циано-5-нитропиридина **152b** с метилзамещенными 2-аминопиридин-1-оксидами **107**, **134-136** в диметилформамиде при комнатной температуре привела к получению дипиридиламинов **155b**, **156a-c** с отличными выходами (схема 62) [59].

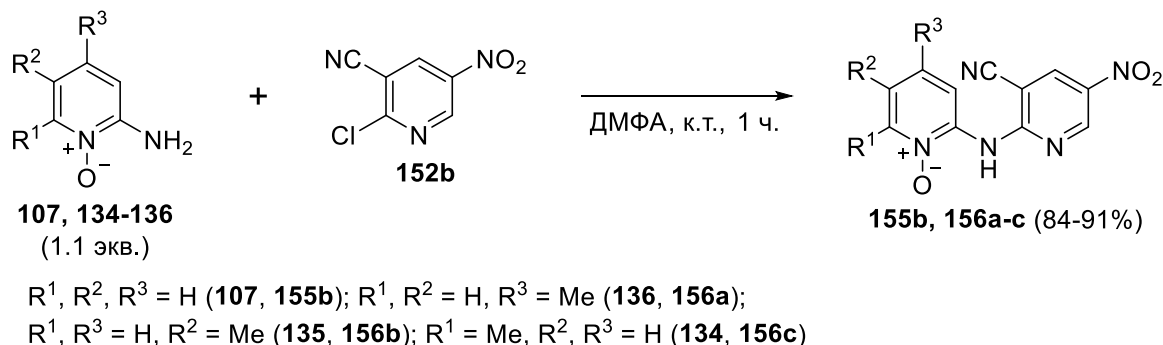


Схема 62

2-Амино-5-(4-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-1-оксид **157** был введен в реакцию Бухвальда-Хартвига с замещенным 2-хлорпирроло[2,3-*d*]пиримидином **158** в присутствии каталитических количеств ацетата палладия (II), карбоната цезия в качестве основания, роль лиганда выполнял BINAP. Реакция проводилась в диоксане при кипячении в инертной атмосфере, продукт **159** был получен с хорошим выходом (схема 63) [60].

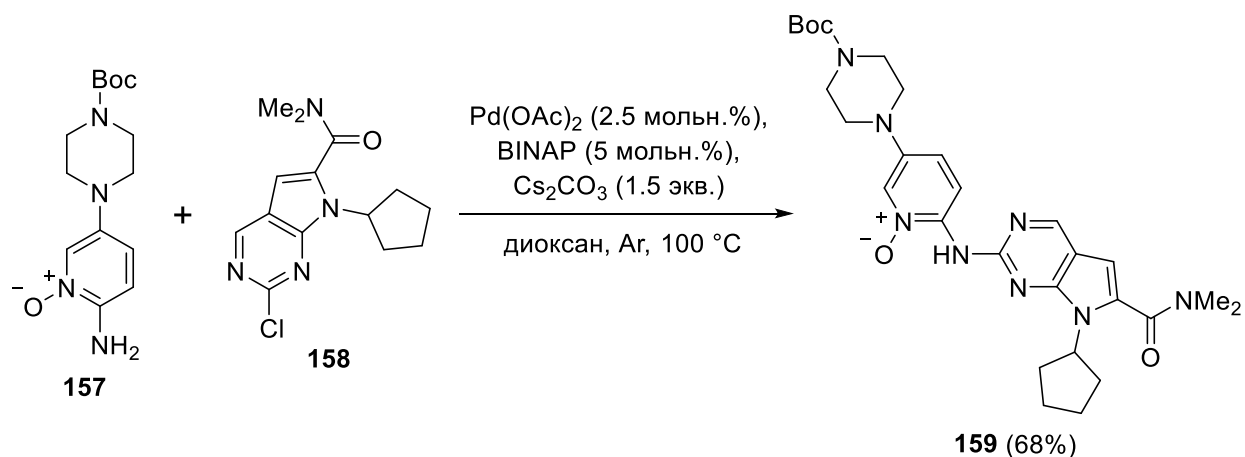


Схема 63

Необычным образом протекало взаимодействие высокореакционноспособного 5,6-дифенил-3-хлор-1,2,4-триазина **161** с замещенными 2-аминопиридин-*N*-оксидами **160a,b**. Вместо ожидаемого продукта монозамещения, с удовлетворительными выходами были получены третичные амины **162a,b**. Реакцию проводили в кипящем диоксане с избытком поташа в качестве основания (схема 64) [61].

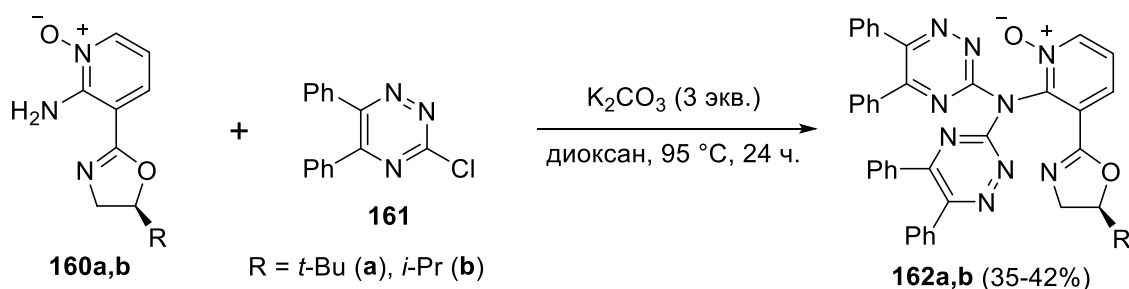


Схема 64

2.2.3 Восстановление

Часто 2-аминопиридин-*N*-оксиды выступают прекурсорами в синтезе соответствующих 2-аминопиридинов. Для данной трансформации может быть использован целый ряд различных восстановительных систем.

Одним из наиболее распространенных восстановителей являются галогениды фосфора (III). Так, 2-амино-4-бромпиридин-*N*-оксид **163** был восстановлен большим избытком триборида фосфора в дихлорметане. После выделения с помощью колоночной хроматографии, целевой аминопиридин **164** был получен с низким выходом (схема 65) [62].

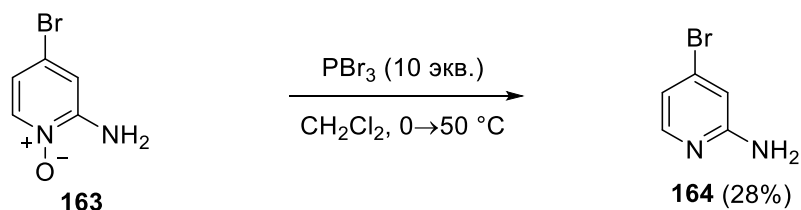


Схема 65

Замещенные 2-аминопиридин-*N*-оксиды **165a,b** были восстановлены избытком трихлорида фосфора в тетрагидрофуране до соответствующих 2-аминопиридинов **166a,b** с хорошими выходами [63]. 2-Амино-3,4,5,6-тетрахлорпиридин **166c** был получен с хорошим выходом восстановлением соответствующего *N*-оксида **165c** под действием избытка трихлорида фосфора в кипящем хлороформе (схема 66) [64].

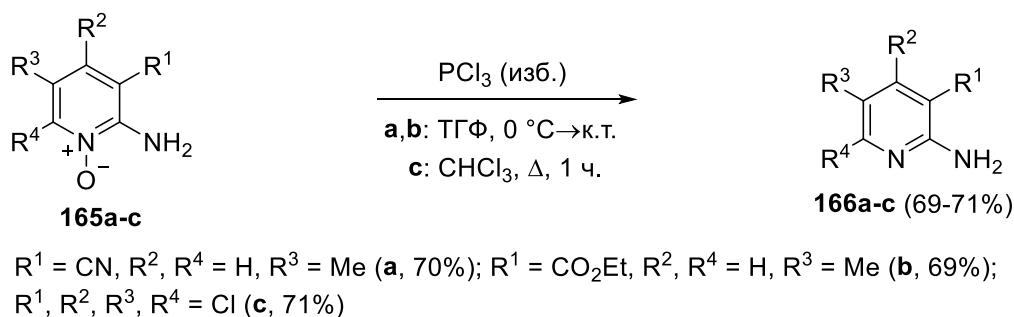


Схема 66

Зачастую более удобным и селективным восстановителем являются металлические железо или цинк в кислой среде. Так, две различных восстановительных системы были использованы для трансформации замещенного 2-аминохинолин-*N*-оксида **167** в соответствующий 2-аминохинолин **168** (схема 67). Авторы отмечают, что методика с применением железа в уксусной кислоте обладает рядом преимуществ: выход продукта выше, реакция протекает быстрее и исключает работу с токсичным и гидролитически нестойким трихлоридом фосфора [55].

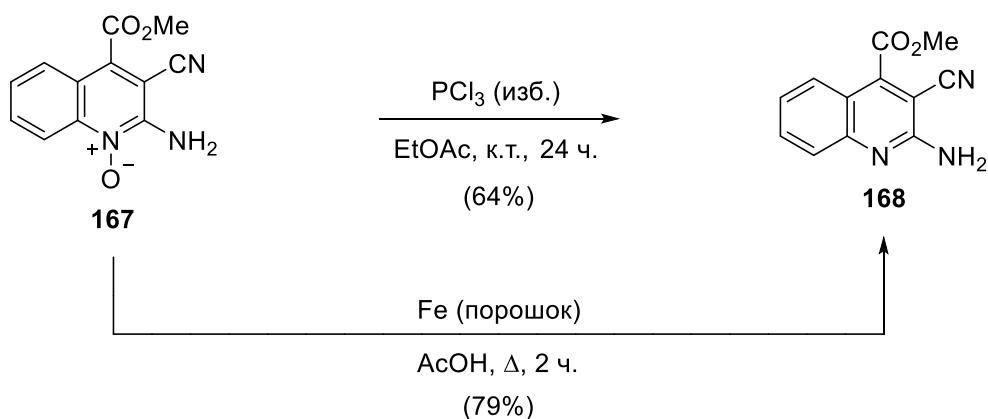


Схема 67

Восстановление 2,6-диамино-4-бромпиридин-*N*-оксида **169a** под действием железа в кипящей 50% уксусной кислоте привело к образованию 2,6-диамино-4-бромпиридина **170a** с умеренным выходом [65]. Аналогично, 2-аминопиридин-*N*-оксид **169b** был восстановлен железным порошком при кипячении в уксусной кислоте, целевой 2-аминопиридин **170b** был получен с низким выходом (схема 68) [66].

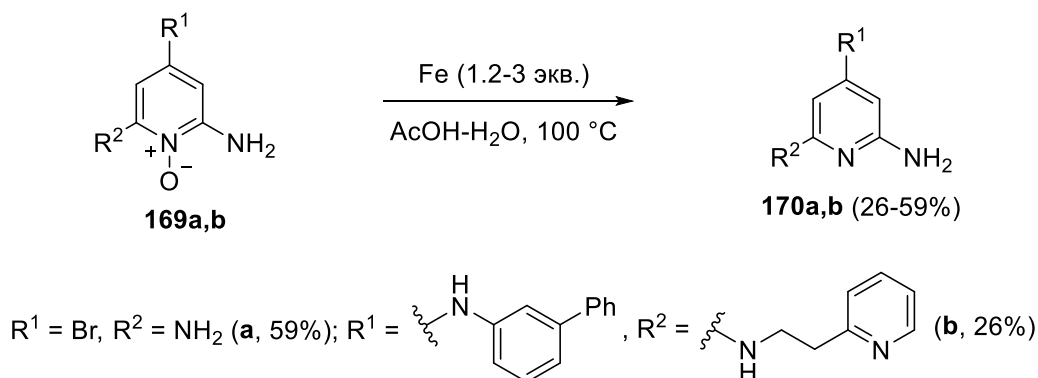


Схема 68

Замещенный 2-аминопиридин-*N*-оксид **171** был восстановлен цинковой пылью в горячей уксусной кислоте с хорошим выходом целевого 2-аминопиридина **172** (схема 69) [67].

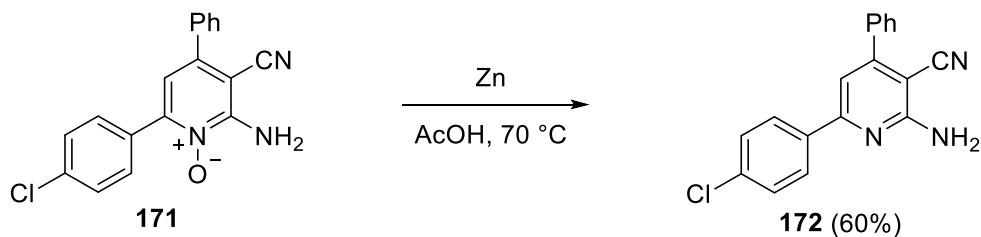


Схема 69

Кроме того, другие восстановительные системы, часто используемые для восстановления нитросоединений, можно с успехом применять и в случае пиридин-*N*-оксидов. Например, 2-амино-6-метилпиридин-*N*-оксид **134** был восстановлен до соответствующего 2-аминопиридина **173** с количественным выходом при комнатной температуре. В качестве восстановителя используется низковалентный хлорид титана, генерируемый *in situ* из хлорида титана (IV) и хлорида олова (II) (схема 70). Авторы отмечают, что для проведения реакции может быть использован почти любой апротонный растворитель, включая эфир, ацетонитрил, бензол или глим [68].

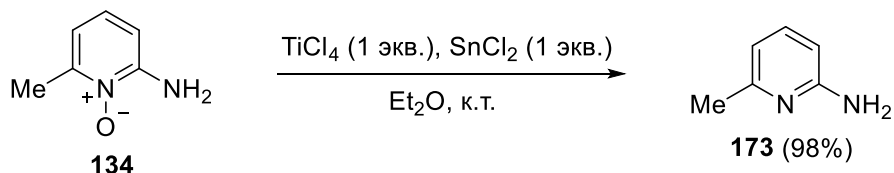


Схема 70

2-Амино-3-нитропиридин-*N*-оксиды **174a,b** были восстановлены раствором полисульфида натрия, генерируемом *in situ* из элементарной серы и гидроксида натрия, при нагревании в смеси метанола и воды с хорошими выходами целевых аминопиридинов **175a,b** [69]. Реакция протекает неселективно: восстанавливается как *N*-оксидный фрагмент, так и нитрогруппа (схема 71). Любопытно, что для хлорзамещенного субстрата **174b** выход

оказался выше, кроме того, время реакции сократилось в 2 раза (8 и 16 часов, соответственно). Вероятно, это связано с акцепторным влиянием атома хлора.

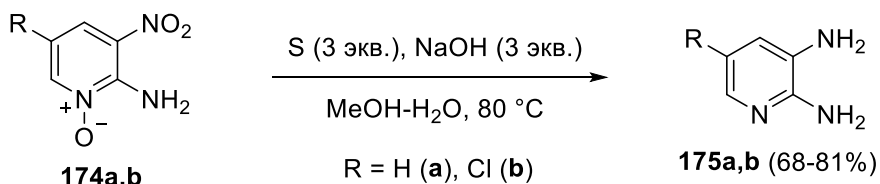


Схема 71

Также известны каталитические варианты восстановления. Так, бициклический 2-аминопиридин-*N*-оксид **176** был восстановлен водородом на палладии в этаноле. Реакцию проводили в закрытом реакционном сосуде при нагревании в течение суток, целевой 2-аминопиридин **177** был получен с умеренным выходом (схема 72) [70].

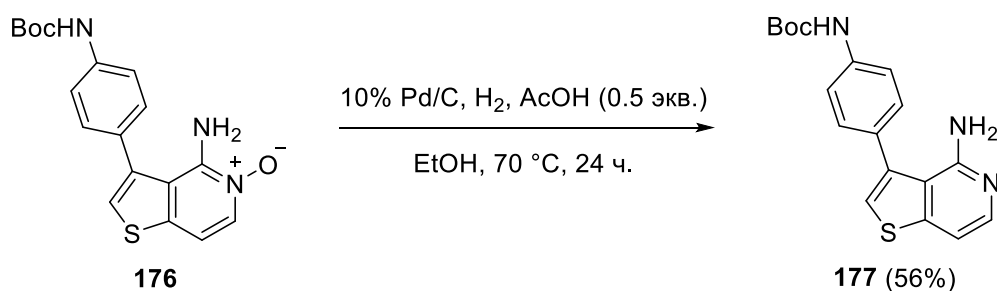


Схема 72

Металл-катализируемые восстановления могут протекать с образованием неожиданных продуктов. Например, восстановлением 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** формиатом аммония при катализе палладием на угле был получен амидоксим **178**, последующая обработка раствором HCl в метаноле привела к получению соответствующего гидрохлорида с умеренным выходом (схема 73) [71]. Любопытно, что оксимный фрагмент не восстанавливается данной системой.

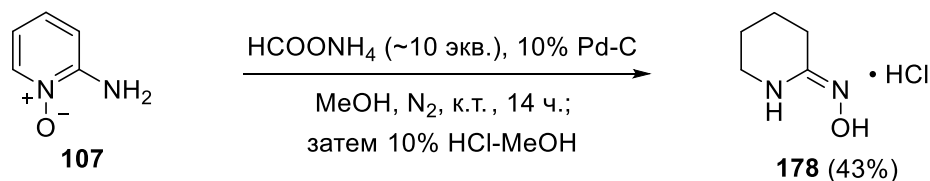


Схема 73

2.2.4 Диазотирование

Как и другие ароматические амины, 2-аминопиридин-*N*-оксиды с легкостью реагируют с классическими диазотирующими системами с образованием соответствующих диазониевых солей.

В целях исследования строения пиридин-2- diazonий *N*-оксидов был синтезирован ряд диазониевых солей **179-181**. Для этого исходные *N*-оксиды 2-аминопиридина **107**, 2-аминохинолина **182**, а также 1-аминоизохинолина **183** диазотировали нитритом натрия в

среде водной HBF_4 , целевые тетрафторбораты были получены с хорошими выходами. С применением ИК-спектроскопии авторы установили, что данные диазониевые соли в твердом виде существуют в виде циклических структур **179-181** (схема 74) [72].

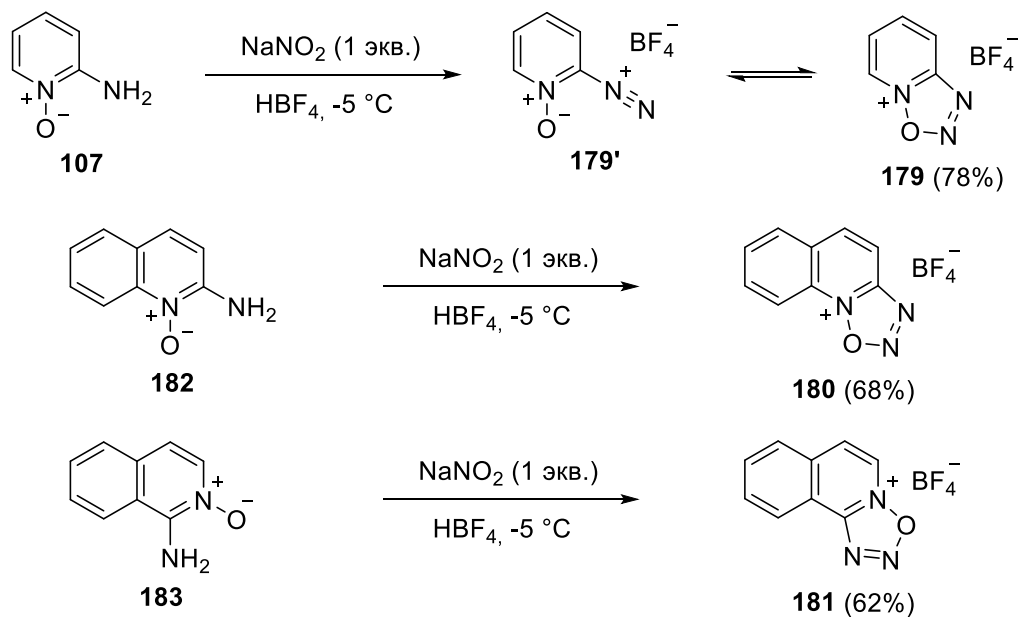


Схема 74

Аналогичным образом, диазотированием 2-амино-5-нитропиридин-*N*-оксида **184** нитритом натрия в среде HBF_4 была получена соответствующая диазониевая соль **185** (схема 75) [73]. Поскольку суспензию полученной диазониевой соли использовали для проведения последующего азосочетания без выделения, точный выход продукта неизвестен.

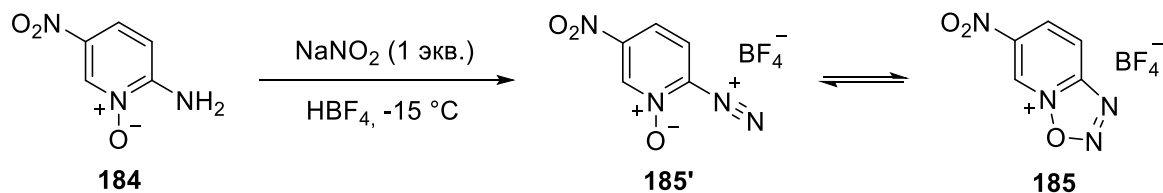
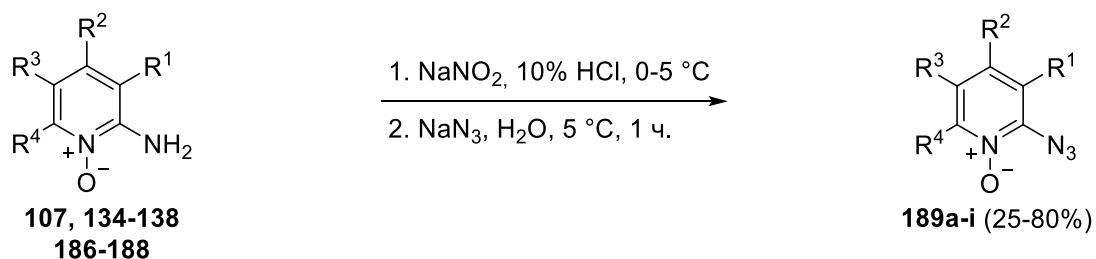


Схема 75

Пиридин-2-дiazоний-*N*-оксиды под действием нуклеофилов с легкостью образуют соответствующие 2-замещенные пиридин-*N*-оксиды с выделением азота. Так, широкий ряд 2-азидопиридин-*N*-оксидов **189a-h** был получен диазотированием замещенных 2-аминопиридин-*N*-оксидов **107**, **134-138**, **186-188** нитритом натрия в разбавленной соляной кислоте с последующим добавлением азиды натрия. За исключением соединения **189h** (выход составил 25%), целевые продукты были получены с хорошими выходами [74]. Аналогичным образом 2-азидо-6-хлорпиридин-*N*-оксид **189i** был получен с выходом 76% [75] (схема 76).



$R^1, R^2, R^3, R^4 = \text{H}$ (**107, 189a**); $R^1, R^2, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Me}$ (**134, 189b**); $R^1, R^2, R^4 = \text{H}, R^3 = \text{Me}$ (**135, 189c**);
 $R^1, R^3, R^4 = \text{H}, R^2 = \text{Me}$ (**136, 189d**); $R^1 = \text{Me}, R^2, R^3, R^4 = \text{H}$ (**137, 189e**);
 $R^1, R^3 = \text{H}, R^2, R^4 = \text{Me}$ (**138, 189f**); $R^1, R^2, R^4 = \text{H}, R^3 = \text{Cl}$ (**186, 189g**);
 $R^1 = \text{Me}, R^2, R^4 = \text{H}, R^3 = \text{Br}$ (**187, 189h**); $R^1, R^2, R^3 = \text{H}, R^4 = \text{Cl}$ (**188, 189i**)

Схема 76

Замещенные 2-аминопиридин-*N*-оксиды **107, 117, 134, 184, 186** были подвергнуты диазотированию нитритом натрия в присутствии *n*-толуолсульфокислоты с дальнейшим замещением диазониевого фрагмента на иод. Реакция протекает с промежуточным образованием стабильных тозилсульфонатов пиридил-2-дiazоний-*N*-оксидов, которые с легкостью иодируются в однореакторном варианте под действием иодида калия с образованием целевых 2-иодпиридин-*N*-оксидов **190a-e** с хорошими выходами (схема 77) [76].

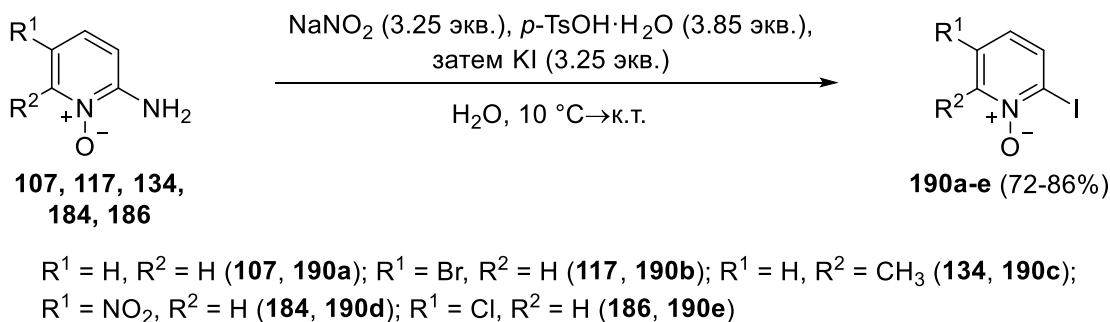


Схема 77

Пиридин-2-дiazоний-*N*-оксиды достаточно электрофильны, и легко вступают в реакции азосочетания с СН-кислотами. Так, диазотирование 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** нитритом натрия в соляной кислоте и последующее сочетание образующейся диазониевой соли с цианоацетилкарбаматом (**191a**), цианоацетамидом (**191b**), малононитрилом (**191c**) или 2-бензимидазолилацетонитрилом (**191d**) в воде приводит к образованию гидразонов **192a-d** с отличными выходами (схема 78) [77]. Любопытно, что в отличие от других известных реакций азосочетания, взаимодействие пиридин-2-дiazоний-*N*-оксида **107** с метиленактивными соединениями протекает в сильноокислой среде.

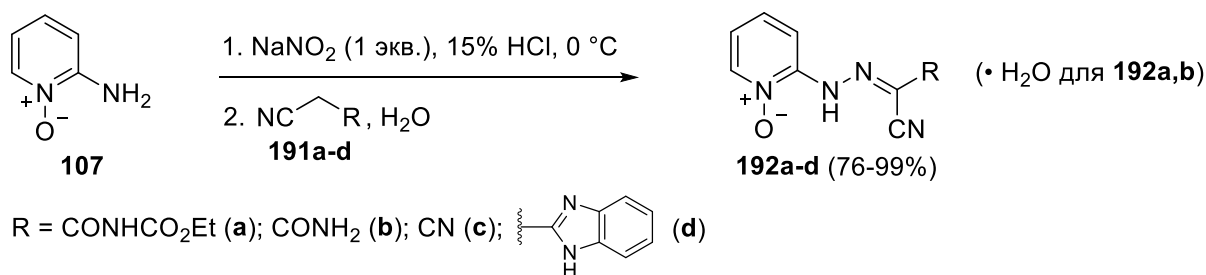


Схема 78

Псевдо-реакция Гомберга 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** с различными ароматическими соединениями **193a-c** и амилнитритом в среде уксусной кислоты была исследована в работе [78]. По-видимому, данный процесс протекает с промежуточным образованием соответствующей диазониевой соли, которая затем восстанавливается до пиридил-*N*-оксидного радикала. Выходы целевых пиридин-*N*-оксидов **194-197** оказались низкими, в случае тиюфена процесс протекает неселективно с образованием смеси изомеров (схема 79).

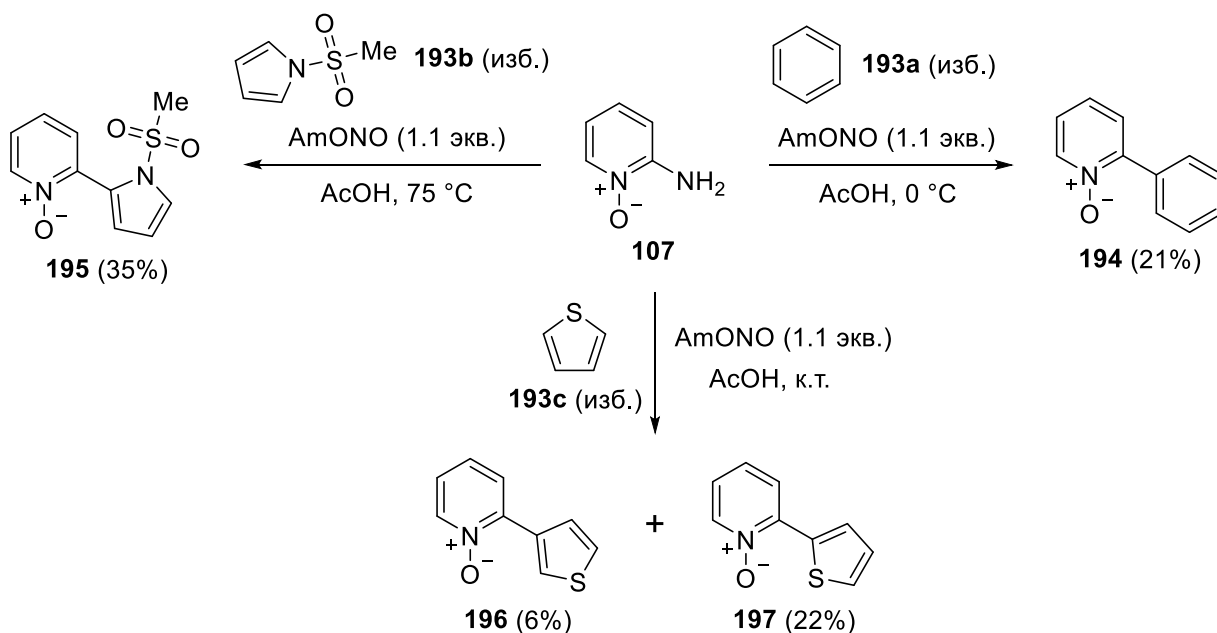


Схема 79

2.2.5 Циклизации

2-Аминопиридин-*N*-оксиды были использованы в синтезе ряда бициклических гетероциклических систем. Так, широкий ряд имидазо[1,2-*a*]пиридинов **200a-r** был получен в результате золото-катализируемого аннелирования аминопиридинов **107**, **134**, **137**, **184**, **198** с терминальными алкинами **199a-n** в дихлорметане в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 80). Реакция толерантна к самым разным заместителям, включая ароматические, гетероароматические, алкильные и т.д. Выход целевых соединений сильно зависит от природы алкина: так, в случае 3-пиридил и 3-хинолилзамещенных субстратов **199f,h** выходы оказались достаточно низкими (13-32%). Взаимодействие ароматических и алифатических

алкинов с 2-аминопиридин-*N*-оксидами приводило к хорошим выходам соответствующих имидазо[1,2-*a*]пиридинов.

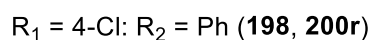
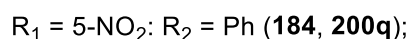
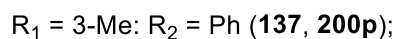
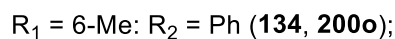
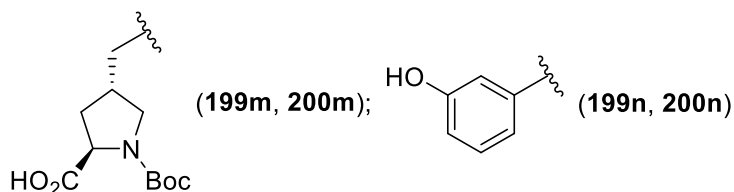
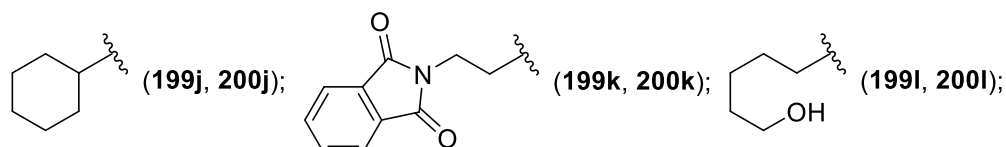
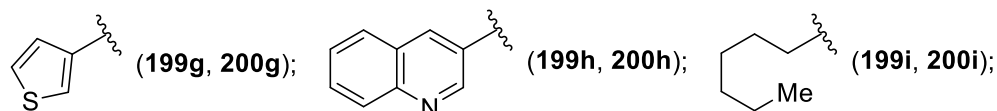
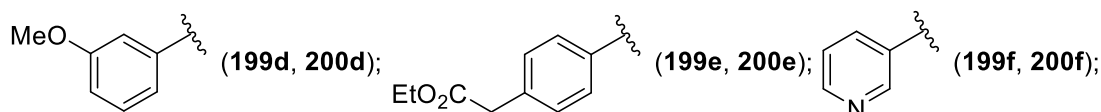
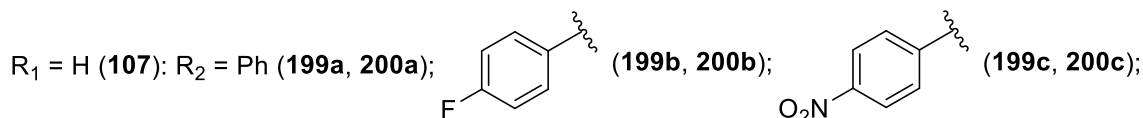
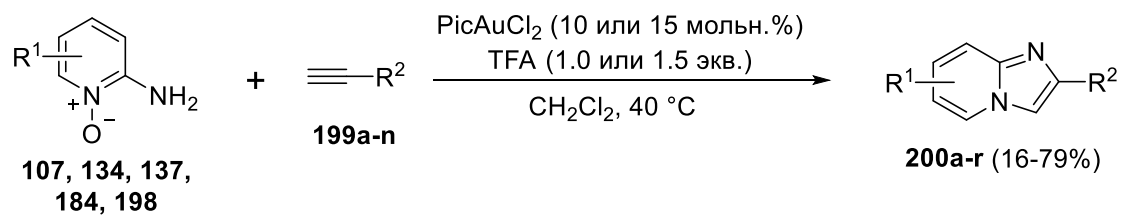


Схема 80

Механизм данной реакции включает атаку *N*-оксидного атома кислорода по алкину, активированному золотом, после чего выделяется аминопиридин и соответствующий золотой карбеноид. Последующая атака пиридина по карбеноидному центру приводит к образованию интермедиата **201**, который затем циклизуется с отщеплением воды с образованием целевого имидазо[1,2-*a*]пиридина (схема 81) [79].

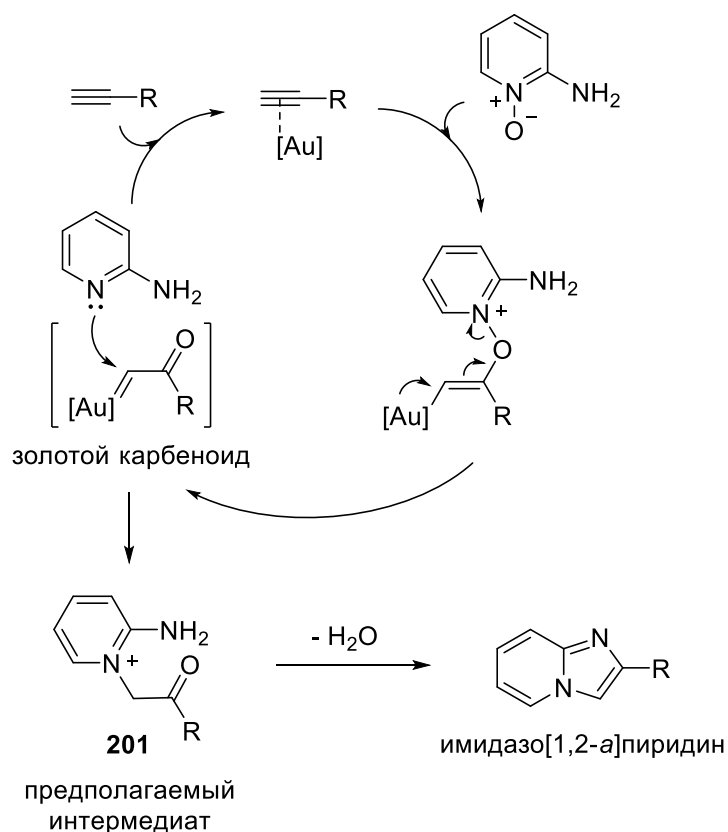
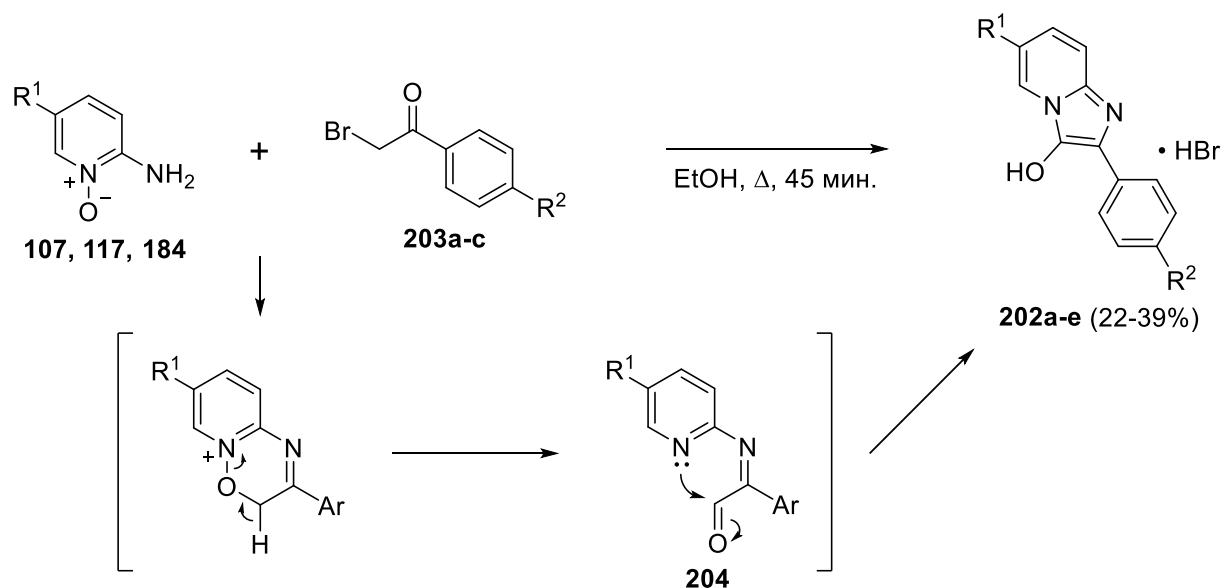


Схема 81

Гидробромиды 2-арилимидазо[1,2-а]пиридин-3-олов **202a-e** были получены кипячением 2-аминопиридин-*N*-оксидов **107**, **117**, **184** с фенацилбромидами **203a-c** в этаноле с удовлетворительными выходами (схема 82). По-видимому, реакция протекает с промежуточным образованием альдегида **204**, поскольку известно, что 2-метилпиридин-*N*-оксид окисляет фенацилбромид до фенилглиоксаля [80].



R¹ = H, R² = H (**107**, **202a**, **203a**); R¹ = H, R² = Br (**107**, **202b**, **203b**); R¹ = H, R² = NO₂ (**107**, **202c**, **203c**);
R¹ = Br, R² = Br (**117**, **202d**, **203b**); R¹ = NO₂, R² = H (**184**, **202e**, **203a**)

Схема 82

Аналогичным образом, на основе взаимодействия 2-аминопиридин-*N*-оксидов **107**, **117** с арил- и гетарилацилбромидами **204a-g** был получен широкий ряд гидробромидов 2-арил- и 2-гетарилимидазо[1,2-*a*]пиридин-3-олов **205a-g** с низкими выходами (схема 83). Любопытно, что в случае 4-пиридилзамещенного субстрата **204d** выход оказался значительно выше, чем в других случаях, и составил 83% [81].

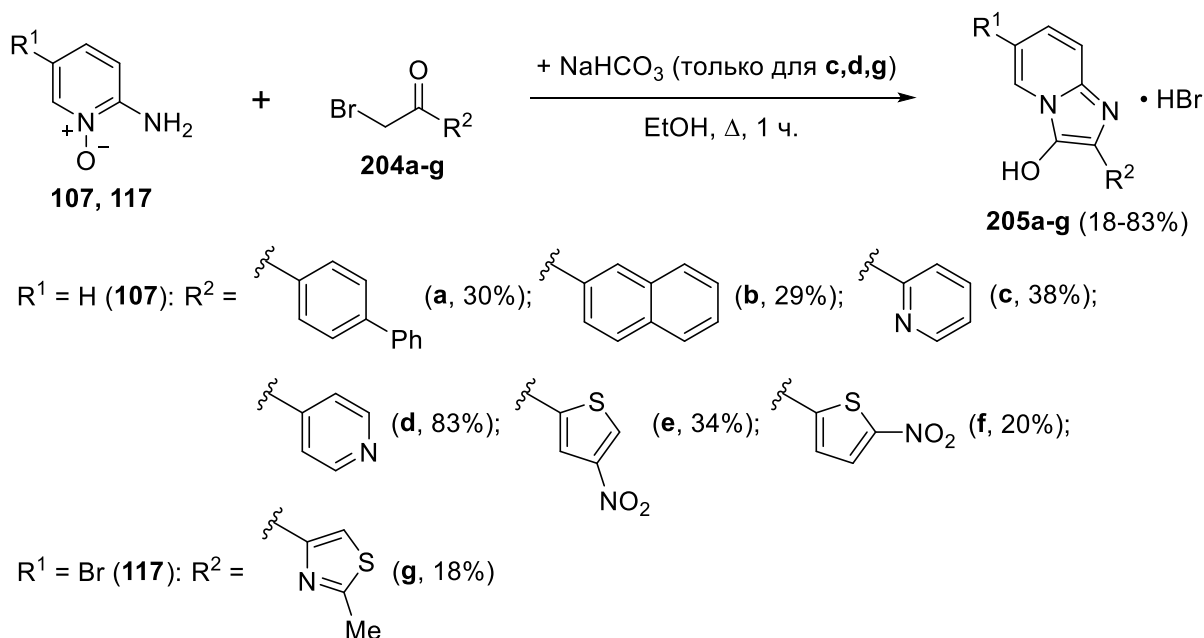


Схема 83

В работе [82] было исследовано взаимодействие 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** с диметилацетилендикарбоксилатом **206**. Реакцию проводили в хлороформе при 0 °С, аддукт **207** был получен с хорошим выходом и представлял собой смесь *E/Z*-изомеров в соотношении примерно 1:10. При последующем кипячении данной смеси в *o*-ксилоле последовательно протекали перегруппировка и циклизация с образованием целевого метилового эфира 3-гидрокси-4-оксо-4*H*-пиридо[1,2-*a*]пиримидин-2-карбоновой кислоты **208** (схема 84).

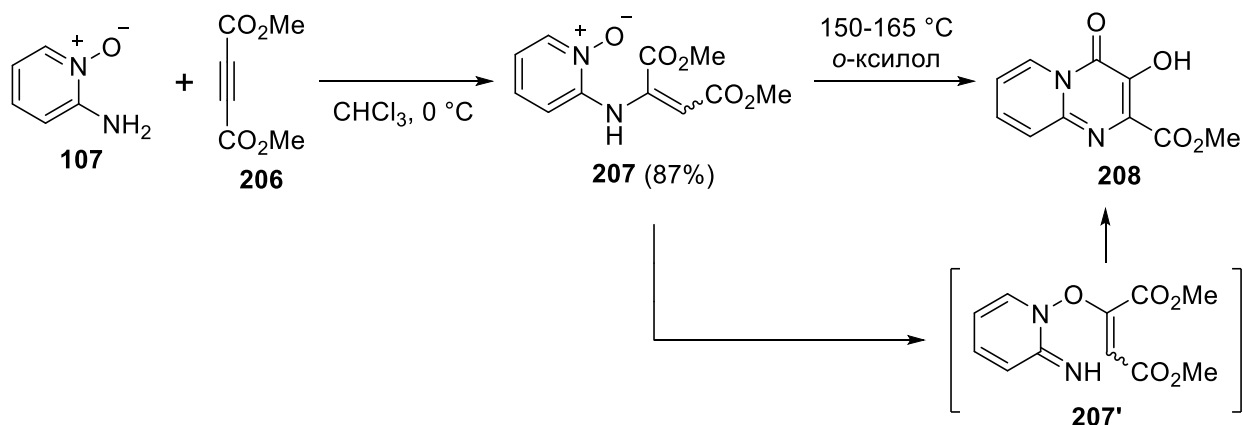


Схема 84

В случае замещенного 2-аминопиридин-*N*-оксида **209**, аддукт с DMAD **206** образуется при комнатной температуре за 8 часов. Дальнейшее кипячение в ксилоле без выделения и последующее бензоилирование привело к образованию соединения **210** с общим выходом 22%. Кроме того, 2-аминопиридин-*N*-оксид **211** удалось трансформировать в целевой продукт **212** в одну стадию, хотя и с низким выходом (схема 85) [82].

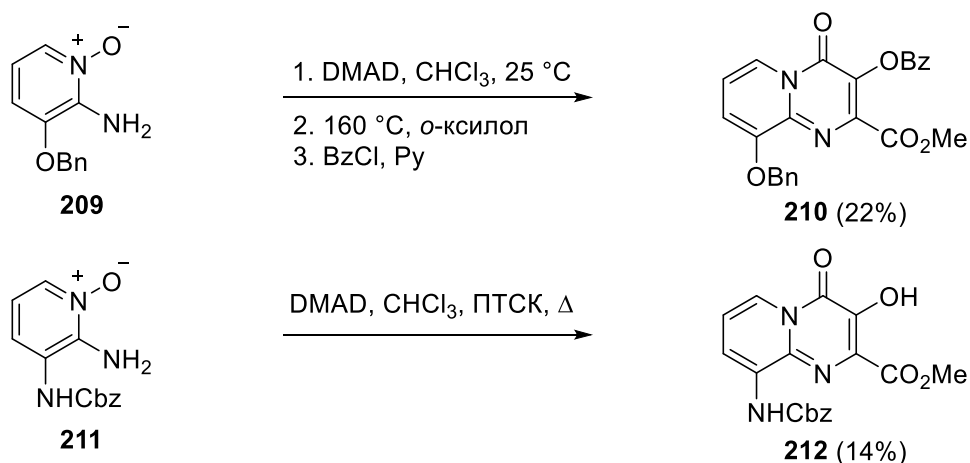


Схема 85

2.2.6 Другие реакции 2-аминопиридин-*N*-оксидов

При кипячении 2-аминопиридин-*N*-оксида **213** в уксусном ангидриде в присутствии триэтиламина протекает так называемая перегруппировка Катады. Последующая обработка гидроксидом натрия в метаноле приводит к получению целевого пиридона **214** с хорошим выходом (схема 86) [83].

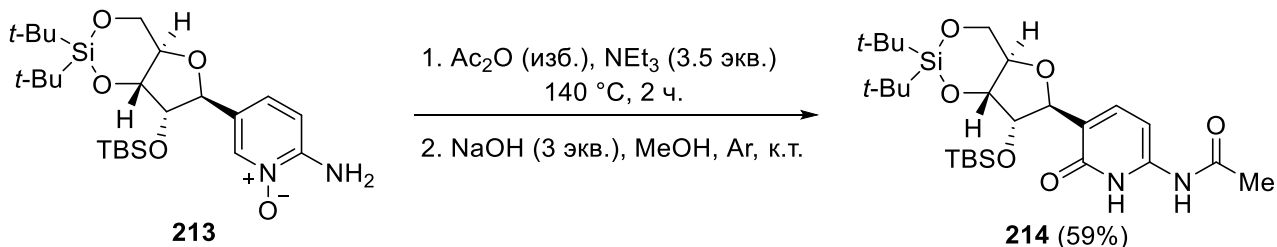


Схема 86

Аналогичным образом пиридон **215** был получен с использованием перегруппировки Катады с низким выходом. Для этого исходный 2-амино-3-нитропиридин-*N*-оксид **174a** кипятили в уксусном ангидриде с добавкой ацетата калия, после чего продукт отделяли от смолы колоночной хроматографией (схема 87). Авторам не удалось добиться повышения выхода варьированием условий [84].

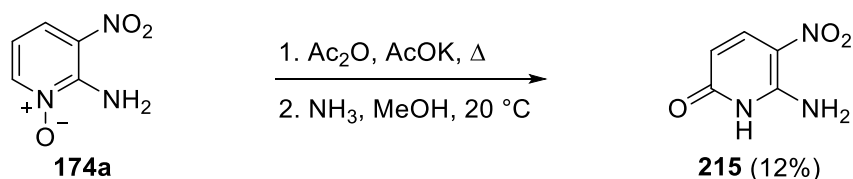


Схема 87

При ацилировании 2-амино-5-бензил-3-бромпиридин-*N*-оксида **216** в избытке кипящего уксусного ангидрида образуется 6-ацетоксипиридин **217**, содержащий сразу 3 ацетильных группы. Обработка данного соединения карбонатом натрия в метаноле приводит к гидролизу двух ацетильных групп с образованием пиридона **218** (схема 88) [85].

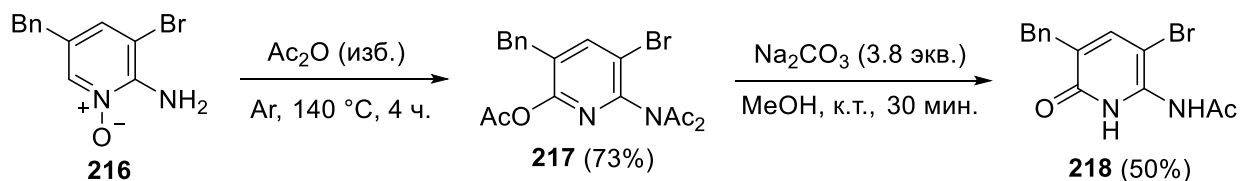


Схема 88

Другой пример ацилирования, протекающего с миграцией *N*-оксидного атома кислорода описан в работе [86]. Кипячение гидрохлоридов иодзамещенных 2-аминопиридин-*N*-оксидов **219a,b** в диоксане в присутствии уксусного ангидрида привело к образованию хлорметилпиридинов **220a,b** (схема 89). По-видимому, протекает последовательность реакций Бёкельхайда и последующего замещения ацетокси-группы хлорид-анионом.

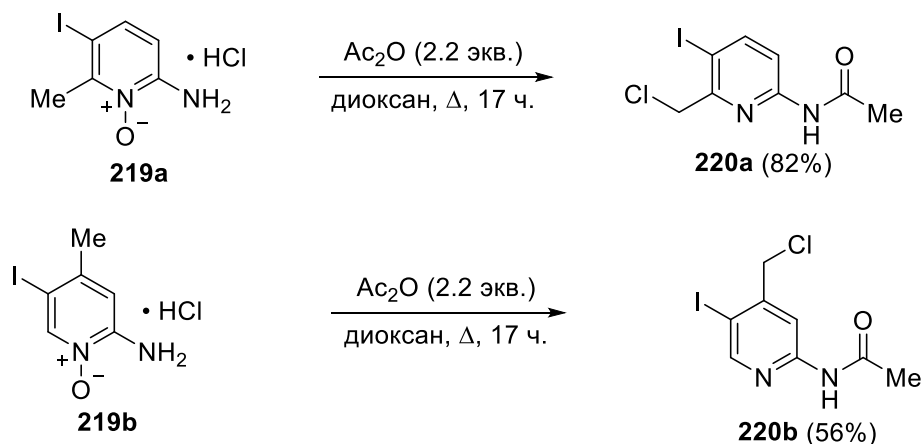


Схема 89

Фосфазен **221** был получен реакцией 2-аминопиридин-*N*-оксида **107** с трифенилфосфином и четыреххлористым углеродом в присутствии избытка триэтиламина с хорошим выходом (схема 90) [87]. В данном превращении четыреххлористый углерод выступает в качестве окислителя. Стоит отметить, что по данным ИК-спектроскопии данное соединение существует в ациклической форме (не наблюдается образования бициклической структуры **221'**).

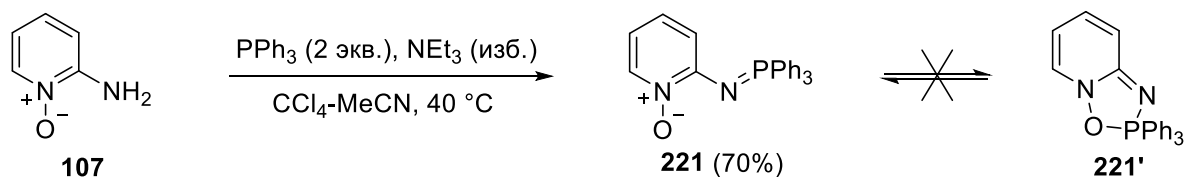
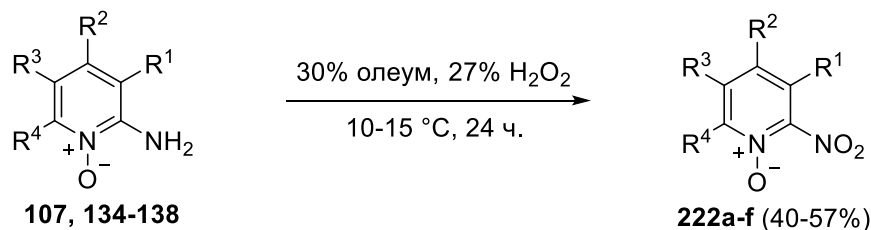


Схема 90

Как и другие гетероциклические амины, 2-аминопиридин-*N*-оксиды могут быть окислены надкислотами до соответствующих нитросоединений. Серия 2-нитропиколин-*N*-оксидов **222a-f** была получена окислением соответствующих 2-аминопиколин-*N*-оксидов **107, 134-138** смесью 30% олеума и 27% пероксида водорода, выходы целевых продуктов составили 40-57% (схема 91) [88].



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$ (**107, 222a**, 50%); $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^4 = \text{Me}$ (**134, 222b**, 57%);
 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Me}$ (**135, 222c**, 45%); $\text{R}^1, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (**136, 222d**, 52%);
 $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4 = \text{H}$ (**137, 222e**, 55%); $\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^2, \text{R}^4 = \text{Me}$ (**138, 222f**, 40%)

Схема 91

2.3 Методы синтеза и реакционная способность amino-1,2,4,5-тетразин-*N*-оксидов

Аминотетразин-*N*-оксиды представляют собой крайне интересный класс гетероциклических соединений. С одной стороны, по реакционной способности они весьма похожи на аминопиридин-*N*-оксиды. В то же время, им присущи черты, характерные для аминифуроксанов, в частности, пониженная реакционная способность аминогруппы, являющаяся следствием электроноакцепторного влияния тетразинового цикла. Кроме того, как и фуроксаны, тетразины находят применение в технологиях двойного назначения. С одной стороны, они представляют интерес для получения новых энергоемких соединений, а с другой – в качестве компонентов фотовольтаики и в синтезе функциональных флуоресцентных материалов.

Аминотетразин-*N*-оксиды обладают рядом важных структурных особенностей, определяющих потенциал их применения в материаловедении. Во-первых, *N*-оксидный фрагмент вносит дополнительный атом кислорода, что важно для повышения кислородного баланса энергоемких соединений. Во-вторых, при переходе от тетразинов к их *N*-оксидам сильно изменяется строение π -системы, что приводит к изменению окислительных потенциалов молекул, их абсорбционных и эмиссионных характеристик, а также донорных и акцепторных свойств. В-третьих, изменяется реакционная способность самих соединений. Кроме того, чередование *N*-оксидного фрагмента и аминогруппы приводит к образованию внутри- и межмолекулярных водородных связей, которые приводят к повышению плотности соединений и улучшению их термической стабильности.

В отличие от 2-аминопиридин-*N*-оксидов, единственный метод синтеза амино-1,2,4,5-тетразин-*N*-оксидов основан на окислении соответствующих аминотетразинов надкислотами. Поскольку оба атома азота, соседствующих с аминогруппой, химически эквивалентны, они оба способны окисляться с образованием тетразинди-*N*-оксидов. Иногда при окислении возможно образование моно-*N*-оксидов, однако это более характерно для бициклических систем.

3,6-Диамино-1,2,4,5-тетразин 1,4-диоксид **224**, также известный как LAX-112, был синтезирован окислением 3,6-диамино-1,2,4,5-тетразина **223** 84% пероксидом водорода в ледяной уксусной кислоте. Реакцию проводили при повышенной температуре в течение 6 часов, целевой продукт был получен с 50% выходом (схема 92) [89].

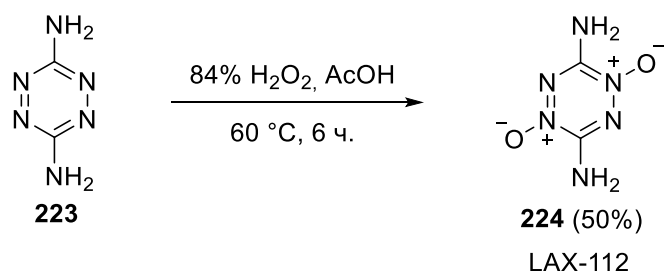


Схема 92

Независимо от данной исследовательской группы, авторы статьи [90] также разработали метод синтеза соединения **224**, основанный на окислении исходного диамина **223** надмуравьиной кислотой. Реакция протекала селективно и с хорошим выходом целевого 3,6-диамино-1,2,4,5-тетразин 1,4-диоксида **224**, однако техническая реализация процесса очень сложна и непригодна для наработки значительных количеств данного соединения. Окисление с помощью Оксона™ (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) лучше масштабируется, однако основной продукт оказывается загрязнен небольшим количеством моно-*N*-оксида **225**. После трудоемкой очистки соединение **224** удается выделить с 37% выходом. Стоит отметить, что при использовании трифторнадуксусной кислоты в качестве окислителя наблюдалась совершенно иная картина. Основным продуктом оказался моно-*N*-оксид **225**, который был получен с хорошим выходом. Кроме того, авторам удалось выделить небольшое количество 6-амино-3-нитро-1,2,4,5-тетразин-1,5-диоксида **226**, который оказался гидролитически и термически нестойким. Любопытно, что попытка окисления соединения **225** до диоксида **226** не увенчалась успехом, что говорит об альтернативном пути образования соединения **226** (схема 93).

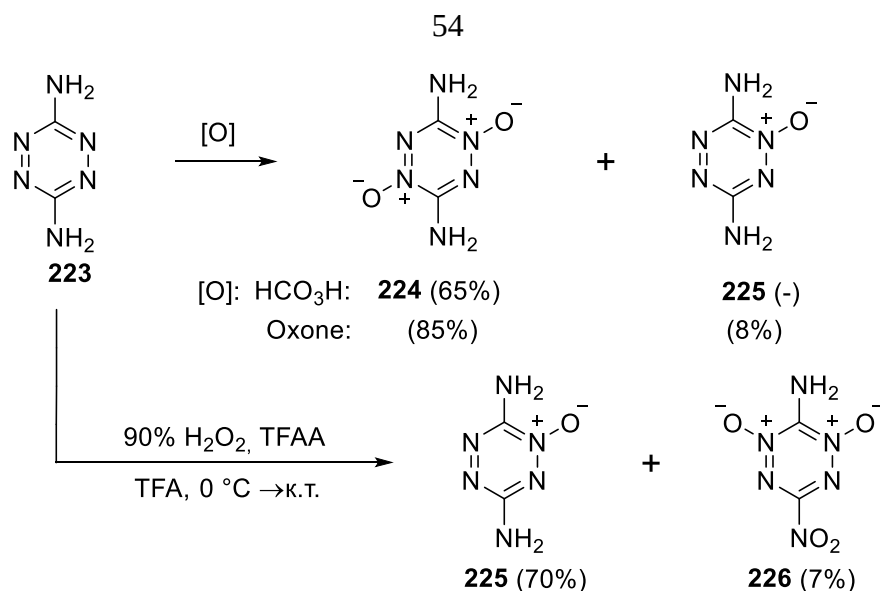


Схема 93

Окисление 3,6-диамино-1,2,4,5-тетразина **223** под действием гораздо более сильного окислителя – фторноватистой кислоты (HOF) [91] – привело к образованию смеси двух изомерных 6-амино-3-нитро-1,2,4,5-тетразинди-*N*-оксидов **226** и **227** [92]. Этот высокоактивный реагент был получен взаимодействием 10% фтора в гелии с 10% раствором воды в ацетонитриле (схема 94).

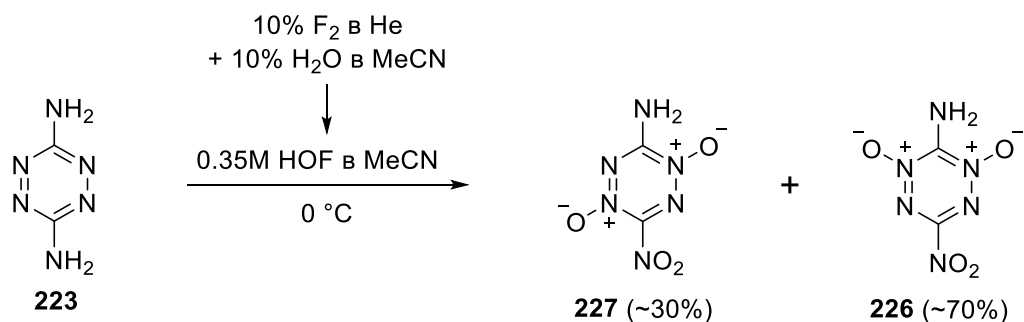


Схема 94

Те же самые продукты **226** и **227**, но в другом соотношении были получены при аналогичном окислении моно-*N*-оксида **225** фторноватистой кислотой (схема 92) [92].

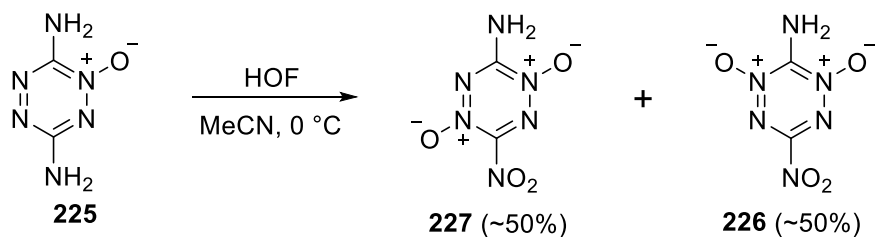


Схема 95

3-Амино-1,2,4,5-тетразины **228a,b** были окислены трифторнадуксусной кислотой, генерируемой *in situ* из 90% пероксида водорода и трифторуксусного ангидрида. Целевые 6-амино-1,2,4,5-тетразин-1,5-диоксиды **229a,b** были получены с хорошими выходами (схема 96) [92].

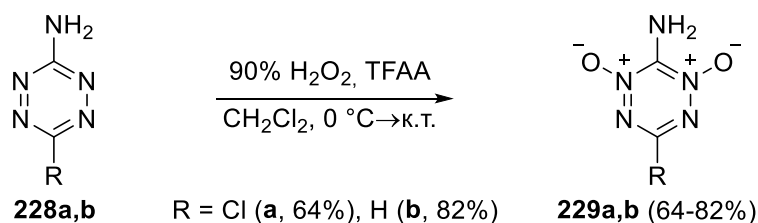


Схема 96

Более удобный метод синтеза аминотетразинди-*N*-оксида **229b** был предложен в работе [93]. Авторы использовали менее концентрированный (50%) пероксид водорода, целевое соединение было получено с чуть меньшим выходом. Данная окислительная система была с успехом применена и в синтезе 6-замещенных аминотетразинди-*N*-оксидов. Так, широкий ряд 6-амино-1,2,4,5-тетразин-1,5-диоксидов **228c-k** был получен окислением исходных 3-аминотетразинов **229c-k** в смеси 50% пероксида водорода, трифторуксусного ангидрида и дихлорметана при комнатной температуре (схема 97) [94].

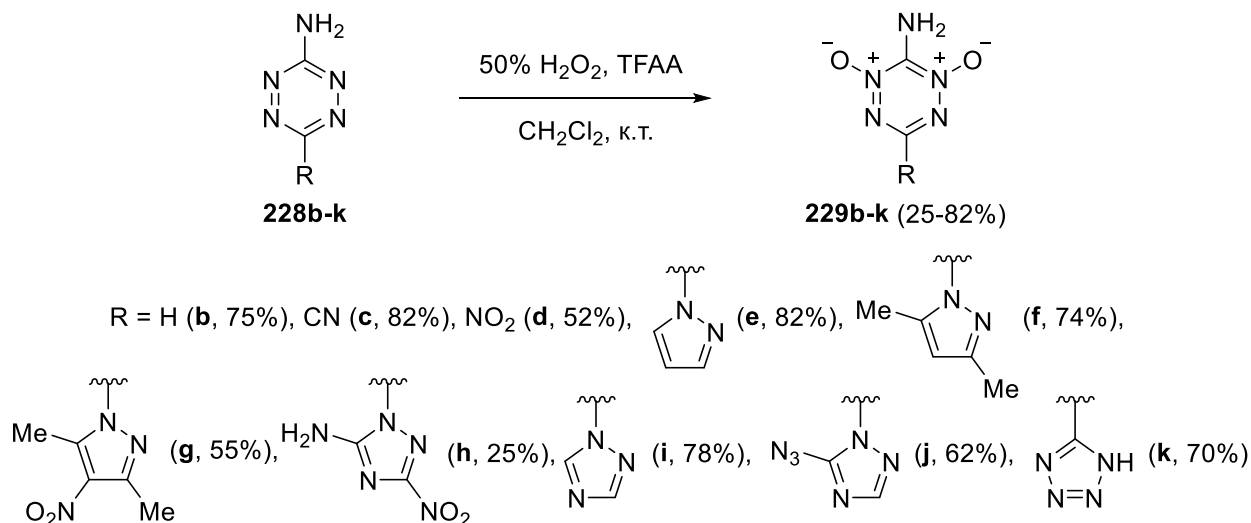


Схема 97

Любопытно, что для ряда 3-аминотетразинов реакция останавливалась на образовании моно-*N*-оксидных производных. Так, 3-амино-1,2,4,5-тетразины **1a-c** в аналогичной окислительной системе были окислены до соответствующих 1-оксидов **2a-c** с хорошими выходами [94]. По-видимому, данные субстраты достаточно основны, и после образования моно-*N*-оксида протонируются трифторуксусной кислотой, что препятствует дальнейшему окислению.

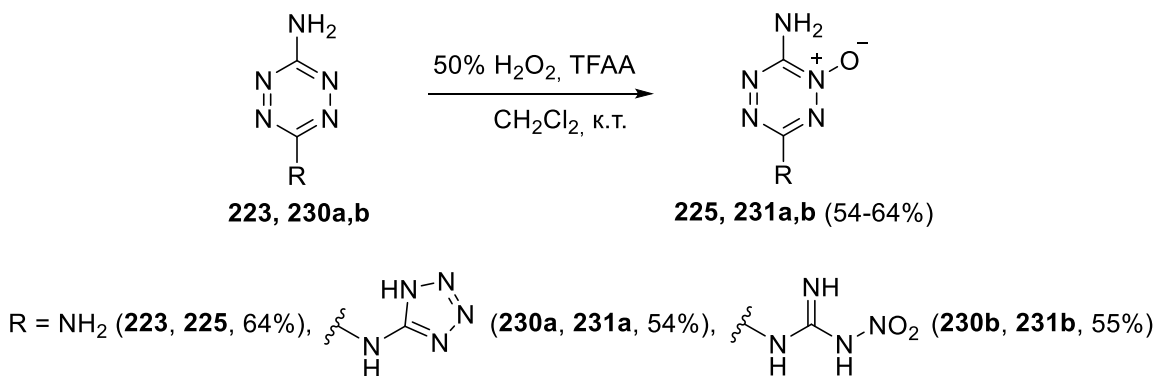


Схема 98

Кроме того, данная окислительная система была успешно использована в синтезе конденсированного 6-аминотетразоло[1,5-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксида **233**, продукт был получен с умеренным выходом. Авторы отмечают, что отсутствие в ИК-спектре соединения **223** частоты 2100 см⁻¹, характерной для асимметрических колебаний азидного фрагмента, является свидетельством бициклического строения продукта (схема 99). Также важно заметить, что экспериментальная плотность для соединения **223** достигает 1.87 г/см³, что значительно выше плотности исходного 3-амино-1,2,4,5-тетразина **232** (1.68 г/см³). По-видимому, более высокая плотность кристаллической упаковки достигается за счет эффективного образования водородных связей между аминогруппой и N-оксидным фрагментом [95].

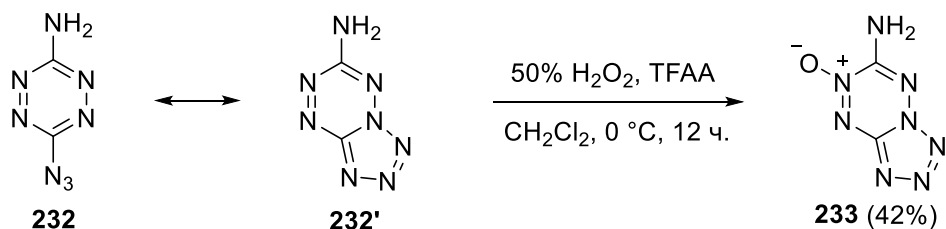


Схема 99

Для окисления 3-амино-6-азидотетразина **232** до 6-аминотетразоло[1,5-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксида **233** авторы работы [96] применили раствор фторноватистой кислоты в ацетонитриле. Добавление еще одного эквивалента NOF приводит к дальнейшему окислению бициклической системы с образованием ди-*N*-оксида **234** с хорошим выходом, что позволяет управлять селективностью получения моно- и ди-*N*-оксидных производных. Стоит отметить, что плотность соединения **234** (1,93 г/см³) выше плотности соединения **233** (1.87 г/см³), таким образом, в ряду аминотетразинов **232-233-234** плотность возрастает за счет последовательного введения *N*-оксидных фрагментов (схема 100).

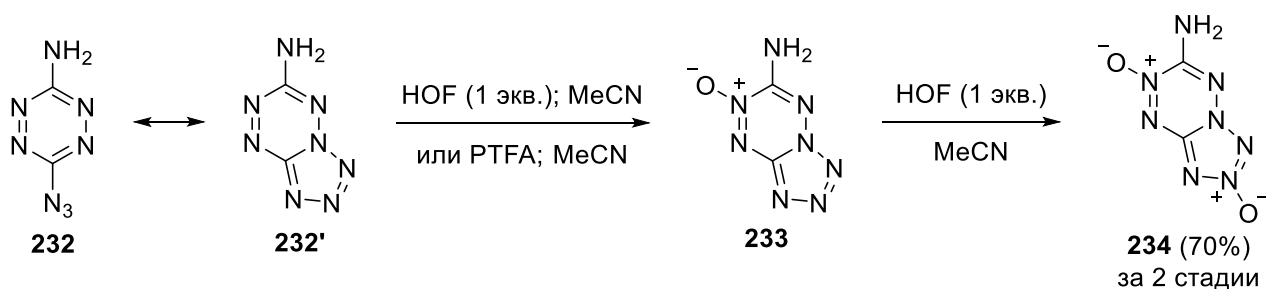


Схема 100

Аммониевая соль **235** была окислена трифторнадуксусной кислотой, сгенерированной из 90% пероксида водорода и трифторуксусного ангидрида, в ацетонитриле с образованием 6-аминотетразин-ди-*N*-оксида **236** с отличным выходом. Наряду с окислением тетразинового цикла протекало протонирование пиразинового атома азота (схема 101) [97].

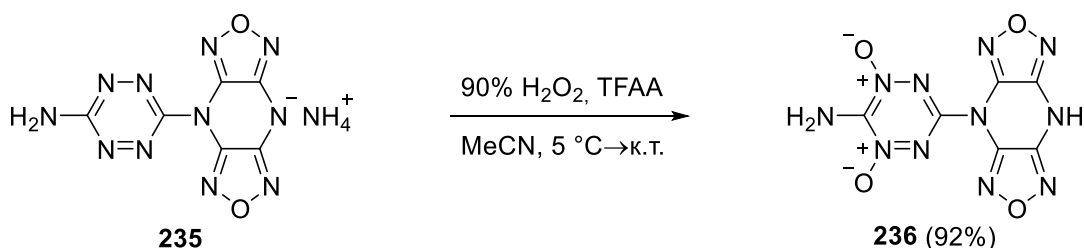


Схема 101

Неожиданным образом протекало окисление 3,3'-азобис(6-амино-1,2,4,5-тетразина) **237**. Реакция **237** с трифторнадуксусной кислотой привела к образованию сложной смеси *N*-оксидных производных, которым была предписана структура **238**. Среднее содержание кислорода было определено методом элементного анализа и составило примерно 3.5 атома на молекулу. Были предприняты попытки разделить данную смесь, однако единственным продуктом, который удалось выделить, оказался 3,3'-азобис(6-амино-1,2,4,5-тетразин-5-оксид) **239** (схема 102) [98].

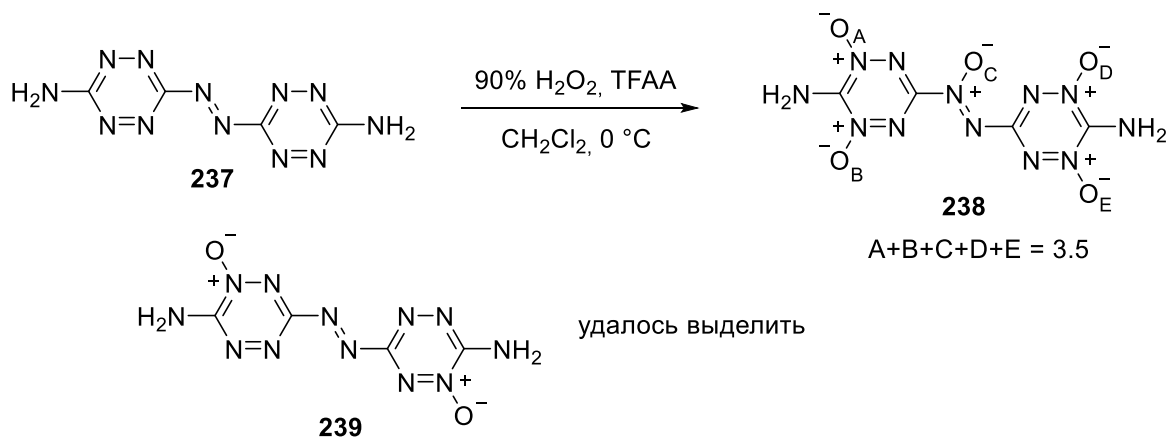


Схема 102

В работе [99] исследовано окисление бициклического 3,6-диамино-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]тетразина **240**. Реакция протекает по-разному в зависимости от использованной

окислительной системы. Окисление соединения **240** трифторнадукусной кислотой, сгенерированной *in situ*, привело к образованию 3,6-диамино-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксида **241** в смеси с его нитратом с умеренным выходом. По-видимому, азотная кислота образуется в ходе окисления побочных продуктов распада. Амин **241** и его нитрат могут быть трансформированы друг в друга обработкой азотной кислотой или гидроксидом натрия, соответственно. При окислении исходного диамина **240** 50% пероксидом водорода в серной кислоте с низким выходом образуется 6-амино-3-нитро-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксид **242**. Попытки окисления продукта **241** с образованием соединения **242** не увенчались успехом (схема 103).

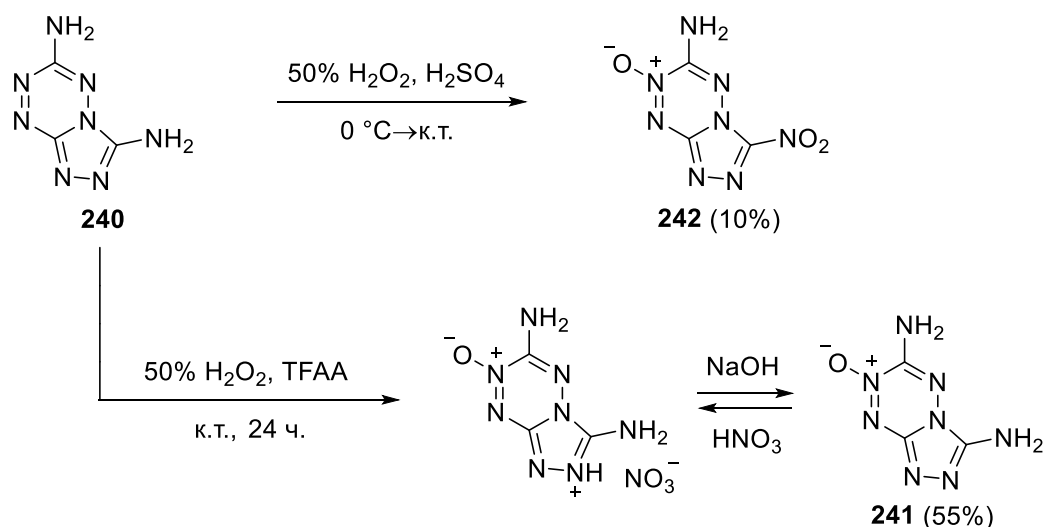
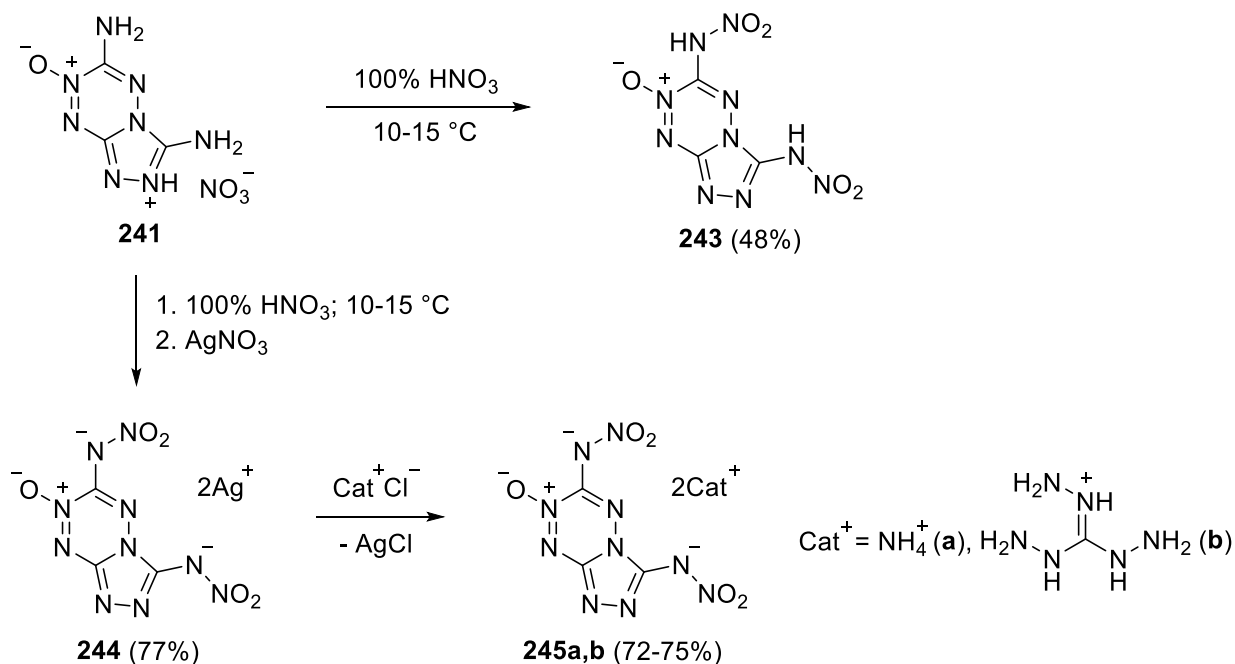
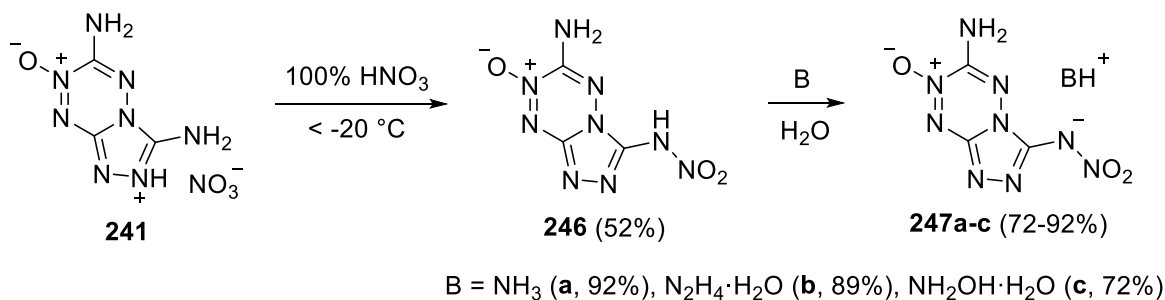


Схема 103

Реакционная способность 3-амино-1,2,4,5-тетразин-*N*-оксидов практически не исследована. К настоящему времени единственным процессом, который был исследован для данных соединений, является нитрование. Так, нитрование 3,6-диамино-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксида **241** дымящей азотной кислотой при комнатной температуре приводит к образованию 3,6-ди(нитрамино)-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксида **243** с умеренным выходом. Динитрамин **243** можно с хорошим выходом трансформировать *in situ* в соответствующую дисеребряную соль **244** обработкой раствором нитрата серебра. Реакция данной соли с хлоридами аммония и диаминогуанидиния приводит к образованию соответствующих солей **245a,b** с хорошими выходами (схема 104) [100].



Аналогичное нитрование 3,6-диамино-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксида **241** при пониженной температуре приводит к нитрованию только одной из аминогрупп. Это говорит о пониженной реакционной способности аминогруппы, находящейся по соседству с *N*-оксидным фрагментом. 6-Амино-3-нитрамино-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразин-7-оксид **246** был получен с умеренным выходом, после чего его вводили в реакцию с азотсодержащими основаниями с образованием соответствующих солей **247a-c** (схема 105) [101].



Таким образом, свойства аминогетарен-*N*-оксидов мало исследованы, что говорит о необходимости дальнейшего изучения данных соединений, а также разработки новых методов их синтеза и трансформации. В связи с этим, **целью** настоящей работы является разработка новых мягких методов функционализации аминогетарен-*N*-оксидов.

3. Обсуждение результатов ¹

В литературном обзоре обобщено большое количество трансформаций аминотарен-*N*-оксидов. К сожалению, многих реакции требуют применения крайне реакционноспособных реагентов или жестких условий. Это, в свою очередь, приводит к низким выходам, невысокой селективности процессов и ограниченному кругу вовлекаемых субстратов. Как уже было отмечено, эти трудности связаны с низкими основностью и нуклеофильностью аминогруппы в случае электроноакцепторного фуросанового цикла, а также двойственной реакционной способностью аминотарен-*N*-оксидов, которые способны 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.

3.1 Перегруппировка аминотарен-*N*-оксидов

Интересы нашей научной группы направлены на развитие методов функционализации фуросанового цикла. Крайне интересной и нетривиальной задачей стал поиск трансформаций с участием *N*-оксидного фрагмента фуросанов, поскольку до сих пор реакции подобного типа, за исключением реакции восстановления, не были описаны. В то же время, в химии азинов активно используются синтетические подходы, основанные на образовании *N*-оксида соответствующего гетероцикла с дальнейшей его трансформацией. Одним из наиболее известных примеров таких превращений является перегруппировка Бёкельхайда, протекающая с формально внутримолекулярным переносом атома кислорода (схема 1) [102].

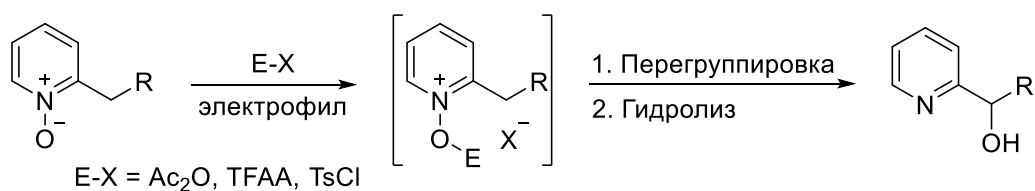


Схема 1

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 азин-*N*-оксидов не всегда удается адаптировать для проведения подобных реакций с участием азол-*N*-оксидов.

Как было продемонстрировано в литературном обзоре, некоторые продукты реакций аминотарен-*N*-оксидов с электрофильными реагентами склонны вступать в различные перегруппировки, затрагивающие фуросановый цикл. Таким образом, для разработки

¹В данном разделе использована независимая нумерация схем, соединений, таблиц и рисунков

метода переноса *N*-оксидного атома кислорода фуроксанового цикла была предложена стратегия, учитывающая его крайне низкую нуклеофильность. Для этого требовалось модифицировать исходные 3-аминофуроксаны **1** с получением продукта, в котором высокоэлектрофильный фрагмент связан с аминогруппой, что должно облегчить внутримолекулярную атаку атома кислорода (схема 2). 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 [27].

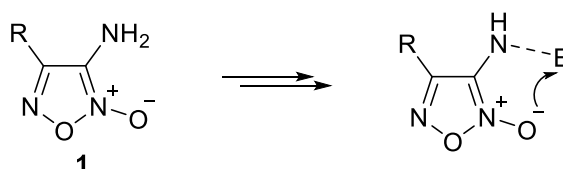


Схема 2

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 [31, 34]. 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 Брёнстеда или Льюиса. И, наконец, в результате атаки *N*-оксидного атома кислорода по иминоэфирному фрагменту должна образовываться неустойчивая бициклическая 5*H*-1,2,5-оксадиазоло[2,3-*b*]-1,2,4-оксадиазольная система **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 3). Поэтому, на наш взгляд, совокупность всех вышеперечисленных факторов должна способствовать протеканию внутримолекулярного переноса атома кислорода.

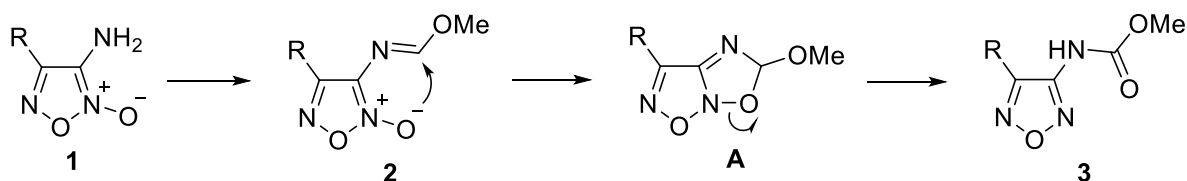


Схема 3

Для изучения возможности осуществления данного процесса в фуроксановых системах, 3-амино-4-фенилфутоксан **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 4).

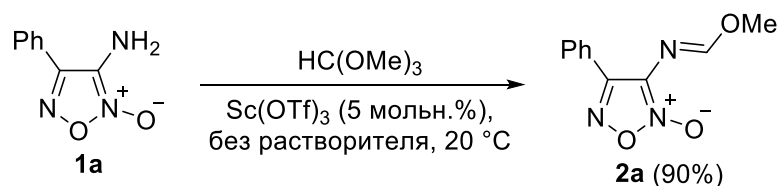


Схема 4

Соединение **2a** было использовано для поиска оптимальных условий внутримолекулярного переноса *N*-оксидного атома кислорода. Большое число кислот Льюиса, как в каталитических, так и в стехиометрических количествах в разных растворителях при 20-40 °С оказались неэффективными (таблица 1, опыты 1-9). Этот факт, по-видимому, объясняется низкой нуклеофильностью *N*-оксидного атома кислорода, связанной с сильным электроноакцепторным влиянием фуроксанового цикла.

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 этого атома углерода. Известно, что цианид-анион является реакционноспособным нуклеофилом, который присоединяясь к иминному фрагменту в *o*-аминофенольных основаниях Шиффа ускоряет внутримолекулярную циклизацию [103]. С учётом этого факта нам удалось трансформировать фуроксанилиминоэфир **2a** в фуразанилкарбамат **3a** под действием эквимольного количества TMSCN в присутствии различных добавок (NH₄F, KF, CsF, TBAF), выступающих источниками фторид-аниона (опыты 10-13), причем наиболее эффективным оказалось использование фторида аммония (опыт 10). Кроме того, оказалось, что реакция успешно протекает и в случае использования KCN в качестве источника цианид-аниона (опыт 14), а лучший выход карбамата **3a** был достигнут при использовании 50 мольных процентов цианида калия (опыт 15). Применение катализаторов фазового переноса (опыты 16 и 17), а также проведение процесса в других растворителях (опыты 17-20) привели к снижению эффективности; увеличение количества KCN также снизило выход целевого карбамата **3a** (опыты 21 и 22) (таблица 1).

Таблица 1. Оптимизация условий перегруппировки фуроксанилиминоэфира **2a**^[a]



Опыт	Катализатор (мольн.%)	Добавка (мольн.%)	T (°C)	Растворитель	Выход 3a (%) ^[a]
1	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	-	20	CHCl ₃	— ^[b]
2	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	-	20	MeCN	— ^[b]
3	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	-	40	MeCN	— ^[b]
4	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	-	40	MeCN	— ^[c]
5	Sc(OTf) ₃ (5)	-	20	MeCN	— ^[b]
6	Y(OTf) ₃ (5)	-	20	MeCN	— ^[b]
7	Yb(OTf) ₃ (5)	-	20	MeCN	— ^[c]
8	GaCl ₃ (5)	-	20	MeCN	— ^[b]
9	NH ₄ Cl (100)	-	20	MeCN	— ^[b]
10	TMSCN (100)	NH ₄ F (100)	20	MeCN	42
11	TMSCN (100)	KF (100)	20	MeCN	36
12	TMSCN (100)	CsF (100)	20	MeCN	21
13	TMSCN (100)	TBAF (100)	20	MeCN	23
14	KCN (20)	-	20	MeCN	33
15	KCN (50)	-	20	MeCN	70
16	KCN (20)	18-краун-6 (5)	20	MeCN	35
17	KCN (50)	ТЭБАХ (20)	20	EtOAc–H ₂ O	— ^[b]
18	KCN (50)	-	20	MeCN–[bmim]BF ₄ (1:1)	13
19	KCN (50)	-	20	ДМФА	21
20	KCN (50)	-	20	ДМСО	15
21	KCN (100)	-	20	MeCN	55
22	KCN (150)	-	20	MeCN	57

Условия реакции: **2a** (1 ммоль), катализатор, добавка, растворитель (2 мл), 12 ч. ^[a]Выходы выделенных продуктов. ^[b]Реакция не протекает. ^[c]Наблюдается частичное разложение **2a**.

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

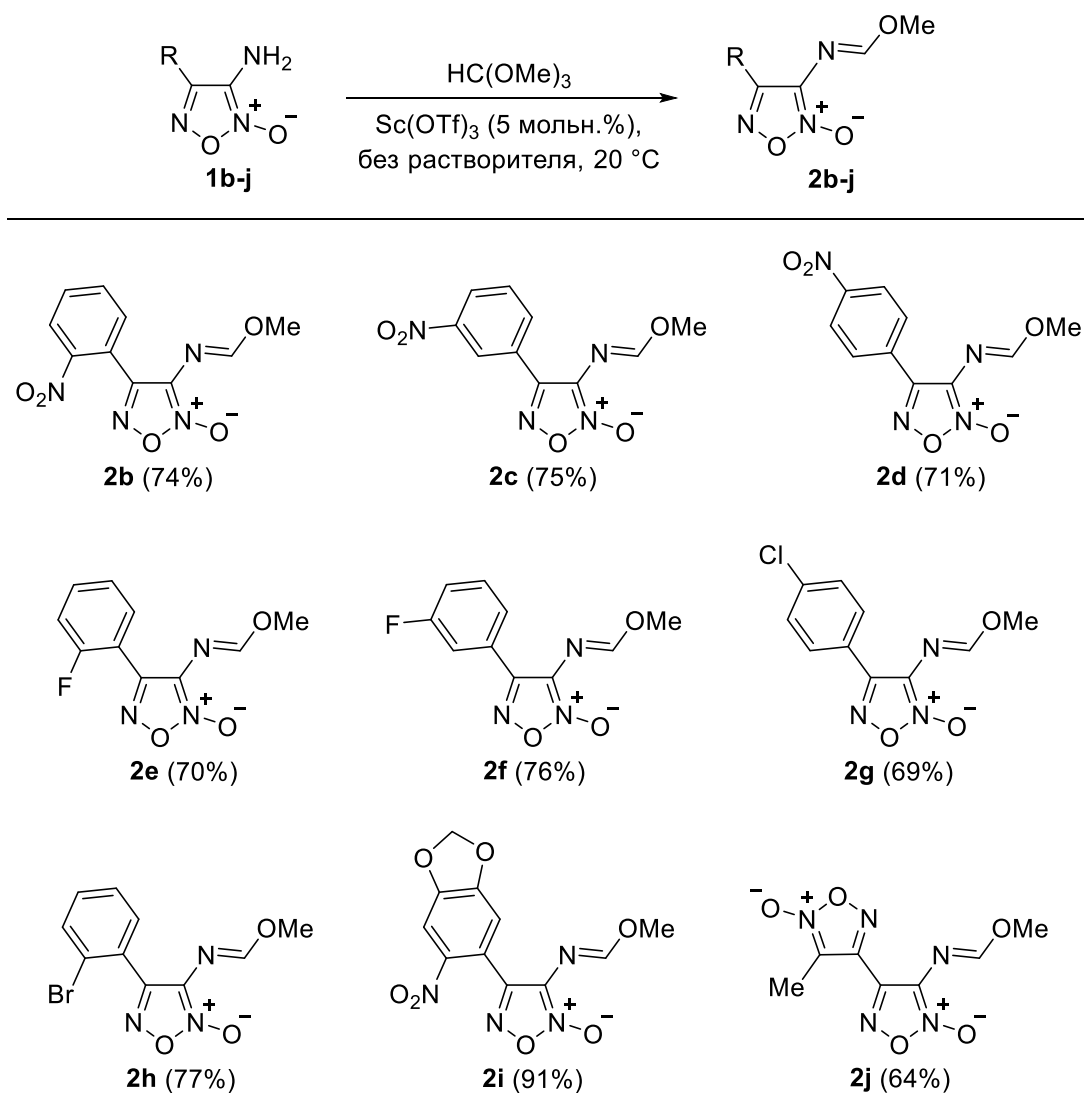


Схема 5

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. Для иминоэфиров **2b-d**, содержащих электроноакцепторную NO₂ группу в ароматическом заместителе, перегруппировка протекает быстрее (за 10 часов), чем для других иминоэфиров (за 14 часов). Кроме того, реакция успешно проходит в случае 6-нитропиперонил-замещенного иминоэфира, который содержит как электронодонорную (1,3-диоксолановый фрагмент), так и электроноакцепторную (NO₂) группы. Процесс протекает гладко и в случае иминоэфира **2j**, содержащего гетероароматический заместитель (схема 6).

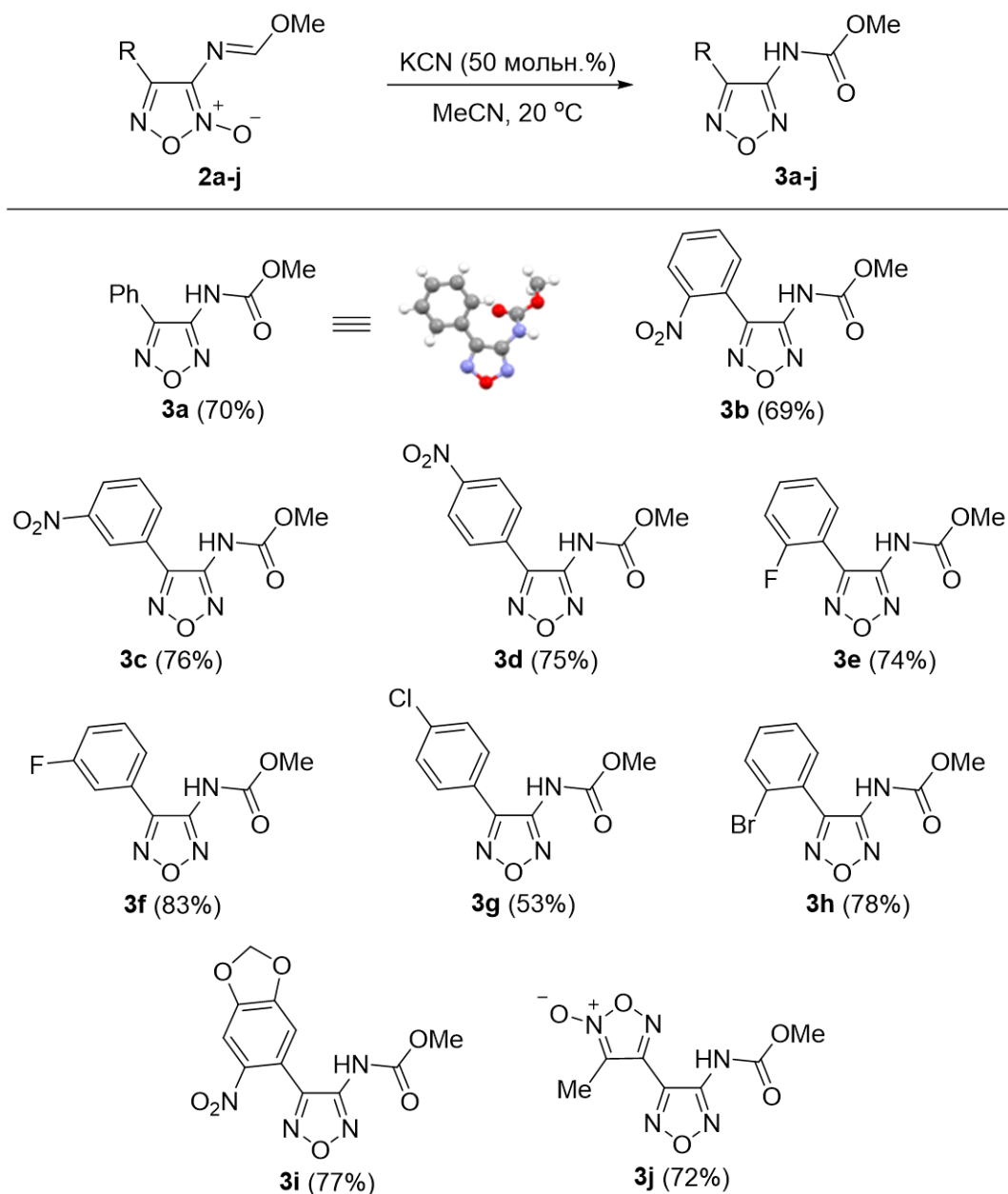


Схема 6

Проведя перегруппировку на ряде замещенных фуруксанов, 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 (схема 7).

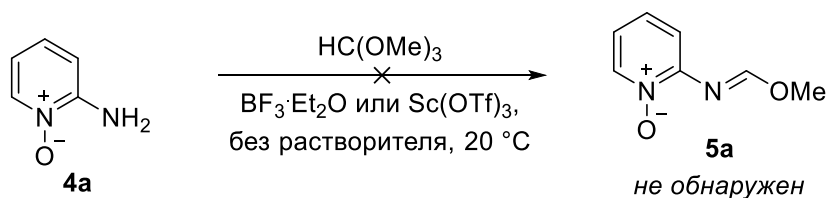


Схема 7

Трифлат скандия оказался неэффективным и при повышенных температурах (40-100 °С), поскольку наблюдалось значительное разложение исходного субстрата. 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. Все исходные 2-аминопиридин-*N*-оксиды, включая галогензамещенные пиридины **4b** и **4c**, а также изомерные пиколины **4d-f** успешно вступают в tandem реакций конденсации/перегруппировки. Полизамещенные 2-аминопиридин-*N*-оксиды **4g-i** также были трансформированы в соответствующие карбаматы с хорошими выходами. Кроме того, нами также было проведено региоселективное окисление 4-амино-6-хлорпиримидина до соответствующего 2-аминопиримидин-*N*-оксида **4j**. Данный субстрат также был введен в последовательность реакций конденсации/перегруппировки с получением целевого карбамата **6j**, однако выход продукта оказался низким (схема 8).

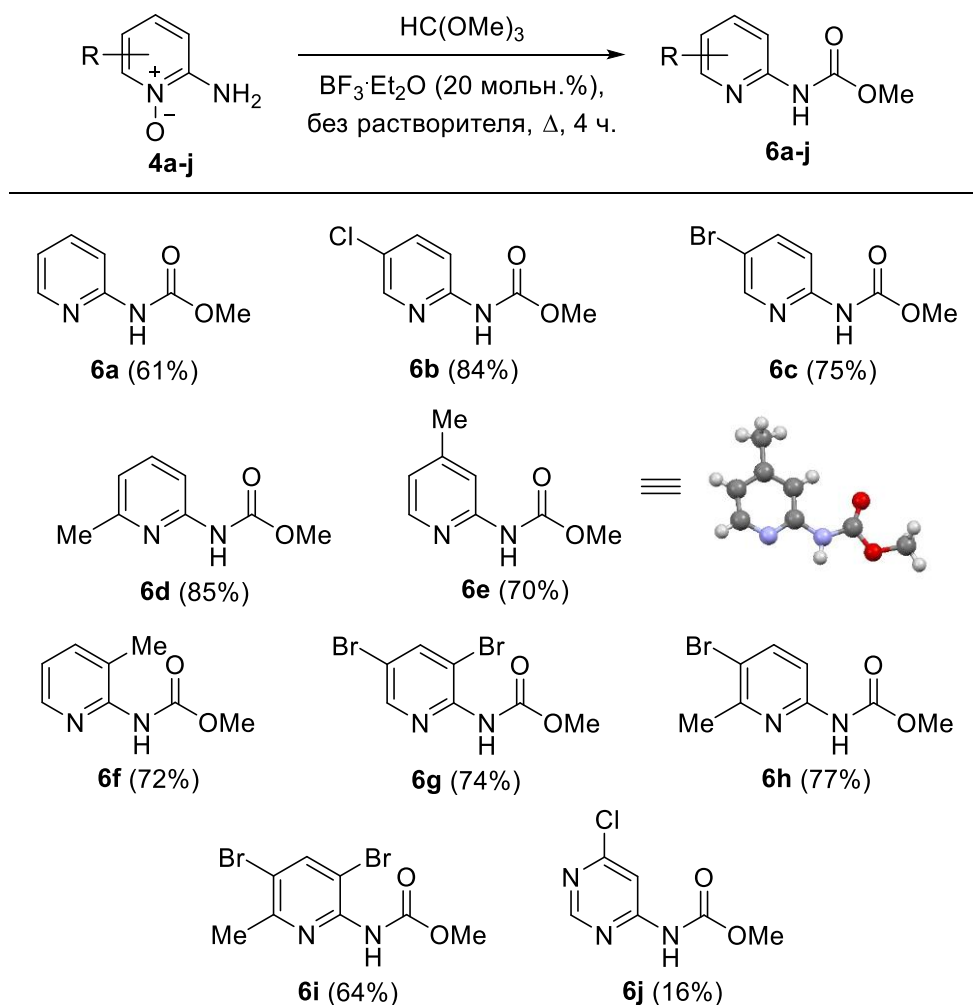


Схема 8

Все соединения были охарактеризованы совокупностью методов ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа. Строение соединений **3a** и **6e** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Фенилфуразанилкарбамат **3a** и пиридилкарбамат **6e** кристаллизуются в моноклинной сингонии (пространственные группы $C2/c$ и $P21/n$, соответственно) (рисунок 1).

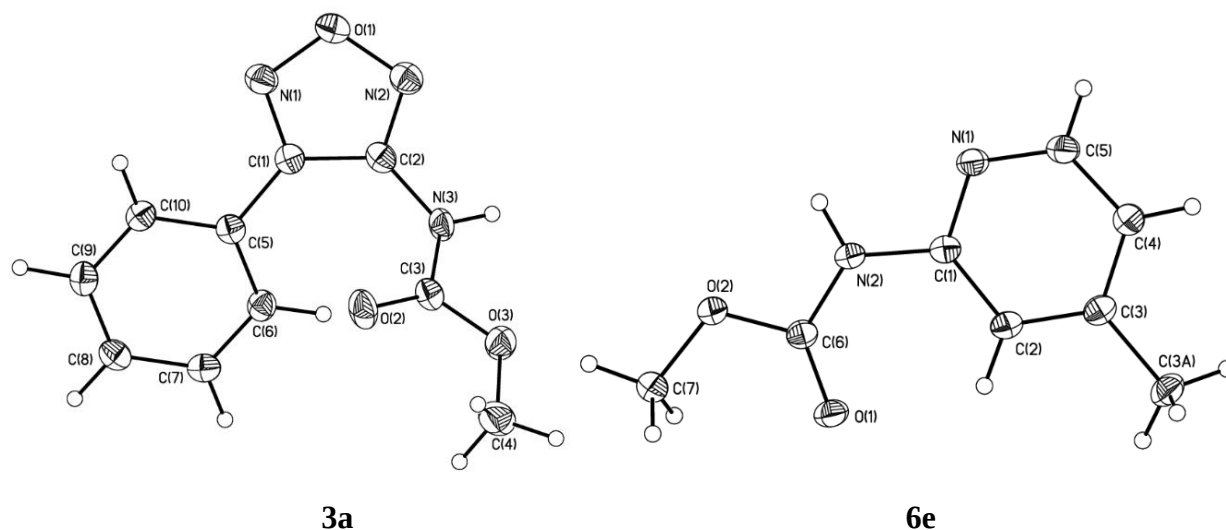


Рисунок 1. Общий вид молекул **3a** и **6e**.

Все длины связей в обеих структурах можно считать типичными. Фенильный фрагмент и фуросановый цикл в структуре **3a** практически компланарны (торсионный угол C(10)-C(5)C(1)-N(1) равен 19.95°), что часто наблюдается в случае фенилзамещенных фуросанов и объясняется сопряжением между двумя циклами [104]. Карбаматный фрагмент и фуросановый цикл расположены почти перпендикулярно (торсионный угол C(1)-C(2)-N(3)-C(3) = 57.60°), что говорит об отсутствии π -сопряжения между данными фрагментами. В то же время, молекула **6e** является практически плоской, за исключением атомов водорода метильной группы (торсионный угол C(2)-C(1)-N(2)-C(6) = 1.01°).

Сильные межмолекулярные контакты N-H $\cdots$ O между двумя карбаматными фрагментами (расстояние N(3) $\cdots$ O(2) равно 2.844 Å), а также стекинг-взаимодействия между фенильным и фуросановым фрагментами (расстояния C(1) $\cdots$ C(9) и C(2) $\cdots$ C(10) равны 3.342 и 3.379 Å, соответственно) формируют протяженные цепи молекул **3a**, которые расположены вдоль оси *b* (рисунок 2).

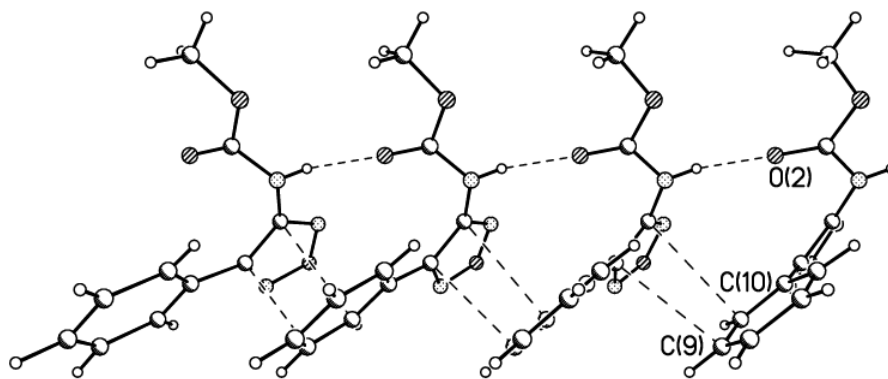


Рисунок 2. Фрагмент бесконечной цепи молекул **3a**.

Трехмерная супрамолекулярная структура кристалла соединения **3a** формируется за счет слабых межмолекулярных контактов C-H $\cdots$ O между фенильным заместителем и

фуроксановым циклом (с учетом нормализованных длин С-Н-связей, расстояние $O(1) \cdots H(7)$ равно 2.592 Å, угол $C(7)-H(7)-O(1)$ равен 126.57°), а также слабых Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий, например, $H \cdots H$ контактов между двумя метильными группами.

За счет довольно сильных контактов $N-H \cdots N$ между карбаматным и пиридиновым фрагментами (расстояние $N(1) \cdots N(2)$ равно 2.989 Å), а также слабых контактов $C-H \cdots O$ между пиридиновым и карбаматным фрагментами (с учетом нормализованных длин С-Н-связей, расстояние $H(5A) \cdots O(2)$ равно 2.469 Å, угол $C(5)-H(5A)-O(2)$ равен 132.34°), молекулы **6e** образуют димеры (рисунок 3).

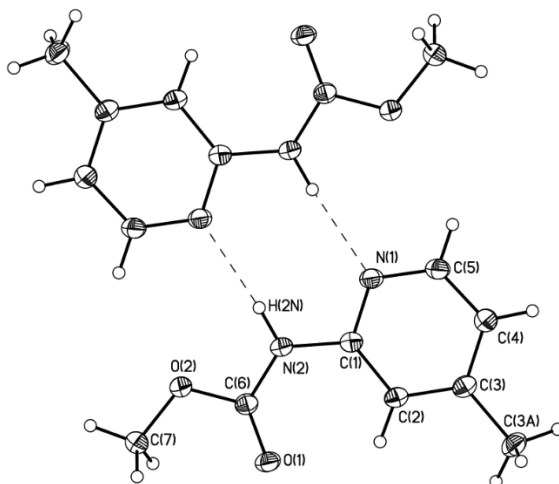


Рисунок 3. Общий вид димеров молекул **6e**.

Данные димеры упаковываются в тетрамеры за счет π -стекинга с достаточно эффективным перекрыванием (расстояние между плоскостями равно 3.392 Å, расстояние между центрами фенильных заместителей равно 5.009 Å). Трехмерная структура формируется за счет слабых контактов $C-H \cdots O$ между метильными группами и карбаматными фрагментами (с учетом нормализованных длин С-Н-связей, расстояния $O(1) \cdots H(3AA)$ и $O(2) \cdots H(7A)$ равны 2.421 и 2.412 Å, соответственно). Данные взаимодействия можно рассматривать как перенос заряда между связывающей орбиталью связи $O(2)-C(7)$ и π^* -орбиталью пиридинового цикла (расстояние $C(7) \cdots C(5)$ равно 3.368 Å) (рисунок 4).

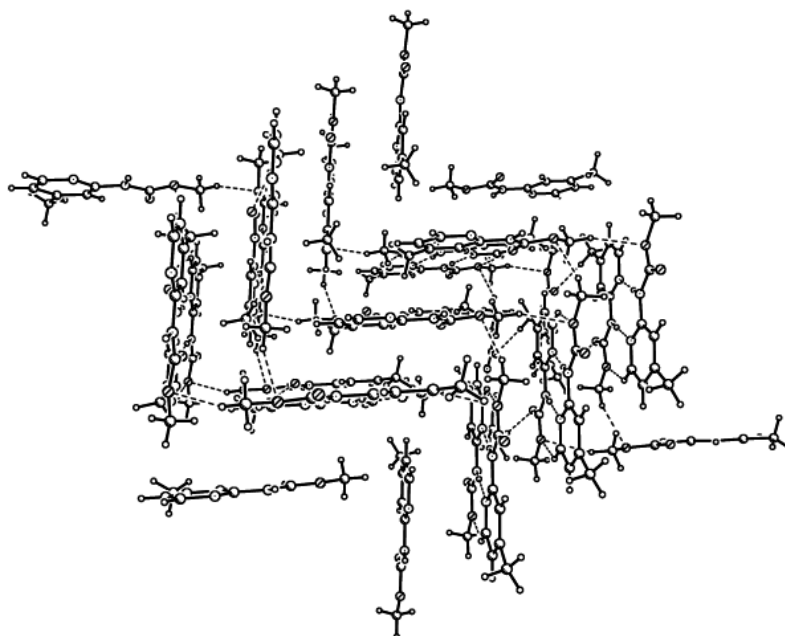


Рисунок 4. Фрагмент трехмерной структуры молекул **6e**.

Чтобы продемонстрировать масштабируемость разработанного метода, мы провели трансформации фуроксанилиминоэфира **2a** и полизамещенного аминопиридин-*N*-оксида **4i** в стандартных условиях в граммовом масштабе. Данные реакции протекали мягко в обоих случаях и позволили получить целевые фуразан **3a** и пиридин **6i** с хорошими выходами (схема 9). Таким образом, данные процессы могут быть легко масштабированы практически без потерь в выходе.

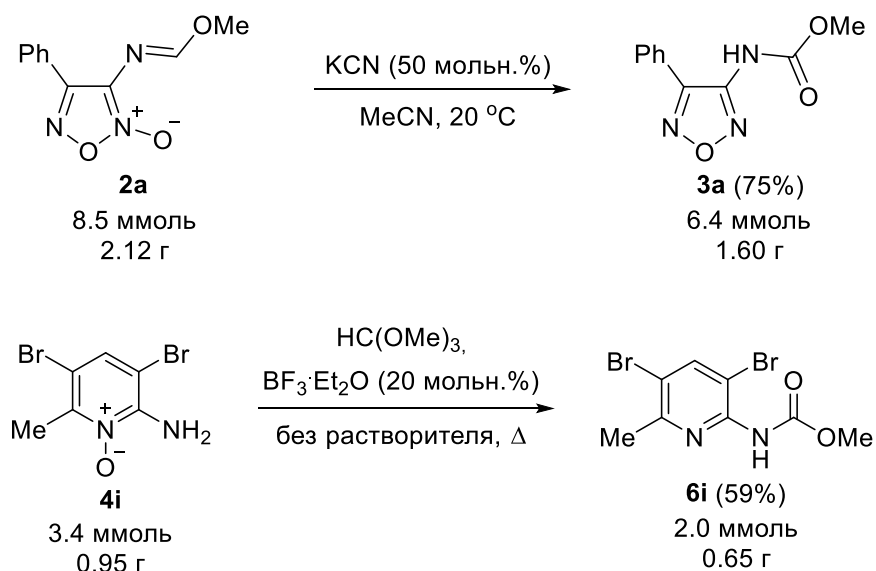


Схема 9

Кроме того, разработанный подход был успешно использован для синтеза ингибитора сигнального белка STAT3 (signal transducer and activator of transcription) **7** [105]. Известно, что STAT3-индуцированная активация транскрипции имеет ключевое значение в различных вариантах канцерогенеза, что делает данный белок перспективной мишенью для терапии

раковых заболеваний [106]. Производные уреидофуранов являются важным семейством STAT3-ингибиторов с доказанной активностью против различных линий раковых клеток [107]. Среди данных соединений уреидофуран **7** оказался наиболее эффективным соединением с выраженной STAT3-ингибиторной активностью [105]. Нам удалось успешно провести реакцию фуразанилкарбамата **3a** с анилином с образованием соединения **7** с высоким выходом (схема 10).

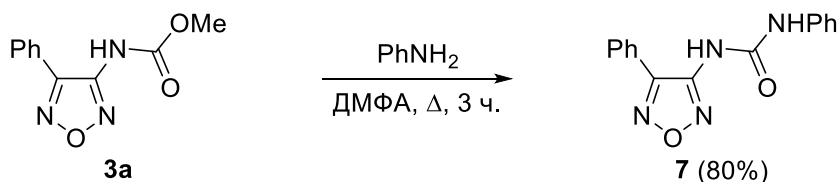


Схема 10

Для установления механизма перегруппировки нами был проведен ряд контрольных экспериментов. Так, в стандартных условиях изомерный иминоэфир **2a'** не вступает в перегруппировку (схема 11).

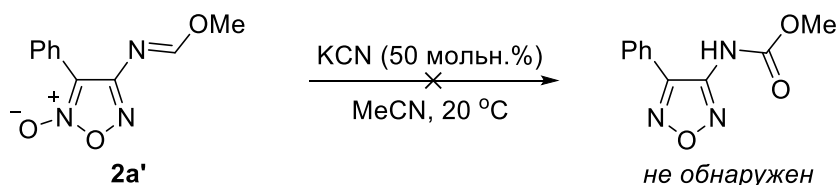


Схема 11

3-Карбамоилпиридин также не образуется из 3-аминопиридин-*N*-оксида под действием триметилортоформиата в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (схема 12).

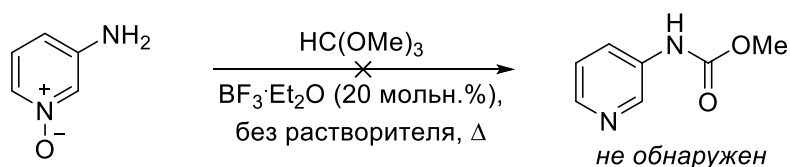


Схема 12

Для подтверждения внутримолекулярного переноса *N*-оксидного атома кислорода нами был проведен процесс в конкурентно-перекрестном варианте для двух фуроксанилиминоэфиров **2a** и **2d**, что позволило сделать два важных вывода. Во-первых, для субстрата **2d**, содержащего в арильном заместителе электроноакцепторную NO_2 -группу, перегруппировка протекает быстрее, чем для соединения **2a**. Во-вторых, в ходе реакции не наблюдалось образования возможных продуктов межмолекулярной реакции – карбамоилфуроксанов **3a'** и **3d'** (схема 13).

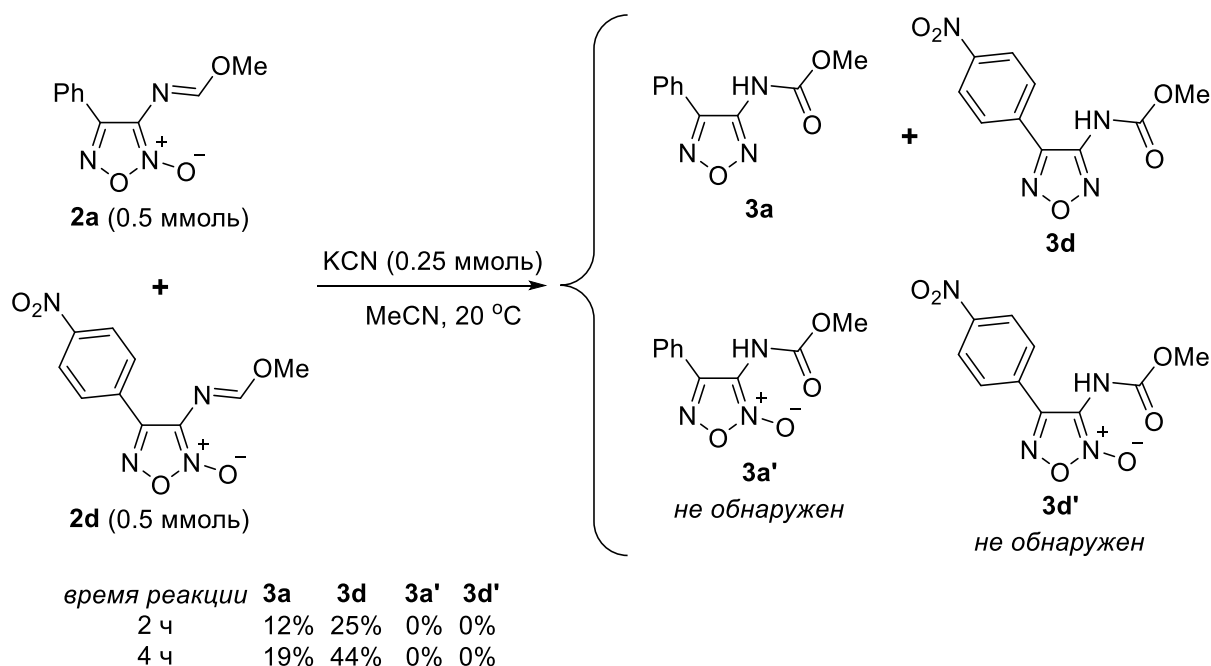


Схема 13

Кроме того, для иминоэфира **2b** реакция была проведена в присутствии меченой воды (схема 14), однако по данным масс-спектрометрии высокого разрешения не наблюдалось образования ^{18}O -меченого фуразанилкарбамата.

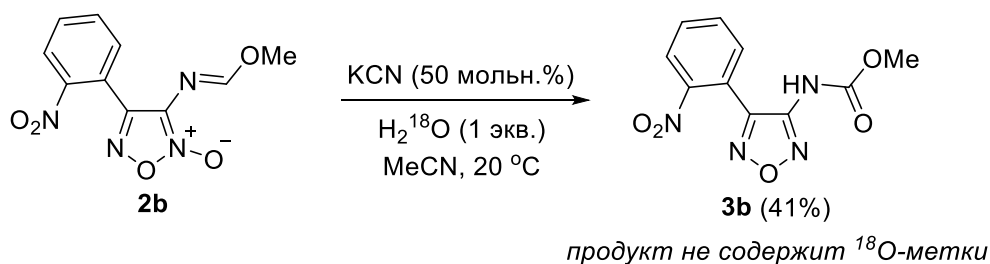


Схема 14

Все эти наблюдения позволяют с уверенностью сказать, что формирование карбаматной группы происходит в результате переноса *N*-оксидного атома кислорода, а сама реакция представляет собой внутримолекулярную перегруппировку. Поскольку в случае 2-аминоазин-*N*-оксидов **4** tandem реакций конденсации и перегруппировки протекает в одnoreакторном режиме, мы попытались получить промежуточный α -иминоэфир пиридин-*N*-оксида **5a** в свободном виде. Однако попытки окисления пиридинового атома азота в иминоэфирах **5'a** [108] различными окислителями (*m*CPBA, 50% H_2O_2 или диметилдиоксидан) не привели к получению ожидаемого продукта **5a** даже в довольно мягких условиях, во всех случаях наблюдалось разложение исходного соединения **5'a** (схема 15).

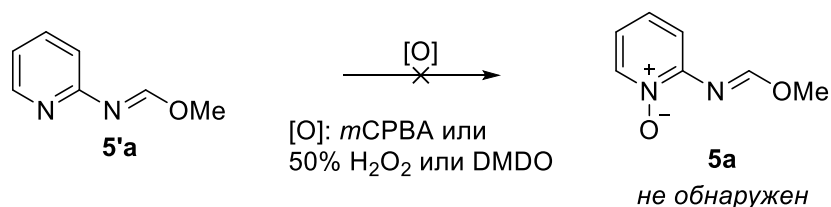


Схема 15

На основании литературных данных [103, 109-111], 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 [112, 113]. Последующее основнотропированное раскрытие 1,2,4-оксадиазолинового цикла приводит к образованию целевого фуразанилкарбамата **3** (схема 16). Стоит отметить, что деградация аннелированного 2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазольного цикла под действием оснований – известный процесс, протекающий в мягких условиях [109, 110].

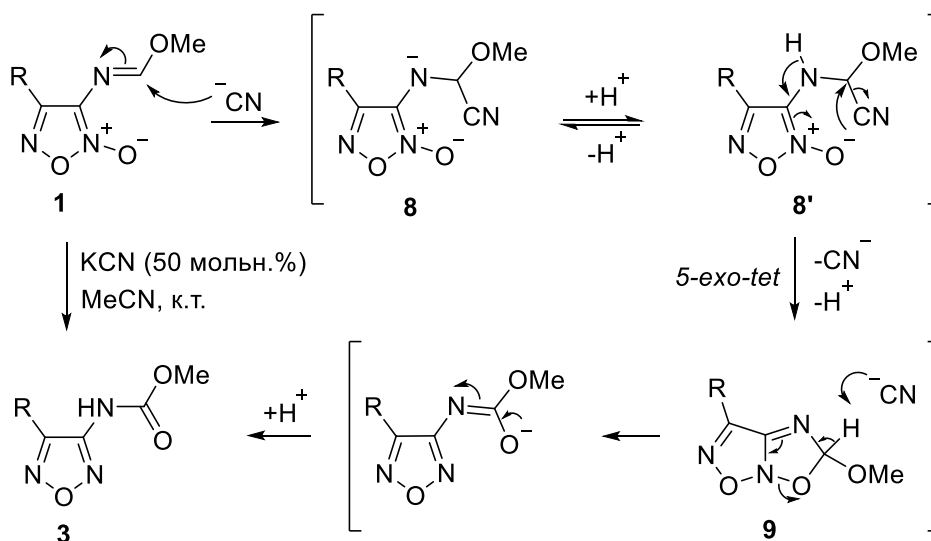


Схема 16

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 [114]. 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 [112]. В то же время, путь *b* включает конденсацию *N*-гидрокситаутомера **4'** с триметилортоформиатом и дальнейшую катализируемую кислотой Льюиса 5-экзо-тетрациклизацию интермедиата **10**, приводящую к образованию бициклической структуры **11**. В литературном обзоре (стр. 39, схема 61) есть примеры подобной реакционной способности, когда сначала протекает взаимодействие с *N*-оксидным атомом кислорода, после чего происходит атака иминиевого атома азота. Конечный пиридилкарбамат **6** образуется в результате термического раскрытия 1,2,4-оксадиазолинового цикла в интермедиате **12** (схема 17). Термическая деградация аннелированной 2,5-дигидро-1,2,4-оксадиазольной системы также имеет литературный прецедент [109, 111].

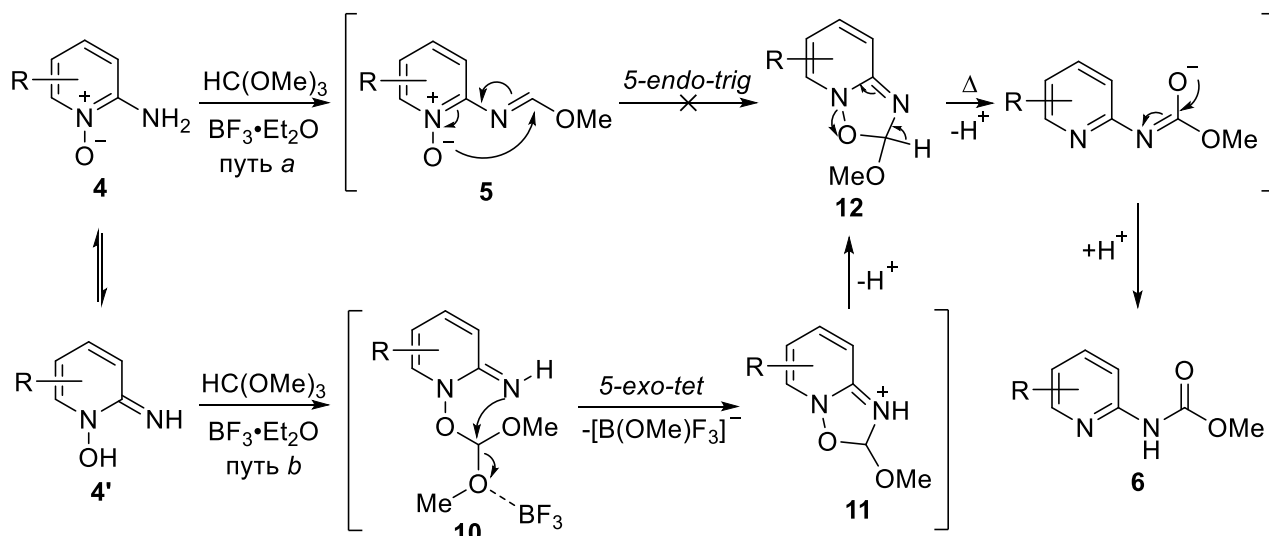


Схема 17

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.

3.2 Конденсация аминогетарен-*N*-оксидов с DMF DMA

В качестве логичного продолжения проведенных исследований нами было изучено взаимодействие аналогичных аминогетарен-*N*-оксидов с другим электрофильным реагентом — диметилацеталем диметилформамида (DMF DMA), который является близким структурным аналогом триметилортоформиата. Однако нами довольно быстро 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 [58], 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-аминогетарен-*N*-оксидов. Для аминифуроксанов подобные реакции известны [31, 34], поэтому на данных субстратах реакция не исследовалась.

Исследования были начаты с оптимизации условий конденсации 2-аминогетарен-*N*-оксидов с диметилацеталем диметилформамида на примере 2-амино-3,5-дибромпиридин-*N*-оксида **4g** (таблица 2). Нами было обнаружено, что в отсутствие катализатора реакция протекала крайне неэффективно даже с использованием трёхкратного избытка DMF DMA (опыты 1,2). Добавление 20 мольн.% ZnCl_2 в качестве кислоты Льюиса резко увеличило выход соединения **13a** до 42-67%, причем в диоксане выход был наибольшим (опыты 3-5). Замена ZnCl_2 на $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ или $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ привела к еще большим выходам *N,N*-диметилформамида **13a** (опыты 6-11), однако уменьшение избытка DMF DMA приводило к небольшому снижению выхода (опыты 10, 11). Наиболее эффективным оказалось кипячение субстрата **4g** с трёхкратным избытком DMF DMA в диоксане в присутствии 15 мольн.% $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (опыт 10). 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.

Таблица 2. Оптимизация условий синтеза *N,N*-диметилформамида **13a**.



Опыт	DMF DMA, экв.	Катализатор (мольн.%)	Растворитель	Температура, °C	Выход 13a , %
1	1	-	ДМФА	20	— ^[a]
2	3	-	ДМФА	70	16
3	3	ZnCl_2 (20)	ДМФА	50	42
4	3	ZnCl_2 (20)	MeCN	80	65
5	3	ZnCl_2 (20)	диоксан	100	67
6	3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (3)	MeCN	80	90
7	3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (4)	MeCN	80	89
8	3	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (3)	диоксан	100	82

9	3	BF ₃ ·Et ₂ O (20)	MeCN	80	87
10	3	BF ₃ ·Et ₂ O (15)	диоксан	100	95
11	2	BF ₃ ·Et ₂ O (15)	диоксан	100	83

^[a]Реакция не протекает.

В найденных условиях в реакцию с DMF DMA были введены другие производные 2-аминогетарен-*N*-оксидов (схема 18). 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 [115, 116]. 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*-диметилформамидиновые производные пиримидин- и пиразин-*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 может найти применение в получении новых энергоемких или флуоресцентных материалов.

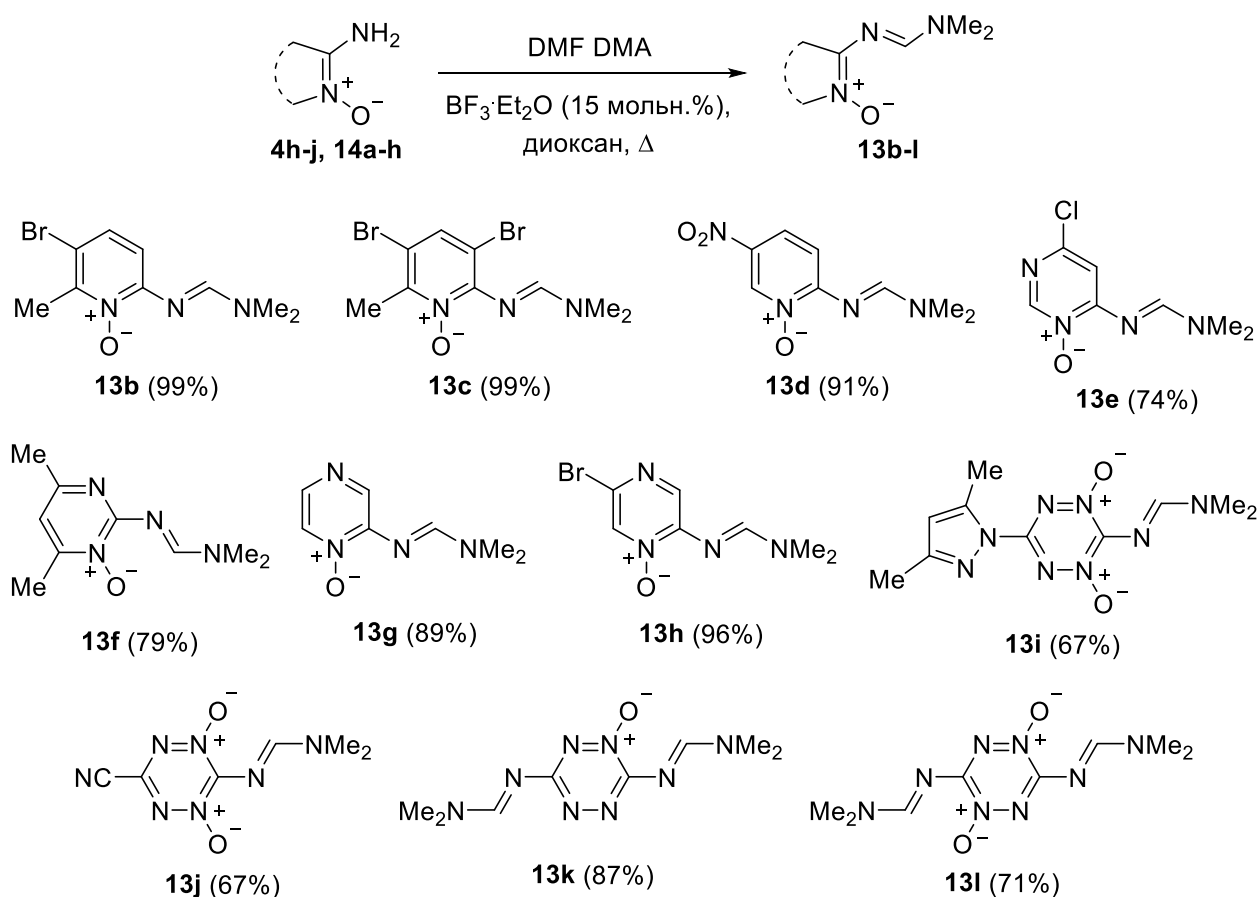
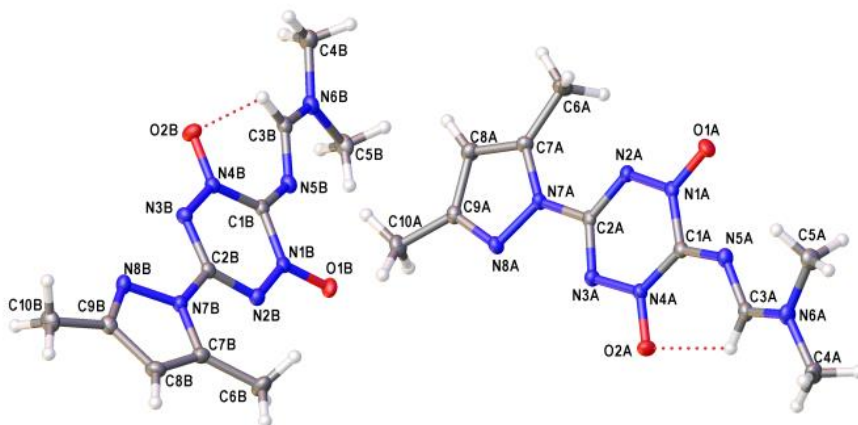


Схема 18

Строение всех полученных соединений было доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР ^1H и ^{13}C , элементным анализом, а структура соединения **13i** была однозначно подтверждена рентгеноструктурным анализом. Результаты поиска подобных структур в Кембриджском Банке Структурных Данных [117] показали, что соединение **13i** является одним из немногих структурно охарактеризованных диоксопроизводных тетразина. Соединение **13i** кристаллизуется в нецентросимметричной пространственной группе $Pca2_1$ с двумя молекулами в независимой части элементарной ячейки (рисунок 5).

Рисунок 5. Общий вид независимой части элементарной ячейки соединения **13i**.

Молекулярная структура **13i** содержит три ожидаемо плоских структурных фрагмента (пиразольный и тетразиновый циклы и диметилформамидную функцию) и отличается весьма незначительно для двух кристаллографически независимых молекул: среднеквадратическое отклонение для неводородных атомов при наилучшем наложении составляет всего 0.13 Å (рисунок 6). Обе молекулы фактически находятся в плоской конформации, хотя одна из них и является несколько более уплощенной. Так, торсионные углы N(3)-C(2)-N(7)-N(8) и N(4)-C(1)-N(5)-C(3), описывающие относительный разворот плоскостей пиразольного и тетразинового циклов и диметилформамидиновой группы, составляют 3.3° и 13.1° в молекуле А и 12.5° и 21.2° в молекуле В, а отклонение от среднеквадратической плоскости, составленной из неводородных атомов, в среднем, составляет 0.135 и 0.170 Å для молекул А и В, соответственно. Основными факторами стабилизации наблюдаемых конформаций молекулы **13i** по всей видимости являются π -сопряжение между структурными фрагментами (большее между пиразольным и тетразиновым циклами и меньшее между тетразиновым циклом и диметилформамидиновой группой) и образование внутримолекулярной Н-связи C(3)-H $\cdots$ O(2) (с учетом нормировки длины связи C-H на идеализированное значение расстояния H $\cdots$ O составляют 2.061 и 2.074 Å, углы CNO – 117.5° и 115.9° в молекулах А и В, соответственно). Внутримолекулярная водородная связь такого рода присутствует, по-видимому, и в растворах синтезированных соединений **13**, что объясняется образованием только одного геометрического изомера (отсутствуют два набора сигналов в спектрах ЯМР).

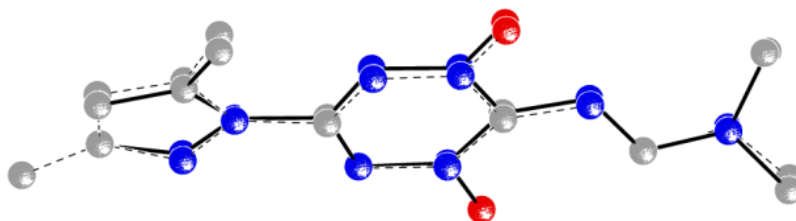


Рисунок 6. Наилучшее среднеквадратическое наложение неводородных атомов двух кристаллографически независимых молекул **13i**.

Анализ кристаллической упаковки **13i** показал наличие достаточно прочных π - π стекинг взаимодействий, стабилизирующих упаковку чередующихся независимых молекул в колонны (рисунок 7, кратчайшие межмолекулярные контакты N(2A) $\cdots$ O(1B) и N(3A) $\cdots$ N(3B) составляют 2.953 и 3.077 Å, соответственно). По всей видимости, подобные стекинг-взаимодействия и приводят к уплощению пиразолилтетразинового фрагмента при переходе из газовой фазы в кристалл.

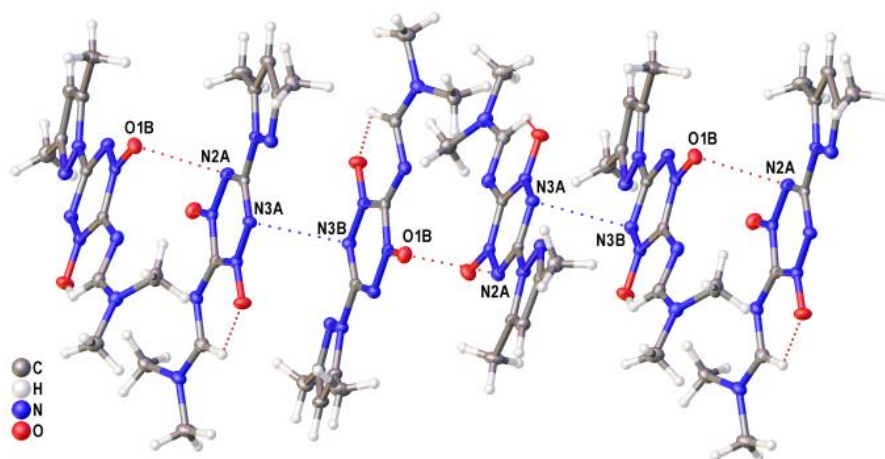


Рисунок 7. Фрагмент бесконечной колонны в кристаллической упаковке **2i**.

В свою очередь, обе метильные группы диметилформаминаминового заместителя оказываются вовлечены в бифуркатные C-H...O водородные связи с атомами кислорода молекул из соседних стекинг-колонн (рисунок 8). Эти взаимодействия являются достаточно прочными (расстояния H...O составляют 2.333-2.568 Å) и могут выступать в качестве фактора, стабилизирующего нарушение сопряжения между тетразиновым кольцом и диметилформаминаминовой группой.

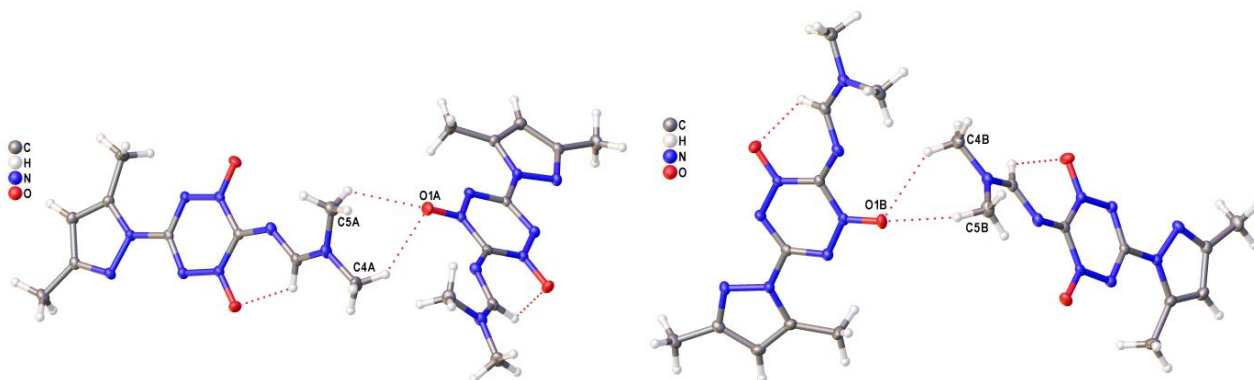


Рисунок 8. Межмолекулярные бифуркатные C-H...O связи в кристаллической упаковке **13i**.

Для оценки влияния заместителей в пиридиновом цикле на скорость реакции нами был проведен конкурентно-перекрестный эксперимент на примере 2-аминопиридин-*N*-оксидов **4i** и **14a**, содержащих донорные и акцепторные группы в гетероцикле. Кипячение смеси обоих субстратов с DMF DMA в течение 1 часа (что недостаточно для полной конверсии исходных соединений) привело к почти эквимольной смеси диметилформаминаминов **13c** и **13d** по данным спектроскопии ЯМР ^1H реакционной смеси (схема 19).

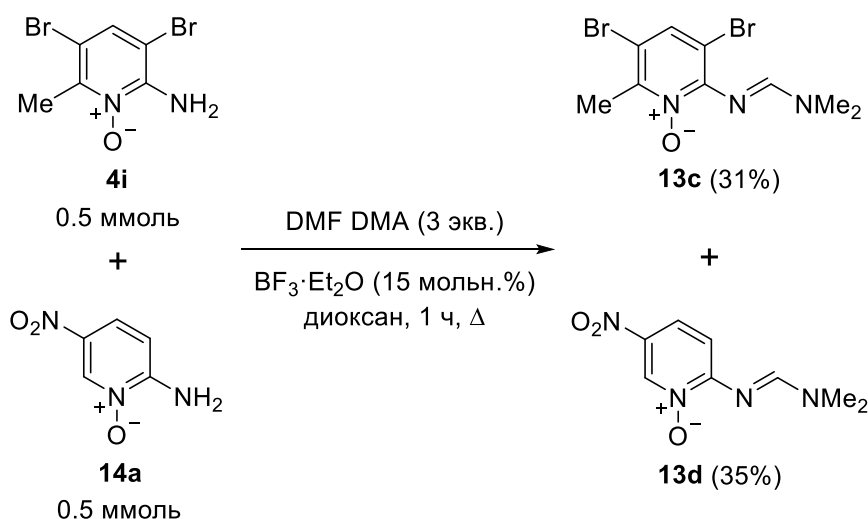


Схема 19

Также на примере соединения **13c** нами была оценена стабильность *N,N*-диметилформамидинового 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*-диметилформамидиновая защитная группа в структуре **13c** легко снималась при действии 10% HCl в течение 1 часа при 20 °C с количественным выходом амина **4i** (схема 20).

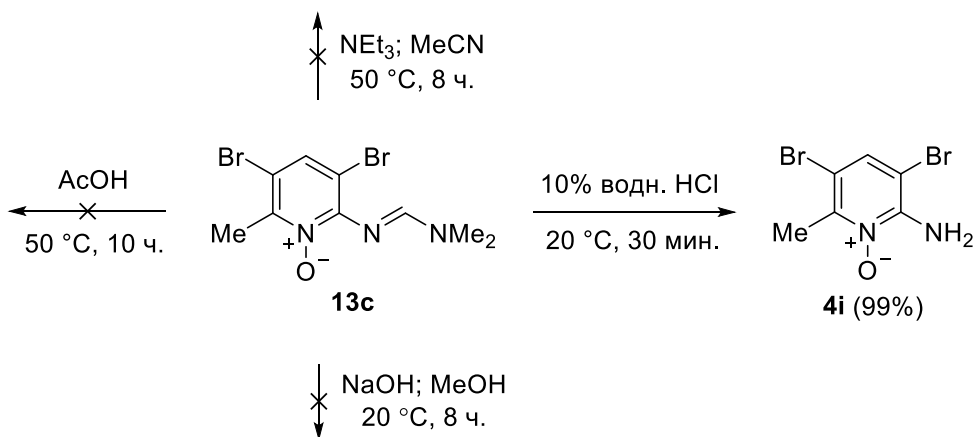


Схема 20

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. Проведенный кросс-овер эксперимент показал отсутствие существенного влияния электронных эффектов заместителей в конденсации 2-аминопиридин-*N*-оксидов с DMF DMA. 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.

3.3 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 С-С связи с фуроксановым циклом [118-121]. 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 [122].

В то же время, амино-1,2,5-оксадиазолы легко доступны, поэтому подобные гетероатомные линкеры могут быть построены 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 амино-1,2,5-оксадиазолов, который позволил синтезировать соответствующие диазониевые соли и использовать их в синтезе ряда производных [24]. 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 21).

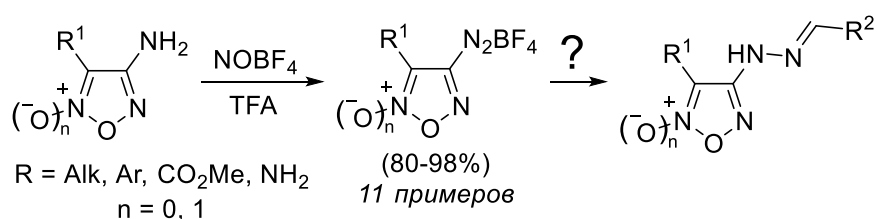


Схема 21

Важно отметить, что предлагаемый подход открыл бы доступ к изостерным аналогам исследуемых в настоящее время антибактериальных средств на основе фуруксанов, эффективных в терапии тропических инфекций: лейшманиоза, шистосомоза и лихорадки Шагаса (рисунок 9) [123-127].

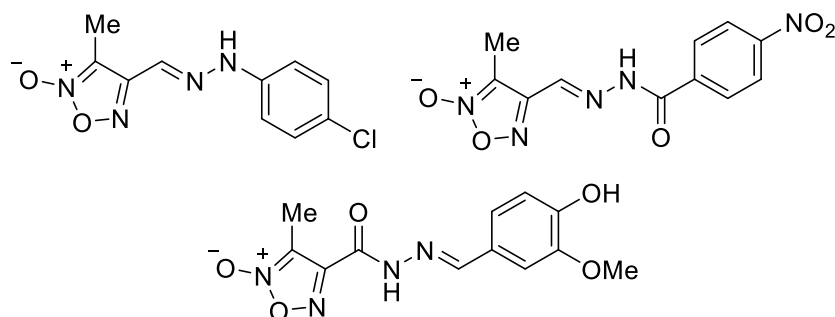


Рисунок 9. Производные фуруксанов, рассматриваемые в качестве терапевтических агентов в лечении т.н. «забытых» болезней.

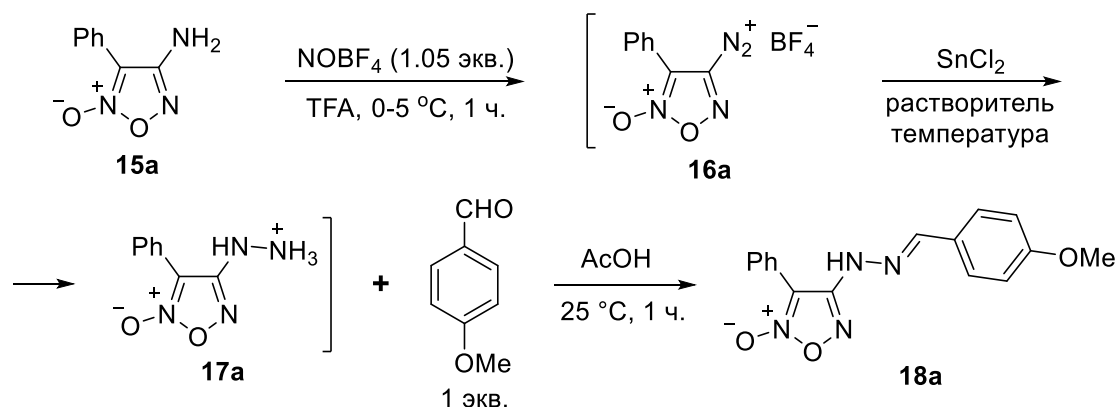
Известно, что N -оксидный фрагмент в фуруксановом цикле достаточно реакционноспособен по отношению к различным восстановителям. Ранее было показано, что хлорид олова (II) не затрагивает фуруксановый цикл, при этом восстанавливая более реакционноспособные группы (например, нитрогруппу) [128]. Таким образом, хлорид олова (II) был выбран в качестве подходящего реагента для изучения хемоселективного восстановления фуруксанилдiazониевой соли **16a** до соответствующего гидразина **17a**. Из-за предполагаемой нестабильности образующегося (фуруксанил)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. Раствор 3-фенилфуруксан-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 p -метоксибензальдегида для конденсации с образующимся гидразином.

Добавление хлорида олова одной порцией или по частям непосредственно к раствору diazonиевой соли оказалось крайне неэффективным (таблица 3, опыты 1, 2), поэтому было решено изменить порядок добавления. Более того, уже в первых опытах стало ясно, что

восстановление в трифторуксусной кислоте протекает медленно. Во всех остальных случаях раствор диазониевой соли добавляли к раствору или суспензии хлорида олова в различных растворителях. При использовании концентрированной соляной кислоты процесс значительно ускорился, однако из-за нестабильности диазониевой соли к действию воды выход оказался низким (опыты 3, 4). Повышение температуры восстановительной смеси до комнатной еще больше ускорило процесс, повысив выход продукта **18a**, поэтому в дальнейших экспериментах восстановительную систему не охлаждали. Дальнейшее повышение температуры до 40 °С ухудшает результат, поскольку скорость побочных процессов также возрастает. Реакция также проводилась в различных органических растворителях, но во всех 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 (опыты 7-9). 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.

Таблица 3. Оптимизация условий реакции: скрининг растворителей и количества SnCl_2 ^[a].



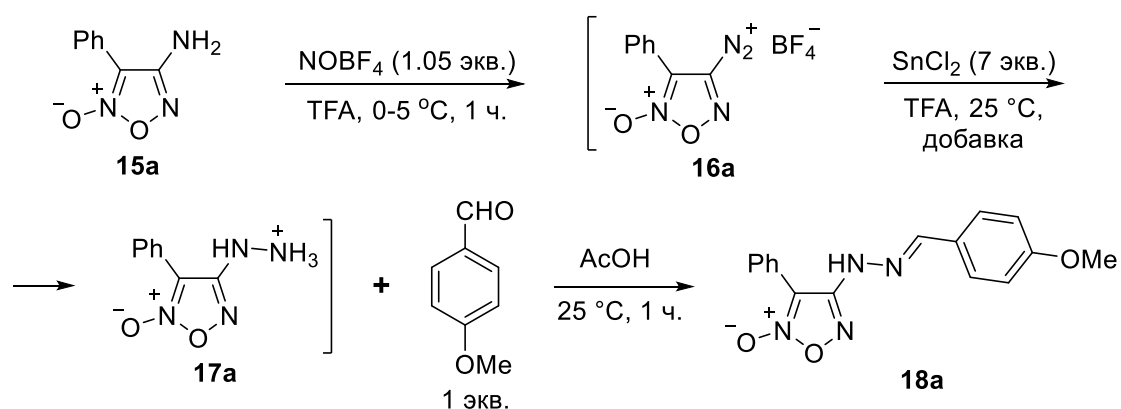
Опыт	Количество SnCl_2 (экв.)	Растворитель	T (°C)	Выход 18a (%) ^[b]
1	4 экв.	— ^[c]	-5-0	9
2	4 экв.	— ^[c]	-5-0	13
3	10 экв.	конц. HCl ^[d]	5	21
4	10 экв.	конц. HCl ^[d]	к.т.	37

5	4 экв.	MeOH ^[d]	к.т.	7
6	4 экв.	AcOH ^[d]	к.т.	29
7	4 экв.	TFA ^[d]	к.т.	50
8	7 экв.	TFA ^[d]	к.т.	53
9	10 экв.	TFA ^[d]	к.т.	44

^[a]Условия реакции: **15a** (0.5 ммоль), NOBF₄ (0.51 ммоль), TFA (3 мл), 0-5 °С, 1 ч., затем SnCl₂ в соотв. растворителе, перемешивание 1-3 ч. при указанной температуре, затем – 4-метоксибензальдегид (0.5 ммоль) в AcOH (1 мл), 1 ч., 25 °С. ^[b]Выход выделенного продукта. ^[c]SnCl₂ добавляли к раствору **16a** в TFA. ^[d]Раствор диазониевой соли добавляли к суспензии или раствору хлорида олова в соотв. растворителе.

Несмотря на кажущуюся простоту, в литературе описано мало данных о механизме реакции восстановления диазониевых солей до гидразинов. В частности, известно, что при восстановлении хлоридом олова в водной соляной кислоте активной частицей служит не сам хлорид олова, а комплексная частица [SnCl₃]⁻, которая существует в растворе [129]. 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, самым эффективным оказался ТЭБАХ (таблица 4). 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.

Таблица 4. Оптимизация условий реакции: скрининг источника хлорид-аниона^[a].



Опыт	Добавка	Количество (экв.)	Выход 18a ^[b] (%)
1	NH ₄ Cl	1	46

2	$n\text{Bu}_4\text{NCl}$	1	51
3	ТЭБАХ	1	58
4	ТЭБАХ	4	63
5	ТЭБАХ	7	60

^[a]Условия реакции: **15a** (0.5 ммоль), NOBF_4 (0.51 ммоль), TFA (3 мл), 0-5 °С, 1 ч., затем SnCl_2 и источник хлорид-аниона в соотв. растворителе, перемешивание 1.5 ч. при 25 °С, затем – 4-метоксибенальдегид (0.5 ммоль) в AcOH (1 мл), 1 ч., 25 °С. ^[b]Выход выделенного продукта.

Для подавления возможных побочных процессов мы также провели поиск эффективного катализатора восстановления. В литературе описан нетривиальный случай одноэлектронного восстановления дифенилтетразина, катализатором в котором выступал трифлат скандия, причем в его отсутствие реакция не протекала совсем [130]. Авторы статьи установили, что катион скандия благодаря проявляемым свойствам кислоты Льюиса стабилизирует образующийся анион-радикал, снижая термодинамический барьер реакции, то есть выступает катализатором одноэлектронного переноса (схема 22) [131].

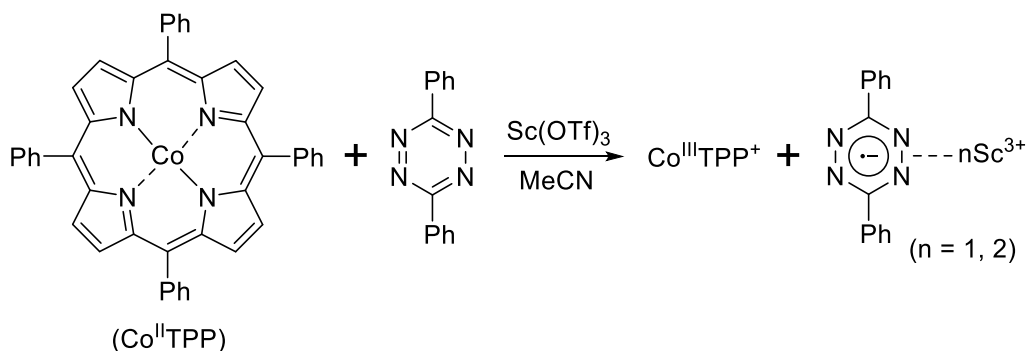
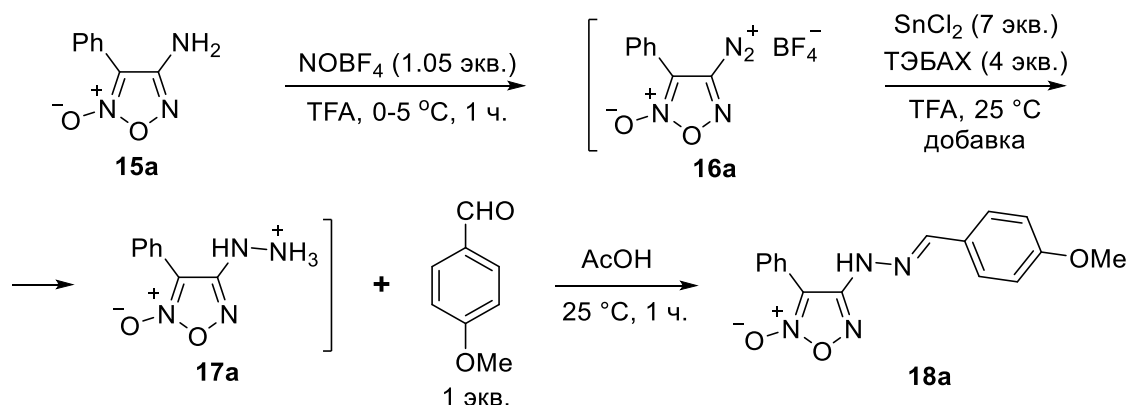


Схема 22

Использование кислот Льюиса в исследуемой нами реакции восстановления значительно увеличило выход гидразона **18a**. 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 (таблица 5, опыты 1, 2). 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** (опыты 3-6). Таким образом, комбинация избытка безводного SnCl_2 (7 экв.) и ТЭБАХа (4

экв.), а также каталитических количеств $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 мольн.%) позволила получить гидразон **18a** с максимальным выходом.

Таблица 5. Оптимизация условий реакции: скрининг катализаторов^[a].



№	Добавка	Количество (мольн.%)	Выход 18a ^[b] (%)
1	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	5	67
2	$\text{Sc}(\text{OTf})_3$	10	75
3	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	1	66
4	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	5	71
5	$\text{Ni}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10	65
6	$\text{Ni}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	10	58
7	ZnCl_2	10	69

^[a]Условия реакции: **15a** (0.5 ммоль), NOBF_4 (0.51 ммоль), TFA (3 мл), 0-5 °C, 1 ч., затем SnCl_2 , ТЭБАХ (2 ммоль) и катализатор в TFA (3 мл), перемешивание 1.5 ч. при 25 °C, затем – 4-метоксибензальдегид (0.5 ммоль) в AcOH (1 мл), 1 ч., 25 °C. ^[b]Выход выделенного продукта.

С применением оптимизированной методики нами была синтезирована серия *N*-(фуроксанил)гидразонов (схема 23). Было обнаружено, что 4-амино-3-фенилфуроксан **15a** легко вступает в каскадную трансформацию с 4-метокси- и 4-бромбензальдегидом, а также с 5-бромтиофен-2-карбальдегидом 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 фуроксанилдiazониевой 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. Кроме того, с алифатическими альдегидами провести конденсацию не удастся вследствие их чрезвычайно быстрой деградации в трифторуксусной кислоте. Любопытно, что повышение температуры не приводит к разложению гидразина, находящегося в протонированной форме, что было подтверждено экспериментально: при добавлении *n*-метоксибензальдегида к реакционной массе после двухчасовой выдержки при 50 °C образуется соответствующий гидразон **18a** без потери в выходе.

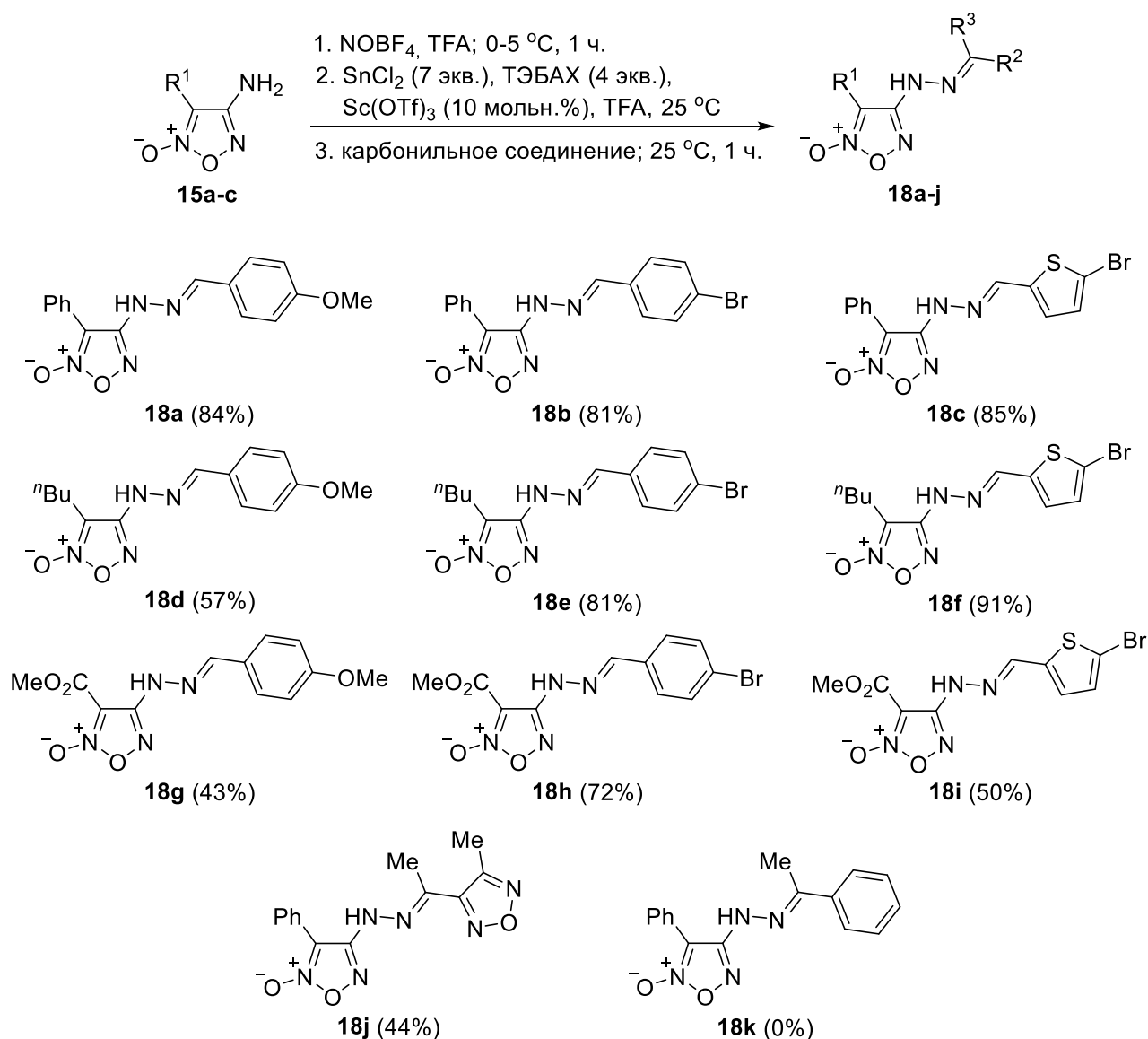


Схема 23

Далее мы исследовали применимость данной трансформации, заменив фуроксанный фрагмент фуразановым, результаты приведены на схеме 24. 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%.

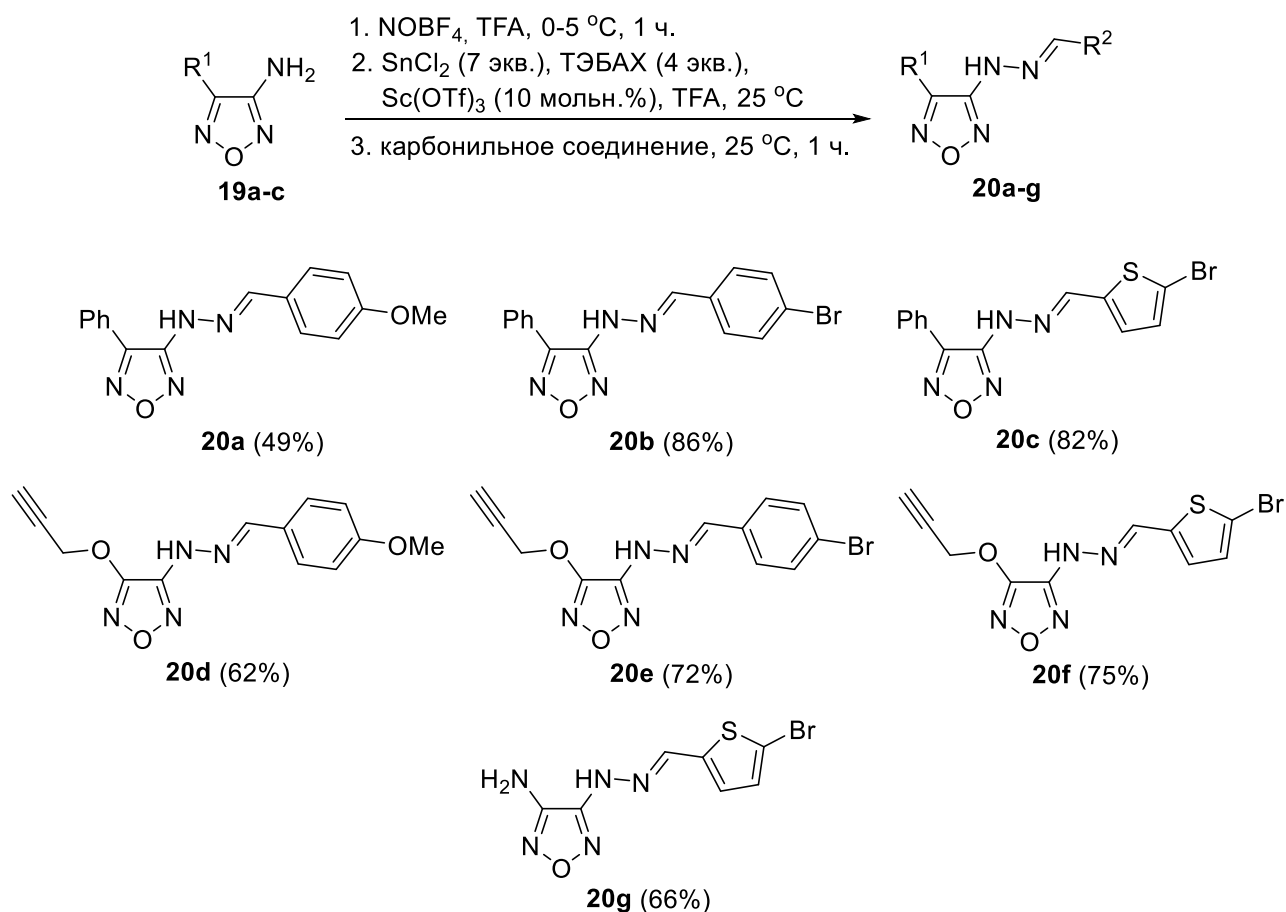


Схема 24

Все соединения были охарактеризованы совокупностью методов ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , а также масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа.

Поскольку выделить фуроксангидразин 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 25).

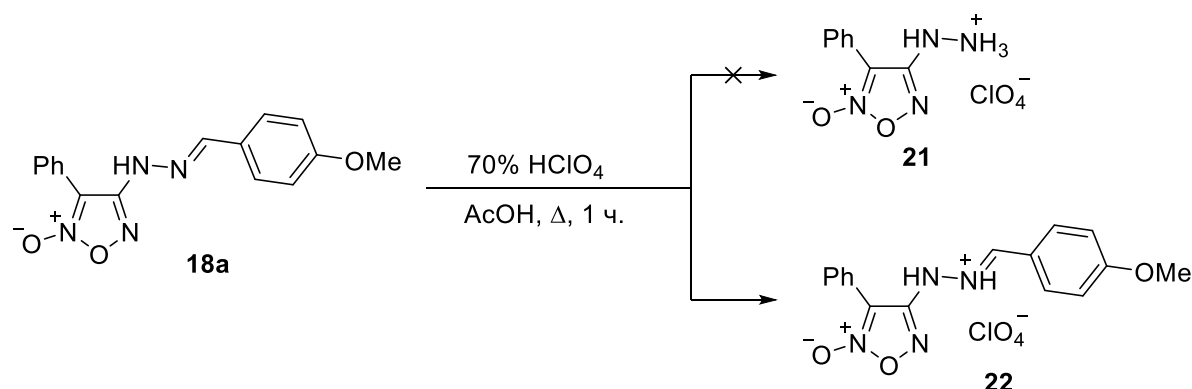


Схема 25

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 фуросанилгидразиния **21**, а протонированный по атому азота C=N фрагмента гидразон **22** (рисунок 10).

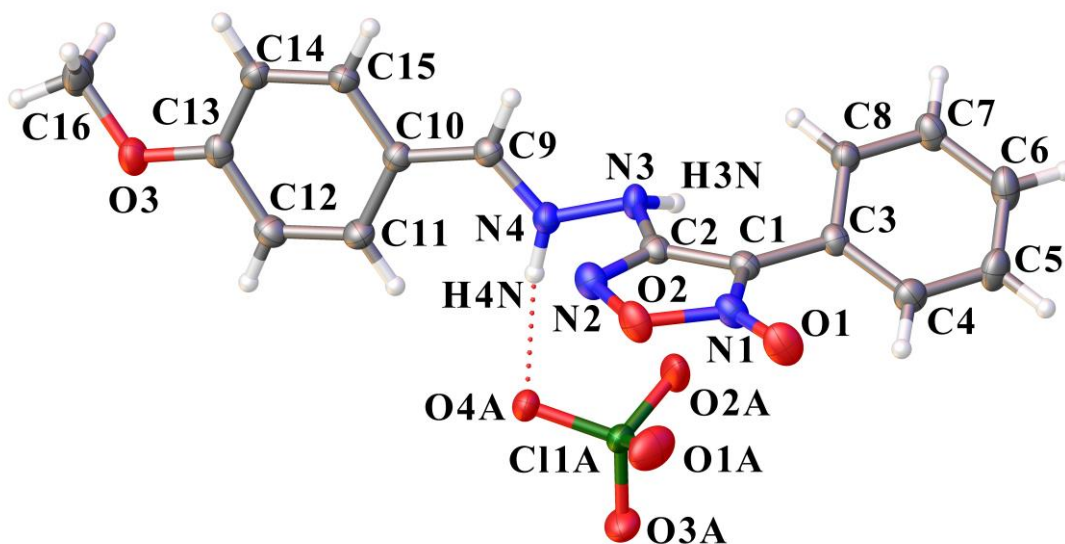


Рисунок 10. Общий вид независимой части элементарной ячейки соединения **22**.

Данный случай не уникален, хотя и достаточно редок: в литературе описаны аналогичные соли динитрофенилгидразонов [132]. По-видимому, их повышенная стабильность связана с сильным акцепторным влиянием фуросанового или динитрофенильного фрагментов, однако причины стабильности такого рода катионов к гидролизу неизвестны и требуют дальнейшего изучения.

Анализ структурных данных для кристаллов соединения **22** показал, что конформация катиона в кристалле стабилизирована несколькими электронными эффектами включая π -сопряжение между $C_6H_4-C=N$ и фенилфуроксановым фрагментами, а также стереоэлектронное взаимодействие, возникающее между неподеленной парой атома N(3) и σ^* -орбиталью связи N(4)-H. В то время как π -сопряжение способствует ожидаемой плоской конформации фрагмента $C_6H_4-C=N$, стерическое отталкивание, часто наблюдаемое [24] для фенилфуроксанового фрагмента, приводит к заметному вращению фенильного заместителя относительно плоскости фуроксана (торсионный угол для C(2)-C(1)-C(3)-C(8) равен $32.3(2)^\circ$). Было установлено, что аномерное взаимодействие усиливается в кристалле благодаря сольватационным эффектам, а также влиянию асимметрии водородных связей, которые упорядочивают противоионы в бесконечные цепи (рисунок 11).

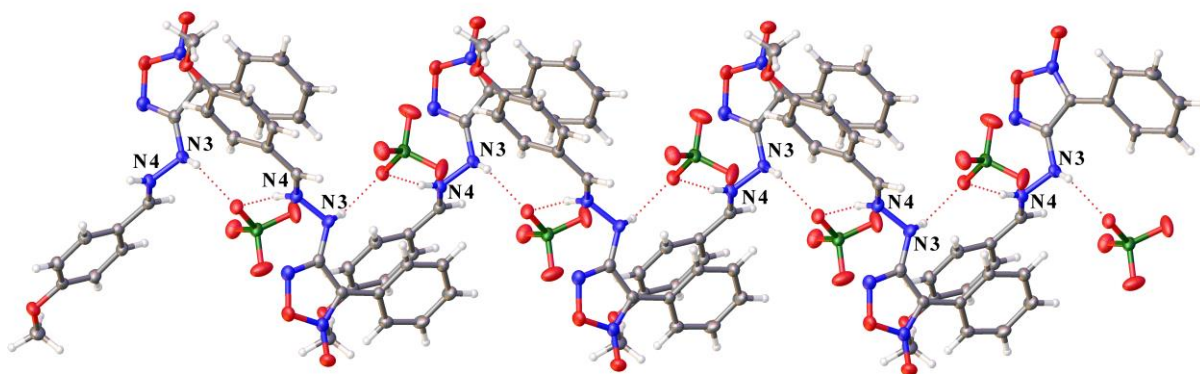


Рисунок 11. Фрагмент бесконечной цепи в кристаллической упаковке соединения **22**.

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.

3.4 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. 1,2,4,5-Тетразины успешно применяются в качестве компонентов фото- и электроактивных материалов [133, 134],

субстратов для биоортогональных процессов [135, 136] или прекурсоров для синтеза различных азотсодержащих гетероциклов [137-140]. Тетразолы являются биоизостерами карбоновых кислот и обладают широким спектром фармакологической активности; тетразольный цикл также входит в состав ряда клинически одобренных препаратов (рисунок 12) [141-143].

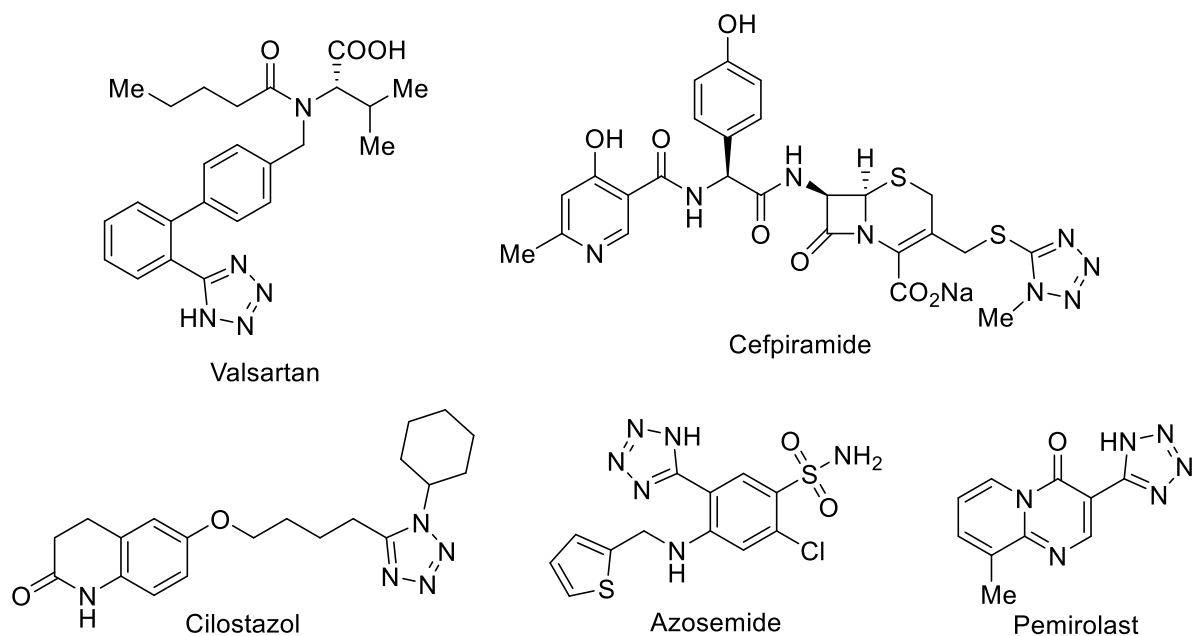
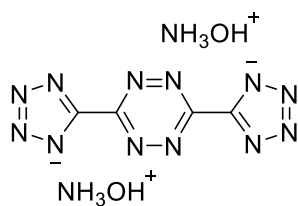


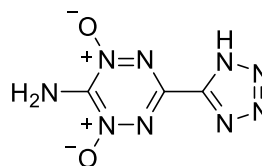
Рисунок 12. Репрезентативные лекарственные препараты, содержащие тетразольный цикл.

В то же время, как тетразиновый, так 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 [144, 145]. К настоящему времени получены некоторые представители термостабильных энергоемких соединений на основе комбинации C-C связанных тетразольного и тетразинового циклов (рисунок 13) [146]. Однако данные системы, содержащие малое количество кислорода, имеют отрицательный кислородный баланс, что обычно является сильным недостатком для энергоемких материалов.

Известные соединения:



T_p : 171 °C
 D : 8.1 км/с
 P : 24.6 ГПа

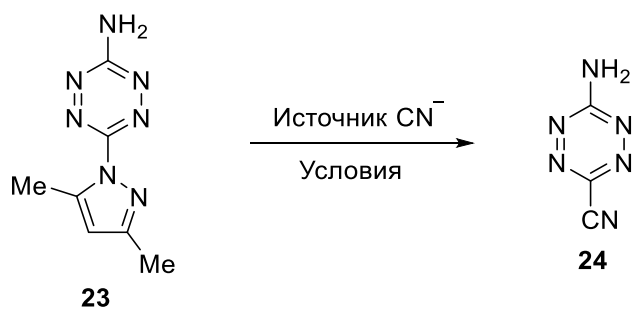


T_p : 181 °C
 D : 8.8 км/с
 P : 32.4 ГПа

Рисунок 13. Известные энергоёмкие соединения, содержащие комбинацию тетразинового и тетразольного циклов.

Для улучшения кислородного баланса в структуру соединения могут быть введены различные азот-кислородсодержащие фрагменты: полинитрометильные группы или фуроксанный цикл, однако присутствие данных групп неизбежно влечет за собой ухудшение термической стабильности и механической чувствительности энергоёмкого материала. Альтернативой может служить окисление гетероциклического каркаса молекулы. Последние исследования показали, что введение *N*-оксидного фрагмента позволяет направленно изменять физико-химические свойства энергоёмких материалов, включая их механическую чувствительность и кислородный баланс [8, 146-149]. Кроме того, *N*-оксидный фрагмент не только увеличивает кислородный баланс, но и улучшает плотность кристаллической упаковки, что также приводит к увеличению детонационных характеристик. Для тетразинов известен целый ряд моно- и ди-*N*-оксидных производных, обладающих хорошими энергетическими свойствами. Для тетразолов также известна окисленная форма – гидрокситетразолы. Данные соединения, как и тетразолы, обладают кислотными свойствами, поэтому также способны образовывать энергоёмкие соли. Таким образом, объединение тетразинди-*N*-оксидного и гидрокситетразольного фрагментов обеспечивает увеличение кислородного баланса, и как следствие, улучшение энергетических свойств полученных материалов. С учетом данных фактов, мы решили синтезировать С-С-связанные гибридные гетероциклические структуры на основе объединения фрагментов 6-аминотетразинди-*N*-оксида и 1-гидрокситетразола. Присутствие аминогруппы должно положительно сказаться на плотности и стабильности целевых соединений за счет образования внутримолекулярных водородных связей аминогруппы с *N*-оксидными фрагментами.

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, а также различные источники цианид-аниона, результаты обобщены в таблице 6.

Таблица 6. Оптимизация условий реакции для синтеза соединения **24**^[a].

№	Источник цианида	Основание или добавка	Растворитель	T, °C	Выход 24 , ^[b] %
1	TMSCN (1 экв.)	NH ₄ F (1 экв.)	MeCN	82	0
2	Ацетон циангидрин (1.5 экв.)	NEt ₃ (1.5 экв.), 3 Å MS	MeCN	82	31
3	Ацетон циангидрин (2 экв.)	KHCO ₃ (2 экв.)	MeCN	82	48 ^c
4	Ацетон циангидрин (4 экв.)	NEt ₃ (4 экв.), 3 Å MS	сухой диоксан	101	71
5	KCN (2 экв.)	18-краун-6 (0.1 экв.)	HFIP	58	0
6	KCN (2 экв.)	-	MeCN	82	35 ^c
7	KCN (2 экв.)	-	ДМФА	85	61
8	KCN (1.2 экв.)	-	ДМФА	85	54
9	KCN (2 экв.)	3 Å MS, атм. Ar	сухой ДМФА	20	84
10	KCN (2 экв.)	3 Å MS, атм. Ar	сухой ДМФА	50	79

^[a]Условия реакции: **23** (0.191 г, 1 ммоль), источник цианида, основание или добавка, перемешивание при указанной температуре в указанном растворителе. ^[b]Выход выделенного продукта. ^[c]Неполная конверсия **23**.

Было обнаружено, что источник и концентрация цианид-аниона являются определяющими факторами для протекания реакции. Триметилсилилцианид оказался неэффективен (опыт 1), 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

использованных добавок (опыты 2-4). 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 (опыты 6-8). Кроме того, низкое содержание воды оказалось ключевым фактором для высокого выхода 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24**, как видно из опытов 9-10, таким образом, лучший выход был достигнут с использованием сухого диметилформамида и добавкой молекулярных сит в инертной атмосфере. Проведение реакции при повышенной температуре привело к снижению выхода (опыт 10). 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 26). 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.

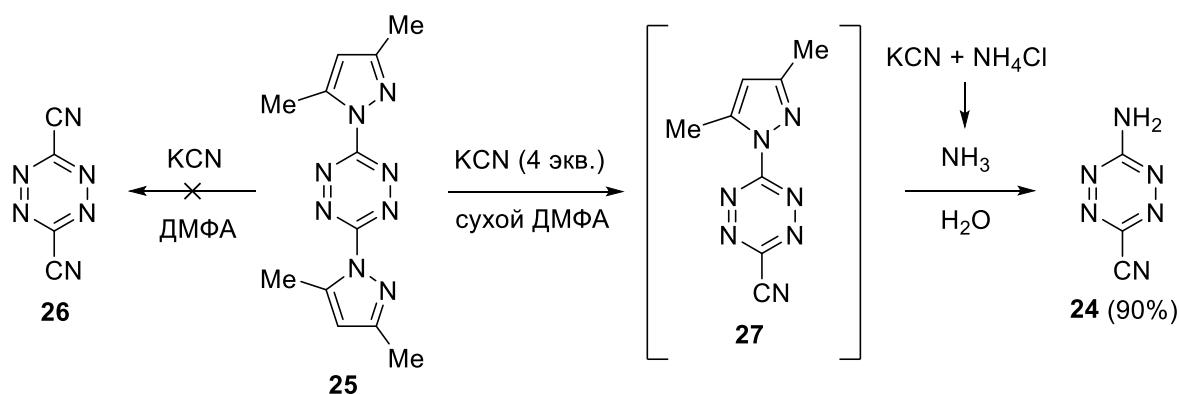


Схема 26

После оптимизации метода синтеза 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24** мы провели его поэтапную функционализацию для сборки гидрокситетразольного фрагмента. Соединение **24** успешно ввели в реакцию с водным гидроксиламином с образованием соответствующего амидоксима **28** с отличным выходом. Однако последующая попытка трансформировать соединение **28** в хлороксим **29** действием нитрита натрия в соляной кислоте оказалась неудачной, поскольку реакция протекала неселективно с образованием сложной смеси продуктов. По-видимому, диазотирование затрагивает одновременно как аминогруппу тетразина, так и амидоксимный фрагмент. К нашему сожалению, попытки оптимизировать реакцию путем варьирования концентрации соляной кислоты не увенчались успехом (схема 27). Поэтому была предпринята попытка деактивации тетразиновой аминогруппы введением двух *N*-оксидных фрагментов в тетразиновый цикл.

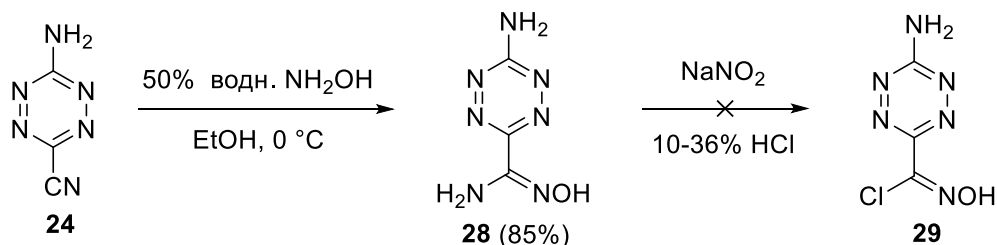


Схема 27

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 соляной кислоте с образованием соответствующего

хлороксима **32** (схема 28). Любопытно, что высокая концентрация HCl приводила к значительному падению выхода, в то время как разбавленная кислота (около 20%) обеспечила практически количественный выход. Вероятно, диазотирование аминогруппы тетразинового цикла все еще протекает в концентрированной кислоте.

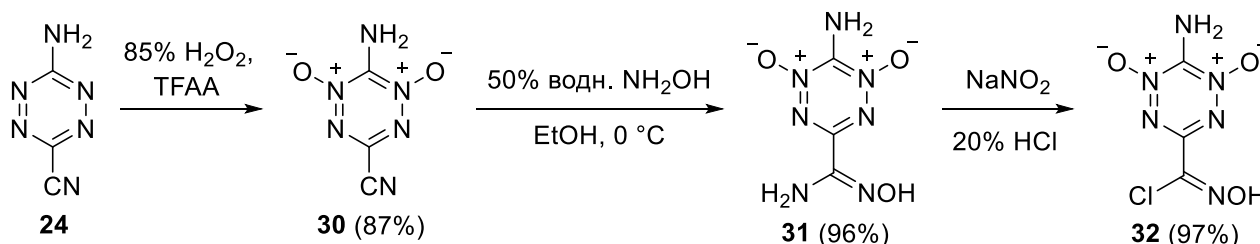


Схема 28

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 29). Стоит отметить, что суммарный выход целевого гидрокситетразола **34** достаточно высок: около 74% за 5 реакционных стадий, начиная с исходного 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24**.

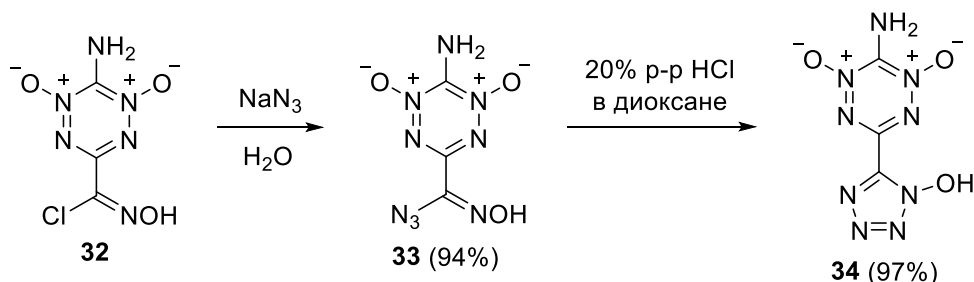


Схема 29

Соли **35a-c** были получены нейтрализацией гидрокситетразола **34** различными азотсодержащими основаниями в тетрагидрофуране (схема 30). Выходы целевых соединений оказались количественными, однако данным методом не удалось получить соответствующую гидразиниевую соль, поскольку наблюдалось ее разложение.

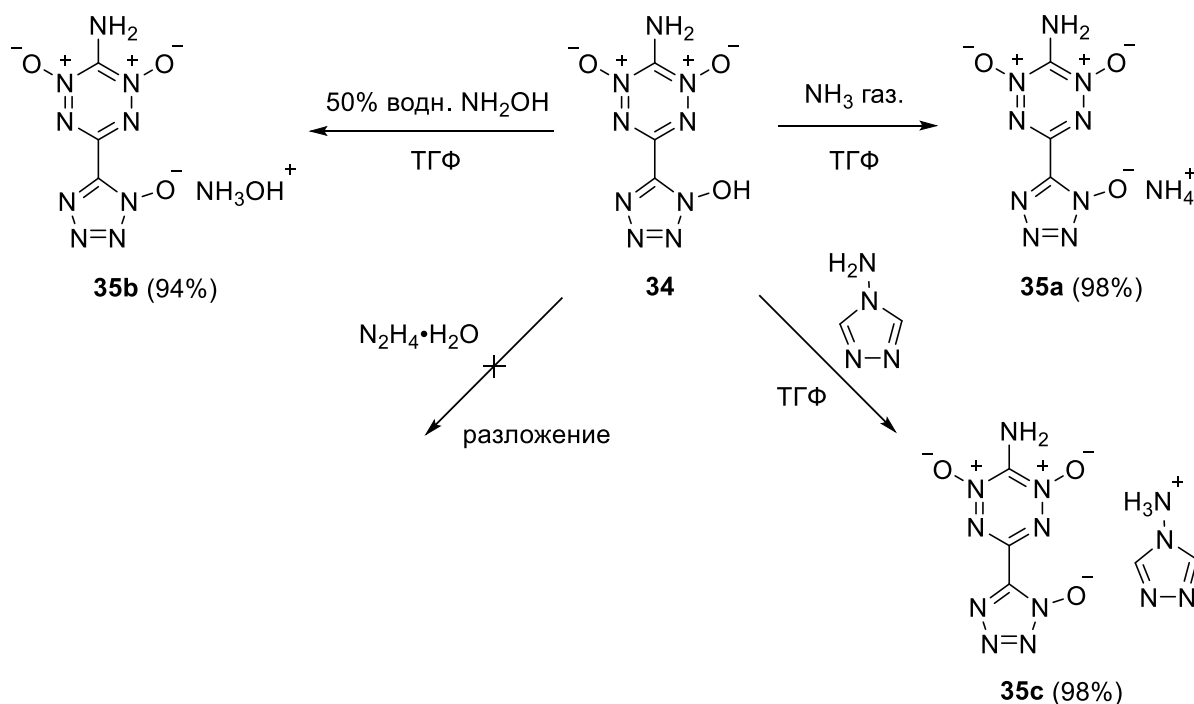


Схема 30

Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены методами ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР, а также элементным анализом. Кроме того, структура аминотриазолиевой соли **35c** была подтверждена методом спектроскопии ЯМР ^{15}N (рисунок 15).

В сравнении с ЯМР ^1H и ^{13}C , спектроскопия ЯМР на ядрах ^{15}N имеет ряд негативных особенностей. Естественное содержание изотопа ^{15}N составляет всего 0.36%, что приводит к значительному снижению чувствительности метода. Ситуация усугубляется низким гиромагнитным отношением ($\gamma = -27.126 \times 10^6 \text{ Тл}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$), что составляет всего ~10% от аналогичного значения для ^1H . Кроме того, отношение сигнал-шум для ядра ^{15}N примерно в 300 раз меньше, чем для ^1H при одинаковых значениях магнитного поля [150]. Все это приводит к необходимости использования значительных количеств вещества (более 100 мг), а также накопления спектра в течение нескольких часов или даже дней.

Отнесение сигналов соединения **35c** было проведено с использованием литературных данных для схожих соединений (рисунок 14).

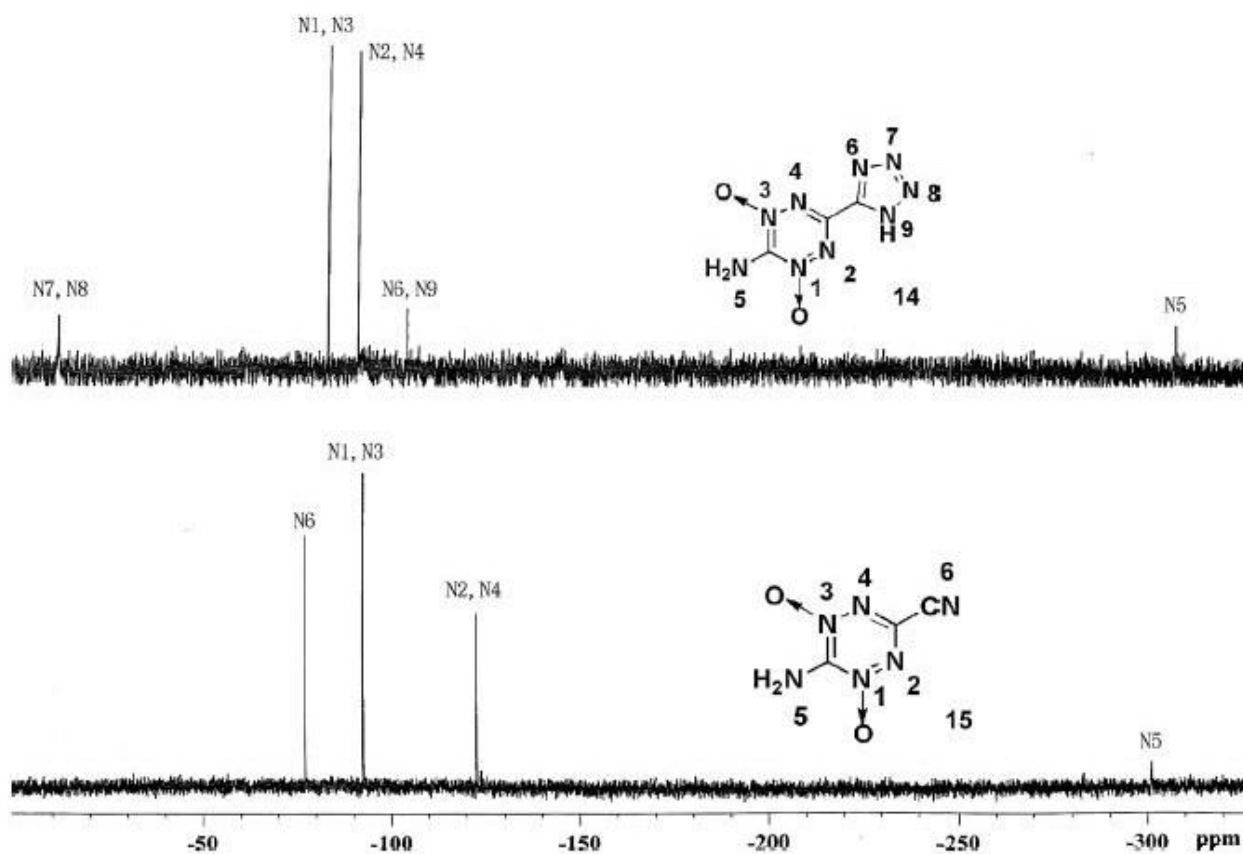


Рисунок 14. ЯМР-спектры ^{15}N некоторых 6-амино-1,2,4,5-тетразин-1,5-диоксидов [94].

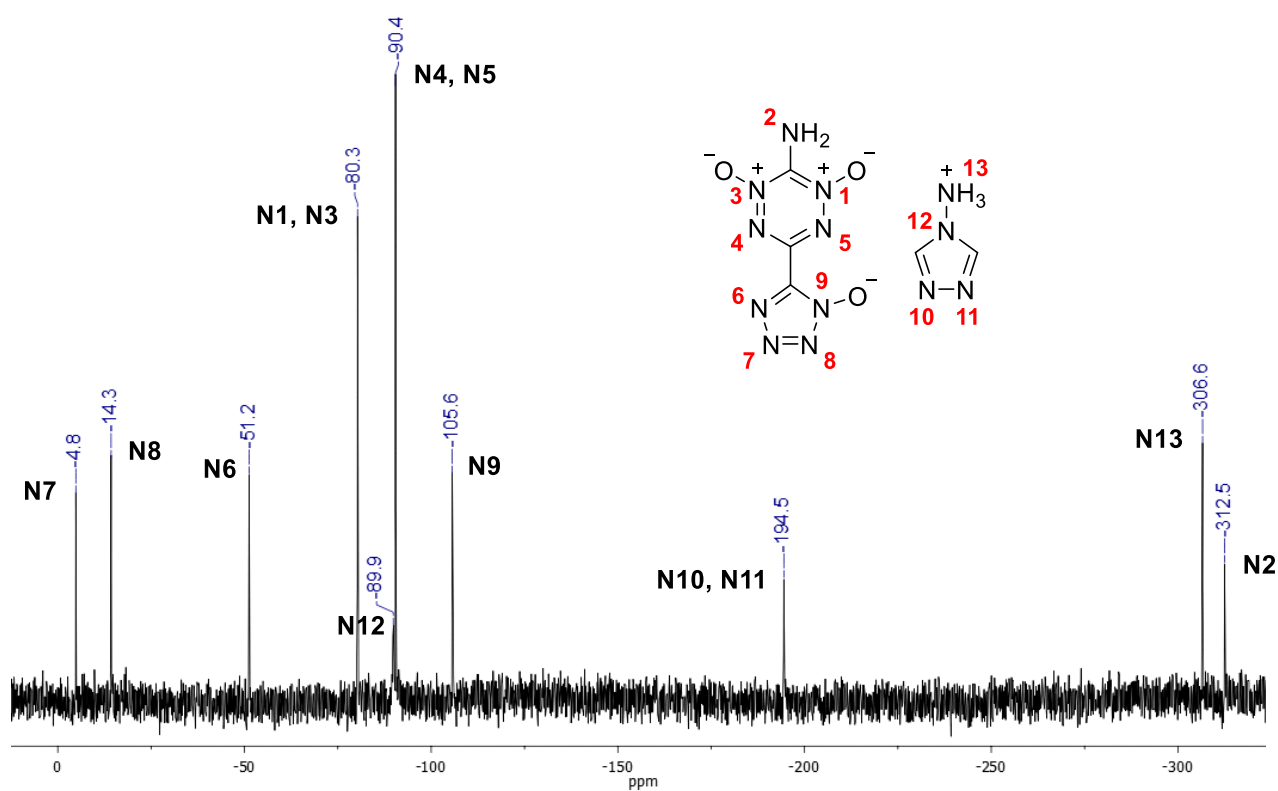


Рисунок 15. ЯМР-спектр ^{15}N для соединения 35с.

Тетразинди-*N*-оксидный фрагмент симметричен; поэтому для тетразинового цикла наблюдаются только два сигнала атомов азота [94]. Сигналы атомов N4 и N5 лежат в более

сильнопольной области (-90.4 м.д.) в сравнении с N1 и N3 (-80.3 м.д.). В то же время, гидрокситетразольный фрагмент асимметричен, что явно подтверждается наличием четырех сигналов, аналогичных ранее описанным в литературе [151]. 1,2,4-Триазольный фрагмент симметричен, ему соответствуют два сигнала (-89.9 м.д. для N12 и -194.5 м.д. для N10 и N11) [152]. Сигналы обеих аминогрупп находятся вблизи -300 м.д. (рисунок 15).

Кроме того, структура соли **35b** была дополнительно подтверждена методом рентгеновской дифракции моногидрата, полученного из водно-метанольной смеси (1:1) (рисунок 16). Данное соединение кристаллизуется в моноклинной сингонии (пространственная группа $P2_1/n$) с четырьмя структурными единицами (4 аниона, 4 катиона, 4 молекулы воды) на ячейку и плотностью 1.852 г/см³ при 100 К (рисунок 15). Средняя длина связей C-N и N-N в тетразинди-*N*-оксидном фрагменте составляет 1.347 Å, что слегка выше значений, описанных для 3,6-дизамещенных тетразиновых циклов (1.335-1.344 Å). Средняя длина *N*-оксидных связей (1.270 Å) также одна из наибольших, известных к настоящему времени (1.259-1.271 Å) [93, 94, 97].

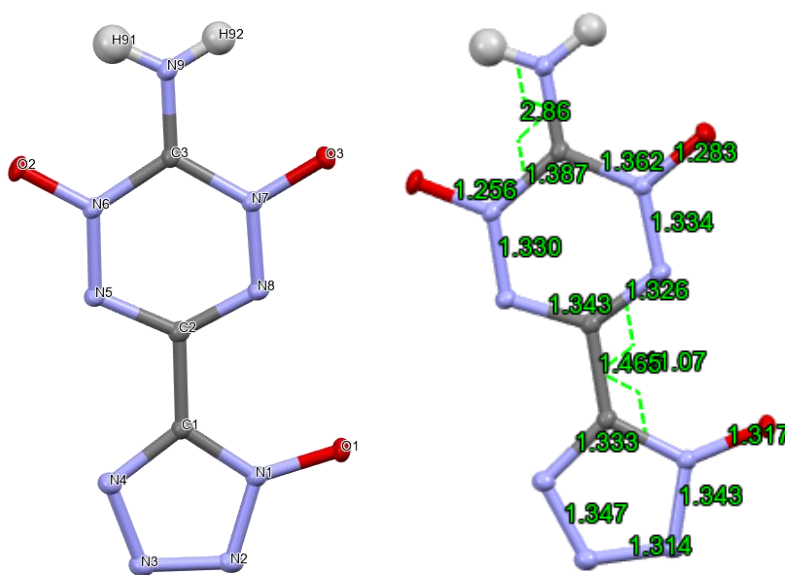


Рисунок 16. Длины связей и значения торсионных углов в кристалле соединения **35b**.

Аминогруппа и тетразиновый цикл практически компланарны, что демонстрируется торсионным углом $\text{H}(91)\text{-N}(9)\text{-C}(3)\text{-N}(6) = 2.86^\circ$. Однако плоскости тетразинового и гидрокситетразольного циклов слегка повернуты друг относительно друга, поскольку торсионный угол $\text{N}(8)\text{-C}(2)\text{-C}(1)\text{-N}(1)$ равен -11.07° . Такой поворот может быть следствием множества водородных связей, образованных гидрокситетразольным фрагментом.

Анионы упакованы в бесконечные колонны, стабилизированные водородными связями, которые образуются между атомами кислорода и азота гидрокситетразольного фрагмента и окружающими молекулами воды и катионами гидроксиламмония (рисунок 17).

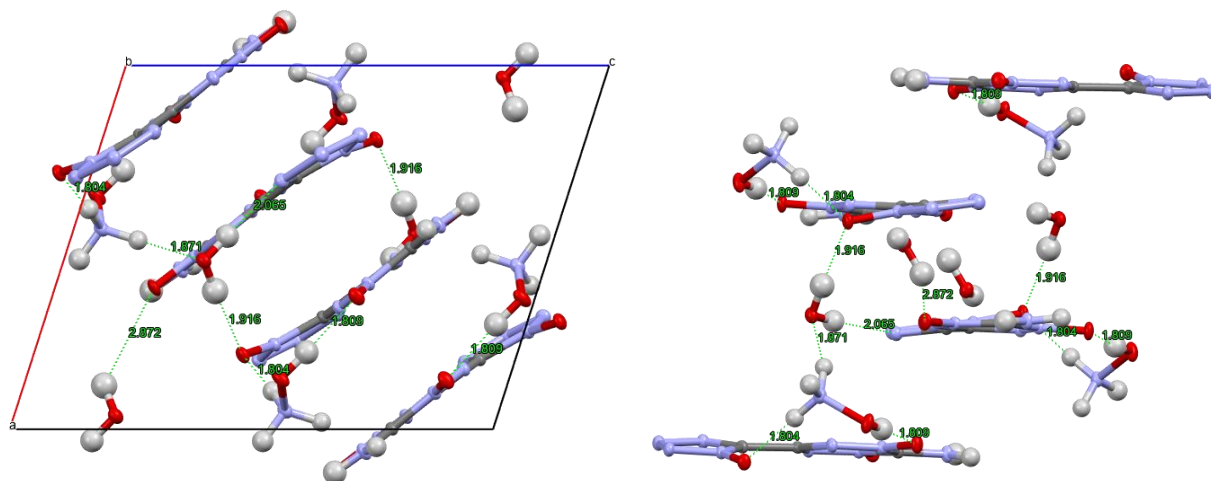


Рисунок 17. Фрагмент бесконечной колонны, образованной анионами соединения **35b**.

Гидрокситетразол образует сразу несколько Н-связей с молекулами воды: первая – связь средней силы с атомом O(1) (1.916 Å), и вторая – более слабая (2.065 Å) – образованная N(6) атомом цикла. Кроме того, каждая аминогруппа взаимодействует с O(1) атомом гидрокситетразольного фрагмента соседней молекулы, а также с O(5) молекулы воды посредством двух достаточно прочных водородных связей (1.979 и 1.971 Å, соответственно) (рисунок 18).

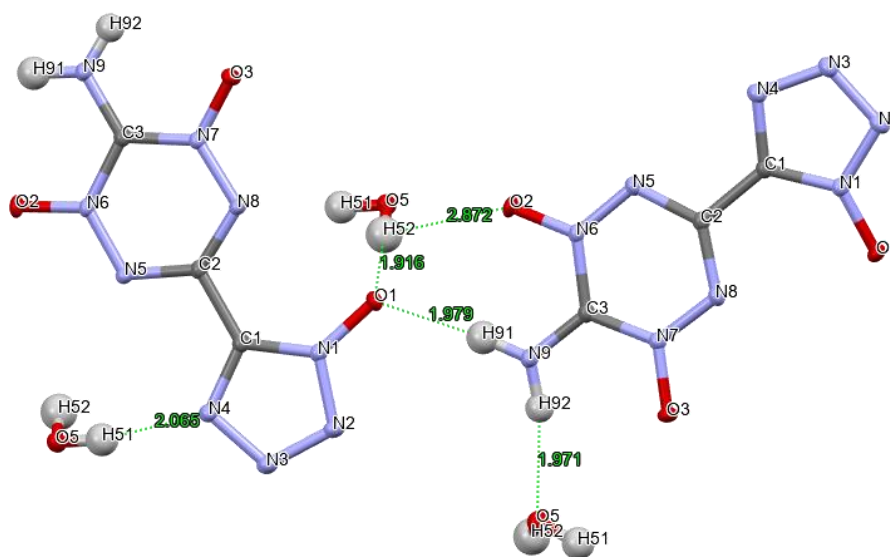


Рисунок 18. Водородные связи, образованные гидрокситетразольным фрагментом в кристалле соединения **35b**.

Интересно, что контакты между параллельными колоннами анионов образованы за счет гидроксиламмониевых катионов, связанных попарно “голова к хвосту” двумя одинаковыми водородными связями (1.983 Å). Эти димеры взаимодействуют с анионными фрагментами через OH⁻ и NH₃⁺-группы посредством двух достаточно сильных водородных связей (1.809 и 1.804 Å, соответственно) (рисунок 19).

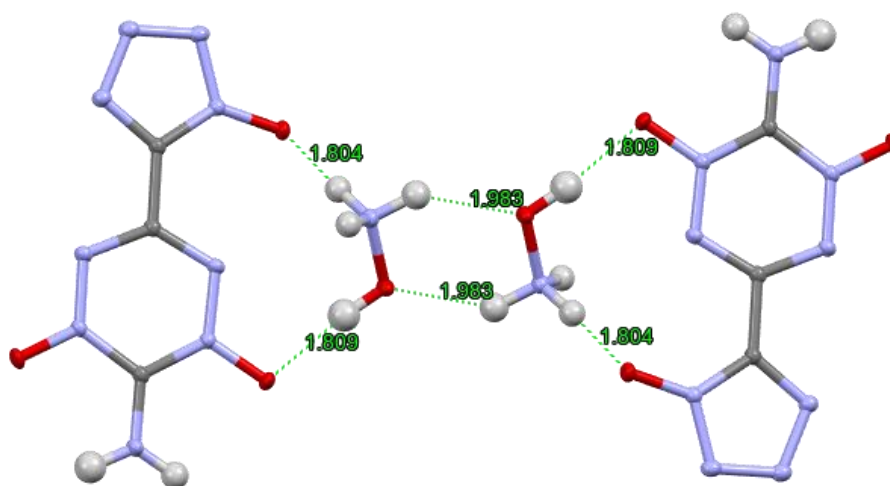


Рисунок 19. Димеры соединения **35b**, связанные через гидроксиламмониевые катионы.

Окружение двух *N*-оксидных фрагментов различно: O(3) образует две связи с молекулой воды и гидроксиламмониевым катионом, в то время как O(2) образует только одну слабую водородную связь (2.872 Å) с молекулой воды. Такая асимметрия приводит к небольшому различию в длинах данных связей в кристалле: связь N(7)-O(3) слегка более вытянута, чем связь N(6)-O(2) (1.283 и 1.256 Å, соответственно). В результате большого количества образующихся водородных связей, плотность моногидрата достаточно высока (1.852 г/см³), что выше плотности аналогичной безводной соли (1.78 г/см³).

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 7. Соединения **35a-c** содержат значительные количества азота (>56%), что существенно превышает аналогичное значение для гексогена (37.8%). Общее содержание азота и кислорода в солях **35a-c** близко к таковому для гексогена, однако их кислородный баланс (при сгорании до CO) несколько ниже нуля. В то же время, соединения **35a-c** 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. Для этого использовались уравнения, предложенные Пепекиным и Лебедевым [153]. Все исследованные соли обладают высокими значениями скорости детонации (*D*) и давления Чепмена-Жуге (*P*), достигая величин 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 7. Физико-химические и специальные характеристики солей **35a-c**.

Соль	T _{н.р.} , ^[a] °C	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 C-C-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, ¹³C, ¹⁴N и ¹⁵N, 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 диссертационной работы, значительно расширяют границы известной реакционной способности аминокетарен-*N*-оксидов.

4. Экспериментальная часть

Все реакции проводились с магнитным перемешиванием в тщательно вымытой стеклянной посуде, высушенной в сушильном шкафу. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры регистрировались на спектрометрах Bruker AM-300 (300.13 и 75.47 МГц, соответственно) и Bruker AC-200 (200.13 и 50.32 МГц, соответственно). Химические сдвиги приведены в единицах м.д. (δ), в качестве внутреннего стандарта использовались сигналы остаточных протонов дейтерированных растворителей (CDCl_3 : δ_{H} 7.27 м. д., δ_{C} 77.0 м. д.; $\text{DMSO}-d_6$: δ_{H} 2.50 м. д., δ_{C} 39.5 м. д.), для ЯМР ^{15}N в качестве внешнего стандарта использовался CH_3NO_2 (сигнал данного соединения принимался за 0 м. д.). Для описания мультиплетности пиков использованы следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), дд (дублет дублетов), м (мультиплет) и уш. (уширенный). Константы спин-спинового взаимодействия J приведены в Герцах. Инфракрасные спектры были зарегистрированы на спектрометре Bruker “Alpha” в диапазоне 400–4000 cm^{-1} (разрешение 2 cm^{-1}). Элементный анализ был выполнен на CHN анализаторе Perkin-Elmer 2400. Масс-спектры высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) или отрицательных (напряжение на капилляре – 3200 V) ионах. Диапазон сканирования масс – m/z 50 – 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180 °С. Температуры плавления определяли на приборе “Sanyo Gallenkamp”. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Merck 60 F₂₅₄ (визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм). Некоторые полученные соединения выделяли методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле 0.060–0.200 мм, 60 А (“Acros Organics”).

Все растворители перед использованием были очищены по стандартным методикам и перегнаны. Коммерчески доступные реагенты были получены из Aldrich или Acros Organics и использовались без дополнительной очистки.

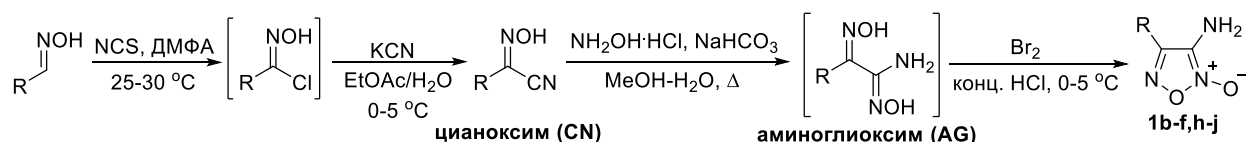
Рентгеноструктурные исследования были выполнены в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН к.х.н. И.В. Ананьевым и к.х.н. А.О. Дмитриенко на приборах Bruker APEX II CCD и Bruker D8 Advance Vario, а также в Отделе структурных исследований Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН на приборе Rigaku Synergy S с детектором HyPix600HE.

Определение термической стабильности производных 1,2,4,5-тетразин-ди-*N*-оксидов 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. Термический анализ проводился на приборе STA 449 F3 (Netzsch). Образцы массой 0.5-1 мг помещались в алюминиевые тигли с крышками и нагревались с постоянной скоростью 5 К/мин. Чувствительность к удару и трению определялась в соответствии со стандартами НАТО. Сообщаемые значения чувствительности соответствуют стимулу (энергия падающего груза либо сила трения), вызывающему взрыв с вероятностью 50%. Детали используемых методов можно найти в работе [154].

4.1 Перегруппировка аминогетарен-*N*-оксидов

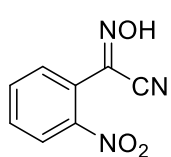
Синтез 3-аминофуроксанов.

3-Аминофуроксаны **1b-f,h-j** были синтезированы по схеме, приведенной ниже.



Синтез цианоксимов CN-1, CN-4, CN-7 (общая методика).

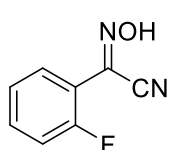
Соответствующий оксим (0.1 моль) растворяли в 70 мл сухого ДМФА при комнатной температуре. Затем при интенсивном перемешивании добавляли часть *N*-хлорсукцинимид (1.34 г, 0.01 моль). Реакционную массу подогревали до 40-45 °С для инициирования реакции, после чего порциями добавляли оставшуюся часть *N*-хлорсукцинимид (12.02 г, 0.09 моль), поддерживая температуру реакционной смеси ниже 30 °С. После добавления всего количества NCS реакционную массу перемешивали в течение 1 часа при 25-30 °С. Полученный раствор хлороксима в ДМФА прикапывали к двухфазной смеси раствора KCN (14.3 г, 0.22 моль) в 150 мл H₂O и 250 мл EtOAc при 0-5 °С. По завершении прикапывания реакционную массу перемешивали 30 мин при 5-10 °С, после чего органический слой отделили и отбросили. Водный слой подкислили 10% H₂SO₄ до pH 2 и экстрагировали EtOAc (3x70 мл). Объединенные органические слои промывали концентрированным водным раствором NaCl (2x100 мл) и сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе.



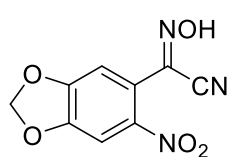
N-гидрокси-2-нитробензимидаоилцианид **CN-1**. Выход 12.8 г (67%). Желтые кристаллы. $T_{пл.}$ = 140-141 °С. R_f 0.47 (CHCl₃-EtOAc, 15:1). ИК (KBr), ν : 3264, 3146, 2977, 2827, 2247, 1586, 1525, 1439, 1346, 1309, 1251, 1070, 983, 855 см⁻¹.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H , м.д.: 14.20 (уш. с, 1H), 8.15 (д, 1H, ³*J* = 7.7 Гц), 7.90-7.79 (м, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (50.3 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C , м.д.: 147.4, 134.2, 132.2, 131.4,

127.9, 125.2, 123.6, 109.5. Вычислено для $C_8H_5N_3O_3$ (%): C, 50.27; H, 2.64; N, 21.98. Найдено (%): C, 50.44; H, 2.49; N, 22.09.



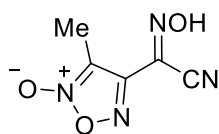
N-гидрокси-2-фторбензимидазолицианид **CN-4**. Выход 11.8 г (72%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 132-134\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.63$ ($CHCl_3$ -EtOAc, 15:1). ИК (KBr), ν : 3250, 2862, 2235, 1614, 1596, 1576, 1493, 1459, 1316, 1273, 1219, 1131, 1056, 970, 818, 768 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_H , м.д.: 14.08 (уш. с, 1H), 7.70 (т, 1H, $^3J = 7.7$ Гц), 7.62-7.55 (м, 1H), 7.40-7.31 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_C , м.д.: 159.1 (д, $J = 252.0$ Гц), 132.9 (д, $J = 9.1$ Гц), 129.1, 126.6 (д, $J = 2.1$ Гц), 125.2 (д, $J = 3.6$ Гц), 117.7 (д, $J = 10.6$ Гц), 116.7 (д, $J = 20.9$ Гц), 110.0. Вычислено для $C_8H_5FN_2O$ (%): C, 58.54; H, 3.07; N, 17.07. Найдено (%): C, 58.70; H, 2.94; N, 16.94.



N-гидрокси-6-нитробензо[d][1,3]диоксол-5-карбимидазолицианид **CN-7**. Выход 9.64 г (41%). Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 159-160\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.39$ ($CHCl_3$ -EtOAc, 15:1). ИК (KBr), ν : 3294, 2927, 1612, 1520, 1489, 1361, 1333, 1285, 1247, 1032, 942, 874 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_H , м.д.: 13.99 (уш. с, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.31 (с, 1H), 6.32 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_C , м.д.: 152.7, 150.2, 142.4, 128.8, 120.9, 110.6, 110.0, 106.1, 104.8. Вычислено для $C_9H_5N_3O_5$ (%): C, 45.97; H, 2.14; N, 17.87. Найдено (%): C, 46.09; H, 1.98; N, 18.02.

Синтез 3-фенил-4-(циан(гидроксимино)метил)фуроксана CN-8.

Данное соединение было синтезировано из соответствующего хлороксима [155]. Раствор хлороксима (5.33 г, 0.03 моль) в 40 мл EtOAc добавляли по каплям к раствору KCN (4.29 г, 0.066 моль) в 50 мл H_2O при 0-5 $^{\circ}\text{C}$. После завершения прикапывания реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при 5-10 $^{\circ}\text{C}$. После этого органический слой отделили и отбросили. Водный слой подкислили 10% H_2SO_4 до pH 2 и экстрагировали EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои промывали концентрированным водным раствором NaCl (2x50 мл) и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе.



Выход 3.73 г (74%). Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 103-105\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.23$ ($CHCl_3$ -EtOAc, 15:1). ИК (KBr), ν : 3376, 2963, 2840, 1613, 1522, 1468, 1384, 1315, 1075, 1038, 1001, 946, 857 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_H , м.д.: 15.40 (уш. с, 1H), 2.23 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_C , м.д.: 151.2, 123.0, 111.7, 107.7, 9.3. Вычислено для $C_5H_4N_4O_3$ (%): C, 35.72; H, 2.40; N, 33.33. Найдено (%): C, 35.86; H, 2.52; N, 33.19.

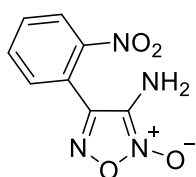
Синтез аминоклиоксимо AG (общая методика).

Соответствующий цианоксим (0.03 моль) растворяли в 90 мл MeOH, полученный раствор добавляли при перемешивании к раствору $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (3.13 г, 0.045 моль) и

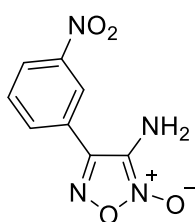
NaHCO₃ (3.78 г, 0.045 моль) в 40 мл H₂O. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем отгоняли MeOH и экстрагировали продукт EtOAc (3x40 мл). Объединенные органические слои промывали 60 мл воды и сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе. Полученные аминоглиоксими представляют собой смесь геометрических изомеров и нестабильны при хранении, поэтому они вводились в дальнейшие трансформации без предварительной очистки и характеристики.

Синтез 3-аминофуроксанов (общая методика).

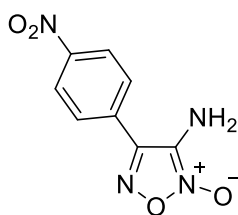
Суспензию брома (0.52 мл, 0.01 моль) в 6 мл конц. HCl добавляли при перемешивании к раствору соответствующего аминоглиоксима (0.01 моль) в 12 мл 1М HCl при 5-8 °С. Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин, затем довели температуру до комнатной и разбавляли раствор небольшим количеством H₂O (8 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, тщательно промывали водой и сушили на воздухе. Полученные технические продукты растворяли в минимально возможном количестве EtOAc (7-9 мл) при 40 °С, после чего к раствору добавляли петролейный эфир до выпадения осадка. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, охлаждали до 0 °С и отфильтровывали чистый 3-аминофуроксан.



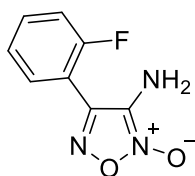
3-Амино-4-(2-нитрофенил)фуроксан 1b. Выход 1.0 г (45%). Ярко-желтые кристаллы. $T_{пл.} = 113-115\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.21$ (CHCl₃-EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3435, 3345, 3187, 2866, 1662, 1605, 1523, 1451, 1433, 1349, 1304, 1240, 1052, 966, 788, 753 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 8.39 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц), 8.02-7.91 (м, 2H), 7.82 (д, 1H, $J = 7.6$ Гц), 6.12 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 150.9, 147.9, 135.3, 133.3, 133.2, 125.9, 124.1, 120.9. Вычислено для C₈H₆N₄O₄ (%): C, 43.25; H, 2.72; N, 25.22. Найдено (%): C, 43.36; H, 2.65; N, 25.09.



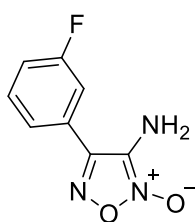
3-Амино-4-(3-нитрофенил)фуроксан 1c. Выход 1.13 г (51%). Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 120-122\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.17$ (CHCl₃-EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3385, 3305, 3185, 2852, 1650, 1606, 1508, 1454, 1423, 1347, 1262, 1058, 984, 868, 745 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 8.55 (с, 1H), 8.43 (д, 1H, $J = 6.6$ Гц), 8.22 (д, 1H, $J = 6.6$ Гц), 7.88 (т, 1H, $J = 8.0$ Гц), 6.20 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 149.8, 148.5, 134.0, 131.3, 128.0, 125.9, 123.3, 122.6. Вычислено для C₈H₆N₄O₄ (%): C, 43.25; H, 2.72; N, 25.22. Найдено (%): C, 43.40; H, 2.88; N, 25.11.



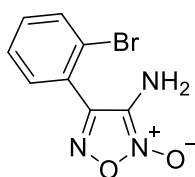
3-Амино-4-(4-нитрофенил)фуроксан 1d. Выход 0.73 г (33%). Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.} = 123-125\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.18$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3363, 3280, 3181, 2855, 1655, 1616, 1519, 1445, 1403, 1349, 1267, 1058, 1037, 974, 856 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 8.37 (уш. с, 2H), 8.08 (уш. с, 2H), 6.19 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 149.9, 149.2, 132.5, 129.1, 127.3, 123.3. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$ (%): С, 43.25; Н, 2.72; N, 25.22. Найдено (%): С, 43.11; Н, 2.54; N, 25.46.



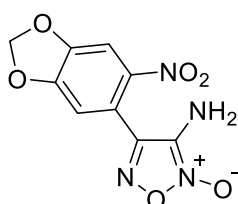
3-Амино-4-(2-фторфенил)фуроксан 1e. Выход 1.13 г (58%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 93-95\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.37$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3310, 3250, 2924, 1640, 1608, 1525, 1450, 1322, 1244, 1070, 1012, 980, 859 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 7.72 (уш. с, 2H), 7.47 (уш. с, 2H), 6.13 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 159.7 (д, $J = 250.6$ Гц), 147.4, 133.4 (д, $J = 8.5$ Гц), 130.8 (д, $J = 2.7$ Гц), 125.1 (д, $J = 3.5$ Гц), 123.4, 116.5 (д, $J = 20.2$ Гц), 113.9 (д, $J = 14.2$ Гц). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_3\text{O}_2$ (%): С, 49.24; Н, 3.10; N, 21.53. Найдено (%): С, 49.33; Н, 2.97; N, 21.39.



3-Амино-4-(3-фторфенил)фуроксан 1f. Выход 1.25 г (64%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 73-75\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.22$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3317, 3172, 2921, 1661, 1618, 1480, 1455, 1425, 1284, 1208, 1061, 993, 870 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 7.67-7.59 (м, 3H), 7.48-7.41 (м, 1H), 6.11 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 162.1 (д, $J = 244.9$ Гц), 149.7, 131.3 (д, $J = 9.4$ Гц), 128.0 (д, $J = 8.3$ Гц), 123.3 (д, $J = 3.2$ Гц), 122.6, 117.8 (д, $J = 21.0$ Гц), 114.1 (д, $J = 23.6$ Гц). Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_3\text{O}_2$ (%): С, 49.24; Н, 3.10; N, 21.53. Найдено (%): С, 49.42; Н, 3.33; N, 21.27.

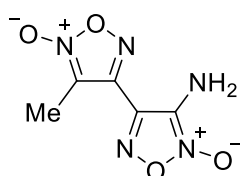


3-Амино-4-(2-бромфенил)фуроксан 1h. Выход 0.82 г (32%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 131-133\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.39$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3379, 3307, 3197, 1667, 1614, 1440, 1283, 1056, 1029, 969, 881, 763 cm^{-1} . ^1H ЯМР (200 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 7.87-7.83 (м, 1H), 7.62-7.54 (м, 3H), 6.08 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 151.4, 133.1, 132.8, 132.1, 128.1, 126.9, 123.3, 122.8. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}_2$ (%): С, 37.53; Н, 2.36; N, 16.41. Найдено (%): С, 37.71; Н, 2.52; N, 16.19.



3-Амино-4-(6-нитробензо[d][1,3]диоксол-5-ил)фуроксан 1i. Выход 1.70 г (64%). Ярко-желтые кристаллы. $T_{пл.} = 126-128\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.12$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3411, 3314, 3196, 3051, 2919, 1670, 1610, 1523, 1505, 1483, 1445, 1360, 1337, 1278, 1036, 928, 882 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 7.96 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 6.36 (с, 2H),

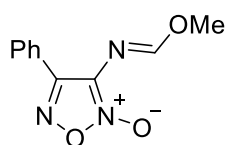
6.06 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 152.7, 150.9, 150.5, 142.9, 124.1, 117.0, 111.6, 106.4, 104.9. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_6$ (%): С, 40.61; Н, 2.27; N, 21.05. Найдено (%): С, 40.49; Н, 2.39; N, 20.94.



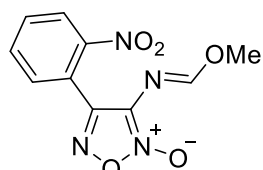
3-Амино-3'-метил-4,4'-бифурооксан 1j. Выход 1.41 г (71%). Светло-желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 139\text{--}140\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.41$ ($\text{CHCl}_3\text{--EtOAc}$, 10:1). ИК (KBr), ν : 3396, 3295, 3176, 1667, 1614, 1461, 1422, 1304, 1029, 996, 949, 849 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 6.31 (уш. с, 2H, NH_2), 2.34 (с, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 147.9, 141.5, 122.0, 111.7, 8.7. Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_4$ (%): С, 30.16; Н, 2.53; N, 35.17. Найдено (%): С, 30.27; Н, 2.62; N, 35.04.

Синтез иминоэфиров 2a-j (общая методика).

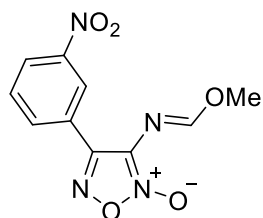
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (49 мг, 0.1 ммоль) добавляли к раствору соответствующего 3-аминофурооксана **1** (2.0 ммоль) в 5 мл $\text{HC}(\text{OMe})_3$. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов и разбавляли 15 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Технические продукты очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент - CHCl_3) с получением чистых иминоэфиров.



3-((Метоксиметил)амино)-4-фенилфурооксан 2a. Выход 394 мг (90%). Светло-желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 71\text{--}73\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.55$ ($\text{CHCl}_3\text{--PE}$, 1:1). ИК (KBr), ν : 2941, 2873, 2831, 1631, 1557, 1482, 1422, 1361, 1250, 1162, 1046, 977, 918, 903, 799, 773 cm^{-1} . ^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 9.05 (с, 1H), 8.00 (с, 2H), 7.57 (с, 3H), 3.94 (с, 3H, CH_3). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 164.1, 153.6, 131.7, 129.5, 127.5, 126.5, 120.4, 55.2. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ (%): С, 54.79; Н, 4.14; N, 19.17. Найдено (%): С, 54.91; Н, 4.29; N, 19.03.

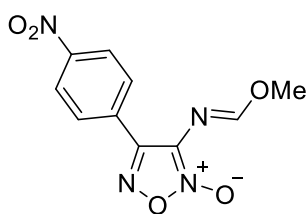


3-((Метоксиметил)амино)-4-(2-нитрофенил)фурооксан 2b. Выход 391 мг (74%). Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 119\text{--}121\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.48$ ($\text{CHCl}_3\text{--PE}$, 1:1). ИК (KBr), ν : 2947, 2875, 1634, 1561, 1523, 1479, 1355, 1310, 1257, 917, 796, 760 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} , м.д.: 9.15 (с, 1H), 8.15 (д, 1H, $J = 7.7$ Гц), 7.83-7.76 (м, 3H), 3.74 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 161.9, 153.8, 148.6, 133.9, 132.0, 131.9, 125.0, 121.0, 119.7, 54.4. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$ (%): С, 45.46; Н, 3.05; N, 21.21. Найдено (%): С, 45.32; Н, 2.96; N, 21.37.

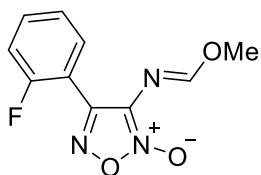


3-((Метоксиметил)амино)-4-(3-нитрофенил)фурооксан 2c. Выход 396 мг (75%). Светло-желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 123\text{--}125\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.44$ ($\text{CHCl}_3\text{--PE}$, 1:1). ИК (KBr), ν : 2952, 2875, 1631, 1556, 1508, 1483, 1351, 1256, 1096, 1043, 1002, 903, 805, 724 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} ,

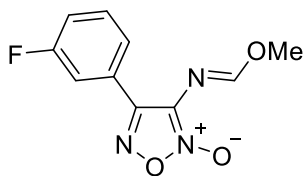
м.д.: 9.37 (с, 1H), 9.27 (с, 1H), 8.50 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц), 8.40 (д, 1H, $J = 8.2$ Гц), 7.75 (т, 1H, $J = 8.1$ Гц), 4.11 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 162.1, 150.8, 148.4, 132.2, 130.0, 128.3, 125.6, 122.5, 119.3, 54.9. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$ (%): C, 45.46; H, 3.05; N, 21.21. Найдено (%): C, 45.66; H, 2.96; N, 21.37.



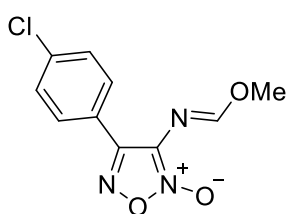
3-((Метоксиметилен)амино)-4-(4-нитрофенил)фуроксан **2d**. Выход 375 мг (71%). Желтые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 135\text{--}137$ °C. $R_f = 0.44$ ($\text{CHCl}_3\text{--PE}$, 1:1). ИК (KBr), ν : 2953, 2843, 1630, 1553, 1529, 1480, 1348, 1314, 1257, 1160, 1106, 1048, 981, 904, 866, 801, 707 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 9.08 (с, 1H), 8.43 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 8.31 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 4.00 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 164.0, 151.8, 148.8, 131.9, 128.5, 124.2 (2 C), 55.0. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$ (%): C, 45.46; H, 3.05; N, 21.21. Найдено (%): C, 45.28; H, 2.88; N, 21.43.



3-((Метоксиметилен)амино)-4-(2-фторфенил)фуроксан **2e**. Выход 332 мг (70%). Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 59\text{--}61$ °C. $R_f = 0.55$ ($\text{CHCl}_3\text{--PE}$, 1:1). ИК (KBr), ν : 2956, 2887, 1638, 1556, 1483, 1423, 1355, 1248, 1161, 1044, 985, 895, 766 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} , м.д.: 9.20 (с, 1H), 7.80 (т, 1H, $J = 7.3$ Гц), 7.60–7.53 (м, 1H), 7.34–7.23 (м, 2H), 3.91 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 161.8, 160.3 (д, $J = 255.5$ Гц), 151.4, 133.0 (д, $J = 8.4$ Гц), 130.7 (д, $J = 2.2$ Гц), 124.4 (д, $J = 3.8$ Гц), 120.1, 116.5 (д, $J = 21.0$ Гц), 114.4 (д, $J = 3.4$ Гц), 54.3. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_3$ (%): C, 50.64; H, 3.40; N, 17.72. Найдено (%): C, 50.40; H, 3.66; N, 17.91.

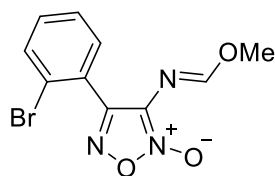


3-((Метоксиметилен)амино)-4-(3-фторфенил)фуроксан **2f**. Выход 360 мг (76%). Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 74\text{--}76$ °C. $R_f = 0.50$ (CHCl_3). ИК (KBr), ν : 2946, 2875, 1629, 1557, 1484, 1435, 1417, 1353, 1255, 1227, 1136, 1054, 918, 871, 780 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} , м.д.: 9.32 (с, 1H), 7.94–7.86 (м, 2H), 7.52–7.45 (м, 1H), 7.26–7.20 (м, 1H), 4.02 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 162.7 (д, $J = 246.6$ Гц), 162.1, 151.9, 130.5 (д, $J = 8.2$ Гц), 128.5 (д, $J = 8.8$ Гц), 122.8 (д, $J = 3.2$ Гц), 119.5, 118.1 (д, $J = 22.2$ Гц), 114.3 (д, $J = 24.5$ Гц), 54.5. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{FN}_3\text{O}_3$ (%): C, 50.64; H, 3.40; N, 17.72. Найдено (%): C, 50.82; H, 3.62; N, 17.54.

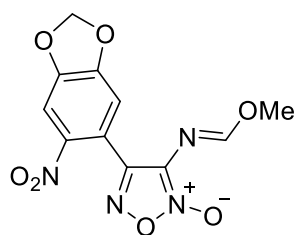


3-((Метоксиметилен)амино)-4-(4-хлорфенил)фуроксан **2g**. Выход 350 мг (69%). Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 108\text{--}110$ °C. $R_f = 0.50$ (CHCl_3). ИК (KBr), ν : 2962, 2890, 1632, 1560, 1482, 1410, 1347, 1268, 990, 924, 878, 760 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} , м.д.: 9.34 (с, 1H), 8.08 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 7.50 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 4.02 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5

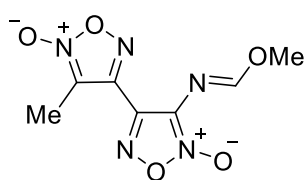
МГц, CDCl₃) δ_C , м.д.: 162.0, 152.2, 137.3, 129.2, 128.5, 125.0, 119.5, 54.5. Вычислено для C₁₀H₈ClN₃O₃ (%): C, 47.35; H, 3.18; N, 16.57. Найдено (%): C, 47.12; H, 3.02; N, 16.79.



4-(2-Бромфенил)-3-((Метоксиметилен)амино)фуроксан 2h. Выход 459 мг (77%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 66-68\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.63$ (CHCl₃-PE, 1:1). ИК (KBr), ν : 2957, 2884, 1636, 1553, 1475, 1422, 1353, 1250, 1029, 910, 895, 766 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H , м.д.: 8.87 (с, 1H), 7.85 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.68 (д, 1H, $J = 7.2$ Гц), 7.62-7.52 (м, 2H), 3.77 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C , м.д.: 163.4, 154.8, 133.2, 132.9, 132.2, 128.1, 126.5, 122.0, 120.4, 54.5. Вычислено для C₁₀H₈BrN₃O₃ (%): C, 40.29; H, 2.71; N, 14.10. Найдено (%): C, 40.52; H, 2.90; N, 13.92.



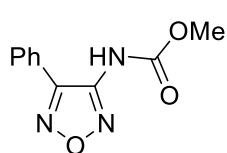
3-((Метоксиметилен)амино)-4-(6-нитробензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)фуроксан 2i. Выход 561 мг (91%). Оранжевые кристаллы. $T_{пл.} = 86-88\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.10$ (CHCl₃-PE, 1:2). ИК (KBr), ν : 2926, 1666, 1604, 1525, 1477, 1420, 1344, 1252, 1045, 936, 868 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H , м.д.: 8.97 (с, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.35 (с, 1H), 6.36 (с, 2H), 3.70 (с, 3H, CH₃). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C , м.д.: 163.3, 153.9, 152.2, 150.2, 143.0, 119.7, 115.5, 110.3, 105.9, 104.5, 54.3. Вычислено для C₁₁H₈N₄O₇ (%): C, 42.87; H, 2.62; N, 18.18. Найдено (%): C, 43.08; H, 2.44; N, 17.97.



3-Метил-3'-((Метоксиметилен)амино)-4,4'-бифутоксан 2j. Выход 308 мг (64%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 104-106\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.14$ (CHCl₃-PE, 1:2). ИК (KBr), ν : 1611, 1459, 1423, 1358, 1252, 1031, 949, 847 cm^{-1} . ^1H ЯМР (200 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H , м.д.: 8.88 (с, 1H), 3.93 (с, 3H), 2.34 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C , м.д.: 164.9, 147.2, 145.0, 119.9, 112.1, 54.9, 8.7. Вычислено для C₇H₇N₅O₅ (%): C, 34.86; H, 2.93; N, 29.04. Найдено (%): C, 34.64; H, 3.11; N, 28.87.

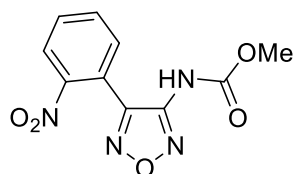
Синтез фуразанилкарбаматов 3a-j (общая методика).

KCN (33 мг, 0.5 ммоль) добавляли к раствору соответствующего фуроксанилиминоэфира **2** (1.0 ммоль) в 3 мл MeCN. Реакционную массу перемешивали в течение 10-14 часов при комнатной температуре (ТСХ-контроль, элюент - CHCl₃), затем разбавляли 15 мл воды. Карбаматы **3a-d** отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Карбаматы **3e-j** экстрагировали EtOAc (3x20 мл), объединенные органические экстракты промывали водой и сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе. Полученные технические продукты очищали методами флеш- или колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент - CHCl₃-EtOAc, 15:1) с получением чистых карбаматов.



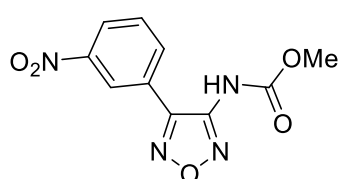
Метилловый эфир (4-фенилфуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3a**.

Выход 153 мг (70%). Бежевые кристаллы. $T_{пл.} = 84-86\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.50$ (CHCl_3). ИК (KBr), ν : 3262, 2960, 1724, 1592, 1572, 1524, 1497, 1450, 1382, 1275, 997, 891, 773 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$) δ_H , м.д.: 9.19 (уш. с, 1H), 7.82-7.79 (м, 2H), 7.58-7.55 (м, 3H), 3.66 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{Me}_2\text{CO}-d_6$) δ_C , м.д.: 154.2, 151.2, 150.1, 131.2, 129.6, 128.3, 126.0, 53.1. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_3^+$: 242.0537; Найдено: 242.0533 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Структура данного соединения подтверждена методом РСА.



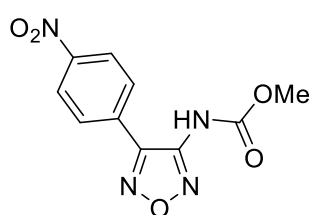
Метилловый эфир (4-(2-нитрофенил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3b**.

Выход 182 мг (69%). Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.} = 146-148\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.35$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3247, 3076, 2950, 1725, 1569, 1530, 1350, 1242, 998, 793 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.74 (уш. с, 1H), 8.35 (д, 1H, $J = 9.2$ Гц), 7.97-7.85 (м, 2H), 7.73 (д, 1H, $J = 9.2$ Гц), 3.56 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_C , м.д.: 152.9, 150.3, 147.5, 134.5, 132.7, 132.2, 125.2, 122.6, 120.4, 52.7. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{NaO}_5^+$: 287.0387; Найдено: 287.0381 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



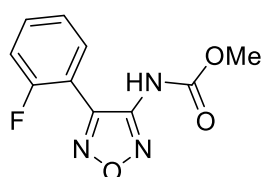
Метилловый эфир (4-(3-нитрофенил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3c**.

Выход 201 мг (76%). Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.} = 149-151\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.54$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3239, 3086, 2967, 1708, 1540, 1497, 1346, 1245, 1052, 905, 814, 738 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.69 (уш. с, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.44 (д, 1H, $J = 7.7$ Гц), 8.15 (д, 1H, $J = 7.7$ Гц), 7.86 (т, 1H, $J = 8.0$ Гц), 3.61 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_C , м.д.: 153.6, 149.8, 149.0, 148.0, 134.3 (2 C), 130.8, 125.4, 122.6, 52.9. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{NaO}_5^+$: 287.0387; Найдено: 287.0383 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Метил (4-(4-нитрофенил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3d**.

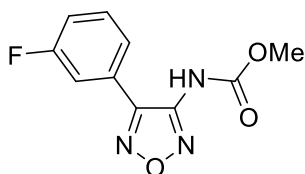
Выход 198 мг (75%). Светло-желтые кристаллы. $T_{пл.} = 156-158\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.48$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3253, 2964, 1717, 1609, 1582, 1525, 1496, 1347, 1271, 1095, 1045, 998, 868, 855 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.70 (уш. с, 1H), 8.39 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 7.98 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 3.59 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_C , м.д.: 153.6, 149.9, 149.3, 148.7, 131.4, 129.2, 124.1, 52.9. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{NaO}_5^+$: 287.0387; Найдено: 287.0391 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



Метилловый эфир (4-(2-фторфенил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3e**.

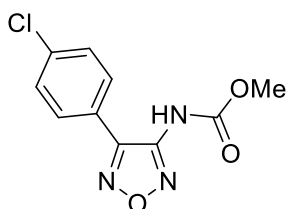
Выход 175 мг (74%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 95-97\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.61$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3340, 3073, 2968, 1731, 1626, 1556, 1456, 1373, 1257, 1229, 1086, 1048, 998, 825, 771 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300

МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 10.67 (уш. с, 1H), 7.68-7.61 (м, 2H), 7.45-7.36 (м, 2H), 3.55 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 159.6 (д, $J = 249.8$ Гц), 153.2, 150.4, 146.4, 133.0 (д, $J = 8.4$ Гц), 130.6 (д, $J = 2.5$ Гц), 124.8 (д, $J = 3.3$ Гц), 116.0 (д, $J = 20.6$ Гц), 113.3 (д, $J = 14.4$ Гц), 52.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{10}H_9FN_3O_3^+$: 238.0622; Найдено: 238.0625 $[M+H]^+$.



Метилловый эфир (4-(3-фторфенил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3f**. Выход 197 мг (83%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 79-81$ °C. $R_f = 0.49$ ($CHCl_3$ -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3265, 2960, 1732, 1597, 1557, 1464, 1377, 1297, 1236, 1080, 1050, 864, 793 cm^{-1} . 1H ЯМР (300

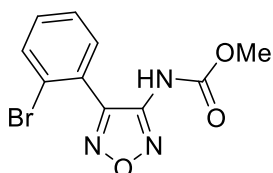
МГц, $CDCl_3$) δ_H , м.д.: 7.58 (уш. с, 1H), 7.51-7.38 (м, 3H), 7.26-7.19 (м, 1H), 3.72 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ_C , м.д.: 164.5, 161.2, 153.2, 148.5, 131.1 (д, $J = 8.5$ Гц), 126.8 (д, $J = 8.4$ Гц), 123.5 (д, $J = 3.3$ Гц), 117.9 (д, $J = 21.1$ Гц), 115.0 (д, $J = 23.5$ Гц), 53.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{10}H_9FN_3O_3^+$: 238.0622; Найдено: 238.0620 $[M+H]^+$.



Метилловый эфир (4-(4-хлорфенил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3g**. Выход 134 мг (53%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 124-126$ °C.

$R_f = 0.54$ ($CHCl_3$ -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3251, 2959, 1712, 1589, 1567, 1499, 1468, 1276, 1231, 1095, 1046, 996, 830 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ_H , м.д.: 7.63 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц), 7.51 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц),

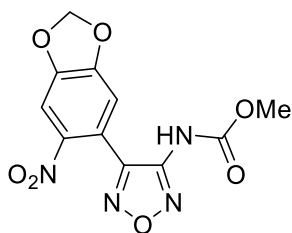
7.00 (уш. с, 1H), 3.77 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ_C , м.д.: 152.8, 148.5, 148.4, 137.3, 129.7, 129.0, 123.5, 53.7. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{10}H_8^{35}ClN_3NaO_3^+$: 276.0146; Найдено: 276.0137 $[M+Na]^+$.



Метилловый эфир (4-(2-бромфенил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3h**. Выход 232 мг (78%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 122-124$ °C.

$R_f = 0.28$ ($CHCl_3$). ИК (KBr), ν : 3267, 2954, 1735, 1566, 1370, 1233, 1061, 997, 763 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 10.67 (с, 1H), 7.81

(д, 1H, $J = 6.8$ Гц), 7.54-7.50 (м, 3H), 3.54 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 153.4, 150.8, 150.3, 133.3, 132.7, 132.3, 128.4, 127.0, 122.9, 53.1. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{10}H_8^{79}BrN_3NaO_3^+$: 319.9641; Найдено: 319.9637 $[M+Na]^+$; Вычислено для: $C_{10}H_8^{81}BrN_3NaO_3^+$: 321.9621; Найдено: 321.9616 $[M+Na]^+$.

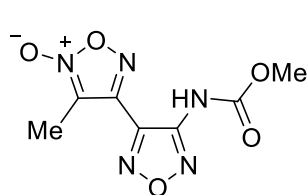


Метилловый эфир (4-(6-нитробензо[d][1,3]диоксол-5-ил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3i**. Выход 237 мг (77%). Желтые

кристаллы. $T_{пл.} = 195-197$ °C. $R_f = 0.29$ ($CHCl_3$ -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3276, 2923, 1736, 1570, 1504, 1481, 1338, 1248, 1232, 1032, 880 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 10.62 (с, 1H), 7.93 (с,

1H), 7.29 (с, 1H), 6.37 (с, 2H), 3.61 (с, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (50.3 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 152.8,

152.2, 150.3, 149.7, 148.2, 142.5, 116.4, 111.2, 105.7, 104.3, 52.7. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{11}H_8N_4NaO_7^+$: 331.0285; Найдено: 331.0289 $[M+Na]^+$.

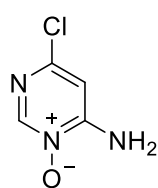


Метилловый эфир (4-(3-метилфуроксан-4-ил)фуразан-3-ил)карбаминовой кислоты **3j**. Выход 174 мг (72%). Бежевые кристаллы. $T_{пл.} = 141-143\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.43$ ($CHCl_3$). ИК (KBr), ν : 3366, 1769, 1627, 1576, 1527, 1460, 1360, 1240, 1208, 1081, 1005, 956, 899

cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.82 (с, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.27 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (50.3 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_C , м.д.: 153.2, 150.1, 146.8, 140.4, 112.5, 53.2, 8.3. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_7H_7N_5NaO_5^+$: 264.0339; Найдено: 264.0331 $[M+Na]^+$.

Синтез 6-амино-4-хлорпиримидин-1-оксида **4j**.

Раствор 70% *m*CPBA (3.14 г, содерж. 2.20 г, 12.76 ммоль чистой *m*CPBA) в 30 мл ацетона добавляли при перемешивании к раствору 4-амино-6-хлорпиримидина (1.50 г, 11.6 ммоль) в 30 мл ацетона при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 24 часов, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали 30 мл холодного Et_2O и сушили на воздухе.

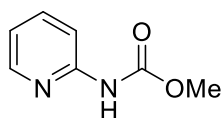


Выход: 0.93 г (55%). Желтые кристаллы. $T_{пл.} = 154-155\text{ }^{\circ}\text{C}$ (разл.). $R_f = 0.41$ ($\text{EtOAc}-\text{MeOH}$, 3:1). ИК (KBr), ν : 3264, 3021, 1655, 1553, 1399, 1342, 1191, 1095, 938, 859, 707 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 8.64 (с, 1H), 8.02 (уш. с, 2H), 6.83 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_C , м.д.: 155.4, 147.0,

145.8, 102.7. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_4H_5^{35}\text{ClN}_3\text{O}^+$: 146.0116; Найдено: 146.0112 $[M+H]^+$; Вычислено для: $C_4H_5^{37}\text{ClN}_3\text{O}^+$: 148.0086; Найдено: 148.0082 $[M+H]^+$.

Синтез пиридилкарбаматов **6a-i** и пиримидилкарбамата **6j** (общая методика).

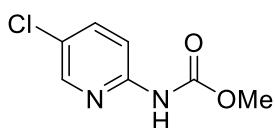
Смесь соответствующего 2-аминоазин-*N*-оксида **4a-j** (1.0 ммоль), 5 мл триметилортоформиата и каталитического количества $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.2 ммоль, 25 мкл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. После этого реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 40 мл воды. Образовавшийся осадок продукта отфильтровывали, промывали водой и 10 мл холодного Et_2O и сушили на воздухе.



Метилловый эфир пиридин-2-илкарбаминовой кислоты **6a**. Выход: 93 мг (61%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 132-133\text{ }^{\circ}\text{C}$ (лит. 129-130 $^{\circ}\text{C}$). $R_f = 0.36$ ($CHCl_3-\text{EtOAc}$, 10:1). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.15 (уш. с, 1H), 8.25 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц), 7.72-7.84 (м, 2H), 7.03 (т, 1H, $J = 4.8$ Гц), 3.67 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

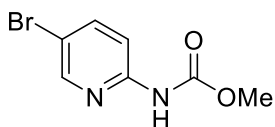
ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_C , м.д.: 154.0, 152.1, 147.8, 138.0, 118.5, 112.1, 51.7.

Спектральные характеристики совпадают с литературными [156].



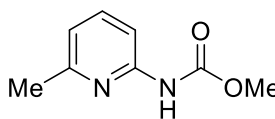
Метилловый эфир (5-хлорпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты 6b.

Выход: 157 мг (84%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 186-187\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.67$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3169, 2997, 2961, 1737, 1588, 1536, 1431, 1383, 1288, 1251, 1221, 1116, 1068, 834, 755 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.36 (уш. с, 1H), 8.29 (с, 1H), 7.86 (д, 2H, $J = 1.5$ Гц), 3.69 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_C , м.д.: 154.5, 151.4, 146.6, 138.3, 124.9, 113.8, 52.5. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_8^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$: 187.0269; Найдено: 187.0271 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_8^{37}\text{ClN}_2\text{O}_2^+$: 189.0240; Найдено: 189.0247 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



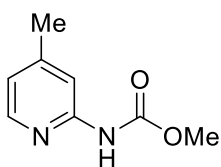
Метилловый эфир (5-бромпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты 6c.

Выход: 173 мг (75%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 194-195\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.68$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3165, 2994, 2947, 1732, 1592, 1544, 1428, 1380, 1289, 1257, 1225, 1098, 1073, 1009, 763 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.37 (уш. с, 1H), 8.37 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц), 7.98 (дд, 1H, $J = 6.4$ Гц, 2.6 Гц), 7.82 (д, 1H, $J = 8.9$ Гц), 3.69 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_C , м.д.: 154.4, 151.7, 148.8, 141.0, 114.3, 113.1, 52.5. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_8^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 230.9764; Найдено: 230.9766 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_8^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 232.9743; Найдено: 232.9749 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



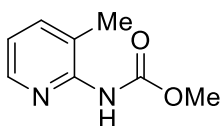
Метилловый эфир (6-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты 6d.

Выход: 141 мг (85%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 50-52\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.41$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3193, 2994, 2954, 1737, 1604, 1582, 1460, 1267, 1223, 1087, 994, 791 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.02 (уш. с, 1H), 7.66-7.58 (м, 2H), 6.87 (дд, 1H, $J = 4.6$ Гц, 1.8 Гц), 3.65 (с, 3H), 2.36 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_C , м.д.: 156.3, 154.0, 151.5, 138.3, 117.6, 109.0, 51.6, 23.5. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 167.0815; Найдено: 167.0817 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Метилловый эфир (4-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты 6e.

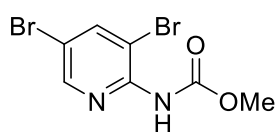
Выход: 116 мг (70%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 147-148\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.25$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3215, 2985, 1735, 1587, 1542, 1421, 1273, 1258, 1225, 1075, 811, 769 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 10.12 (уш. с, 1H), 8.11 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц), 7.69 (с, 1H), 6.88 (д, 1H, $J = 5.1$ Гц), 3.68 (с, 3H), 2.30 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_C , м.д.: 154.4, 152.7, 149.3, 147.9, 120.1, 112.9, 52.2, 21.4. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 167.0815; Найдено: 167.0814 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Структура данного соединения подтверждена методом РСА.



Метилловый эфир (3-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты 6f.

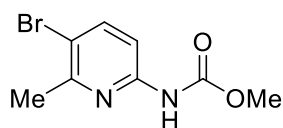
Выход: 120 мг (72%). Белые кристаллы. $T_{пл.} = 127-128\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.51$ (EtOAc). ИК (KBr), ν : 3175, 3000, 2958, 1733, 1530, 1454, 1275, 1236, 1083, 1056, 783, 753 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_H , м.д.: 9.43 (уш. с, 1H), 8.23 (д, 1H, $J = 5.0$

Гц), 7.65 (д, 1H, $J = 5.0$ Гц), 7.16 (дд, 1H, $J = 4.8$ Гц, 2.7 Гц), 3.64 (с, 3H), 2.20 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 154.9, 150.3, 146.2, 139.8, 128.6, 121.9, 52.2, 17.8. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2^+$: 167.0815; Найдено: 167.0809 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



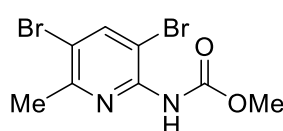
Метилловый эфир (3,5-дибромпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты 6g.

Выход: 229 мг (74%). Бежевые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 108-109$ °C. $R_f = 0.46$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3245, 1708, 1563, 1506, 1448, 1256, 1209, 1030, 883 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 9.79 (уш. с, 1H), 8.55 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц), 8.48 (д, 1H, $J = 2.2$ Гц), 3.66 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 154.3, 148.7, 148.5, 144.1, 117.6, 117.2, 52.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_7^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$: 308.8869; Найдено: 308.8875 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_7^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 310.8849; Найдено: 310.8855 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_7^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$: 312.8828; Найдено: 312.8833 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



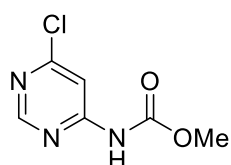
Метилловый эфир (5-бром-6-метилпиридин-2-ил)карбаминовой

кислоты 6h. Выход: 189 мг (77%). Бежевые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 117-118$ °C. $R_f = 0.57$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3208, 3015, 2951, 1740, 1590, 1427, 1262, 1237, 1096, 1034, 1000, 760 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 10.27 (уш. с, 1H), 7.91 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц), 7.63 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц), 3.67 (с, 3H), 2.47 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 155.1, 154.5, 151.2, 142.1, 113.4, 111.8, 52.4, 24.5. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 244.9920; Найдено: 244.9929 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 246.9900; Найдено: 246.9910 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Метилловый эфир (3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)карбаминовой

кислоты 6i. Выход: 207 мг (64%). Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 109-110$ °C. $R_f = 0.53$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3242, 2999, 2955, 1713, 1570, 1510, 1417, 1259, 1216, 1048, 953, 890 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 9.73 (уш. с, 1H), 8.38 (с, 1H), 3.65 (с, 3H), 2.50 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 155.2, 154.4, 147.9, 144.7, 117.9, 114.6, 52.5, 24.3. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_9^{79}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$: 322.9025; Найдено: 322.9019 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_9^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_2^+$: 324.9005; Найдено: 324.9002 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_8\text{H}_9^{81}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2^+$: 326.8985; Найдено: 326.8980 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Метилловый эфир (6-хлорпиримидин-4-ил)карбаминовой кислоты 6j.

Выход: 30 мг (16%). Белые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 186-187$ °C (разл.). $R_f = 0.28$ (CHCl_3 -EtOAc, 10:1). ИК (KBr), ν : 3220, 2999, 1752, 1578, 1515, 1374, 1249, 1104, 1073, 992, 929, 767, 735 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 11.10 (уш. с, 1H), 8.68 (с, 1H), 7.87 (с, 1H), 3.73 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} , м.д.: 160.9, 160.2, 158.9, 154.2, 108.0, 53.1. HRMS (ESI) Вычислено для:

$C_6H_7^{35}ClN_3O_2^+$: 188.0221; Найдено: 188.0212 $[M+H]^+$; Вычислено для:
 $C_6H_7^{37}ClN_3O_2^+$: 190.0192; Найдено: 190.0185 $[M+H]^+$.

Синтез метилового эфира (4-фенилфуразан-3-ил)карбаминовой кислоты 2a (масштабированный вариант).

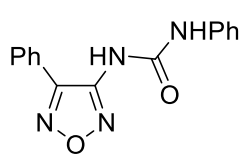
KCN (0.28 г, 4.25 ммоль) добавляли к раствору фуроксанилиминоэфира **2a** (2.12 г, 8.5 ммоль) в 20 мл MeCN. Реакционную массу перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре (ТСХ-контроль, элюент - $CHCl_3$), затем разбавляли 70 мл воды. Карбамат **3a** отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 1.60 г (75%).

Синтез метилового эфира (3,5-дибром-6-метилпиридин-2-ил)карбаминовой кислоты 6i (масштабированный вариант).

Смесь 2-амино-3,5-дибром-6-метилпиридин-*N*-оксида **4i** (0.95 г, 3.4 ммоль), 15 мл триметилортоформиата и каталитического количества $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.68 ммоль, 84 мкл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. После этого реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 130 мл воды. Образовавшийся осадок продукта **6i** отфильтровывали, промывали водой и 30 мл холодного Et_2O и сушили на воздухе. Выход 0.65 г (59%).

Синтез STAT3-ингибитора 7.

Анилин (90 мкл, 1.0 ммоль) добавляли к раствору фуразанилкарбамата **3a** (219 мг, 1.0 ммоль) в 4 мл сухого ДМФА. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 15 мл воды и экстрагировали $EtOAc$ (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2x20 мл) и сушили над $MgSO_4$. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе. Полученный технический продукт растирали, промывали холодным CCl_4 и перекристаллизовывали из $EtOH$.



1-фенил-3-(4-фенилфуразан-3-ил)мочевина 7. Выход 224 мг (80%).

Бежевые кристаллы. $T_{пл.} = 151-152\text{ }^{\circ}C$ (лит. $151\text{ }^{\circ}C$). $R_f = 0.45$ ($CHCl_3$ - $EtOAc$, 10:1). ИК (KBr), ν : 3274, 3124, 2984, 2958, 1726, 1652, 1543, 1430,

1248, 1098, 1042, 799, 755 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H , м.д.: 8.66 (уш. с, 1H), 7.61-7.41 (м, 6H), 7.29 (т, 2H, $J = 7.9$ Гц), 6.98 (т, 2H, $J = 7.4$ Гц), 6.22 (уш. с, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $DMCO-d_6$) δ_C , м.д.: 162.6, 155.7, 135.6, 130.6, 130.2, 129.5, 129.1, 129.0, 128.1, 123.7, 118.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{15}H_{13}N_4O_2^+$: 281.1033; Найдено: 281.1030 $[M+H]^+$. Все спектральные характеристики совпадают с литературными [106].

Эксперимент с ^{18}O -меткой.

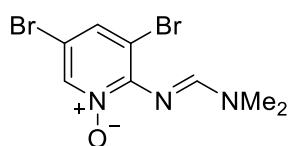
KCN (33 мг, 0.5 ммоль) добавляли к раствору фуроксанилиминоэфира **2b** (264 мг, 1.0 ммоль) в 3 мл MeCN с добавкой $H_2^{18}O$ (80 атомн. %, 20 мг, 1.0 ммоль). Реакционную массу

перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре (ТСХ-контроль, элюент - CHCl_3), затем разбавляли 15 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход 108 мг (41%). Полученный продукт **3b** не содержит ^{18}O -метки согласно данным масс-спектрологии (см. приложение).

4.2 Конденсация аминогетарен-*N*-оксидов с DMF DMA

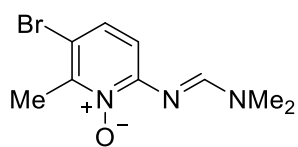
Синтез *N,N*-диметилформамидинов **13a-l** (общая методика).

К перемешиваемому раствору соответствующего гетарен-*N*-оксида **4h-j** или **14a-h** (0.5 ммоль) в диоксане (1.5 мл) последовательно добавляли диметилацеталь диметилформамида (DMF DMA, 212 мкл, 1.5 ммоль; для субстратов **13k,l** использовалось 414 мкл, 3.0 ммоль) и $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (9.5 мкл, 0.075 ммоль). Реакционную массу кипятили в течение 3-5 ч до полного исчезновения исходного субстрата (ТСХ мониторинг, элюент EtOAc-MeOH , 2:1). Затем растворитель отгоняли в вакууме, остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент EtOAc-MeOH).



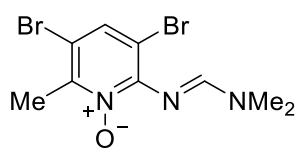
3,5-Дибром-2-(((диметиламино)метилден)амино)пиридин 1-оксид **13a**.

Выход 77 мг (95%). Бежевый порошок. $T_{\text{пл.}} = 127-128\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.59$ (EtOAc-MeOH , 2:1). ИК (KBr), ν : 2907, 2857, 1606, 1565, 1500, 1401, 1161, 1108, 938, 830 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 9.17 (с, 1H), 8.36 (с, 1H), 7.82 (с, 1H), 3.07 (с, 3H), 3.01 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 157.4, 150.0, 139.7, 132.3, 116.4, 107.4, 40.6, 33.8. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_9\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}$ (%): C, 29.75; H, 2.81; N, 13.01. Найдено (%): C, 29.42; H, 2.98; N, 12.78.



3-Бром-6-(((диметиламино)метилден)амино)-2-метилпиридин 1-оксид **13b**.

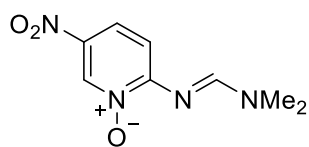
Выход 128 мг (99%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 67-69\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.23$ (EtOAc-MeOH , 2:1). ИК (KBr), ν : 2957, 2928, 1712, 1641, 1563, 1499, 1352, 1285, 1217, 1102, 954, 849 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 8.80 (с, 1H), 7.35 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц), 6.80 (д, 1H, $J = 8.8$ Гц), 3.05 (с, 3H), 2.96 (с, 3H), 2.49 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 156.8, 153.1, 147.8, 128.9, 116.9, 110.7, 40.5, 34.0, 18.4. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}$ (%): C, 41.88, H, 4.69, N, 16.28. Найдено (%): C, 42.12, H, 4.88, N, 15.95.



3,5-Дибром-2-(((диметиламино)метилден)амино)-6-метилпиридин 1-оксид **13c**.

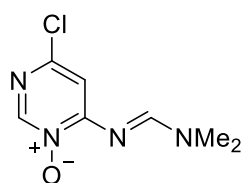
Выход 175 мг (99%). Бежевый порошок. $T_{\text{пл.}} = 113-114\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.64$ (EtOAc-MeOH , 2:1). ИК (KBr), ν : 2958, 2927, 1728, 1609, 1570, 1515, 1398, 1287, 1112, 903 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 9.20 (с, 1H), 7.82 (с, 1H), 3.09 (с, 3H), 3.02 (с, 3H), 2.46 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.:

157.3, 149.9, 147.4, 131.7, 112.9, 109.0, 40.6, 33.8, 18.3. Вычислено для $C_9H_{11}Br_2N_3O$ (%): C, 32.08; H, 3.29; N, 12.47. Найдено (%): C, 31.82; H, 3.57; N, 12.11.



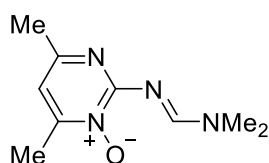
2-(((Диметиламино)метилден)амино)-5-нитропиридин 1-оксид **13d**.

Выход 96 мг (91%). Оранжевый порошок. $T_{пл.} = 175-176\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.17$ (EtOAc-MeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2959, 2929, 1728, 1637, 1544, 1504, 1386, 1333, 1264, 1212, 1122, 1091, 960, 812, 743 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 9.18 (с, 1H), 8.86 (д, 1H, $J = 2.5$ Гц), 7.94 (дд, 1H, $J = 9.2$ Гц, 2.5 Гц), 7.10 (д, 1H, $J = 9.2$ Гц), 3.16 (с, 3H), 3.06 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 158.0, 157.9, 138.1, 135.9, 122.0, 117.5, 41.1, 34.4. Вычислено для $C_8H_{10}N_4O_3$ (%): C, 45.71; H, 4.80; N, 26.66. Найдено (%): C, 45.47; H, 5.08; N, 26.29.



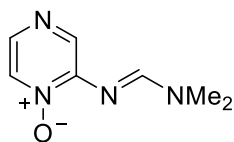
6-(((Диметиламино)метилден)амино)-4-хлорпиримидин 1-оксид **13e**.

Выход 74 мг (74%). Бежевое масло. $R_f = 0.16$ (EtOAc-MeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2952, 1702, 1640, 1582, 1452, 1350, 1222, 1115, 1050, 826 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_H , м.д.: 9.85 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 6.89 (с, 1H), 3.19 (с, 3H), 3.14 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_C , м.д.: 158.3, 155.9, 149.3, 147.5, 114.7, 41.4, 34.2. Вычислено для $C_7H_9ClN_4O$ (%): C, 41.91; H, 4.52; N, 27.93. Найдено (%): C, 42.15; H, 4.28; N, 27.64.



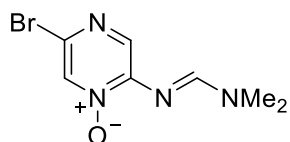
2-(((Диметиламино)метилден)амино)-4,6-диметилпиридин 1-оксид **13f**.

Выход 77 мг (79%). Белый порошок. Разлагается без плавления при 188 $^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.26$ (EtOAc-MeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2960, 2924, 1706, 1643, 1600, 1448, 1376, 1214, 1170, 1084, 794 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 8.56 (с, 1H), 6.91 (с, 1H), 3.15 (с, 3H), 3.06 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.27 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 158.5, 158.0, 155.0, 150.7, 114.5, 40.9, 35.0, 23.1, 18.2. Вычислено для $C_9H_{14}N_4O$ (%): C, 55.65; H, 7.27; N, 28.85. Найдено (%): C, 55.39; H, 7.56; N, 28.49.



2-(((Диметиламино)метилден)амино)пирозин 1-оксид **13g**.

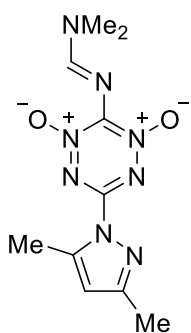
Выход 74 мг (89%). Темно-желтый порошок. $T_{пл.} = 64-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.16$ (EtOAc-MeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2958, 2927, 1727, 1632, 1574, 1520, 1434, 1394, 1272, 1117, 875 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 8.91 (с, 1H), 8.18 (с, 1H), 8.12 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц), 7.92 (д, 1H, $J = 4.0$ Гц), 3.07 (с, 3H), 2.99 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 156.7, 149.3, 141.7, 137.9, 133.6, 40.3, 33.7. Вычислено для $C_7H_{10}N_4O$ (%): C, 50.59; H, 6.07; N, 33.71. Найдено (%): C, 50.36; H, 6.23; N, 33.35.



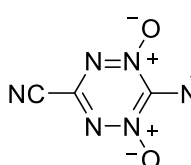
5-Бром-2-(((диметиламино)метилден)амино)-пирозин-1-оксид **13h**.

Выход 117 мг (96%). Светло-желтый порошок. $T_{пл.} = 129-130\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.50$ (EtOAc-MeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2925, 1715, 1624, 1568, 1512,

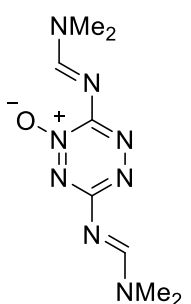
1423, 1280, 1105, 846 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 8.79 (с, 1H), 8.52 (с, 1H), 8.03 (с, 1H), 3.10 (с, 3H), 3.00 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 157.0, 150.0, 140.1, 135.2, 129.0, 40.7, 34.2. Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrN}_4\text{O}$ (%): С, 34.31; Н, 3.70; N, 22.86. Найдено (%): С, 34.03; Н, 3.96; N, 22.53.



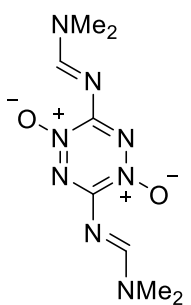
3-(3,5-Диметилтиразол-1-ил)-6-(((диметиламино)метиленамино)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксид **13i**. Выход 93 мг (67%). Оранжевые кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 178-179^\circ\text{C}$. $R_f = 0.57$ (EtOAc-МeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2958, 2924, 1612, 1526, 1410, 1336, 1130, 1008, 852, 756 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 9.18 (с, 1H), 6.20 (с, 1H), 3.23 (с, 3H), 3.12 (с, 3H), 2.46 (с, 3H), 2.20 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 157.9, 151.4, 148.6, 146.4, 142.7, 110.3, 41.4, 34.8, 13.8, 13.6. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$ (%): С, 43.16; Н, 5.07; N, 40.27. Найдено (%): С, 43.39; Н, 5.31; N, 39.89.



6-(((Диметиламино)метиленамино))-3-циано-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксид **13j**. Выход 70 мг (67%). Желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 175-176^\circ\text{C}$. $R_f = 0.70$ (EtOAc-МeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2925, 2251, 1715, 1634, 1578, 1483, 1420, 1364, 1291, 1151, 1070 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 9.40 (с, 1H), 3.32 (с, 3H), 3.17 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 158.3, 149.5, 132.1, 112.4, 42.0, 35.5. Вычислено для $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_7\text{O}_2$ (%): С, 34.45; Н, 3.37; N, 46.88. Найдено (%): С, 34.65; Н, 3.52; N, 46.57.



3,6-Ди-(((диметиламино)метиленамино)-1,2,4,5-тетразин 1-оксид **13k**. Выход 207 мг (87%). Желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 186-187^\circ\text{C}$. $R_f = 0.34$ (EtOAc-МeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2921, 1606, 1495, 1422, 1351, 1327, 1109, 1029 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 8.53 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 3.20 (с, 3H), 3.16 (с, 3H), 3.08 (с, 3H), 3.04 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 163.0, 157.5, 157.2, 154.6, 41.0, 40.9, 35.1, 34.9. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}$ (%): С, 40.33; Н, 6.37; N, 49.99. Найдено (%): С, 40.69; Н, 6.16; N, 50.38.



3,6-Ди-(((диметиламино)метиленамино)-1,2,4,5-тетразин 1,4-диоксид **13l**. Выход 65 мг (71%). Красный порошок. $T_{\text{пл.}} = 227-228^\circ\text{C}$. $R_f = 0.14$ (EtOAc-МeOH, 2:1). ИК (KBr), ν : 2924, 1602, 1500, 1426, 1346, 1320, 1112, 1018 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 8.42 (с, 2H), 3.19 (с, 6H), 3.06 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 157.6, 150.1, 41.1, 35.2. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_8\text{O}_2$ (%): С, 37.79; Н, 5.55; N, 44.07. Найдено (%): С, 37.47; Н, 5.79; N, 43.70.

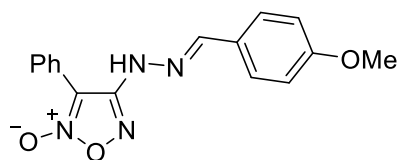
Гидролиз формамидина 13с.

Формамидин **13с** (101 мг, 0.3 ммоль) добавляли в одну порцию к 10% водному раствору HCl (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 30 минут, после чего прикапывали 10% раствор NaHCO₃ до достижения pH = 7. Выпавший осадок продукта **4i** отфильтровывали, промывали водой (4 мл) и сушили на воздухе. Маточный раствор экстрагировали EtOAc (3x5 мл), объединенные экстракты сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе. Продукт объединяли с ранее отфильтрованным. Выход **4i** 84 мг (99%).

4.3 Синтез N-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов

Синтез гидразонов 18a-j, 20a-g (общая методика).

К охлажденному до 0 °С раствору соответствующего amino-1,2,5-оксадиазола (0.5 ммоль) в 3 мл трифторуксусной кислоты добавляли NOBF₄ (61 мг, 0.52 ммоль) и перемешивали реакционную массу в течение 1 часа при той же температуре. Полученный раствор диазониевой соли переносили в капельную воронку. Реакционную колбу промывали 0.5 мл TFA, и объединенный раствор (суспензию в случае диаминофуразана **19с**) диазониевой соли при интенсивном перемешивании прикапывали к суспензии тщательно измельченного безводного SnCl₂ (665 мг, 3.5 ммоль), ТЭБАХа (454 мг, 2 ммоль) и Sc(OTf)₃ (25 мг, 0.05 ммоль) в 3 мл трифторуксусной кислоты при 25 °С в течение 1.5 ч. (**NB**: скорость добавления диазониевой соли крайне важна; она не должна превышать 1 капли (~5 мкл) в 5 секунд. По завершении прикапывания реакционную массу разбавляли водой (7 мл) и добавляли раствор соответствующего карбонильного соединения (0.5 ммоль) в 1 мл уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, затем выливали в 150 мл воды и перемешивали еще 15 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Полученные технические продукты растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали через тонкий слой (~1 см) SiO₂. Растворитель отгоняли в вакууме с получением целевого гидразона.

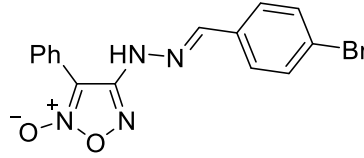


4-[2-(4-метоксибензилиден)гидразинил]-3-

фенилфуроксан **18a**. Выход 130 мг (84%). Белый порошок. $T_{пл.} = 129-130\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.38$ (CH₂Cl₂). ИК (KBr), ν : 3512, 3065, 3007, 2940, 2839, 1608, 1572, 1513, 1423, 1305, 1255, 1165, 1079, 1025, 957, 835, 798 cm^{-1} . ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H , м.д.: 10.72 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.12 (с, 1H), 7.80–7.73 (м, 2H), 7.64–7.56 (м, 3H), 7.47 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 6.96 (д, 2H, $J = 8.8$ Гц), 3.79 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C , м.д.: 160.9, 155.6,

145.6, 130.9, 129.3, 129.1, 128.6, 127.3, 123.2, 114.7, 109.7, 55.7. Вычислено для $C_{16}H_{14}N_4O_3$ (%): C, 61.93; H, 4.55; N, 18.06. Найдено (%): C, 62.09; H, 4.47; N, 17.92.

4-[2-(4-Бромбензилиден)гидразинил]-3-фенилфуроксан

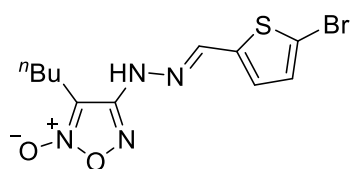
 **18b**. Выход 145 мг (81%). Белый порошок. $T_{пл.} = 138-139\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.53$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3194, 3052, 3026, 1595, 1581, 1536, 1486, 1427, 1308, 1174, 1072, 957, 818, 783 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H , м.д.: 11.03 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.14 (с, 1H), 7.81–7.71 (м, 2H), 7.67–7.53 (м, 5H), 7.45 (д, 2H, $J = 8.2$ Гц). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $DMCO-d_6$) δ_C , м.д.: 155.4, 144.0, 134.0, 132.2, 130.9, 129.3, 129.2, 128.8, 123.2 (2C), 109.7. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{15}H_{12}^{79}BrN_4O_2$: 359.0138. Найдено: 359.0133 $[M+H]^+$; Вычислено для: $C_{15}H_{12}^{81}BrN_4O_2$: 361.0118. Найдено: 361.0114 $[M+H]^+$.

4-{2-[(5-Бромтиофен-2-ил)метилден]гидразинил}-3-фенилфуроксан **18c**. Выход 155 мг (85%). Белый порошок. $T_{пл.} = 147.5-148.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.52$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3201, 3019, 1613, 1582, 1523, 1437, 1419, 1309, 1174, 1089, 959, 811, 738 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H , м.д.: 10.96 (уш. с, 1H, дейтерообмен) 8.27 (с, 1H), 7.75–7.70 (м, 2H), 7.61–7.55 (м, 3H), 7.22–7.17 (м, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $DMCO-d_6$) δ_C , м.д.: 155.0, 141.3, 139.8, 131.6, 130.9, 130.7, 129.3, 129.1, 123.0, 114.4, 109.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $C_{13}H_{10}^{79}BrN_4O_2S$: 364.9702. Найдено: 364.9697 $[M+H]^+$; Вычислено для: $C_{13}H_{10}^{81}BrN_4O_2S$: 366.9682. Найдено: 366.9682 $[M+H]^+$.

3-Бутил-4-[2-(4-Метоксибензилиден)гидразинил]фуроксан **18d**. Выход 83 мг (57%). Белый порошок. $T_{пл.} = 117.5-118.5\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.26$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3252, 3164, 3044, 2961, 2933, 2875, 2837, 1616, 1496, 1308, 1249, 1170, 1030, 1014, 863, 837 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H , м.д.: 10.97 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.06 (с, 1H), 7.58 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 6.99 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 3.79 (с, 3H), 2.69 (т, 2H, $J = 7.5$ Гц), 1.64–1.51 (м, 2H), 1.41–1.26 (м, 2H), 0.90 (т, 3H, $J = 7.3$ Гц). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $DMCO-d_6$) δ_C , м.д.: 160.9, 156.5, 144.4, 128.4, 127.4, 114.8, 111.1, 55.7, 27.7, 22.8, 22.2, 14.0. Вычислено для $C_{14}H_{18}N_4O_3$ (%): C, 57.92; H, 6.25; N, 19.30. Найдено (%): C, 58.03; H, 6.17; N, 19.14.

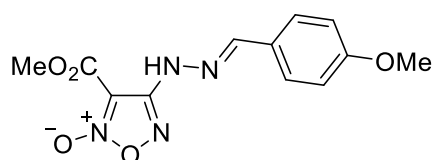
4-[2-(4-Бромбензилиден)гидразинил]-3-бутилфуроксан **18e**. Выход 137 мг (81%). Белый порошок. $T_{пл.} = 134-135\text{ }^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.34$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3245, 3149, 3019, 2956, 2926, 2859, 1617, 1503, 1418, 1307, 1239, 1126, 1068, 1010, 925, 823 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ_H , м.д.: 11.24 (уш. с, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.67–7.53 (м, 4H), 2.69 (т,

2H, $J = 7.6$ Гц), 1.64–1.49 (м, 2H), 1.41–1.26 (м, 2H), 0.89 (т, 3H, $J = 7.3$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 156.3, 142.8, 132.6, 132.1, 128.1, 124.2, 111.8, 28.0, 23.6, 22.5, 13.7. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 339.0451. Найдено: 339.0448 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 341.0431. Найдено: 341.0432 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



4-{2-[(5-Бромтиофен-2-ил)метилден]гидразинил}-3-бутилфуроксан **18f**. Выход 157 мг (91%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 112\text{--}113$ °C. $R_f = 0.33$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3243, 3152, 3084, 3016, 2954, 2924, 2870, 1615, 1497, 1452, 1420, 1300, 1262, 1165,

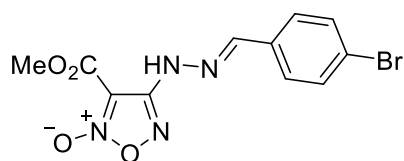
1128, 1021, 970, 924, 834, 795 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 11.29 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.19 (с, 1H), 7.22 (с, 2H), 2.66 (т, 2H, $J = 7.4$ Гц), 1.64–1.49 (м, 2H), 1.43–1.27 (м, 2H), 0.90 (т, 3H, $J = 7.2$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 156.3, 140.0, 137.6, 130.5, 129.2, 115.6, 111.9, 28.1, 23.7, 22.5, 13.8. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$: 345.0015. Найдено: 345.0006 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$: 346.9995. Найдено: 346.9991 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



4-[2-(4-Метоксибензилиден)гидразинил]-3-

(метоксикарбонил)фуроксан **18g**. Выход 63 мг (43%). Желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 159\text{--}160$ °C. $R_f = 0.47$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3320, 2959, 2927, 2839, 1709, 1610, 1589, 1513,

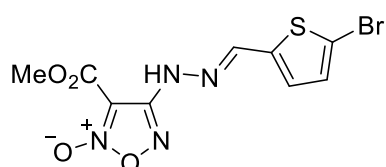
1453, 1374, 1304, 1254, 1225, 1157, 1029, 1013, 832, 768, 746 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 10.07 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.36 (с, 1H), 7.61 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц), 7.01 (д, 2H, $J = 8.4$ Гц), 3.91 (с, 3H), 3.80 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 161.2, 157.1, 153.9, 147.0, 128.9, 127.1, 114.8, 103.5, 55.8, 53.6. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$ (%): C, 49.32; H, 4.14; N, 19.17. Найдено (%): C, 49.45; H, 4.10; N, 19.02.



4-[2-(4-Бромбензилиден)гидразинил]-3-

(метоксикарбонил)фуроксан **18h**. Выход 123 мг (72%). Бледно-желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 168\text{--}169$ °C. $R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3304, 2958, 1704, 1623, 1596, 1578,

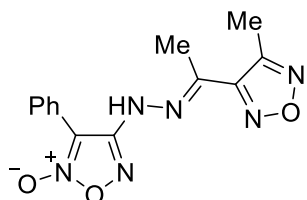
1452, 1372, 1233, 1159, 1090, 1009, 823, 767, 750 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 10.35 (уш. с, 1H), 8.42 (с, 1H), 7.69–7.60 (м, 4H), 3.92 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 157.1, 154.0, 145.8, 133.9, 132.4, 129.1, 123.5, 103.6, 53.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_4$: 340.9880. Найдено: 340.9874 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_4$: 342.9860. Найдено: 342.9864 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



4-{2-[(5-Бромтиофен-2-ил)метилден]гидразинил}-3-

(метоксикарбонил)фуроксан **18i**. Выход 87 мг (50%). Желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 161.5\text{--}162.5$ °C. $R_f = 0.62$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν :

3316, 2957, 1710, 1616, 1590, 1435, 1412, 1227, 1157, 1013, 834, 797, 768 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 10.36 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.56 (с, 1H), 7.26 (с, 2H), 3.91 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 157.1, 153.7, 141.3, 141.2, 131.7, 131.2, 114.9, 103.6, 53.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_9\text{H}_8^{79}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$: 346.9444. Найдено: 346.9444 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_9\text{H}_8^{81}\text{BrN}_4\text{O}_4\text{S}$: 348.9424. Найдено: 348.9424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



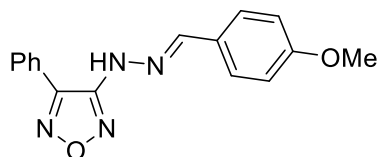
4-{2-[1-(4-Метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)этилиден]гидразинил}-3-фенилфуроксан **18j**. Выход 66 мг (44%).

Бледно-желтый порошок. $T_{\text{пл.}} = 140.5\text{--}141.5\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f = 0.55$ (CH_2Cl_2).

ИК (KBr), ν : 3271, 3025, 1601, 1577, 1523, 1487, 1441, 1179, 1038,

982, 898, 810, 742 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 10.61

(уш. с, 1H), 7.81–7.72 (м, 2H), 7.60–7.50 (м, 3H), 2.43 (с, 3H), 1.98 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 156.4, 153.0, 150.8, 141.6, 130.8, 129.2, 128.8, 123.4, 110.3, 14.9, 9.9. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{NaO}_3$: 323.0863. Найдено: 323.0866 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



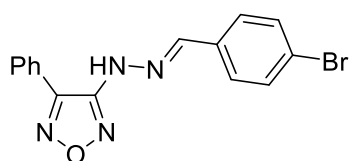
3-[2-(4-Метоксибензилиден)гидразинил]-4-фенилфуразан **20a**. Выход 72 мг (49%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}} =$

124.5–125.5 $^\circ\text{C}$. $R_f = 0.51$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3208, 3034,

3010, 2973, 2837, 1598, 1564, 1512, 1453, 1394, 1306, 1258, 1165,

1075, 1027, 989, 832, 806, 777 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 10.60 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.15 (с, 1H), 7.79–7.70 (м, 2H), 7.62–7.55 (м, 3H), 7.49 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 6.96 (д, 2H, $J = 8.7$ Гц), 3.78 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 161.2, 153.4, 146.4, 145.6, 130.6, 129.3, 128.7, 128.3, 126.4, 125.6, 114.2, 55.4. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C, 65.30; H, 4.79; N, 19.04. Найдено (%): C, 65.38; H, 4.69; N, 18.91.

3-[2-(4-Бромбензилиден)гидразинил]-4-фенилфуразан **20b**.

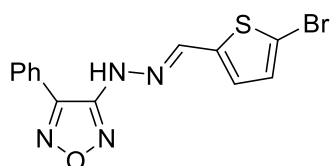


Выход 148 мг (86%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}} = 133.5\text{--}134.5\text{ }^\circ\text{C}$. $R_f =$

0.63 (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3348, 2952, 1598, 1551, 1485, 1384,

1269, 1076, 1007, 989, 853, 822, 771, 698 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 10.91 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.16 (с, 1H), 7.78–7.69 (м, 2H), 7.64–7.54 (м, 5H), 7.47 (д, 2H, $J = 8.5$ Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} , м.д.: 153.1, 146.5, 144.1, 132.7, 132.0, 130.7, 129.3, 128.4, 128.3, 125.4, 124.2. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{79}\text{BrN}_4\text{O}$: 343.0189 Найдено: 343.0184 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{81}\text{BrN}_4\text{O}$: 345.0169. Найдено: 345.0168 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

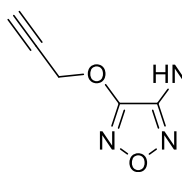


3-{2-[(5-Бромтифен-2-ил)метилен]гидразинил}-4-фенилфуразан **20c**. Выход 143 мг (82%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}} =$

166.5–167.5 $^\circ\text{C}$. $R_f = 0.67$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3206, 3057, 3035,

2960, 1598, 1566, 1471, 1435, 1276, 1105, 989, 920, 832, 784, 772,

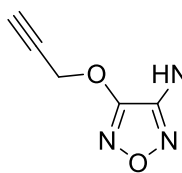
697 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 10.86 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.31 (с, 1H), 7.77–7.68 (м, 2H), 7.64–7.54 (м, 3H), 7.24–7.14 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 154.0, 147.1, 141.5, 139.7, 131.6, 131.0, 130.4, 129.5, 129.1, 125.5, 114.2. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_4\text{OS}$: 348.9753. Найдено: 348.9748 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_4\text{OS}$: 350.9733. Найдено: 350.9724 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



3-[2-(4-Метоксибензилиден)гидразинил]-4-(проп-2-

ин-1-илокси)фуразан **20d**. Выход 84 мг (62%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}}$ = 114.5–115.5 $^{\circ}\text{C}$. R_f = 0.32 (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3324, 3262, 3095, 3005, 2974, 2937, 2839, 2122,

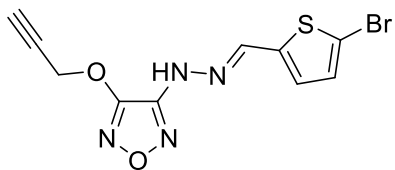
1627, 1584, 1512, 1437, 1420, 1253, 1175, 1079, 1026, 1000, 921, 832, 812 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 10.82 (уш. с, 1H, дейтерообмен), 8.16 (с, 1H), 7.58 (д, 2H, J = 8.7 Гц), 6.99 (д, 2H, J = 8.7 Гц), 5.11 (д, 2H, J = 1.9 Гц), 3.81–3.77 (м, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 160.9, 156.0, 147.2, 145.6, 128.6, 127.4, 114.8, 80.3, 77.8, 60.2, 55.7. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ (%): C, 57.35; H, 4.44; N, 20.58. Найдено (%): C, 57.42; H, 4.39; N, 20.45.



3-[2-(4-Бромбензилиден)гидразинил]-4-(проп-2-ин-1-

илокси)фуразан **20e**. Выход 116 мг (72%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}}$ = 137.5–138.5 $^{\circ}\text{C}$. R_f = 0.56 (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3326, 3286, 2130, 1625, 1577, 1523, 1488, 1435, 1374, 1354, 1283,

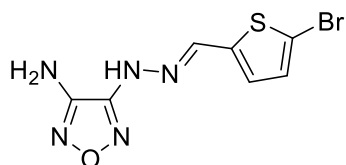
1255, 1084, 1046, 1003, 961, 924, 821 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 11.13 (уш. с, 1H), 8.19 (с, 1H), 7.66–7.58 (м, 4H), 5.12 (д, 2H, J = 2.4 Гц), 3.82 (т, 1H, J = 2.4 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 156.1, 147.0, 144.2, 134.1, 132.2, 128.9, 123.1, 80.4, 77.8, 60.3. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2$ 320.9982. Найдено: 320.9979 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2$: 322.9962. Найдено: 322.9963 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



3-{2-[(5-Бромтиофен-2-ил)метилен]гидразинил}-4-

(проп-2-ин-1-илокси)фуразан **20f**. Выход 123 мг (75%). Белый порошок. $T_{\text{пл.}}$ = 131–132 $^{\circ}\text{C}$. R_f = 0.55 (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3321, 3300, 3283, 2962, 2132, 1626, 1580, 1532, 1440, 1366,

1283, 1256, 1096, 1004, 967, 818, 764 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 11.09 (уш. с, 1H), 8.33 (с, 1H), 7.24 (с, 2H), 5.11 (д, 2H, J = 2.4 Гц), 3.82 (т, 1H, J = 2.4 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 156.0, 146.8, 141.4, 139.9, 131.6, 130.6, 114.3, 80.5, 77.8, 60.3. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_8^{79}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$: 326.9546. Найдено: 326.9548 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_{10}\text{H}_8^{81}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$: 328.9525. Найдено: 328.9527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



3-амино-4-{2-[(5-бромтиофен-2-ил)метиле]гидразинил}фуразан **20g**. Выход 95 мг (66%). Белый порошок. $T_{пл.} = 190-191\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). $R_f = 0.18$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr), ν : 3445, 3331, 3194, 3110, 2977, 2914, 1638, 1605, 1552,

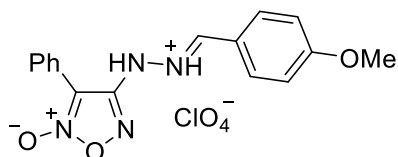
1447, 1422, 1355, 1295, 1208, 1128, 987, 918, 825, 790 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ_{H} , м.д.: 10.87 (уш. с, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.24 (с, 2H), 5.98 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} , м.д.: 150.1, 148.3, 141.5, 137.4, 131.7, 129.9, 114.2. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_7^{79}\text{BrN}_5\text{OS}$: 287.9549. Найдено: 287.9555 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Вычислено для: $\text{C}_7\text{H}_7^{81}\text{BrN}_5\text{OS}$: 289.9528. Найдено: 289.9539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Масштабированная методика синтеза гидразона **18b**.

К охлажденному до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 4-амино-3-фенилфуроксана (1.24 г, 7 ммоль) в 20 мл трифторуксусной кислоты добавляли NOBF_4 (0.83 г, 7.1 ммоль) и перемешивали реакционную массу в течение 1 часа при той же температуре. Полученный раствор диазониевой соли переносили в капельную воронку. Реакционную колбу промывали 3 мл TFA, и объединенный раствор диазониевой соли при интенсивном перемешивании прикапывали к суспензии тщательно измельченного безводного SnCl_2 (9.30 г, 49 ммоль), ТЭБАХа (6.36 мг, 28 ммоль) и $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (0.34 г, 0.7 ммоль) в 30 мл трифторуксусной кислоты при 25°C в течение 4 ч. По завершении прикапывания реакционную массу разбавляли водой (20 мл) и добавляли раствор 4-бромбензальдегида (1.30 г, 7 ммоль) в 10 мл уксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при 25°C , затем выливали в 350 мл воды и перемешивали еще 15 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Полученный технический продукт растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали через тонкий слой (~1 см) SiO_2 . Растворитель отгоняли в вакууме с получением целевого гидразона. **18b**. Выход 1.84 г (73%).

Синтез перхлората 1-(4-метоксибензилиден)-2-(3-фенилфуроксан-4-ил)гидразиния **22**.

К раствору гидразона **18a** (102 мг, 0.33 ммоль) в 1 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 1 мл 70% HClO_4 и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную массу охладили и позволили уксусной кислоте медленно испариться в течение нескольких дней. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали небольшим количеством холодного Et_2O .



Выход 80 мг (59%). Бесцветные кристаллы. $T_{пл.} = 201-202\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (чистое вещество), ν : 3309, 3083, 2842, 1605 (ClO_4^-), 1503, 1396, 1265, 1183, 1124 (ClO_4^-), 1096 (ClO_4^-), 1024 (ClO_4^-), 923, 834, 775, 694 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300

МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 10.72 (уш. с, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.80–7.70 (м, 2H), 7.67–7.53 (м, 3H), 7.46 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 6.95 (д, 2H, $J = 8.6$ Гц), 5.96 (уш. с, 1H), 3.78 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 160.5, 155.1, 145.0, 130.4, 128.8, 128.7, 128.1, 126.9, 122.8, 114.3, 109.2, 55.3. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}_7$ (%): С, 46.78; Н, 3.68; N, 13.64. Найдено (%): С, 46.97; Н, 3.53; N, 13.38. Структура данного соединения подтверждена методом РСА.

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

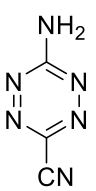
Синтез 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина 24.

(А): из 3-амино-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина 23:

В колбе Шлёнка (атмосфера Ar) смешивали 3-амино-6-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин 23 (382 мг, 2 ммоль), цианид калия (260 мг, 4 ммоль), прокаленные 3 Å молекулярные сита (300 мг) и добавляли 9 мл сухого диметилформамида. Реакционную массу перемешивали в течение 5.5 часов, после чего выливали в раствор хлорида аммония (16 г) в 200 мл воды, экстрагировали этилацетатом (7х60 мл), объединенные экстракты сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя маточный раствор упаривали на ротационном испарителе. Полученный технический продукт очищали методом флеш хроматографии на SiO_2 (элюент CH_2Cl_2 -EtOAc, 4:1). Выход 206 мг (84%)

(В): из 3,6-бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразина 25:

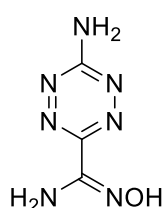
В колбе Шлёнка (атмосфера Ar) смешивали 3,6-бис(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-1,2,4,5-тетразин 25 (540 мг, 2 ммоль), цианид калия (520 мг, 8 ммоль), прокаленные 3 Å молекулярные сита (400 мг) и добавляли 15 мл сухого диметилформамида. Реакционную массу перемешивали в течение 1.5 часов, после чего выливали в раствор хлорида аммония (12 г) в 150 мл холодной воды, экстрагировали этилацетатом (5х60 мл), объединенные экстракты сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя маточный раствор упаривали на ротационном испарителе. Полученный технический продукт очищали методом флеш хроматографии на SiO_2 (элюент CH_2Cl_2 -EtOAc, 4:1). Выход 220 мг (90%).

 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразин 24. Красные кристаллы. $T_{\text{пл.}} = 176\text{--}177^\circ\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 3432, 3331, 2253, 1670, 1637, 1531, 1501, 1038, 970 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H , м.д.: 9.12 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C , м.д.: 160.9, 144.6, 115.6. Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_6$ (%): С, 29.51; Н, 1.65; N, 68.84. Найдено (%): С, 29.59; Н, 1.59; N, 68.67.

Синтез 6-амино-3-(амино(гидроксимино)метил)-1,2,4,5-тетразина 28.

К раствору 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина 24 (61 мг, 0.5 ммоль) в 2.5 мл этанола, охлажденному до 0°C , добавили раствор 50% водного гидроксилamina (36 мкл, 0.6 ммоль) при интенсивном перемешивании. Реакционную массу перемешивали при 0°C в течение 10

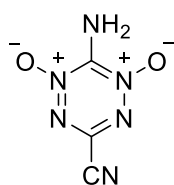
минут, после чего убрали охлаждение и перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром (1x10 мл) и сушили на воздухе.



6-амино-3-(амино(гидроксимино)метил)-1,2,4,5-тетразин 28. Выход 66 мг (85%). Красно-коричневый порошок. $T_{\text{разл.}} = 194-195\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 10.16 (с, 1H), 8.20 (уш. с, 2H), 5.94 (уш. с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 163.5, 155.5, 147.0. Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_7\text{O}$ (%): C, 23.23; H, 3.25; N, 63.21. Найдено (%): C, 23.18; H, 3.29; N, 63.11.

Синтез 6-амино-3-циано-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида 30.

К трифторуксусному ангидриду (12 мл), охлаждаемому на ледяной бане, добавляли небольшими порциями 85% пероксид водорода (4.5 мл), не давая реакционной массе разогреваться выше $10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем к реакционной массе добавляли раствор 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразина **24** (2.44 г, 20 ммоль) в 30 мл сухого ацетонитрила. Реакционную массу перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, затем выливали в 250 мл воды, экстрагировали этилацетатом (10x50 мл), объединенные экстракты сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя маточный раствор упаривали на ротационном испарителе почти досуха, вливали 40 мл толуола, осадок продукта отфильтровывали и промывали гексаном (50 мл).



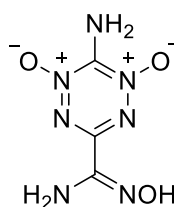
6-амино-3-циано-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксид 30. Выход 2.68 г (87%).

Желтый порошок. $T_{\text{разл.}} = 191-192\text{ }^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 9.69 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 150.1, 129.9, 112.5.

Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_2\text{N}_6\text{O}_2$ (%): C, 23.38; H, 1.31; N, 54.54. Найдено (%): C, 23.51; H, 1.19; N, 54.31. Спектральные характеристики совпадают с литературными [94].

Синтез 6-амино-3-(амино(гидроксимино)метил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида 31.

К суспензии 3-амино-6-циано-1,2,4,5-тетразин 2,4-диоксида **30** (2.541 г, 16.5 ммоль) в 66 мл этанола, охлажденной до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, прикапывали раствор 50% водного гидроксиламина (1.22 мл, 19 ммоль) в 15 мл этанола при интенсивном перемешивании. Реакционную массу перемешивали при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут, после чего убрали охлаждение и перемешивали еще 1 час при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом (50 мл) и сушили на воздухе.



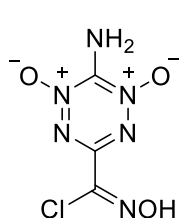
6-амино-3-(амино(гидроксимино)метил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксид 31.

Выход 2.96 г (96%). Оранжевый порошок. $T_{\text{разл.}} = 207-208\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3459, 3403, 3353, 3111, 1685, 1633, 1502, 1402, 1319, 1092, 947 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 10.32 (с, 1H), 8.71 (уш. с, 2H), 5.79 (с, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 147.1, 145.5, 145.2. Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_5\text{N}_7\text{O}_3$ (%): С, 19.26; Н, 2.69; N, 52.40. Найдено (%): С, 19.35; Н, 2.61; N, 52.28.

Синтез 6-амино-3-(гидроксимино(хлор)метил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида 32.

К суспензии амидоксима **31** (2.805 г, 15 ммоль) в 48 мл дистиллированной воды, охлажденной до 0 °С, добавляли 59 мл концентрированной HCl при интенсивном перемешивании. Затем реакционную массу снова охлаждали до 0 °С и прикапывали раствор нитрита натрия (1.24 мг, 18 ммоль) в 18 мл дистиллированной воды при интенсивном перемешивании. Реакционную массу перемешивали при 0 °С в течение 3.5 часов, после чего выливали в 500 мл воды, экстрагировали этилацетатом (8х60 мл), объединенные экстракты сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе.

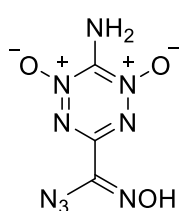


6-амино-3-(гидроксимино(хлор)метил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксид 32.

Выход 3.01 г (97%). Желтый порошок. $T_{\text{разл.}} = 207\text{--}208$ °С. ИК (KBr), ν : 3391, 3291, 3262, 1644, 1494, 1303, 1088, 1007, 900 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 13.20 (с, 1H), 8.96 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 147.3, 145.1, 129.8. Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_6\text{O}_3\text{Cl}$ (%): С, 17.45; Н, 1.46; N, 40.69. Найдено (%): С, 17.40; Н, 1.49.29; N, 40.61.

Синтез 6-амино-3-(азидо(гидроксимино)метил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида 33.

Хлороксим **32** (1.55 г, 7.5 ммоль) добавили в одну порцию к раствору азидата натрия (975 мг, 15 ммоль) в 40 мл дистиллированной воды, охлажденному до 0 °С. Реакционную массу перемешивали при 0 °С еще 10 минут, после чего убрали охлаждение и перемешивали при комнатной температуре в течение 3.5 часов. Затем к реакционной массе добавляли 660 мкл концентрированной HCl, перемешивали еще 10 минут, отфильтровывали желтый осадок азидоксима, промывали его 10 мл воды и сушили на воздухе. Для полного выделения азидоксима маточный раствор упаривали на ротационном испарителе, к сухому остатку добавляли 20 мл ТГФ и отфильтровывали NaCl. Маточный раствор, содержащий целевой продукт, упаривали на ротационном испарителе.

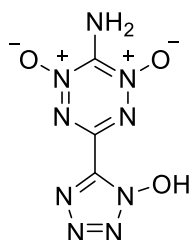


6-амино-3-(азидо(гидроксимино)метил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксид 33.

Выход 1502 мг (94%). Желтый порошок. $T_{\text{разл.}} = 185\text{--}186$ °С. ИК (KBr), ν : 3374, 3246, 2172, 2135, 1645, 1499, 1311, 1085, 1029, 926 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 12.46 (с, 1H), 8.90 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 147.4, 144.0, 136.6. Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_9\text{O}_3$ (%): С, 16.91; Н, 1.42; N, 59.15. Найдено (%): С, 16.70; Н, 1.49; N, 58.99.

Синтез 6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида 34.

Азидоксим **33** (1.704 г, 8 ммоль) растворяли в 25 мл 20% раствора HCl в диоксане. Реакционную массу перемешивали в течение 5 часов, затем выливали в 100 мл дистиллированной воды и упаривали досуха на ротационном испарителе при 45 °С, несколько раз добавляя воду для полного удаления HCl.

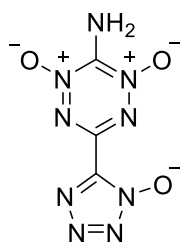


6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксид **34**.

Выход 1.65 г (97%). Желтые кристаллы. $T_{\text{разл.}} = 213-214$ °С. ИК (KBr), ν : 3547, 3499, 1639, 1503, 1326, 1109, 956 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 9.20 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 148.0, 141.5, 139.6. HRMS (ESI) Вычислено для: $\text{C}_3\text{H}_4\text{N}_9\text{O}_3^+$: 214.0431; Найдено: 214.0441 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Вычислено для: $\text{C}_3\text{H}_3\text{N}_9\text{O}_3\text{Na}^+$: 236.0251; Найдено: 236.0251 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Синтез аммониевой соли 6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида **35a**.

Через раствор гидрокситетразола **34** (1065 мг, 5 ммоль) в 40 мл сухого ТГФ, охлажденный до 0 °С, пропускали ток сухого газообразного аммиака при интенсивном перемешивании в течение 5 минут. Реакционную массу перемешивали при 0 °С еще 30 минут. Образовавшийся красный осадок отфильтровывали, промывали ТГФ (50 мл) и сушили на воздухе.



Аммониевая соль 6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-

тетразин 1,5-диоксида **35a**. Выход 1.13 г (98%). Красный порошок. $T_{\text{разл.}}$

$= 212$ °С. ИК (KBr), ν : 3302, 3208, 1613, 1418, 1309, 1114, 956 cm^{-1} . ^1H

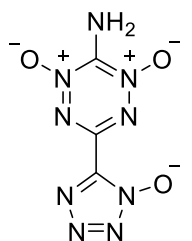
ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} , м.д.: 6.40 (уш. с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5

МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} , м.д.: 147.3, 140.9, 137.4. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, ДМСО-

d_6) δ_{N} : -362.1. Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_{10}\text{O}_3$ (%): С, 15.66; Н, 2.63; N, 60.86. Найдено (%): С, 15.81; Н, 2.49; N, 60.59.

Синтез гидроксиламмониевой соли 6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида **35b**.

К раствору гидрокситетразола **34** (1.07 г, 5 ммоль) в 20 мл сухого ТГФ, охлажденному до 0 °С, прикапывали раствор 50% водного гидроксилamina (313 мкл, 5.1 ммоль) в 2 мл ТГФ при интенсивном перемешивании. Реакционную массу перемешивали при 0 °С еще 30 минут. Образовавшийся желтый осадок отфильтровывали, промывали ТГФ (30 мл) и сушили на воздухе.



Гидроксиламмониевая соль 6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-

ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида **35b**. Выход 1.48 г (94%). Желтый

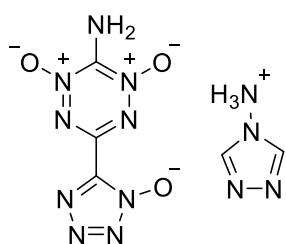
порошок. $T_{\text{разл.}} = 155$ °С. ИК (KBr), ν : 3229, 2950, 1651, 1502, 1309,

1112, 956 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 9.90 (уш. с, 6H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 146.7, 142.9, 137.5. Вычислено для $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_{10}\text{O}_4$ (%): С, 14.64; Н, 2.46; N, 56.91. Найдено (%): С, 14.42; Н, 2.57; N, 56.70.

Синтез 4-амино-1,2,4-триазилиевой соли 6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида 35с.

К раствору гидрокситетразола **34** (959 мг, 4.5 ммоль) в 16 мл сухого ТГФ при комнатной температуре прикапывали раствор 4-амино-4Н-1,2,4-триазола (378 мг, 4.5 ммоль) в 2 мл метанола при интенсивном перемешивании. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре еще 30 минут. Образовавшийся желтый осадок отфильтровывали, промывали ТГФ (30 мл) и сушили на воздухе.



4-амино-1,2,4-триазилиевая соль 6-амино-3-(1-гидрокси-1H-тетразол-5-ил)-1,2,4,5-тетразин 1,5-диоксида 35с. Выход 1310 мг (98%). Желтый порошок. $T_{\text{разл.}} = 206\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3331, 3134, 1638, 1500, 1320, 1100, 960 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{H} , м.д.: 9.14 (уш. с, 5H), 8.82 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{C} , м.д.: 147.8, 144.6, 140.9, 140.2. ^{15}N ЯМР (60.83 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ_{N} , м.д.: -4.8, -14.3, -51.2, -80.3, -89.9, -90.4, -105.6, -194.5, -306.6, -312.5. Вычислено для $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_{13}\text{O}_3$ (%): С, 20.21; Н, 2.37; N, 61.27. Найдено (%): С, 20.36; Н, 2.29; N, 60.97.

5. Выводы

1. Разработаны новые методы направленной функционализации аминокетарен-*N*-оксидов для синтеза структурно разнородных фармакологически ориентированных и высокоэнергетических соединений.
2. Обнаружена новая внутримолекулярная перегруппировка в ряду α -аминокетарен-*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 аминокетарин-*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 -аминокетарин-*N*-оксидов.
4. Разработан одnoreакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически ориентированных *N*-(1,2,5-оксадиазолил)гидразонов, представляющий собой каскад реакций диазотирования исходных аминокетарин-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.

6. Список литературы

1. Liang L., Wang K., Bian C., Ling L., Zhou Z. 4-Nitro-3-(5-tetrazole) furoxan and Its Salts: Synthesis, Characterization, and Energetic Properties // *Chemistry—A European Journal*. – 2013. – Т. 19. – №. 44. – С. 14902-14910.
2. Makhova N. N., Blinnikov A. N., Khmel'nitskii L. I. The Schmidt rearrangement of methyl furoxanyl ketones and furoxancarboxylic acids: a new synthetic route to aminofuroxans // *Mendeleev Communications*. – 1995. – Т. 2. – №. 5. – С. 56-58.
3. Blinnikov A. N., Kulikov A. S., Makhova N. N., Khmel'nitskii L. I. α -hydroxyalkyl (benzyl) furazans and α -hydroxyalkyl (benzyl) furoxans synthesis and reactivity // *Russian chemical bulletin*. – 1996. – Т. 45. – №. 7. – С. 1692-1698.
4. Ovchinnikov I. V., Blinnikov A. N., Makhova N. N., Khmel'nitskii L. I. The curtius rearrangement of azidocarbonylfuroxans: some peculiarities and the synthesis of aminofuroxans // *Mendeleev Communications*. – 1995. – Т. 2. – №. 5. – С. 58-60.
5. Makhova N. N., Ovchinnikov I. V., Khasanov B. N., Khmel'nitskii L. I. Synthesis of isomeric 3-nitro-4-phenylfuroxane and 4-nitro-3-phenylfuroxane // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1982. – Т. 31. – №. 3. – С. 573-576.
6. Ovchinnikov I. V., Makhova N. N., Khmel'nitskii L. I., Kuz'min V. S., Akimova L. N., Pepekin V. I. Dinitrodiazenofuroxan as a new energetic explosive // *Doklady Chemistry*. – 1998. – Т. 359. – №. 4-6. – С. 67-70.
7. Fischer D., Klapötke T. M., Stierstorfer J. Synthesis and characterization of diaminobisfuroxane // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2014. – Т. 2014. – №. 34. – С. 5808-5811.
8. Larin A. A., Shaferov A. V., Epishina M. A., Melnikov I. N., Muravyev N. V., Ananyev I. V., Fershtat L. L., Makhova N. N. Pushing the energy-sensitivity balance with high-performance bifuroxans // *ACS Applied Energy Materials*. – 2020. – Т. 3. – №. 8. – С. 7764-7771.
9. Parakhin V. V., Gordeev P. B., Luk'yanov O. A. 3-(1-Methyl-1-nitroethyl-1-ONN-azoxy)-4-aminofuroxan. Synthesis and transformations of the amino group // *Russian Chemical Bulletin*. – 2018. – Т. 67. – №. 6. – С. 1065-1071.
10. Rakitin O. A., Vlasova O. G., Chertanova L. F., Khmel'nitskii L. I. Sulfyliminofuroxans: Synthesis, structure, and oxidation to nitro and nitroso derivatives // *Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science*. – 1990. – Т. 39. – №. 7. – С. 1474-1478.

11. Rakitin O. A., Vlasova O. G., Blinnikov A. N., Makhova N. N., Khmel'nitskii L. I. Phosphiniminofuroxanes: Synthesis and oxidation to diazene oxide derivatives // Bulletin of the Academy of Sciences of the USSR, Division of chemical science. – 1991. – T. 40. – №. 2. – C. 455-456.
12. Kulikov A. S., Ovchinnikov I. V., Molotov S. I., Makhova N. N. Synthesis of furoxan derivatives based on 4-aminofuroxan-3-carboxylic acid azide // Russian chemical bulletin. – 2003. – T. 52. – №. 8. – C. 1822-1828.
13. Ovchinnikov I. V., Kulikov A. S., Makhova N. N., Tosco P., Di Stilo A., Fruttero R., Gasco A. Synthesis and vasodilating properties of N-alkylamide derivatives of 4-amino-3-furoxancarboxylic acid and related azo derivatives // Il Farmaco. – 2003. – T. 58. – №. 9. – C. 677-681.
14. Blinnikov A. N., Makhova N. N., Khmel'nitskii L. I. New approaches to the preparation of azoxyfuroxans // Mendeleev communications. – 1999. – T. 9. – №. 1. – C. 15-17.
15. Zelenov V. P., Voronin A. A., Churakov A. M., Klenov M. S., Strelenko Y. A., Oxodiazonium ion generation 5. 3-(N-Nitroamino)-4-phenylfuroxan: synthesis and reactivity // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – T. 61. – №. 2. – C. 351-354.
16. Epishina M. A., Kulikov A. S., Makhova N. N. Synthesis of macrocyclic systems from 4, 4'-diamino-3,3'-bi-1,2,5-oxadiazole and 3(4)-amino-4(3)-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5-oxadiazole 2-oxides // Russian Chemical Bulletin. – 2008. – T. 57. – №. 3. – C. 644-651.
17. Finogenov A. O., Epishina M. A., Kulikov A. S., Makhova N. N., Anan'ev I. V., Tartakovsky V. A. Synthesis and nitration of N,N'-bis(3-R-furoxan-4-yl) methylenediamines // Russian Chemical Bulletin. – 2010. – T. 59. – №. 11. – C. 2108-2113.
18. Epishina M. A., Finogenov A. O., Kulikov A. S., Makhova N. N., Anan'ev I. V., Tartakovsky V. A. Synthesis and nitration of 3-R-4-(2,2,2-trinitroethyl) aminofuroxans // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – T. 61. – №. 8. – C. 1575-1581.
19. Ogurtsov V. A., Shastin A. V., Zlotin S. G., Rakitin O. A. Short and efficient synthesis of 1-(2-oxido-1,2,5-oxadiazol-3-yl) alkyl nitrates by unconventional nitrooxylation of 3-alkyl-1, 2, 5-oxadiazole 2-oxides // Tetrahedron Letters. – 2016. – T. 57. – №. 36. – C. 4027-4030.
20. Zelenov V. P., Voronin A. A., Churakov A. M., Klenov M. S., Strelenko Y. A., Tartakovsky V. A. Generation of oxodiazonium ions 3. Synthesis of [1,2,5] oxadiazolo [3,4-c] cinnoline-1,5-dioxides // Russian Chemical Bulletin. – 2011. – T. 60. – №. 10. – C. 2046-2050.
21. He C., Tang Y., Mitchell L. A., Parrish D. A., Shreeve J. M. N-Oxides light up energetic performances: Synthesis and characterization of dinitraminobisfuroxans and their salts // Journal of Materials Chemistry A. – 2016. – T. 4. – №. 23. – C. 8969-8973.

22. Rakitin O. A., Zalesova O. A., Kulikov A. S., Makhova N. N., Godovikova T. I., Khmel'nitskii L. I. Synthesis and reactivity of furazanyl-and furoxanyldiazonium salts // Russian Chemical Bulletin. – 1993. – T. 42. – №. 11. – C. 1865-1870.
23. Finogenov A. O., Ovchinnikov I. V., Kulikov A. S., Makhova N. N. Reactions of furoxanyl and furazanyl diazonium salts with NaNO₂ in weakly acidic medium, a new approach to the preparation of nitrofuroxans and nitrofurazans // Russian Chemical Bulletin. – 2012. – T. 61. – №. 2. – C. 472-475.
24. Zhilin E. S., Fershtat L. L., Bystrov D. M., Kulikov A. S., Dmitrienko A. O., Ananyev I. V., Makhova N. N. Renaissance of 1,2,5-Oxadiazolyl Diazonium Salts: Synthesis and Reactivity // European Journal of Organic Chemistry. – 2019. – T. 2019. – №. 26. – C. 4248-4259.
25. Zhilin E. S., Polkovnichenko M. S., Ananyev I. V., Fershtat L. L., Makhova N. N. Novel Arylazo-1,2,5-oxadiazole Photoswitches: Synthesis, Photoisomerization and Nitric Oxide Releasing Properties // ChemPhotoChem. – 2020. – T. 4. – №. 12. – C. 5346-5354.
26. Baryshnikova E. L., Kulikov A. S., Ovchinnikov I. V., Solomentsev V. V., Makhova, N. N. The base-induced cascade rearrangement of 4-acetylamino-3-arylazo-1,2,5-oxadiazole 2-oxides (furoxans) into 4-acetylamino-2-aryl-5-nitro-2 H-1,2,3-triazoles // Mendelev Communications. – 2001. – T. 11. – №. 6. – C. 230-232.
27. Gagneux A., Meier R. Aminofuroxane. 1. Synthese und Struktur // Helvetica Chimica Acta. – 1970. – T. 53. – №. 7. – C. 1883-1892.
28. Zelenov V. P., Voronin A. A., Churakov A. M., Strelenko Y. A., Struchkova M. I., Tartakovsky V. A. Amino (tert-butyl-NNO-azoxy) furoxans: synthesis, isomerization, and rearrangement of N-acetyl derivatives // Russian Chemical Bulletin. – 2013. – T. 62. – №. 1. – C. 117-122.
29. Buncel E., Chuaqui-Offermanns N., Norris A. R. The normal and the retro-Boulton–Katritzky rearrangement of hydroxy-and nitro-substituted benzofuroxans // Canadian Journal of Chemistry. – 1979. – T. 57. – №. 18. – C. 2512-2515.
30. Makhova N. N., Blinnikov A. N. New version of mononuclear heterocyclic rearrangement // Mendelev communications. – 1999. – T. 9. – №. 1. – C. 17-19.
31. Makhova N. N., Ovchinnikov I. V., Kulikov A. S., Molotov S. I., Baryshnikova E. L. Monocyclic and cascade rearrangements of furoxans // Pure and applied chemistry. – 2004. – T. 76. – №. 9. – C. 1691-1703.
32. Molotov S. I., Kulikov A. S., Strelenko Y. A., Makhova N. N., Lyssenko K. A. Synthesis and cascade rearrangement of 3-arylazo-4-(3-ethoxycarbonylureido) furoxans // Russian chemical bulletin. – 2003. – T. 52. – №. 8. – C. 1829-1834.

33. Molotov S. I., Kulikov A. S., Makhova N. N., Lyssenko K. A. Thermal rearrangements of 3-substituted 4-(3-ethoxycarbonylthioureido)-1,2,5-oxadiazole 2-oxides // *Mendeleev Communications*. – 2003. – T. 13. – №. 4. – C. 188-190.
34. Molotov S. I., Kulikov A. S., Lyssenko K. A., Makhova N. N. Base-induced rearrangement of 4-amidino-3-R-furoxans into 1-substituted 3-(1-nitroalkyl)-5-R-1H-1,2,4-triazoles // *Russian Chemical Bulletin*. – 2013. – T. 62. – №. 5. – C. 1238-1243.
35. Fershtat L. L., Kulikov A. S., Ananyev I. V., Struchkova M. I., Makhova N. N. New Method for the Synthesis and Reactivity of (5-R-1,3,4-Oxadiazol-2-yl)furoxans // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2016. – T. 53. – №. 1. – C. 102-108.
36. Fershtat L. L., Radzhabov M. R., Romanova A. A., Ananyev I. V., Makhova N. N. Lewis acid-catalyzed Wolff cyclocondensation in the synthesis of (1H-1,2,3-triazolyl)furoxans // *Arkivoc*. – 2017. – T. 2017. – C. 140-150.
37. Kulikov A. S., Makhova N. N., Godovikova T. I., Golova S. P., Khmel'nitskii L. I. Reduction of the furoxan ring to the furazan ring in some carbonyl-substituted furoxans // *Russian chemical bulletin*. – 1994. – T. 43. – №. 4. – C. 630-631.
38. Andrianov V. G. Synthesis and properties of derivatives of 4-aminofuroxan-3-carboxylic acid // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1997. – T. 33. – №. 8. – C. 973-976.
39. Struchko Y. T., Batsanov A. S., Chuiguk V. A., Batog, L. V., Kulikov A. S., Pivina T. S., Strelenko Y. A. 5,7-Dimethyl-3-phenylfurazano-and-furoxano[5,4-a]pyrimidinium perchlorates: New types of condensed systems // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1992. – T. 28. – №. 2. – C. 193-197.
40. Godovikova T. I., Golova S. P., Vozchikova S. A., Ignat'eva E. L., Povorin M. V., Khmel'nitskii L. I. New method for the synthesis of 1,2,3-triazole 1-oxides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 1996. – T. 32. – №. 5. – C. 580-584.
41. Godovikova T. I., Vozchikova S. A., Ignat'eva E. L., Khmel'nitskii L. I., Korsunskii B. L. Reactions of 2,4-Disubstituted 5-Nitro-1,2,3-triazole 1-Oxides. 4. Dealkylation of 2-Substituted 4,5-Dinitro-1,2,3-triazole 1-Oxides // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2003. – T. 39. – №. 5. – C. 608-612.
42. Hao X. Q., Chen L. J., Ren B., Li L. Y., Yang X. Y., Gong J. F., Niu J. L., Song, M. P. Copper-mediated direct aryloxylation of benzamides assisted by an N,O-bidentate directing group // *Organic letters*. – 2014. – T. 16. – №. 4. – C. 1104-1107.
43. Kumar M., Verma S., Mishra P. K., Verma A. K. Cu (II)-Mediated Ortho-C–H Amination of Arenes with Free Amines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84. – №. 12. – C. 8067-8079.

44. Mei R., Wang H., Warratz S., Macgregor S. A., Ackermann L. Cobalt-Catalyzed Oxidase C–H/N–H Alkyne Annulation: Mechanistic Insights and Access to Anticancer Agents // *Chemistry–A European Journal*. – 2016. – T. 22. – №. 20. – C. 6759-6763.
45. Zhang L. B., Hao X. Q., Zhang S. K., Liu Z. J., Zheng X. X., Gong J. F., Niu J. L., Song M. P. Cobalt-Catalyzed C(sp²)-H Alkoxylation of Aromatic and Olefinic Carboxamides // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2015. – T. 54. – №. 1. – C. 272-275.
46. Zhang S. K., Yang X. Y., Zhao X. M., Li P. X., Niu J. L., Song M. P. Palladium-catalyzed selective β -arylation of aliphatic amides using a removable N,O-bidentate auxiliary // *Organometallics*. – 2015. – T. 34. – №. 17. – C. 4331-4339.
47. McGrath J. M., Pluth M. D. Linear Free Energy Relationships Reveal Structural Changes in Hydrogen-Bonded Host–Guest Interactions // *The Journal of organic chemistry*. – 2014. – T. 79. – №. 23. – C. 11797-11801.
48. Duraiswamy A. J., Lee M. A., Madan B., Ang S. H., Tan E. S. W., Cheong W. W. V., Ke Z., Pendharkar V., Ding, L. J., Chew Y. S., Manoharan V., Sangthongpitag K., Alam J., Poulsen A., Ho S. Y., Virshup D. M., Keller T. H. Discovery and optimization of a porcupine inhibitor // *Journal of medicinal chemistry*. – 2015. – T. 58. – №. 15. – C. 5889-5899.
49. Deb M., Singh J., Mallik S., Hazra S., Elias A. J. Borylation, silylation and selenation of C–H bonds in metal sandwich compounds by applying a directing group strategy // *New Journal of Chemistry*. – 2017. – T. 41. – №. 23. – C. 14528-14538.
50. Pointillart F., Le Guennic B., Golhen S., Cador O., Maury O., Ouahab L. A redox-active luminescent ytterbium based single molecule magnet // *Chemical Communications*. – 2013. – T. 49. – №. 6. – C. 615-617.
51. Pointillart F., Cauchy T., Le Gal Y., Golhen S., Cador O., Ouahab L. Binuclear Cu (ii) coordination complex involving Cis-tetrathiafulvalene-bis-amido-2-pyridine-N-oxide as bi-anionic ligand: a robust molecular precursor toward magnetic conducting materials // *Chemical communications*. – 2010. – T. 46. – №. 27. – C. 4947-4949.
52. Becker H. G. O., Böttcher H., Haufe H. 1,2,3,5-Oxatriazolium-Salze Ein Beitrag zur Diazotierung von o-Amino-N-oxiden // *Journal für Praktische Chemie*. – 1970. – T. 312. – №. 3. – C. 433-439.
53. Ohsawa A., Arai H., Igeta H. Thermal Decomposition of 2H-[1, 2, 4] Oxadiazolo [2, 3-a] pyridine-2-thione and 2H-[1,2,4]Oxadiazolo[2, 3-b]pyridazine-2-thiones: Generation of Aza-heteroaromatic α -Isocyanates and Their Utilization for the Synthesis of Unsymmetrical Disubstituted Ureas // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1980. – T. 28. – №. 12. – C. 3570-3575.

54. Rousseau D., Taurins A. The reaction of 2-aminopyridine 1-oxides with thiophosgene. 2 H-[1,2,4]Oxadiazolo[2,3-a]pyridin-2-thiones // *Canadian Journal of Chemistry*. – 1977. – T. 55. – №. 21. – C. 3736-3739.
55. Capuano L., Diehl V. Neue Ringumwandlungen in der Isatinreihe, III1 // *Chemische Berichte*. – 1976. – T. 109. – №. 2. – C. 723-739.
56. Brown E. V. Preparation and reactions of 2-nitropyridine-1-oxides // *Journal of the American Chemical Society*. – 1957. – T. 79. – №. 13. – C. 3565-3566.
57. Wang Y., Wang T., Wang X., Liu L., Mao G. Palladium-catalyzed aminocarbonylation of aryl iodides with amines: efficient access to bidentate amide directing groups // *Transition Metal Chemistry*. – 2021. – T. 46. – №. 1. – C. 29-35.
58. Wolińska E., Pucko W. Diversity of Reactions of Isomeric Aminopyridine N-Oxides with Chloronitropyridines: An Experimental and Theoretical Study // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2013. – T. 50. – №. 3. – C. 590-598.
59. Rykowski A., Pucko W. Synthesis of 5-imino-5H-dipyrido [1,2-a; 2',3'-d] pyrimidines as potential antiallergy agents (1) // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 1999. – T. 56. – №. 1. – C. 57-60.
60. Guo, Q., Li, Y., Zhang, C., Huang, Z., Wang, X., Nie, Y., Li Y., Liu Y., Yang S., Xiang R., Fan, Y. Selective and novel cyclin-dependent kinases 4 inhibitor: synthesis and biological evaluation // *Medicinal Chemistry Research*. – 2018. – T. 27. – №. 6. – C. 1666-1678.
61. Wolińska E. Chiral oxazoline ligands with two different six-membered azaheteroaromatic rings—synthesis and application in the Cu-catalyzed nitroaldol reaction // *Heterocyclic Communications*. – 2016. – T. 22. – №. 2. – C. 85-94.
62. Lin Y. S., Park J., De Schutter J. W., Huang X. F., Berghuis A. M., Sebag M., Tsantrizos Y. S. Design and synthesis of active site inhibitors of the human farnesyl pyrophosphate synthase: apoptosis and inhibition of ERK phosphorylation in multiple myeloma cells // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – T. 55. – №. 7. – C. 3201-3215.
63. Degraw J. I., Tagawa H. An alternate synthesis of 6-substituted-5-deazapteridines // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1982. – T. 19. – №. 6. – C. 1461-1463.
64. Iddon B., Suschitzky H., Thompson A. W., Ager E. Polyhalogeno-aromatic compounds. Part XXXII. Synthesis and some reactions of tetrachloropyridine-2-thiol and related compounds // *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1974. – C. 2300-2307.
65. Nettekoven M., Jenny C. The development of a practical and reliable large-scale synthesis of 2,6-diamino-4-bromopyridine // *Organic process research & development*. – 2003. – T. 7. – №. 1. – C. 38-43.

66. Shetty R., Nguyen D., Flubacher D., Ruggle F., Schumacher A., Kelly M., Michelotti E. Regioselective synthesis of 2,4,6-triaminopyridines // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – T. 48. – №. 1. – C. 113-117.
67. Gewald K., Hain U. Reaktion von Nitriloxiden mit Ylidenmalononitrilen // *Zeitschrift für Chemie*. – 1986. – T. 26. – №. 12. – C. 434-435.
68. Balicki R., Kaczmarek L., Malinowski M. Selective reduction of the NO bond in heteroaromatic N-oxides by $\text{TiCl}_4/\text{SnCl}_2$ // *Synthetic Communications*. – 1989. – T. 19. – №. 5-6. – C. 897-900.
69. Romero A. H., Cerecetto H. A Common, Facile and Eco-Friendly Method for the Reduction of Nitroarenes, Selective Reduction of Poly-Nitroarenes and Deoxygenation of N-Oxide Containing Heteroarenes Using Elemental Sulfur // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 2020. – №. 12. – C. 1853-1865.
70. Engstrom K. M., Baize A. L., Franczyk T. S., Kallemeyn J. M., Mulhern M. M., Rickert R. C., Wagaw S. Improved Synthesis of 3-Substituted-4-amino-[3,2-c]-thienopyridines // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2009. – T. 74. – №. 10. – C. 3849-3855.
71. Zacharie B., Moreau N., Dockendorff C. A mild procedure for the reduction of pyridine N-oxides to piperidines using ammonium formate // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2001. – T. 15. – №. 66. – C. 5264-5265.
72. Katritzky A. R. 33. The structure and reactivity of 2-aminopyridine 1-oxide // *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. – 1957. – C. 191-197.
73. Kreicberga J., Jecs E., Kampars V. Synthesis of 5-nitropyridin-2-ylazo push-pull derivatives // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2008. – T. 44. – №. 1. – C. 29-34.
74. Abramovitch R. A., Cue Jr B. W. Ring contraction of 2-azidopyridine 1-oxides and related compounds. 2-Cyano-1-hydroxypyrroles and-imidazoles // *Journal of the American Chemical Society*. – 1976. – T. 98. – №. 6. – C. 1478-1486.
75. Zlatopolskiy B. D., Kroll H. P., Melotto E., de Meijere A. Convergent Syntheses of N-Boc-Protected (2S, 4R)-4-(Z)-Propenylproline and 5-Chloro-1-(methoxymethoxy)pyrrol-2-carboxylic Acid– Two Essential Building Blocks for the Signal Metabolite Hormaomycin // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2004. – T. 2004. – №. 21. – C. 4492-4502.
76. Krasnokutskaya E. A., Chudinov A. A., Filimonov V. D. A New, Simple, and General Synthesis of N-Oxides of Iodopyridines and Iodoquinolines via the Diazotization–Iodination of Heterocyclic Amino N-Oxides in the Presence of p-Toluenesulfonic Acid in Water // *Synthesis*. – 2018. – T. 50. – №. 06. – C. 1368-1372.

77. Slouka J., Bekárek V. Synthesis and cyclization of some N-oxides of 2-pyridylhydrazones of mesoxalic acid derivatives // Collection of Czechoslovak chemical communications. – 1988. – T. 53. – №. 3. – C. 626-632.
78. Saeki S., Kondo S., Hayashi T., Hamana M. Studies on Tertiary Amine Oxides. LXXVII. The Pseudo-Gomberg Reaction of 4-and 2-Aminopyridine 1-Oxides // Chemical and pharmaceutical bulletin. – 1984. – T. 32. – №. 5. – C. 1780-1789.
79. Talbot E. P., Richardson M., McKenna J. M., Toste F. D. Gold-Catalyzed Redox Synthesis of Imidazo[1,2-a]pyridines using Pyridine N-Oxide and Alkynes // Advanced synthesis & catalysis. – 2014. – T. 356. – №. 4. – C. 687-691.
80. Deady L. W., Stanborough M. S. A Synthesis of 2-Arylimidazo[1,2-a]pyridin-3-ols // Journal of Heterocyclic Chemistry. – 1979. – T. 16. – №. 1. – C. 187-188.
81. Deady L. W., Stanborough M. S. The synthesis of 2-heteroarylimidazo[1,2-a]pyridin-3-ols and related compounds // Australian Journal of Chemistry. – 1981. – T. 34. – №. 6. – C. 1295-1302.
82. Kinzel O. D., Ball R. G., Donghi M., Maguire C. K., Muraglia E., Pesci S., Rowley M., Summa V. 3-Hydroxy-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidine-2-carboxylates—fast access to a heterocyclic scaffold for HIV-1 integrase inhibitors // Tetrahedron letters. – 2008. – T. 49. – №. 46. – C. 6556-6558.
83. Lu J., Li N. S., Koo S. C., Piccirilli J. A. Synthesis of pyridine, pyrimidine and pyridinone C-nucleoside phosphoramidites for probing cytosine function in RNA // The Journal of Organic Chemistry. – 2009. – T. 74. – №. 21. – C. 8021-8030.
84. Hutter D., Benner S. A. Expanding the genetic alphabet: non-epimerizing nucleoside with the py DDA hydrogen-bonding pattern // The Journal of Organic Chemistry. – 2003. – T. 68. – №. 25. – C. 9839-9842.
85. Kelly T. R., Bridger G. J., Zhao C. Bisubstrate reaction templates. Examination of the consequences of identical versus different binding sites // Journal of the American Chemical Society. – 1990. – T. 112. – №. 22. – C. 8024-8034.
86. Carroll F. I., Robinson T. P., Brieady L. E., Atkinson R. N., Mascarella S. W., Damaj M. I., Martin B. R., Navarro H. A. Synthesis and nicotinic acetylcholine receptor binding properties of bridged and fused ring analogues of epibatidine // Journal of medicinal chemistry. – 2007. – T. 50. – №. 25. – C. 6383-6391.
87. Bödeker J., Köckritz A., Köckritz P., Radeaglia R. ³¹P-NMR-Untersuchung und Alkylierung von N-Hetaryl-triphenylphosphanimiden: Ableitung von σ^- -Konstanten verschiedener N-Ringsysteme aus den ³¹P-chemischen Verschiebungen // Journal für Praktische Chemie. – 1985. – T. 327. – №. 5. – C. 723-730.

88. Kato T., Yamanaka H., Niitsuma T., Wagatsuma K., Oizumi M. Studies on Ketene and its Derivatives. VI. Reaction of diketene with aminopyridines and their N-oxides // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1964. – T. 12. – №. 8. – C. 910-916.
89. Licht H. H., Ritter H. New energetic materials from triazoles and tetrazines // *Journal of Energetic Materials*. – 1994. – T. 12. – №. 4. – C. 223-235.
90. Coburn M. D., Hiskey M. A., Lee K. Y., Ott D. G., Stinecipher M. M. Oxidations of 3,6-diamino-1,2,4,5-tetrazine and 3,6-bis(s,s-dimethylsulfilimino)-1,2,4,5-tetrazine // *Journal of heterocyclic chemistry*. – 1993. – T. 30. – №. 6. – C. 1593-1595.
91. Rozen S., Bareket Y., Kol M. $\text{HOF} \cdot \text{CH}_3\text{CN}$, made directly from F_2 and water, as an ecologically friendly oxidizing reagent // *Tetrahedron*. – 1993. – T. 49. – №. 36. – C. 8169-8178.
92. Chavez D. E., Hiskey M. A. 1,2,4,5-tetrazine based energetic materials // *Journal of Energetic Materials*. – 1999. – T. 17. – №. 4. – C. 357-377.
93. Liu Y., Zhao G., Yu Q., Tang Y., Imler G. H., Parrish D. A., Shreeve J. M. Intermolecular Weak Hydrogen Bonding (Het-HN/O): an Effective Strategy for the Synthesis of Monosubstituted 1,2,4,5-Tetrazine-Based Energetic Materials with Excellent Sensitivity // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2019. – T. 84. – №. 24. – C. 16019-16026.
94. Wei H., Gao H., Shreeve J. M. N-Oxide 1,2,4,5-Tetrazine-Based High-Performance Energetic Materials // *Chemistry—A European Journal*. – 2014. – T. 20. – №. 51. – C. 16943-16952.
95. Wei H., Zhang J., Shreeve J. M. Synthesis, Characterization, and Energetic Properties of 6-Amino-tetrazolo[1,5-b]-1,2,4,5-tetrazine-7-N-oxide: A Nitrogen-Rich Material with High Density // *Chemistry—An Asian Journal*. – 2015. – T. 10. – №. 5. – C. 1130-1132
96. Chavez D. E., Parrish D. A., Mitchell L., Imler G. H. Azido and Tetrazolo 1,2,4,5-Tetrazine N-Oxides // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2017. – T. 56. – №. 13. – C. 3575-3578.
97. Snyder C. J., Wells L. A., Chavez D. E., Imler G. H., Parrish D. A. Polycyclic N-oxides: high performing, low sensitivity energetic materials // *Chemical Communications*. – 2019. – T. 55. – №. 17. – C. 2461-2464.
98. Chavez D. E., Hiskey M. A., Naud D. L. Tetrazine explosives // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics: An International Journal Dealing with Scientific and Technological Aspects of Energetic Materials*. – 2004. – T. 29. – №. 4. – C. 209-215.
99. Hu L., Yin P., Imler G. H., Parrish D. A., Gao H., Shreeve J. M. Fused rings with N-oxide and —NH_2 : good combination for high density and low sensitivity energetic materials // *Chemical Communications*. – 2019. – T. 55. – №. 61. – C. 8979-8982.

100. Hu L., Gao H., Shreeve J. M. Challenging the limits of nitrogen and oxygen content of fused rings // *Journal of Materials Chemistry A*. – 2020. – T. 8. – №. 34. – C. 17411-17414.
101. Hu L., He C., Zhao G., Imler G. H., Parrish D. A., Shreeve J. M. Selecting suitable substituents for energetic materials based on a fused triazolo-[1,2,4,5]tetrazine ring // *ACS Applied Energy Materials*. – 2020. – T. 3. – №. 6. – C. 5510-5516.
102. Boekelheide V., Linn W. J. Rearrangements of N-oxides. A novel synthesis of pyridyl carbinols and aldehydes // *Journal of the American Chemical Society*. – 1954. – T. 76. – №. 5. – C. 1286-1291.
103. Cho Y. H., Lee C. Y., Cheon C. H. Cyanide as a powerful catalyst for facile synthesis of benzofused heteroaromatic compounds via aerobic oxidation // *Tetrahedron*. – 2013. – T. 69. – №. 32. – C. 6565-6573.
104. Fershtat L. L., Epishina M. A., Ovchinnikov I. V., Struchkova M. I., Romanova A. A., Ananyev I. V., Makhova N. N. Side-chain prototropic tautomerism of 4-hydroxyfuroxans in methylation reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – T. 57. – №. 50. – C. 5685-5689.
105. Shin D. S., Masciocchi D., Gelain A., Villa S., Barlocco D., Meneghetti F., Pedretti A., Han Y. M., Han D. C., Kwon B. M., Legnani L., Tom L. Synthesis, modeling, and crystallographic study of 3, 4-disubstituted-1, 2, 5-oxadiazoles and evaluation of their ability to decrease STAT3 activity // *Medchemcomm*. – 2010. – T. 1. – №. 2. – C. 156-164.
106. Furtek S. L., Backos D. S., Matheson C. J., Reigan P. Strategies and approaches of targeting STAT3 for cancer treatment // *ACS chemical biology*. – 2016. – T. 11. – №. 2. – C. 308-318.
107. Masciocchi D., Villa S., Meneghetti F., Pedretti A., Barlocco D., Legnani L., Toma L., Kwon B. M., Nakano S., Asai A., Gelain A. Biological and computational evaluation of an oxadiazole derivative (MD77) as a new lead for direct STAT3 inhibitors // *MedChemComm*. – 2012. – T. 3. – №. 5. – C. 592-599.
108. Benko P., Pallos L. Neue Derivate der Pyridylformiminoäther // *Journal für Praktische Chemie*. – 1971. – T. 313. – №. 1. – C. 179-186.
109. Jochims J. C. 1,2,4-oxadiazoles. // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. 2nd ed., V. 4. (Ed. by A.R. Katritzky, C.W. Rees, E.F.V. Scriven). Oxford: Pergamon. – 1996. – C. 179-228.
110. Haber H., Hagen V., Schlender M. Synthese von 6-(pyrid-4-yl)-substituierten Pyrido[2,3-d]pyrimidinen und 1,8-Naphthyridinen // *Journal für Praktische Chemie*. – 1991. – T. 333. – №. 4. – C. 637-642.

111. Burger K., Einhellig K., Roth W. D., Daltrozzo E. Reaktionen mit 3,3-Bis(trifluormethyl)- Δ^4 -1,4,2 λ 5-oxazaphospholinen. Abfangreaktionen von Nitrilyliden mit Nitrosobenzol // *Chemische Berichte*. – 1977. – T. 110. – №. 2. – C. 605-610.
112. Baldwin J. E. Rules for ring closure // *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*. – 1976. – №. 18. – C. 734-736.
113. Alabugin I. V., Gilmore K. Finding the right path: Baldwin “Rules for Ring Closure” and stereoelectronic control of cyclizations // *Chemical Communications*. – 2013. – T. 49. – №. 96. – C. 11246-11250.
114. Katritzky A. R., Karelson M., Harris P. A. Propotropic tautomerism of heteroaromatic compounds // *Heterocycles*. – 1991. – T. 32. – №. 2. – C. 329-369.
115. Gümüş M., Koca İ. Enamines and Dimethylamino Imines as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis: Reactions of DMF-DMA Reagent with Different Functional Groups // *ChemistrySelect*. – 2020. – T. 5. – №. 40. – C. 12377-12397.
116. Hovhannisyan A., Pham T. H., Bouvier D., Piroyan A., Dufau L., Qin L., Cheng Y., Melikyan G., Reboud-Ravaux M., Bouvier-Durand M. New C4-and C1-derivatives of furo [3,4-c] pyridine-3-ones and related compounds: Evidence for site-specific inhibition of the constitutive proteasome and its immunoisoform // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2014. – T. 24. – №. 6. – C. 1571-1580.
117. Groom C. R., Bruno I. J., Lightfoot M. P., Ward S. C. The Cambridge structural database // *Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials*. – 2016. – T. 72. – №. 2. – C. 171-179.
118. Matsubara R., Ando A., Hasebe H., Kim H., Tsuneda T., Hayashi M. Synthesis and synthetic application of chloro-and bromofuroxans // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – T. 85. – №. 9. – C. 5959-5972.
119. Matsubara R., Kim H., Sakaguchi T., Xie W., Zhao X., Nagoshi Y., Wang C., Tateiwa M., Ando A., Hayashi M., Yamanaka M., Tsuneda T. Modular synthesis of carbon-substituted furoxans via radical addition pathway. Useful tool for transformation of aliphatic carboxylic acids based on “build-and-scrap” strategy // *Organic Letters*. – 2020. – T. 22. – №. 3. – C. 1182-1187.
120. Matsubara R., Ando A., Hayashi M. Synthesis of cyanofuroxans from 4-nitrofuroxans via CC bond forming reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2017. – T. 58. – №. 34. – C. 3337-3340.
121. Matsubara R., Eguchi S., Ando A., Hayashi, M. Synthesis of alkynyl furoxans. Rare carbon–carbon bond-forming reaction on a furoxan ring // *Organic & Biomolecular Chemistry*. – 2017. – T. 15. – №. 9. – C. 1965-1969.

122. Makhova N. N., Fershtat L. L. Recent advances in the synthesis and functionalization of 1,2,5-oxadiazole 2-oxides // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – T. 59. – №. 24. – C. 2317-2326.
123. Serafim R. A. M., Gonçalves J. E., de Souza F. P., de Melo Loureiro A. P., Storpirtis S., Krogh R., Andricopulo A. D., Dias L. C., Ferreira E. I. Design, synthesis and biological evaluation of hybrid bioisoster derivatives of N-acylhydrazone and furoxan groups with potential and selective anti-*Trypanosoma cruzi* activity // *European journal of medicinal chemistry*. – 2014. – T. 82. – C. 418-425.
124. Hernández P., Rojas R., Gilman R. H., Sauvain M., Lima L. M., Barreiro E. J., González M., Cerecetto H. Hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – T. 59. – C. 64-74.
125. Guglielmo S., Cortese D., Vottero F., Rolando B., Kommer V. P., Williams D. L., Fruttero R., Gasco A. New praziquantel derivatives containing NO-donor furoxans and related furazans as active agents against *Schistosoma mansoni* // *European journal of medicinal chemistry*. – 2014. – T. 84. – C. 135-145.
126. dos Santos Fernandes G. F., de Souza P. C., Marino L. B., Chegaev K., Guglielmo S., Lazzarato L., Fruttero R., Chung M. C., Pavan F. R., dos Santos J. L. Synthesis and biological activity of furoxan derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – T. 123. – C. 523-531.
127. dos Santos Fernandes G. F., Pavan A. R., Dos Santos J. L. Heterocyclic N-oxides-a promising class of agents against tuberculosis, malaria and neglected tropical diseases // *Current Pharmaceutical Design*. – 2018. – T. 24. – №. 12. – C. 1325-1340.
128. Fershtat L. L., Bystrov D. M., Zhilin E. S., Makhova N. N. N-Oxide-Controlled chemoselective reduction of nitrofuroxans // *Synthesis*. – 2019. – T. 51. – №. 03. – C. 747-756.
129. Ogata Y. Steric acceleration by ortho substituents of the stannous chloride reduction of nitrobenzenes in aqueous ethanol // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1982. – T. 47. – №. 18. – C. 3577-3581.
130. Fukuzumi S., Yuasa J., Suenobu T. Scandium Ion-Promoted Reduction of Heterocyclic NN Double Bond. Hydride Transfer vs Electron Transfer // *Journal of the American Chemical Society*. – 2002. – T. 124. – №. 42. – C. 12566-12573.
131. Fukuzumi S. Catalytic control of electron-transfer processes // *Pure and applied chemistry*. – 2003. – T. 75. – №. 5. – C. 577-587.
132. Buzykin B. I., Sysoeva L. P., Molodykh Z. V., Titova Z. S., Kitaev Y. P. Perbromides of 2, 4-dinitrophenylhydrazones of aliphatic and alicyclic ketones // *Bulletin of the Academy of*

- Sciences of the USSR, Division of chemical science. – 1981. – T. 30. – №. 8. – C. 1572-1574.
133. Miomandre F., Audebert P. 1,2,4,5-Tetrazines: An intriguing heterocycles family with outstanding characteristics in the field of luminescence and electrochemistry // *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*. – 2020. – T. 44. – C. 100372.
134. Lipunova G. N., Nosova E. V., Zyryanov G. V., Charushin V. N., Chupakhin O. N. 1,2,4,5-Tetrazine derivatives as components and precursors of photo-And electroactive materials // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2021. – T. 8. – №. 18. – C. 5182-5205.
135. Wilkovitsch M., Haider M., Sohr B., Herrmann B., Klubnick J., Weissleder R., Carlson J. C. T., Mikula H. A cleavable C2-symmetric trans-cyclooctene enables fast and complete bioorthogonal disassembly of molecular probes // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – T. 142. – №. 45. – C. 19132-19141.
136. Wu H., Devaraj N. K. Advances in tetrazine bioorthogonal chemistry driven by the synthesis of novel tetrazines and dienophiles // *Accounts of chemical research*. – 2018. – T. 51. – №. 5. – C. 1249-1259.
137. Schnell S. D., Schilling M., Sklyaruk J., Linden A., Lubner S., Gademann K. Nucleophilic attack on nitrogen in tetrazines by silyl-enol ethers // *Organic Letters*. – 2021. – T. 23. – №. 7. – C. 2426-2430.
138. Xie Y., Fang Y., Huang Z., Tallon A. M., am Ende C. W., Fox J. M. Divergent Synthesis of Monosubstituted and Unsymmetrical 3,6-Disubstituted Tetrazines from Carboxylic Ester Precursors // *Angewandte Chemie*. – 2020. – T. 132. – №. 39. – C. 17115-17121.
139. Sun H., Xue Q., Zhang C., Wu H., Feng P. Derivatization based on tetrazine scaffolds: synthesis of tetrazine derivatives and their biomedical applications // *Organic Chemistry Frontiers*. – 2022. – T. 9. – №. 2. – C. 481-498.
140. Zhu Z., Glinkerman C. M., Boger D. L. Selective N1/N4 1,4-cycloaddition of 1,2,4,5-tetrazines enabled by solvent hydrogen bonding // *Journal of the American Chemical Society*. – 2020. – T. 142. – №. 49. – C. 20778-20787.
141. Mittal R., Awasthi S. K. Recent advances in the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazoles: a complete survey (2013–2018) // *Synthesis*. – 2019. – T. 51. – №. 20. – C. 3765-3783.
142. Popova E. A., Trifonov R. E., Ostrovskii V. A. Tetrazoles for biomedicine // *Russian Chemical Reviews*. – 2019. – T. 88. – №. 6. – C. 644.
143. Ostrovskii V. A., Popova E. A., Trifonov R. E. Developments in tetrazole chemistry (2009–16) // *Advances in heterocyclic chemistry*. – 2017. – T. 123. – C. 1-62.

144. Chavez D. E., Hanson S. K., Veauthier J. M., Parrish D. A Electroactive Explosives: Nitrate Ester-Functionalized 1,2,4,5-Tetrazines // *Angewandte Chemie*. – 2013. – T. 125. – №. 27. – C. 7014-7017.
145. Rudakov G. F., Kalinichenko A. I., Nguyen T. Q., Zinchenko S. S., Cherkaev G. V., Fedyanin I. V., Sinditskii V. P. Monosubstituted Polynitroalkoxy-1, 2, 4, 5-Tetrazines: A New Family of Melt-Castable Energetic Materials // *Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. – 2022. – T. 47. – №. 3. – C. e202100262.
146. Klapötke T. M., Piercey D. G., Rohrbacher F., Stierstorfer J. Synthesis and Characterization of Energetic Salts of the (C₄N₁₂²⁻) Dianion // *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie*. – 2012. – T. 638. – №. 14. – C. 2235-2242.
147. Zhai L., Bi F., Luo Y., Wang N., Zhang J., Wang B. New strategy for enhancing energetic properties by regulating trifuroxan configuration: 3,4-Bis(3-nitrofuroxan-4-yl)furoxan // *Scientific reports*. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 1-8.
148. Song S., Wang Y., He W., Wang K., Yan M., Yan Q.-L., Zhang Q. Melamine N-oxide based self-assembled energetic materials with balanced energy & sensitivity and enhanced combustion behavior // *Chemical Engineering Journal*. – 2020. – T. 395. – C. 125114.
149. Zlotin S. G., Churakov A. M., Egorov M. P., Fershtat L. L., Klenov M. S., Kuchurov I. V., Makhova N. N., Smirnov G. A., Tomilov Yu. V., Tartakovsky V. A. Advanced energetic materials: novel strategies and versatile applications // *Mendeleev Communications*. – 2021. – T. 31. – №. 6. – C. 731-749.
150. Cavanagh J., Fairbrother W. J., Palmer A. G., Rance M., Skelton N. J. Protein NMR Spectroscopy. Principles and Practice // Elsevier. – 2007. – ISBN 978-012164491.
151. Wei H., Zhang J., He C., Shreeve J. M. Energetic Salts Based on Furazan-Functionalized Tetrazoles: Routes to Boost Energy // *Chemistry—A European Journal*. – 2015. – T. 21. – №. 23. – C. 8607-8612.
152. Ugrak B. I., Vinogradov V. M., Dalinger I. L., Shevelev S. A. Nitropyrazoles // *Russian chemical bulletin*. – 1995. – T. 44. – №. 11. – C. 2087-2092.
153. Pepekin V. I., Lebedev Y. A. Criteria of the detonation parameters estimation for explosive // *Doklady Akademii Nauk USSR*. – 1977. – T. 234. – C. 1391-1394.
154. Muravyev N. V., Meerov D. B., Monogarov K. A., Melnikov I. N., Kosareva E. K., Fershtat L. L., Sheremetev A. B., Dalinger I. L., Fomenkov I. V., Pivkina A. N. Sensitivity of energetic materials: Evidence of thermodynamic factor on a large array of CHNOFCl compounds // *Chemical Engineering Journal*. – 2021. – T. 421. – C. 129804.
155. Fershtat L. L., Larin A. A., Epishina M. A., Kulikov A. S., Ovchinnikov I. V., Ananyev I. V., Makhova N. N. Regioselective synthesis of bifuroxanyl systems with the 3-

- nitrobifuroxanyl core via a one-pot acylation/nitrosation/cyclization cascade // *Tetrahedron Letters*. – 2016. – T. 57. – №. 38. – C. 4268-4272.
156. Guan Z. H., Lei H., Chen M., Ren Z. H., Bai Y., Wang Y. Y. Palladium-Catalyzed Carbonylation of Amines: Switchable Approaches to Carbamates and N, N'-Disubstituted Ureas // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2012. – T. 354. – №. 2-3. – C. 489-496.

Благодарности

В заключение, хотелось бы выразить глубокую признательность моим коллегам:

Жилину Е. С.

Каралашу С. А.

Шуваеву А. Д.

Ларину А. С.

Шаферову А. В.

Куликову А. С.

Епишиной М. А.

Газиевой Г. А.

Кравченко А. Н.

Кузнецову В. В.

за плодотворное сотрудничество и ценные советы

А также Маховой Н. Н., которая безвременно покинула нас в 2021 году.

Кроме того, я выражаю благодарность:

Давевой Е. Д. и Фахрутдинову А. Н. - за проведение ЯМР экспериментов

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

Коллективу Лаборатории энергетических материалов ФИЦ Химической физики им. Н. Н.

Семенова РАН за определение физико-химических характеристик веществ

Ананьеву И. В. и Дмитриенко А. О. (ИНЭОС РАН), а также коллективу Отдела структурных исследований ИОХ РАН за проведение рентгеноструктурных исследований

Измалковой Е. С.- за съемку ИК-спектров

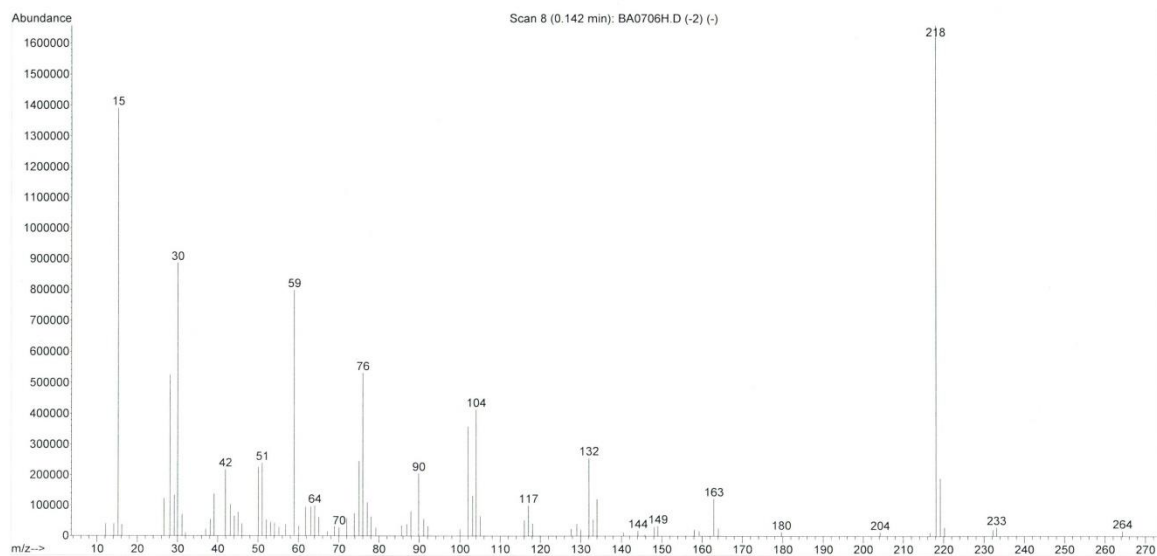
А также моей невесте Коминой А. К. за помощь в проверке работы и моральную поддержку

Особую благодарность я выражаю своему научному руководителю Ферштату Л. Л., без чуткого руководства которого данная диссертация не была бы выполнена.

Приложение

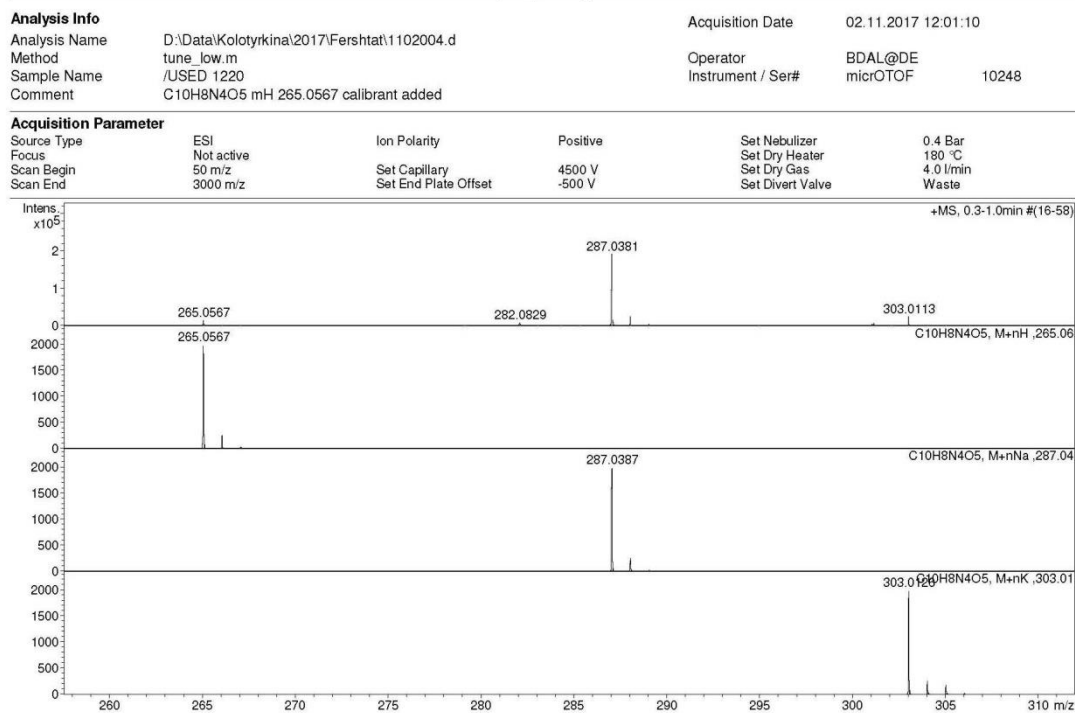
Масс-спектр (EI, 70 eV) соединения **3b**, полученного в эксперименте с ^{18}O -меткой.

File : C:\MSDCHEM\1\DATA\BA0706H.D
 Operator :
 Acquired : 16 May 18 15:20 using AcqMethod DIP_1.M
 Instrument : INCOS50
 Sample Name: FER 1323
 Misc Info :
 Vial Number: 1



Масс-спектр высокого разрешения (ESI) соединения **3b**, полученного по стандартной методике.

Display Report



Масс-спектр высокого разрешения (ESI) соединения **3b**, полученного в эксперименте с ^{18}O -меткой.

Display Report

Analysis Info

Analysis Name D:\Data\Kolotyrkina\2018\Fershtat\0517012.d
Method tune_50-1600.m
Sample Name /USED 1323
Comment C₁₀H₈N₄O₅ mH 265.0567 clb added

Acquisition Date 17.05.2018 12:15:45

Operator BDAL@DE
Instrument / Ser# micrOTOF 10248

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	1.0 Bar
Focus	Not active			Set Dry Heater	200 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1600 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

