

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

На правах рукописи



**Жилин
Егор Сергеевич**

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

1.4.3 – Органическая химия

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 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 5 |
| 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 11 |
| 1.1 Методы синтеза и функционализации фуроксанов | 11 |
| 1.2 Методы синтеза и функционализации сиднониминов | 32 |
| 1.3 Методы получения азасиднонов | 51 |
| 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... | 61 |
| 2.1 Синтез (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов..... | 61 |
| 2.2 Синтез новых молекулярных фотопереключателей на основе арилазо-1,2,5-оксадиазолов | 79 |
| 2.3 Синтез гибридных гетероциклических систем на основе фуроксанового и сиднониминового гетероциклов | 98 |
| 2.4 NO-донорная способность фуроксанил- и фуразанилазасиднонов..... | 112 |
| 2.5 NO-донорная способность <i>E/Z</i> -арилазофуроксанов | 129 |
| 2.6 NO-донорная способность фуроксанилсиднониминов | 132 |
| 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 136 |
| 3.1 Синтез фуроксанил- и фуразанилазасиднонов. | 137 |
| 3.1.2 Синтез фуразанилазасиднонов..... | 142 |
| 3.1.3 Синтез ¹⁵ N-фуроксанилазасиднона. | 145 |
| 3.1.4 Синтез ароматических азасиднонов. | 146 |
| 3.2 Синтез арилазо-1,2,5-оксадиазолов. | 147 |
| 3.2.1 Синтез арилазофуроксанов и арилазофуразанов. | 147 |
| 3.2.2 Фотоизомеризация <i>E</i> -изомеров арилазо-1,2,5-оксадиазолов. | 153 |
| 3.2.3 Методика дифференциальной сканирующей калориметрии. | 153 |
| 3.3 Синтез фуроксанилсиднониминов..... | 153 |
| 3.3.1 Синтез фуроксанилоксиэтиламинов. | 153 |
| 3.3.2 Синтез фуроксаниламиноацетонитрилов. | 155 |
| 3.3.3 Синтез тетрафторборатов фуроксанилсиднониминов. | 157 |

| | |
|---|------------|
| 3.3.4 Синтез N3-оксиэтилфуроксанилсиднониминов. | 159 |
| 3.3.5 Синтез C-пиридиламиноацетонитрила. | 161 |
| 3.3.6 Синтез тетрафторборатов сиднониминов. | 162 |
| 3.3.7 Синтез N6-фуроксаноилсиднониминов. | 163 |
| 3.3.8 Синтез C4-фуроксанилсиднонимина. | 164 |
| 3.4 Оценка NO-донорной способности синтезированных соединений. | 166 |
| 3.4.1 Методика спектрофотометрического определения NO. | 166 |
| 3.4.2 Исследование антиагрегатной активности. | 166 |
| 3.4.3 Исследование цитотоксической активности. | 167 |
| ВЫВОДЫ..... | 168 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 169 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

| | |
|--------|-----------------------------------|
| ADP | аденозиндифосфат |
| ADR | адреналин |
| Alk | алкил |
| Ar | арил |
| bmim | 1-бутил-3-метилимидазолий |
| Boc | трет-бутоксикарбонил |
| CDI | карбонилдиимидазол |
| DBU | 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен |
| DCM | дихлорметан |
| DIPEA | диизопропилэтиламин |
| DMF | диметилформаид |
| ESI | электрораспылительная ионизация |
| Het | гетарил |
| LiHDMS | бис(триметилсилил)амид лития |
| Pu | пиридин |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| THF | тетрагидрофуран |
| Ts | тозил |
| DMCO | диметилсульфоксид |
| ИК | инфракрасная спектроскопия |
| PСА | рентгеноструктурный анализ |
| ТСХ | тонкослойная хроматография |
| ЯМР | ядерный магнитный резонанс |

ВВЕДЕНИЕ

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

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

структурно разнородных доноров оксида азота (II) способно препятствовать агрегации тромбоцитов, понижая тем самым риск возникновения тромбозов вен и артерий.

К числу известных гетероциклических структур, обладающих NO-донорной активностью, относятся 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны), 1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олаты (азасидноны) и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминиды (сиднонимины), характеризующиеся различной скоростью выделения NO и возможностью их использования как альтернатив известному препарату нитроглицерину ввиду отсутствия развития нитратной толерантности. Разработка новых методов синтеза и функционализации вышеупомянутых классов гетероциклических соединений однозначно позволит расширить область их применения в качестве экзогенных источников NO. Тем не менее, применявшийся ранее в медицинской химии подход, основанный на синтезе только одного гетероциклического NO-донорного фрагмента с заданными заместителями, может иметь ряд недостатков, поскольку принципиальный механизм высвобождения оксида азота (II) остается неизменным. В связи с этим, одним из перспективных направлений в данной области является разработка методов синтеза новых гибридных соединений, содержащих в своей структуре различные NO-донорные фрагменты. Подробное изучение фармакологического профиля двойных NO-донорных соединений позволит определить взаимозависимость механизмов NO-донорной способности включенных в структуру фрагментов молекулы, различие скорости высвобождения NO из них друг относительно друга, что в перспективе приведет к систематизации знаний биологического действия NO на организм вместе с непосредственным развитием доступных лекарственных средств для терапии различных заболеваний. Поэтому разработка стратегий синтеза возможных комбинаций фуроксанов, азасиднонов и сиднониминов в одной молекуле с последующим изучением NO-донорного профиля этих соединений представляет значительный научный и практический интерес.

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

В ходе исследования предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать метод синтеза гибридных структур, включающих фуроксанный и азасидноновый NO-донорные гетероциклы, на основе трансформации функциональных производных фуроксанов;

2. Исследовать фотопереклюкающую способность серии арилазофуроксанов в условиях облучения видимым светом и оценить влияние структурных факторов на склонность к фотопереключению и NO-донорные свойства;

3. Разработать методы синтеза гибридных структур, включающих фуроксанный и сиднониминный NO-донорные фрагменты, на основе трансформации функциональных производных обоих типов гетероциклов;

4. Определить NO-донорную способность и исследовать антиагрегантную активность синтезированных соединений.

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

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

Предложен новый метод конструирования сиднониминового цикла, основанный на использовании NOBF_4 в качестве ключевого реагента для нитрозирования α -аминоацетонитрилов. С применением данного метода были получены различные гибридные соединения, содержащие

фуроксановый и сиднониминовый фрагменты, связанные друг с другом через N3, C4 и N6 положения сиднониминов.

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

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту.

1. Разработка метода синтеза (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов на основе каскадных трансформаций амино-1,2,5-оксадиазолов.
2. Фотоиндуцируемая изомеризация (*E*)-арилазо-1,2,5-оксадиазолов под действием видимого света с обратной термической конверсией (*Z*)-изомеров.

3. Синтез ранее неизвестных, структурно разнородных гибридных гетероциклических систем, содержащих фрагменты фуроксана и сидномина, связанные напрямую или посредством различных линкеров.

4. Систематическое исследование NO-донорной способности библиотек синтезированных гетероциклических соединений по методу Грисса.

5. Антиагрегантная активность *in vitro* (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов, обладающих селективным механизмом действия в отношении аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов.

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

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

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура

соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N , ^{19}F , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (в том числе высокого разрешения), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа. Используются современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (Chemical Abstracts Service) и Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза и функционализации гетероциклических NO-доноров на основе 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов, 1,2,3,4-окса триазол-5-онов и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты (физико-химические исследования выполнены в результате совместных исследований с сотрудниками ФГБУН ИОХ РАН в лаборатории ядерного магнитного резонанса №30 и в лаборатории рентгеноструктурных исследований ФГБУН ИНЭОС РАН, определение антиагрегантной активности проводилось в лаборатории химии гликоконъюгатов №52 ФГБУН ИОХ РАН). Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Методы синтеза и функционализации гетероциклических NO-доноров

Несмотря на значительные достижения медицинской химии последних лет, поиск наиболее оптимальных методов синтеза и функционализации ценных фармакофорных фрагментов для выхода к новым фармакологически активным соединениям, в том числе обладающим свойствами NO-доноров, продолжает активно развиваться. В общем случае, разнообразие путей синтеза и трансформации гетероциклических NO-доноров, позволяет пополнять библиотеку потенциальных терапевтических агентов при усовершенствовании известных методов их получения и разработке новых. В соответствии с концептуальными задачами настоящего диссертационного исследования, посвященными разработке новых методов синтеза гетероциклических NO-донорных структур на основе фуроксанового, азасиднонового и сиднониминового циклов, в работе будут рассмотрены основные методы конструирования и функционализации соответствующих гетероциклов.

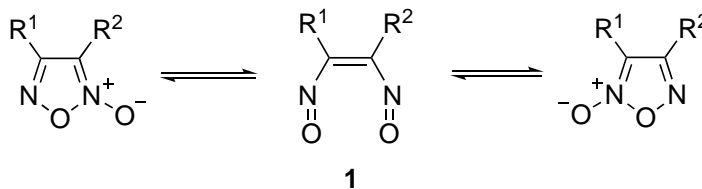
1.1 Методы синтеза и функционализации фуроксанов

Фуроксаны, или 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды, впервые были получены и охарактеризованы в конце XIX века [1]. Строение фуроксанов было окончательно подтверждено десятилетиями позднее, однако это не помешало возникновению высокого роста числа исследований, посвященных изучению методов синтеза и реакционной способности этих экзотических гетероциклических соединений [2-6].а

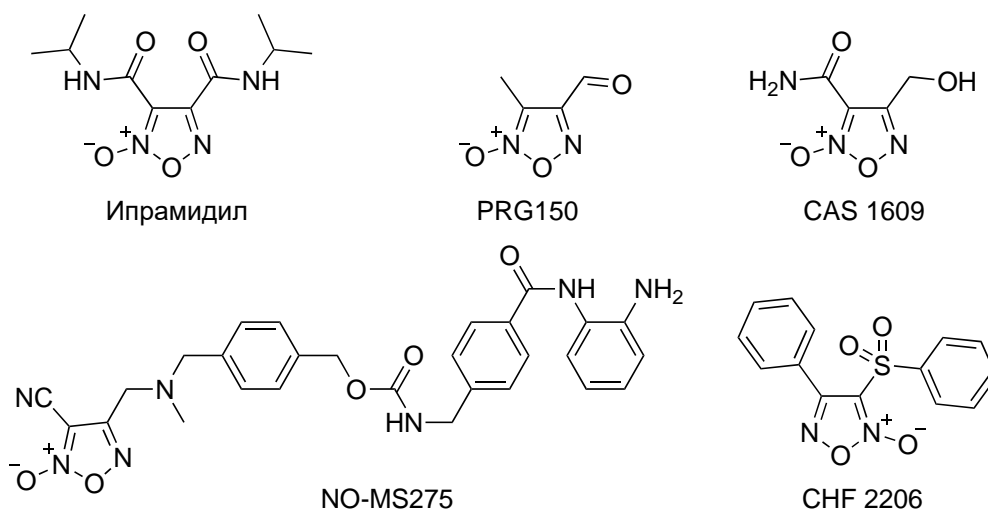
Фуроксаны занимают особое место в ряду большого количества NO-доноров, способных к экзогенной генерации NO в физиологических условиях [7, 8]. Внимание исследователей, в первую очередь, привлекает отсутствие развития нитратной толерантности в организме при их использовании [9].

Кроме того, фуроксановый цикл в сравнении с другими классами NO-доноров демонстрирует высокую стабильность в различных условиях. Наиважнейшим и определяющим фактором NO-донорной способности фуроксанов является характер заместителей у С3- и С4-положений гетероцикла. В различных исследуемых условиях количественные характеристики выделения оксида азота (II) существенно зависят от расположения *N*-оксидного фрагмента в молекуле, что напрямую связано с уникальным свойством изомерии 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов [10, 11]. Так, например, большинство известных производных фуроксанов способны вступать в реакцию фотоиндуцируемой или термической изомеризации *N*-оксидного фрагмента оксадиазольного цикла через образование промежуточного динитрозоетилена **1**, при этом изомеризация фуроксанового цикла для различных заместителей может быть как равновесной, так и с полной конверсией исходного изомера (схема 1).

Схема 1



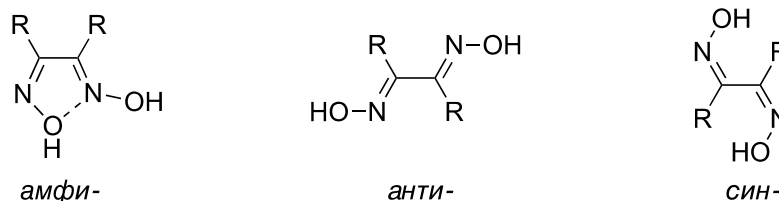
Исследования, направленные на изучение фуроксанов, продолжают интенсивно развиваться; большое число работ посвящено изучению возможности комбинации разнородных фармакологически активных структурных блоков с фуроксановым циклом. Благодаря такому подходу было синтезировано большое количество гибридных молекулярных структур с различными видами фармакологической активности (рис. 1) [12, 13]. Поэтому в настоящий момент наблюдается тренд, связанный с поиском новых фармакологически ориентированных фуроксаносодержащих соединений.

Рисунок 1. Биологически активные фуруксаны

На текущий момент можно выделить два основных направления развития исследований в области химии фуруксанов. Первым и основополагающим направлением является синтез 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов с требуемыми свойствами и конкретными заместителями из доступных исходных соединений, в заранее подготовленных структурах которых на последних стадиях реакций формируются эндоциклические связи N-O-N с образованием гетероароматического ядра. Такие методы, как правило, имеют ряд ограничений, так как требуют использования агрессивных реагентов или сред, несовместимых с подавляющим большинством функциональных групп, присутствующих в молекулах. Кроме того, реакционная способность фуруксанов зачастую позволяет им вступать в побочные реакции деградации цикла прямо в ходе их синтеза. Наконец, синтез фуруксанов с заданными заместителями может быть усложнен относительной недоступностью исходных соединений, а также низкими выходами целевых продуктов реакций. Хорошим примером для описания ограниченных возможностей синтеза фуруксанового цикла является классическая методология окисления производных вицинальных диоксимов, или глиоксимов [14]. Во-первых, на выход продукта реакции колоссальное значение оказывает исходная конфигурация глиоксима, который может находиться в трех различных формах – *амфи*-, *анти*- и *син*- (рис. 2). Наиболее благоприятной конфигурацией в условиях реакции окисления

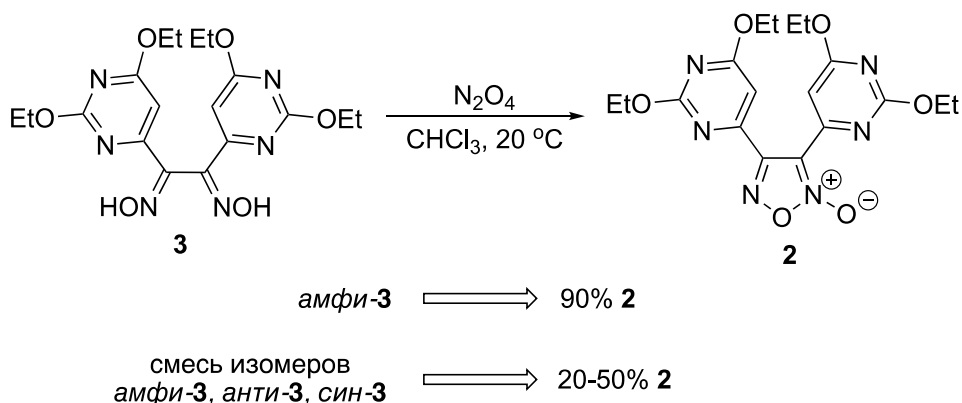
является только *амфи*-форма, в то время как окисление *анти*- и *син*-формы глиоксимов обычно приводит к заметному падению выхода целевого фуроксана.

Рисунок 2. Изомеры глиоксимов – предшественников фуроксанов



Так, например, бисгетероарилфуроксан **2** может быть получен с практически количественным выходом при использовании в качестве исходного соединения только *амфи*-глиоксима **3**, в то время как окисление смеси трех изомеров вицинального глиоксима **3** приводит к сокращению выхода получаемого фуроксана **2** в 2-4 раза (схема 2) [15]. При этом, применение известных классических и современных методов получения вицинальных диоксимов почти никогда не позволяет селективно получить глиоксими с доминирующей *амфи*-формой; лишь в исключительных случаях преимущественное образование одного изомера может быть объяснено структурными взаимодействиями.

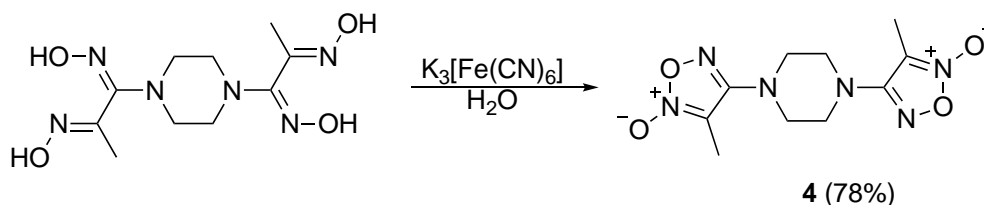
Схема 2



Во-вторых, важную роль в окислении глиоксимов играет правильный подбор окислительного реагента. Например, часто используемый тетраоксид диазота N₂O₄ при действии на исходный диоксим, помимо формирования оксадиазольного цикла, может затрагивать чувствительные к электрофильному нитрозированию или радикальному нитрованию

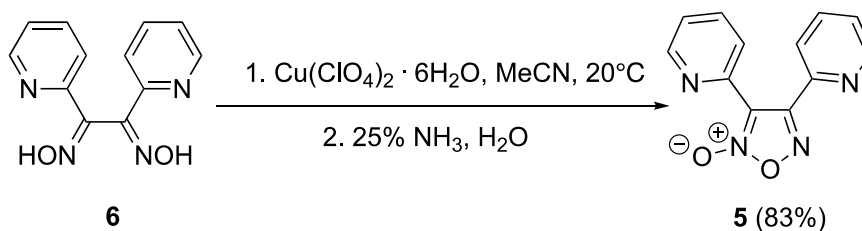
функциональные заместители. Тем не менее, описано множество подходов к синтезу функциональных производных фуроксанов, которые могут являться доступными предшественниками к другим, более сложным соединениям с целевой биологической активностью. Упомянутое выше окисление глиоксимов может быть проведено в гораздо более мягких условиях путем замены окислительного реагента. Так, например, гексацианоферрат (III) калия может быть использован для получения гетероциклических производных фуроксана **4** с высокими выходами и преобладанием одного изомера фуроксанового цикла (схема 3) [16].

Схема 3



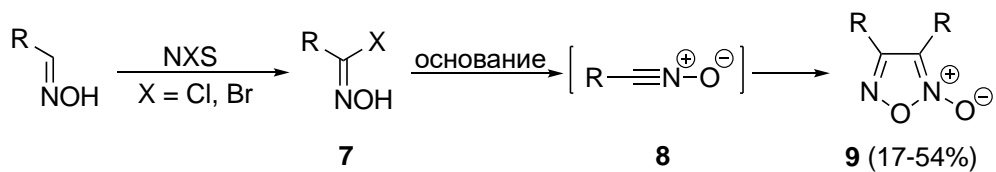
Еще одним альтернативным примером окисления глиоксимов является реакция получения бис(пирид-2-ил)фуроксана **5** с использованием перхлората меди (II) в качестве одноэлектронного окислителя (схема 4) [17, 18]. Первоначально вицинальный диоксим **6** входит в координационную сферу иона Cu (II) с образованием глиоксимного комплекса меди (II), после чего протекает внутримолекулярный электронный перенос с оксимных функций на ион металла. Дальнейшая обработка полученного одновалентного комплекса меди состава Cu(**6**)(CH₃CN)₂ClO₄ водным раствором аммиака позволяет выделить в индивидуальном виде соединение **5** с хорошим выходом.

Схема 4



Другая группа методов синтеза широкого круга 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов основана на различных трансформациях нитрилоксидов. Последние могут быть получены из хлор- и бромангидридов гидроксамовых кислот **7**, которые синтезируются галогенированием альдоксимов с использованием распространенных электрофильных галогенирующих реагентов – *N*-галогенсукцинимидов NXS ($X = Cl, Br$) с высокими и количественными выходами (схема 5) [19-26]. В зависимости от жесткости условий нитрилоксиды **8** генерируются с разной скоростью при действии оснований на соединения **7**. Так, например, в отсутствие внешних нуклеофилов нитрилоксиды димеризуются с высокими выходами в соответствующие дизамененные фуроксаны **9**, имеющие в положениях C3 и C4 фуроксанового цикла ароматические и гетероароматические заместители.

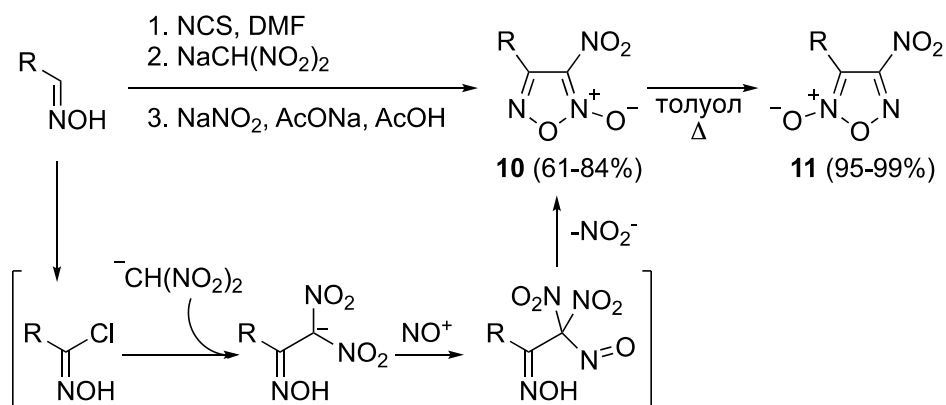
Схема 5



В недавнем исследовании [27] был показан эффективный способ перехвата высокореакционноспособных нитрилоксидов с помощью натриевой соли динитрометана в качестве нуклеофила (схема 6). Для этого ряд алкил- и арилзамещенных альдоксимов на первой стадии хлорируют с использованием NCS с получением соответствующих хлорангидридов гидроксамовых кислот. Затем в реакционную массу добавляют избыток $NaCH(NO_2)_2$, силы основания которого хватает для элиминирования HCl из полученных хлороксимов; одновременно с этим образующиеся нитрилоксиды присоединяют молекулу динитрометана, образуя новую C-C связь. Полученные интермедиаты подвергаются нитрозированию при действии $NaNO_2$ в $AcOH$, и в ходе перегруппировок, протекающих с элиминированием нитрита натрия, формируются 3-нитрофуроксаны **10**. Примечательно, что полученные 3-нитропроизводные способны

количественно претерпевать термическую изомеризацию в 4-нитрофуроксаны **11** при кипячении в толуоле в течение 3 часов.

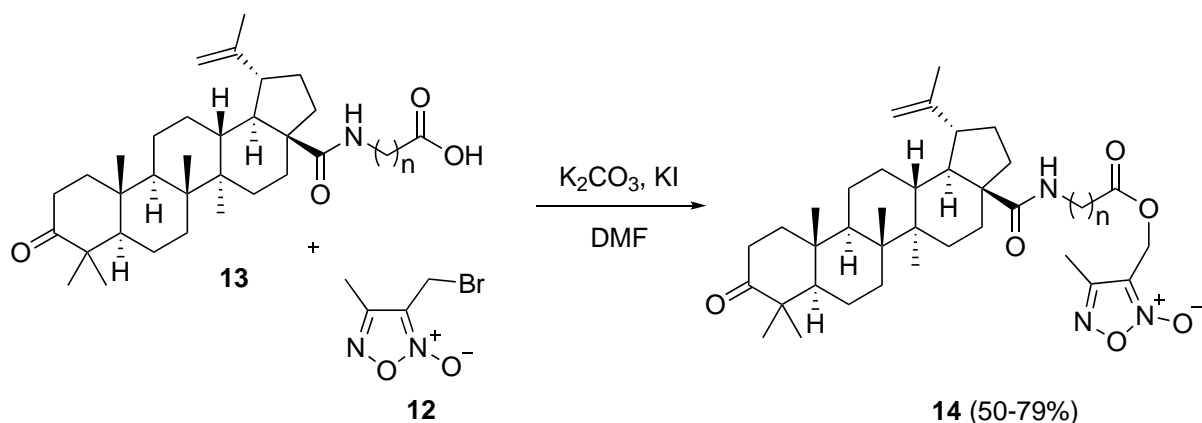
Схема 6



Вторым современным направлением развития химии фуроксановых соединений является последовательная функционализация С3 и С4 положений 1,2,5-оксадиазол-2-оксидного гетероцикла. В последнее время это находит отражение в исследованиях, посвященных объединению различных фармакофорных фрагментов молекул или пролекарственных средств вместе с NO-донорным фуроксановым циклом в одной структуре.

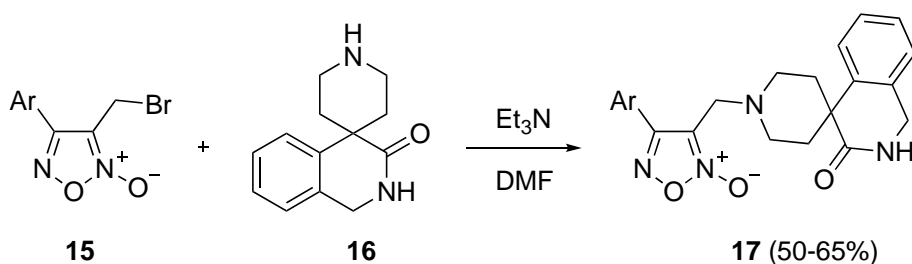
подавляющее число гибридных соединений на основе 1,2,5-оксадиазол-2-оксида, содержащих известные фармакофорные фрагменты, синтезируется в ходе формирования линкер-содержащих структур. При этом для каждого частного случая может быть подобран оптимальный линкер, связывающий фуроксановый NO-донорный цикл с фармакофорным заместителем для получения целевых молекул с заданными свойствами. Например, 3-бромметил-4-метилфуроксан **12** вступает в реакцию нуклеофильного замещения по типу S_N2 с производными стероидных карбоновых кислот **13**, в результате чего могут быть получены новые противовоспалительные агенты **14** (схема 7). Такие соединения демонстрируют низкую токсичность по отношению к фибробластам человека в сравнении с оригинальным цитотоксическим препаратом доксорубицином [28].

Схема 7



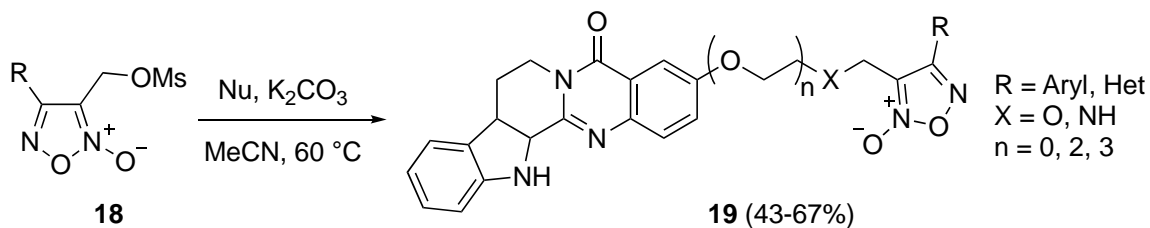
Подобным образом реагируют 4-арил-3-бромметилфуроксаны **15** с пиперидиноспиром соединением **16**, в результате взаимодействия которых могут быть получены трициклические гибридные молекулы **17** с умеренными выходами (схема 8). Соединения **17** демонстрируют высокие показатели NO-донорной способности, что напрямую связано с их вазодилатирующей и антиоксидантной активностями [29].

Схема 8



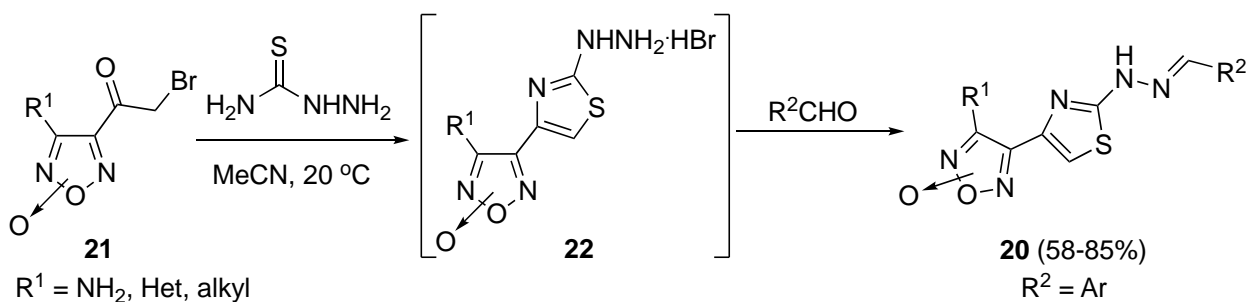
Нуклеофильное замещение мезилоксиметилзамещенного фуроксана **18** с производным рутекарпина позволяет получать серию гибридных структур **19** (схема 9) [30]. Рутекарпин – это природный алкалоид, биологическая активность которого, по большей части, определяется антигипертензивной способностью при применении в живых системах. Функционализация рутекарпина с помощью введения фуроксансодержащего фрагмента в результате приводит к получению более эффективных вазодилатирующих и антигипертензивных свойств у синтезированных производных **19**.

Схема 9



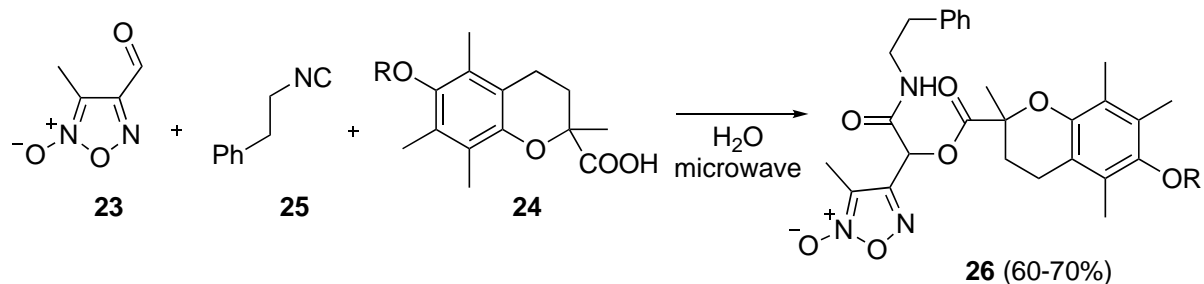
Построение линкерных систем на основе фуроксановых фрагментов возможно и с помощью синтеза гетероциклических линкер-содержащих структур. Гетарилфуроксаны **20** были синтезированы в ходе циклоконденсации α -бромацетилзамещенных фуроксанов **21** и тиосемикарбазида в MeCN при комнатной температуре (схема 10) [31-33]. Получающиеся гидробромиды гидразинилтиазолов **22** могут далее вступать в конденсацию с бензальдегидами с получением гидразонов **20**, которые, в свою очередь, проявили умеренную цитотоксическую активность в отношении двух клеточных линий рака человека A549 и HCT116 [34].

Схема 10



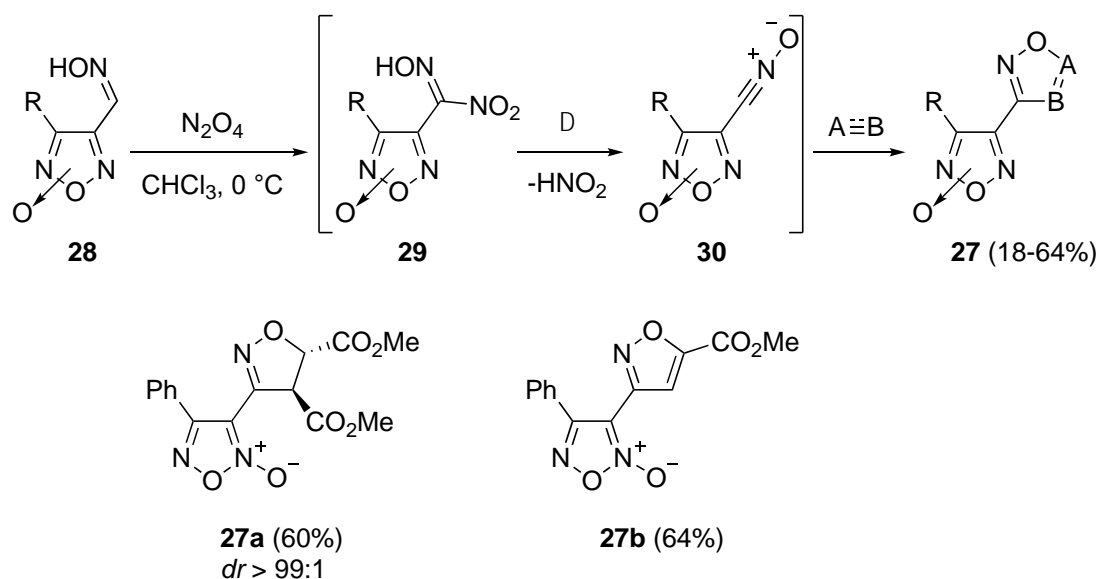
Для синтеза фуроксанов с разветвленными заместителями могут быть использованы и другие представители функционально замещенных 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов. Так, например, фуроксан-4-илкарбальдегид **23** вступает в трехкомпонентную реакцию Пассерини с производными токоферола **24** и фенилэтилизонитрилом **25**, в результате чего образуются гибридные NO-донорные соединения **26** с хорошими выходами 60-70% (схема 11) [35].

Схема 11



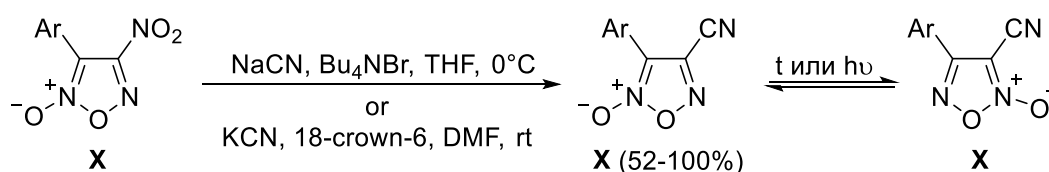
Производные формилфуроксанов также могут выступать в качестве исходных соединений в реакциях формирования гетарилфуроксанов. Исследователями был разработан простой и доступный метод диастерео- и региоселективного синтеза гетарилзамещенных фуроксанов **27** (схема 12) [36]. При этом реакция включает стадийную каскадную функционализацию исходных (фуроксанил)альдоксимов **28**. Вначале оксимы фуроксанкарбальдегидов **28** нитруются с помощью N_2O_4 в $CHCl_3$ при $0\text{ }^\circ\text{C}$ с получением нитроловых кислот **29**, которые при повышении температуры мягко генерируют нитрилоксиды **30**. Затем происходит реакция [3+2]-циклоприсоединения к различным диполярофилам: алкенам, алкинам и нитрилам. Кроме того, реакция получения гетарилфуроксана **27a** обладает высокой диастереоселективностью. Региоселективное циклоприсоединение приводит к образованию изоксазола **27b**.

Схема 12



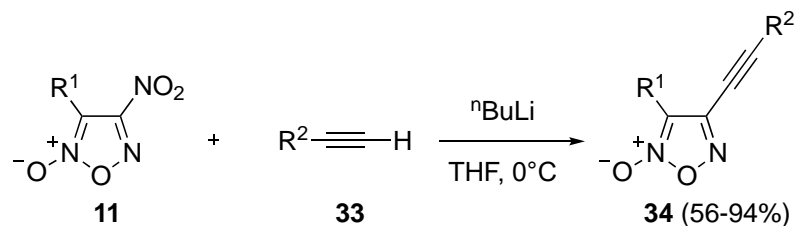
В ходе реализации методологии синтеза фуроксансодержащих гибридных соединений 4-нитрофуроксаны **11** могут быть использованы как удобные и подходящие исходные соединения для функционализации С4-положения фуроксанового цикла. Ввиду легкости нуклеофильного замещения нитрогруппы в нитрофуроксанах в гетероциклическое ядро могут быть введены разнообразные заместители посредством взаимодействия с С-, N-, O- и S-нуклеофилами различной силы. В частности, становится возможным введение цианогруппы, что показано на примере реакции 3-арил-4-нитрофуроксанов **31** с цианид-анионом в мягких условиях (схема 13) [37, 38]. Полученные с выходами до 100% 4-цианофуроксаны также могут вступать в фото- или термоиндуцированную изомеризацию N-оксидной группы, в результате чего открывается доступ к синтезу 3-цианофуроксанов **32**. При этом 3-нитрофуроксаны в приведенных условиях в реакцию замещения с цианид-анионом не вступают.

Схема 13



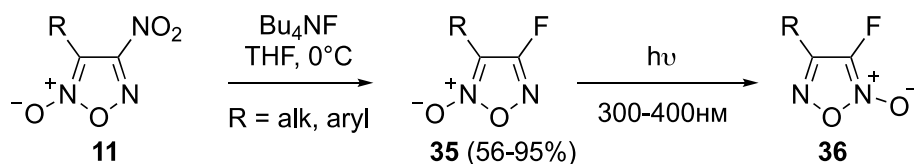
К числу углеродсодержащих нуклеофилов, способных взаимодействовать с 4-нитрофуроксанами, также относятся терминальные ацетилены. В недавней работе [39] была продемонстрирована принципиальная возможность создания новой С-С связи с фуроксановым циклом в рамках нуклеофильного замещения алкил- и арилзамещенных 4-нитрофуроксанов **11** под действием ацетиленов **33** с выходами 56-94% целевых продуктов **34** (схема 14). Для предварительного металлирования терминального ацетилена исследователи использовали ⁿBuLi, что позволило в мягких условиях провести реакцию региоселективного нуклеофильного замещения.

Схема 14



В схожих условиях удалось провести реакцию нуклеофильного замещения нитрогруппы 3-алкил- и 3-арил-4-нитрофуроксанов **11** на фтор (схема 15) [40]. В качестве источника фторид-аниона служит фторид тетрабутиламмония, а наиболее высокие выходы продуктов замещения были получены в отсутствие каких-либо оснований в ТГФ при 0°C .

Схема 15

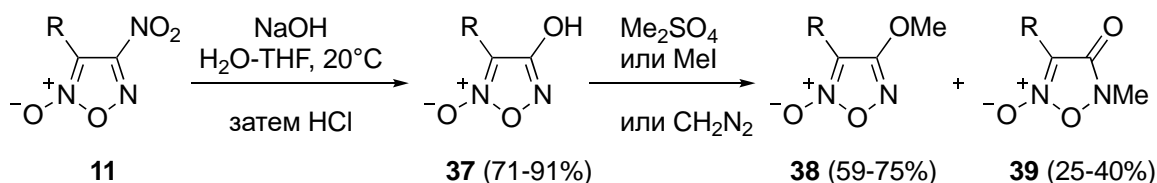


Примечательно, что полученные 4-фторфуроксаны **35** способны претерпевать фотоиндуцируемую изомеризацию фуроксанового цикла при облучении мягким ультрафиолетом с длиной волны 300-400 нм. Образующиеся при этом 4-алкил- и 4-арил-3-фторфуроксаны **36** проявляют повышенную NO-донорную способность в ходе тиол-зависимого раскрытия фуроксанового цикла. Авторы исследования использовали метод Грисса для непосредственного определения количества выделяемого оксида азота (II).

В ходе исследований реакционной способности 4-нитрофуроксанов **11** в реакциях с *O*-нуклеофилами было обнаружено, что в относительно мягких условиях возможно получение 3-арил-4-гидроксифуроксанов **37** (схема 16) [41]. При этом удастся выделить целевые соединения с высокими выходами (71-91%) в индивидуальном виде; более того, при действии на них различных метилирующих реагентов, таких как диазометан, метилиодид и диметилсульфат, происходит образование смеси метилированных производных фуроксанов **38** и **39** в различных соотношениях. Этот факт

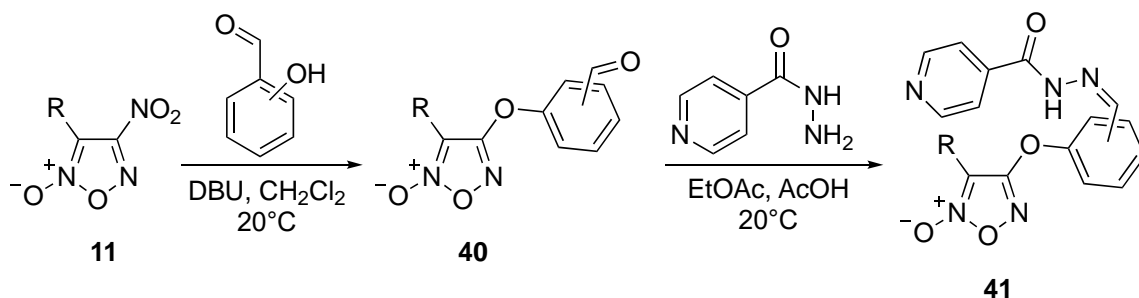
позволяет говорить о возможной прототропной таутомерии 4-гидроксифуроксанов.

Схема 16



Для первичных алифатических, ароматических и гетероароматических спиртов замещение нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах дополняет библиотеку методов построения 4-оксипроизводных фуроксанов. Таким образом, например, можно получить фармакологически активные соединения, проявляющие противотуберкулезную активность. Вначале 3-метил- или 3-фенил-4-нитрофуроксаны **11** вступают в реакцию нуклеофильного замещения с изомерами салицилового альдегида в присутствии DBU в качестве основания в CH_2Cl_2 (схема 17) [42], в результате чего образуются оксифенильные производные фуроксана **40**. В ходе получения целевого продукта реакции **41** происходит классическая конденсация альдегидной группы с гидразиновой функцией.

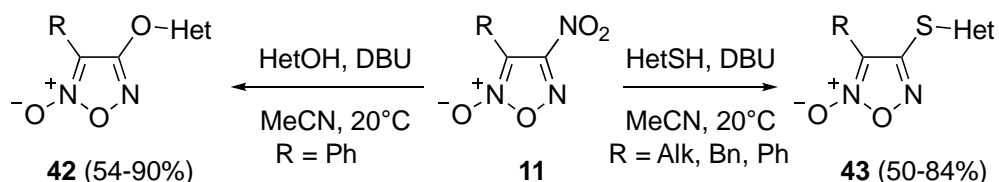
Схема 17



Известны также примеры замещения гетероароматическими фенолами в системе DBU-MeCN. Найдено [43], что 4-нитро-3-фенилфуроксан **11** может взаимодействовать с изомерными гидроксипиридинами, гидроксихинолинами и гидроксипиразолом с образованием соответствующих 4-оксигетероарил-3-фенилфуроксанов **42** с умеренными и высокими выходами (схема 18). Применение точно таких же условий реакции нуклеофильного замещения 4-нитрофуроксанов с разнообразными

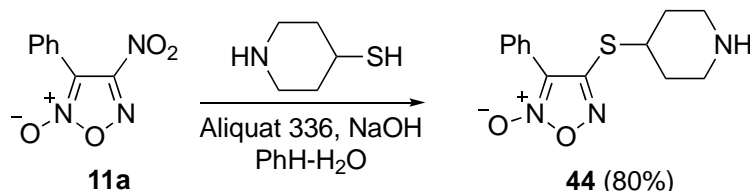
гетероароматическими *S*-нуклеофилами позволяет получать широкий спектр тиопроизводных фуроксанов **43**. При этом было обнаружено, что с упомянутыми *S*-нуклеофилами в реакцию могут вступать также и алифатические производные 4-нитрофуроксанов **11**.

Схема 18



Еще одним примером замещения нитрогруппы в фуроксанах является взаимодействие 4-меркаптопиперидина с 4-нитро-3-фенилфуроксаном **11a** (схема 19) [44]. В молекуле нуклеофила в данном случае содержится два реакционноспособных нуклеофильных центра, расположенных на атомах азота и серы. При этом, по-видимому, благодаря более высокой нуклеофильности генерируемого тиолят-аниона, образуется единственный продукт замещения **44**, содержащий в себе мостиковую тиоэфирную функцию.

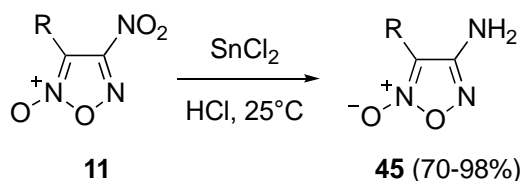
Схема 19



Стоит также отметить, что 4-нитрофуроксаны **11** могут быть использованы в качестве предшественников 4-аминофуроксанов **45** посредством восстановления нитрогруппы (схема 20). Были найдены наиболее оптимальные условия получения 4-амино-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида **45**, включающие в себя использование в качестве восстановительного реагента SnCl_2 (10 экв.), растворителя HCl при комнатной температуре в течение 1 часа [45]. Необходимо отметить, что использование такой восстановительной системы не затрагивает N-O связи фуроксана, в результате чего данная реакция представляет собой

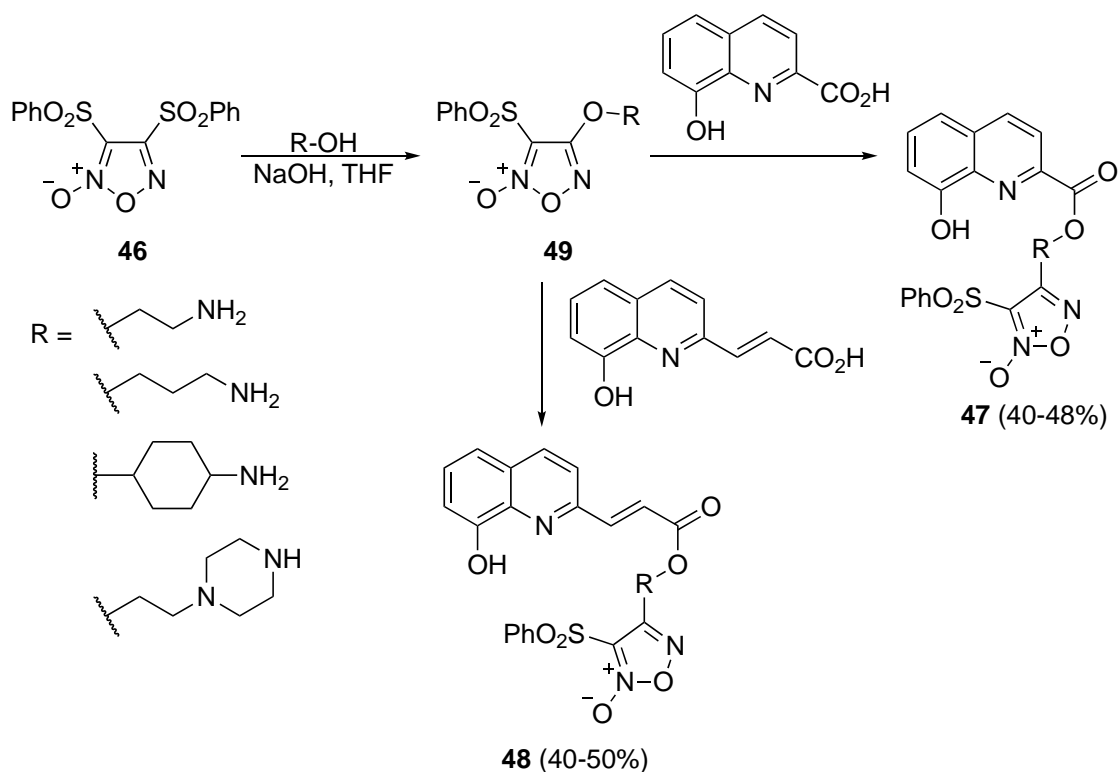
хемоселективный процесс восстановления нитрогруппы в 4-нитро-1,2,5-оксадиазол-2-оксидах **11**.

Схема 20



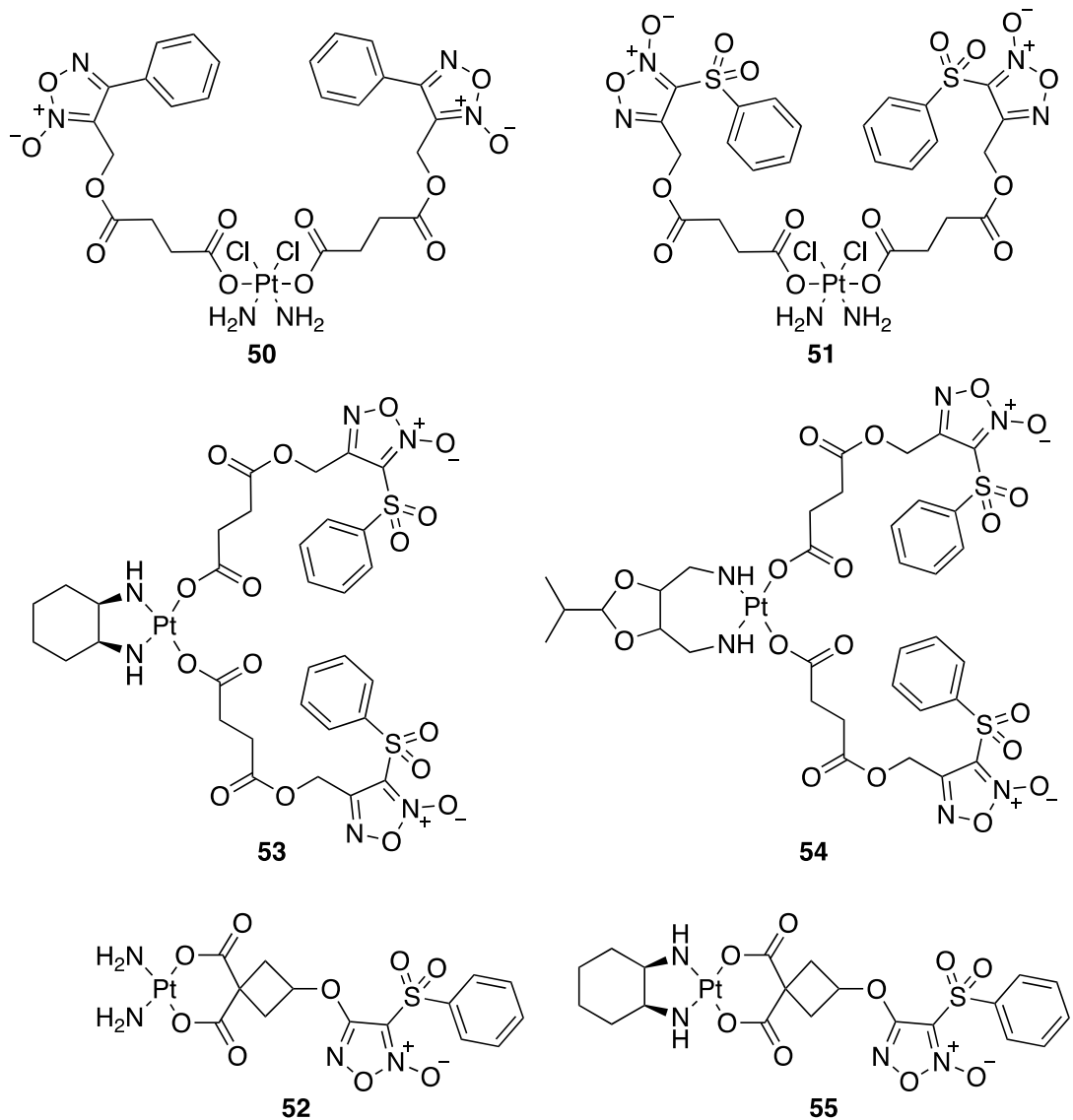
Из-за высокого электроакцепторного характера фуроксанового цикла нуклеофильное ароматическое замещение S_NAr протекает довольно легко и с другими производными фуроксана, содержащими нуклеофугные группы. Удобным субстратом является бис(фенилсульфонил)фуроксан **46**, с помощью которого было осуществлено введение множества заместителей в С4-положение фуроксана (схема 21). Так, например, были предприняты попытки объединения NO-донорного фуроксанового цикла и фрагмента 8-гидроксихинолина, обладающего эффективной хелатирующей способностью и противораковой активностью, в результате чего были синтезированы соединения **47** и **48** [46]. Бис(фенилсульфонил)фуроксан **46** на первой стадии реагирует с различными аминспиртами с получением оксиэфирных 3-сульфонилфуроксанов **49**. Последние вступают в реакции ацилирования с производными 8-гидроксихинолиновых кислот в мягких условиях, что приводит к образованию соответствующих производных **47** и **48**. Полученные таким образом гибридные амиды показали наличие антипролиферативной активности в отношении различных видов рака, а также продемонстрировали способность к хелатированию металлов и донированию оксида азота (II) в живых системах.

Схема 21



В ходе использования методологии функционализации фуросановых производных были синтезированы некоторые платиновые комплексы, содержащие в своей структуре NO-донорный фуросановый цикл. Соединения **50-52** наряду с высвобождением в подобранных условиях известного препарата цисплатина также проявляют NO-донорные свойства [47]. Такой механизм действия демонстрирует синергетический эффект при ингибировании развития опухолей, включая в себя как высокий уровень противоопухолевой активности, так и более низкую токсичность в сравнении с цисплатином. Другие платиновые комплексы **53-55**, связанные через мостиковые фрагменты с фуросаном, могут также выступать в качестве альтернативы цисплатину и оксалиплатину. Например, противораковая активность этих соединений может быть объяснена влиянием механизма действия на ДНК, в ходе которого образуются аддукты Pt-ДНК, обладающие цитотоксической активностью [48].

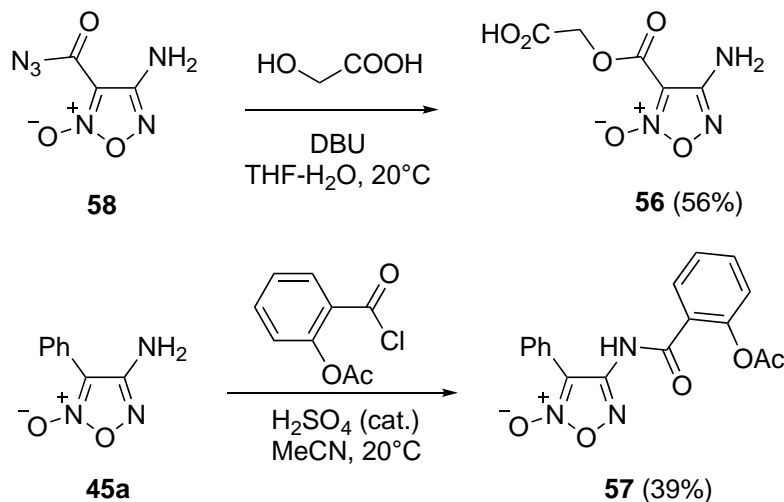
Рисунок 3. Биологически активные фуроксансодержащие производные платины



Гибридные структуры **56** и **57**, содержащие фрагменты фуроксана и гликолевой или ацетилсалициловой кислоты, проявили антиагрегантную активность, сопоставимую с активностью препарата сравнения CAS 1609 – 4-гидроксиметилфуроксан-3-карбоксамидом (схема 22) [49]. В дополнение к этому, они демонстрируют селективное ингибирование агрегации тромбоцитов, проявляя свою фармакологическую активность в аденозиндифосфат- и адреналин-зависимых механизмах агрегации и не препятствуя ей в ристоцетин- и коллаген-зависимых механизмах. Соединение **56** может быть получено из исходного 4-амино-3-азидокарбонилфуроксана **58** посредством ацилирования им

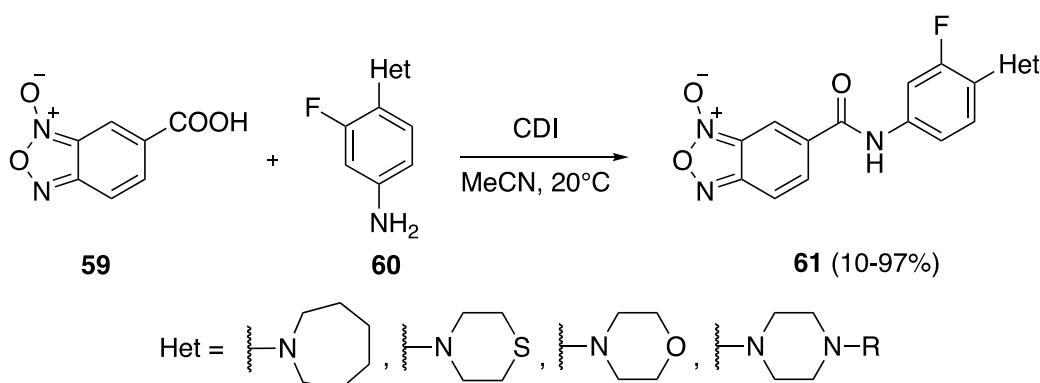
гликолевой кислоты с выходом 56%, а соединение **57** – в ходе реакции ацилирования 4-амино-3-фенилфуроксана **45a** хлорангидридом ацетилсалициловой кислоты с выходом 39%.

Схема 22



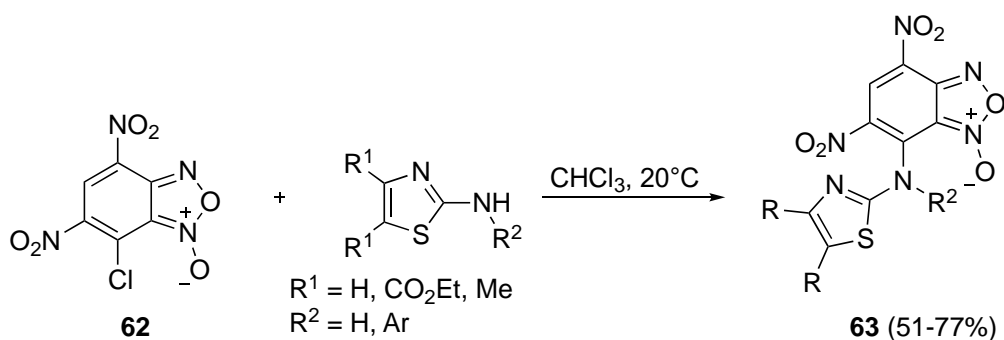
Были исследованы несколько подходов к функционализации бензофуроксанов, также представляющих фармакологический интерес. Сочетание бензофуроксанкарбоновой кислоты **59** с фармакофорными аминами **60** приводит к получению соответствующих амидов **61** (схема 23), среди которых тиоморфолиновые производные показывают высокую антибактериальную активность в отношении резистентной ко многим антибиотикам палочки Коха [50]. Три- и тетрациклические структуры, содержащие нитрофуроксанхинолиновый фрагмент, показывают нетипично высокий уровень NO-донорной способности, что может быть полезным свойством в рамках поиска подходящих пролекарственных препаратов.

Схема 23

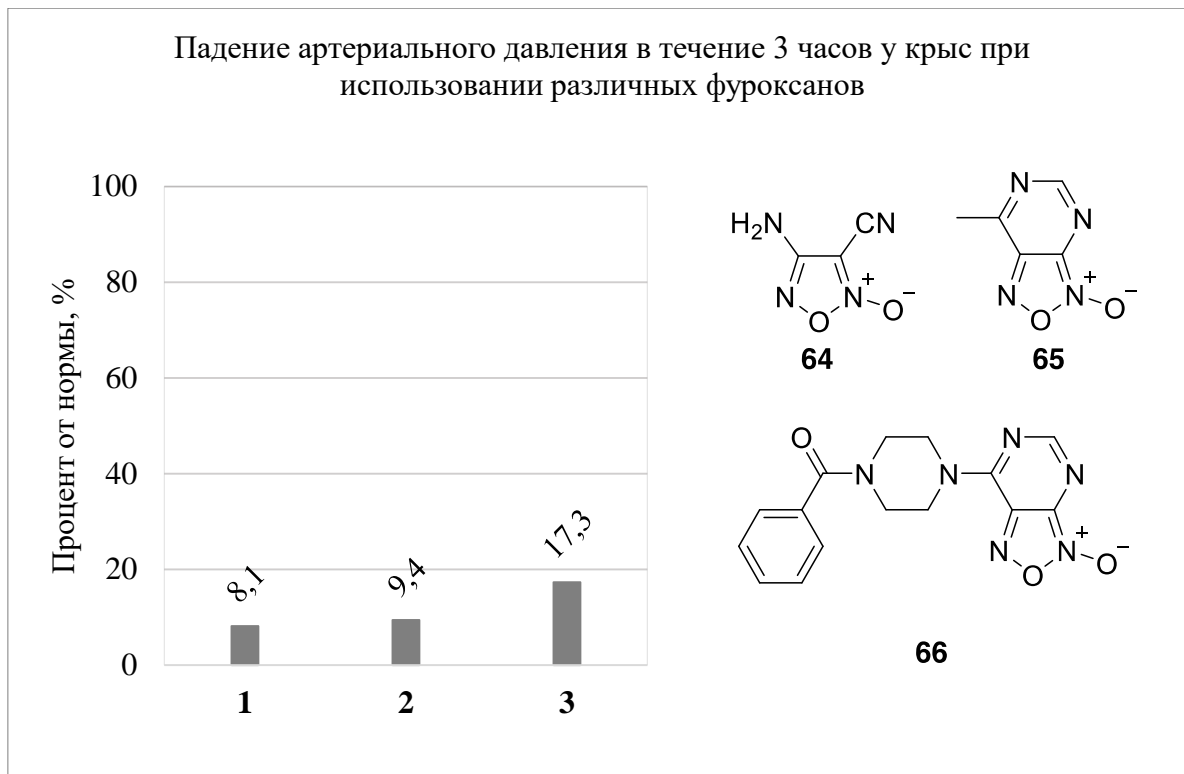


Бензофуроксаны, содержащие в ароматическом кольце электроноакцепторные заместители, служат удобными исходными соединениями в реакциях активированного нуклеофильного ароматического замещения [51, 52]. Это может играть ключевую роль в быстром и доступном формировании новых связей с фармакологически активными фрагментами. Это наглядно отражено в исследовании [53], посвященном взаимодействию 4,6-дихлор-5-нитробензофуроксана с гетероароматическими аминами (схема 24). Природа супер-электрофильных производных бензофуроксанов **62** позволяет получать на их основе потенциальные противораковые соединения **63** с выходами 51-77%, содержащие в своей структуре 2-аминотиазольные заместители.

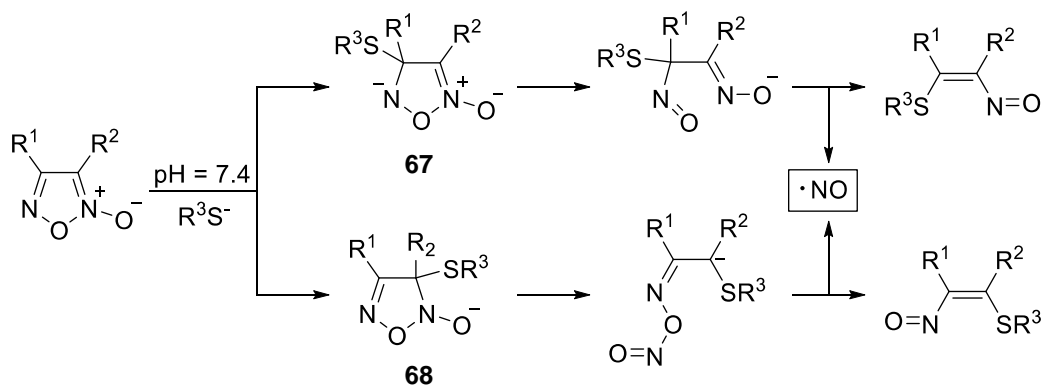
Схема 24



Для фуроксанов были также проведены исследования на предмет вазодилаторной активности. Были рассмотрены фуроксаны, содержащие различные электроноакцепторные заместители, и их способность к понижению артериального давления у крыс в течение 3 часов (рис. 4) [54]. На основе полученных результатов были сделаны выводы о взаимосвязи спазмолитического и антигипертензивного действия фуроксанов на гладкую мускулатуру сосудов; была проведена оценка токсичности исследуемых соединений, в рамках которой исследованные фуроксаны продемонстрировали минимальные уровни цитотоксической активности.

Рисунок 4. Гипотензивная активность фуроксанов

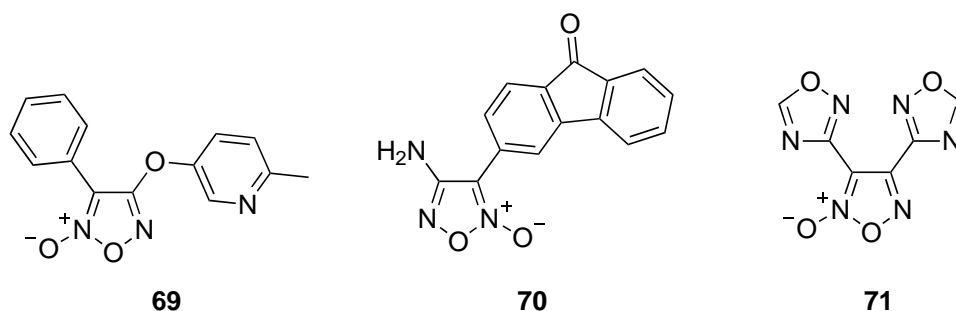
Для фуроксанов также были найдены похожие условия высвобождения NO в физиологических условиях в присутствии тиолов. Тиол-зависимое раскрытие фуроксанового цикла может протекать по двум путям – нуклеофильное присоединение тиолят-аниона по C3 или C4 положению фуроксана с образованием интермедиатов **67** и **68**, которые претерпевают ряд превращений, в результате чего образуется оксид азота (II) (схема 25) [55].

Схема 25

При рассмотрении биологической активности производных фуроксанов следует учитывать как исключительно индивидуальные фармакологические характеристики 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов, так и синергетические

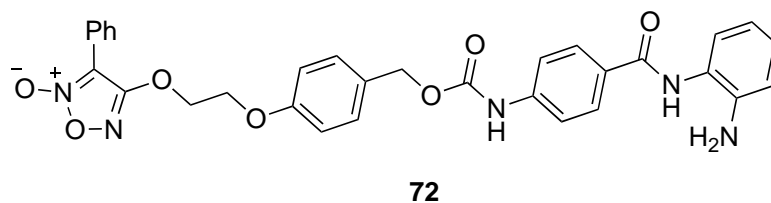
способности гибридных соединений на их основе с привнесением вклада NO-донорной способности. Например, высоким уровнем цитотоксической активности для пяти линий рака человека обладают гетероциклические производные фуроксанов **69-71** (рис. 5) [56-58]. Противораковые свойства, при этом, схожи или превосходят таковые у известного препарата камптотецина, а соединение **70** проявляет еще и меньшую токсичность для человеческих клеток.

Рисунок 5. Гетарилфуроксаны с биологической активностью



В рамках поиска оптимальных фармакологически ориентированных структур, содержащих в своем составе фуроксанный фрагмент, были синтезированы и другие соединения с терапевтическим NO-донорным профилем. С помощью создания оксиэтильного мостикового элемента в структуре гибридного препарата было получено соединение **72**, в котором наблюдается наличие противовоспалительной активности и потенциал использования пролекарственного средства в профилактике кардиоваскулита (рис. 6) [59].

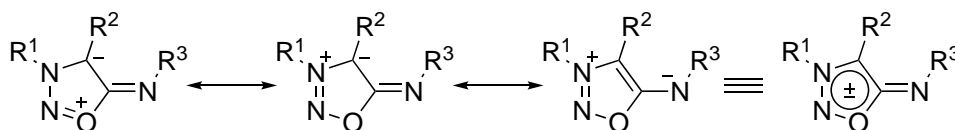
Рисунок 6. Структура линкерного фармакологически активного фуроксана



1.2 Методы синтеза и функционализации сиднониминов

1,2,3-Оксадиазол-3-ий-5-аминиды, также известные как имины сиднона или сиднонимины, относятся к классу бетаиновых соединений и подклассу мезоионных соединений, в которых электронная плотность делокализована на нескольких атомах цикла и экзоциклическом атоме азота (схема 26) [60, 61].

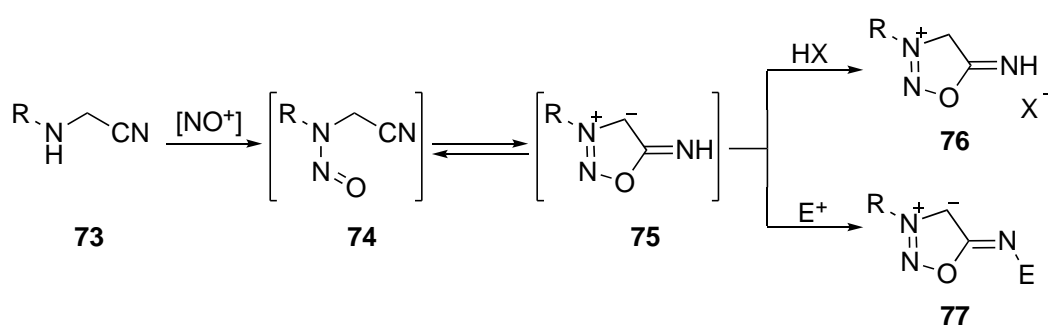
Схема 26



Синтез иминов сиднона в общем случае основан на стадийном превращении функционализированных аминокетонитрилов **73** (схема 27) [62, 63]. В ходе нитрозирования соединений **73** с использованием различных источников катиона нитрозония $[\text{NO}]^+$ образуются нитрозопроизводные **74** (наиболее распространенные условия нитрозирования производных аминокетонитрилов включают в себя использование $t\text{BuONO}$ в средах неполярных растворителей или нитрита натрия в кислотных средах), существующие в равновесии с циклической формой сиднониминов **75**, присутствующей в реакционной среде в качестве свободного основания (фрагментом 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминида, проявляющим основные свойства, в данном случае является N6 иминовый атом азота). Ввиду наличия такого равновесия количественное выделение нестабильной циклической формы не представляется возможным, в то же время для подавляющего большинства соединений равновесие существенно смещено в сторону стабильного нитрозамина **74**. В связи с этим, после полной конверсии исходного соединения **73** в ходе нитрозирования в реакционную массу добавляют кислоты Брэнстеда для выделения соответствующих солей **76** или электрофильные реагенты для получения ковалентных экзо-N6-функционализированных производных 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов **77** [64]. В случае использования NaNO_2 возможно

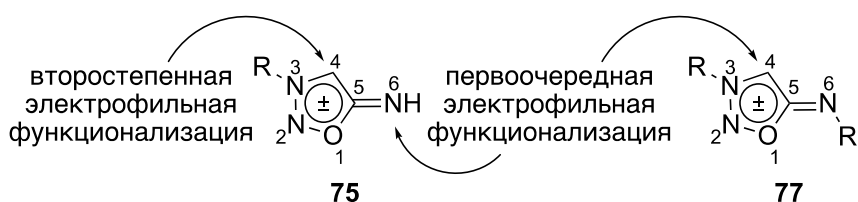
непосредственное выделение солей сиднониминов без добавления кислот Брэнстеда, а реакции органических нитритов с получением нитрозаминов **74**, как правило, требуют обработку синтезированных соединений газообразным хлороводородом в растворе Et₂O. Реакции сиднониминов **75** и **76** с ацилирующими реагентами в мягких условиях в присутствии широкого спектра различных оснований (как правило, триалкиламины и пиридины) приводят к устойчивым ковалентным продуктам **77** – ключевым соединениям в стадийном синтезе иминов сиднонов.

Схема 27



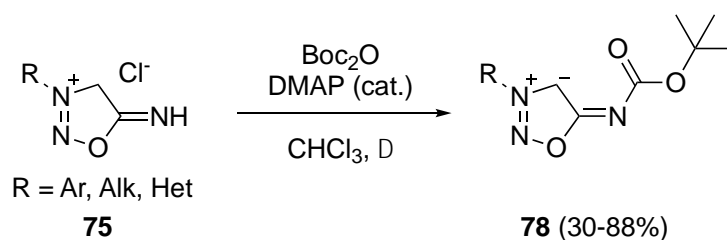
В настоящее время известны примеры только N3-замещенных иминов сиднона, которые могут быть получены из первичных цианометиламинов **73**. Подробное рассмотрение реакционной способности 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов **75** и **77** позволяет выделить два основных реакционных центра, для которых реализована функционализация сиднониминового цикла: C4 атом углерода и экзоциклический атом азота N6, оба из которых проявляют нуклеофильные свойства (рис. 7). В то же время, наибольшей нуклеофильностью обладает N6 атом азота, что позволяет осуществлять селективные и последовательные трансформации сиднониминового фрагмента с получением сначала N6-замещенных, а затем и C4-замещенных иминов сиднона с различными заместителями.

Рисунок 7. Функционализация положений иминов сиднонов



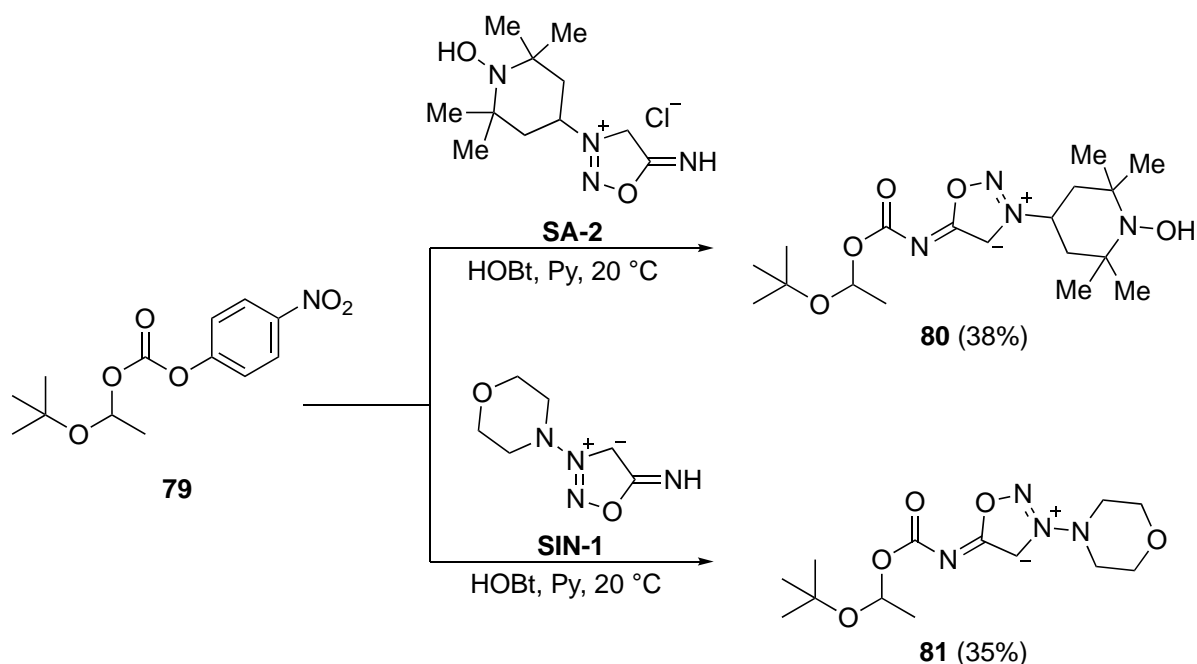
Методология ацилирования солей сиднониминов по N6 положению цикла наглядно отражена в работе [65], авторы которой вводили *трет*-бутоксикарбонильную группу с помощью реакции гидрохлоридов 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов **75** с Voc_2O в присутствии каталитических количеств 4-диметиламинопиридина (DMAP) с получением целевых продуктов **78** с выходами 30-88% (схема 28). Важно отметить, что метод носит общий характер для алифатических, ароматических и гетероароматических производных сиднониминов.

Схема 28



Другие органические карбонаты также могут быть использованы в реакциях ацилирования по экзоциклическому атому азота N6 [66]. Так, например, для получения фармакологически активных соединений, в структуре которых содержится ключевой сиднониминный фрагмент, применялся смешанный карбонат **79** (схема 29).

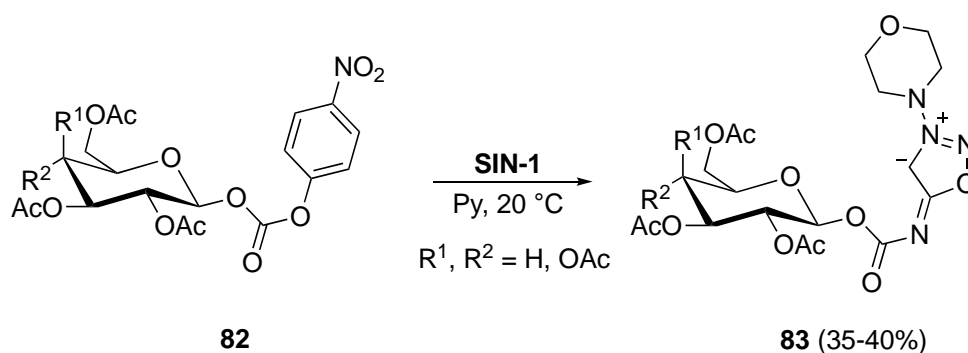
Схема 29



В ходе синтеза целевых структур **80** и **81** был использован гидроксibenзотриазол (BtOH) для промежуточного образования активированного эфира и облегчения протекания ацилирования обоих фармацевтических блоков **SA-2** и **SIN-1**, а уходящей группой в смешанном карбонате выступил 4-нитрофенольный заместитель.

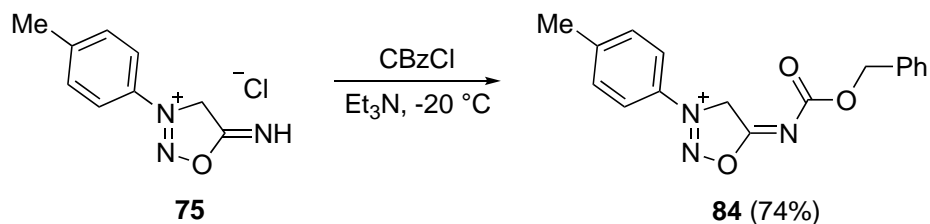
В другой работе [67] было показано, что 4-нитрофенилзамещенные карбонаты **82** могут быть использованы для получения еще одного специфического класса соединений сиднонимного ряда, в структуру которых включены углеводные остатки (схема 30). Таким образом были получены примеры гликозил-зависимых NO-доноров **83** на основе **SIN-1**, широко применяющегося в создании перспективных вазодилатирующих препаратов.

Схема 30



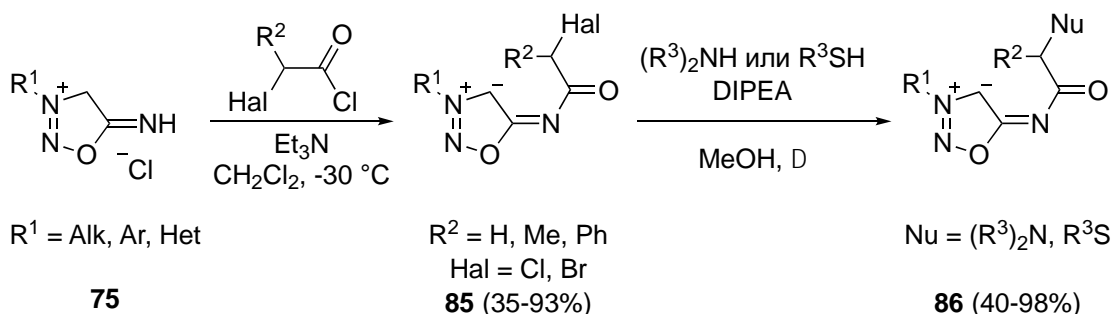
Помимо вышеупомянутых реакций с органическими карбонатами, введение в структуру сиднонимного цикла оксикарбонильного заместителя в положение N6 может быть осуществлено с помощью взаимодействия 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов с хлорформиатами. Авторы одного из исследований [68] успешно применили бензилхлорформиат CBzCl для введения защитной группы в ходе реакции ацилирования **75** и получения бензилоксикарбонил-3-(4-метилфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминида **84** (схема 31). В качестве основания был использован Et₃N, а выход продукта реакции **84** составил 74%.

Схема 31



Аналогичным образом в реакцию ацилирования N6 атома азота имина сиднона могут быть введены хлорангидриды карбоновых кислот. α -Галогенпроизводные метил- и бензилуксусных хлорангидридов взаимодействуют с ароматическими и алифатическими сиднонимидами при пониженной температуре в присутствии Et_3N , в результате чего могут быть получены соответствующие амиды **85** (схема 32) [69]. Дальнейшие превращения, связанные с модификацией α -галогенкарбонильного остатка, не затрагивают сиднониминный цикл, что может быть использовано для построения гибридных гетероциклических систем, содержащих NO-донорный фрагмент сиднонимина и другие фармакофорные структурные блоки. Синтетический потенциал структурного блока **85** был продемонстрирован на примерах нуклеофильного замещения с использованием гетероатомных нуклеофилов, в результате чего получены продукты реакции **86** с выходами 40-98%.

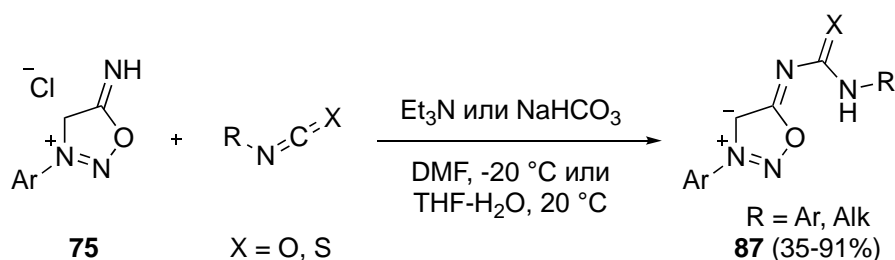
Схема 32



N3-Арилзамещенные сиднонимиды **75** способны выступать в качестве нуклеофилов в реакциях с алифатическими и ароматическими изоцианатами и изотиоцианатами, что позволяет получать соответствующие мочевины и тиомочевины **87** (схема 33) [70]. Данная реакция применима для широкого

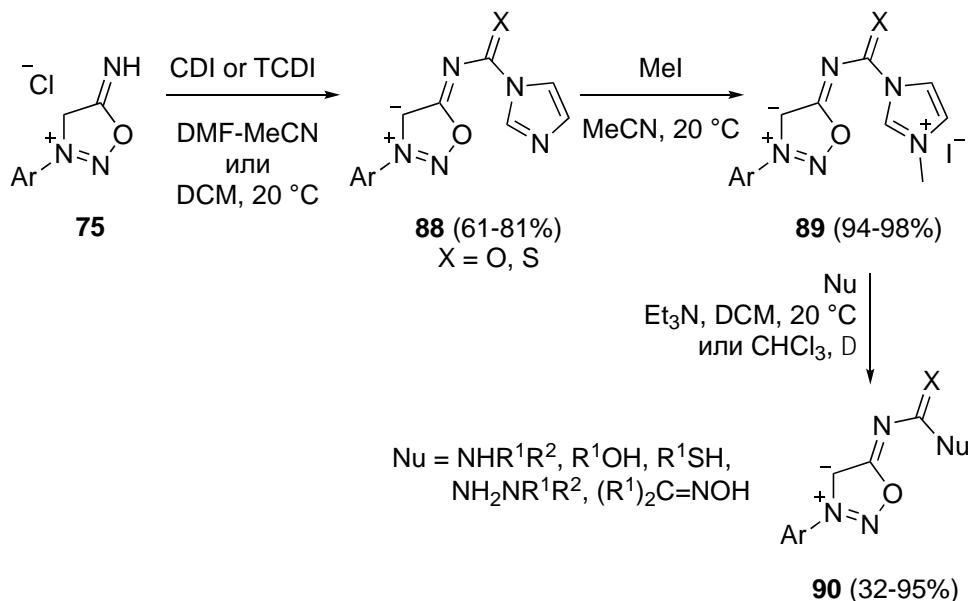
ряда электрофильных реагентов, а продукты были получены с выходами до 91%.

Схема 33



Интересным примером функционализации экзоциклического атома азота N6 сидноиминового цикла является последовательное введение сначала карбонильной компоненты, а затем нуклеофила в ходе построения N6-ацилпроизводных сидноиминов. Вначале в реакцию с арилсидноимином **75** вступает активный ацилирующий реагент карбонилдиимидазол CDI (или его серосодержащий аналог тиокарбонилдиимидазол TCDI) (схема 34) [71].

Схема 34

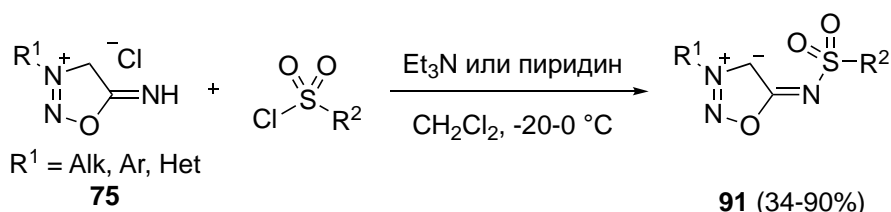


Полученное соединение **88** обрабатывается в мягких условиях MeI, при этом образуется метилимидазолиевый аддукт **89**. Авторы исследования отмечают, что методология получения метилимидазолиевых солей **89** может быть использована для получения граммовых количеств продукта реакции. Метилимидазолиевый фрагмент обладает повышенной нуклеофугностью,

что позволяет с легкостью проводить реакции нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода при действии на него различных гетероатомных нуклеофилов. Таким образом были получены серии мочевинов, тиомочевинов, амиды дитиокарбонатов и некоторые карбаматы **90**, содержащие в своей структуре ключевой сиднониминный гетероцикл.

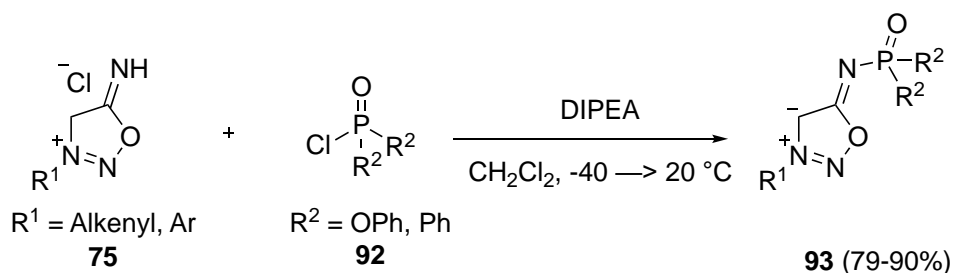
Класс реакций ацилирования иминов 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-онов не ограничивается исключительно карбонильными электрофилами – гетероатомные электрофильные агенты также могут быть вовлечены в реакции получения N6-замещенных производных сиднониминов. В качестве таких соединений могут выступать сульфонилхлориды, взаимодействие которых с гидрохлоридами сиднониминов **75** в присутствии Et₃N или пиридина приводит к образованию N6-сульфонилзамещенных иминов сиднона **91** (схема 35) [70, 72].

Схема 35



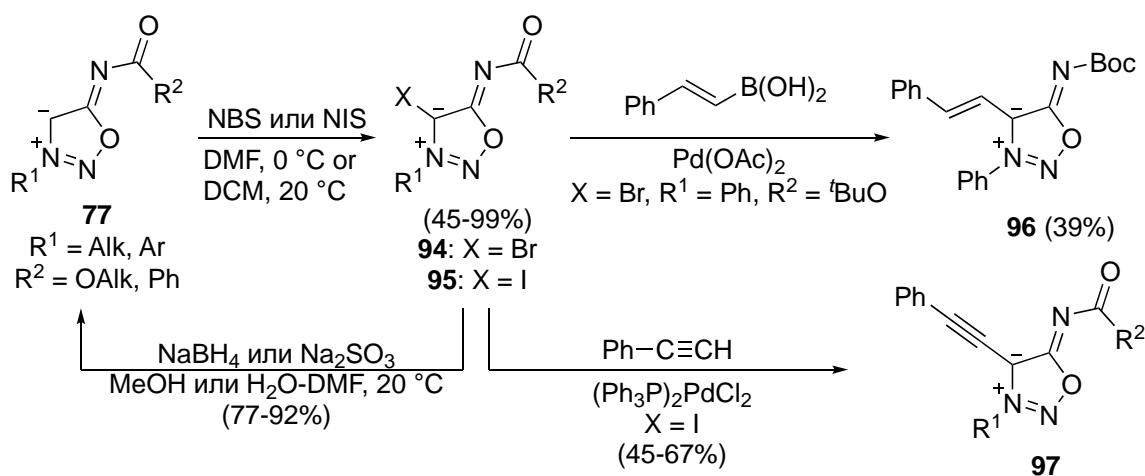
Альтернативным примером использования гетероатомного электрофильного реагента может служить реакция гидрохлоридов сиднонимина **75** с диарилхлорфосфатами или диарилфосфорилхлоридами **92** (схема 36). В опубликованном исследовании [73] используется DIPEA в качестве основания, а протекание реакции осуществляется при пониженной температуре в CH₂Cl₂, что позволяет получать фосфамидные производные **93** с высокими выходами 79-90%.

Схема 36



Важность введения заместителей в N6-положение имида сиднона трудно переоценить. С помощью таких модифицированных производных открывается доступ к функционализации C4 атома углерода мезоионного цикла как единственного оставшегося нуклеофильного центра. В данном случае меняется также и реакционная способность сиднониминного цикла, определяемого характером его C-нуклеофильности. Так, например, углеродный нуклеофильный центр имида сиднона может вступать в реакцию галогенирования при действии на него электрофильных галогенирующих реагентов NBS и NIS, вводя в структуру, соответственно, атомы брома и йода; в то же время, использование хлорсодержащего NCS приводит к получению только следовых количеств хлорсиднониминов (схема 37) [70, 74]. Полученные бром- и йодсиднонимины **94** и **95** могут применяться в качестве субстратов в классических Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания. Примером может служить реакция Соногаширы, в которой йодсиднонимин **95** взаимодействует с терминальным ацетиленом в присутствии палладиевого катализатора $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$. Кроме того, авторы исследования также осуществили взаимодействие бромсиднонимина **94** со стирилбороновой кислотой с использованием каталитических количеств $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, в результате чего было получено соединение **96** с выходом 39%.

Схема 37

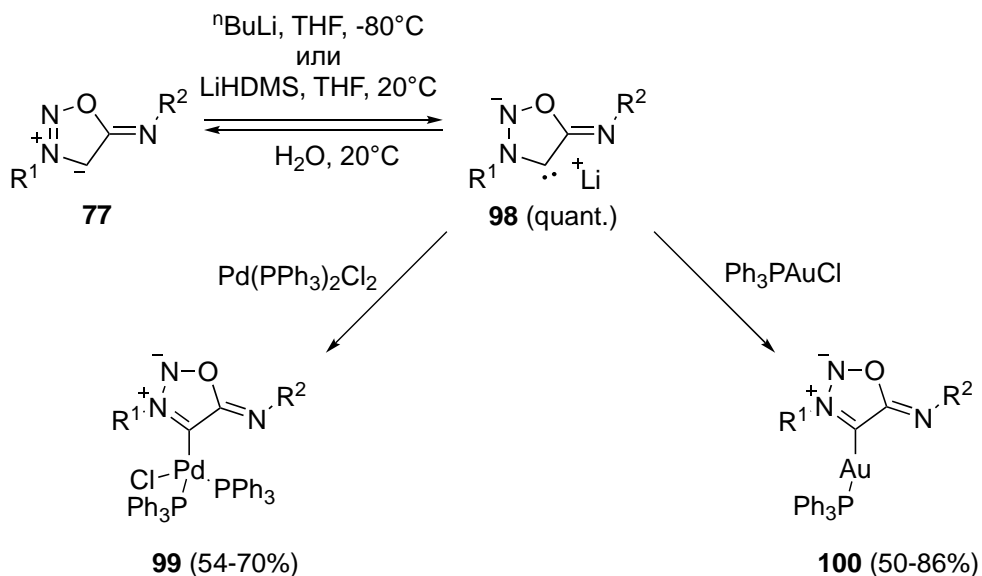


Помимо этого, была также исследована возможность дегалогенирования галогенпроизводных сиднонимина **94** и **95**. При действии

на них таких восстановителей, как NaBH_4 и Na_2SO_3 в относительно мягких условиях удается получить исходные сиднонимины **77** с выходами 77-92% [75].

Одним из современных методов модификации С4-положения сиднониминового цикла является его предварительное металлизирование с помощью сильных оснований, таких как ${}^n\text{BuLi}$ или LiHDMS в среде ТГФ (схема 38) [73, 76, 77]. Такое металлизирование приводит к количественному получению литиевого производного **98**, стабильного при комнатной температуре в течение нескольких недель (в отсутствие влаги и кислорода воздуха). Авторы также относят это производное к классу *N*-гетероциклических карбенов. Например, при смешении литирированного сиднонимина **98** с дейтерированным ацетонитрилом CD_3CN протекает реакция обмена, в ходе которой образуется сиднонимин исходной структуры с дейтерированным С4-положением, в то время как взаимодействие нейтрального имина сиднона **77** с CD_3CN не протекает.

Схема 38

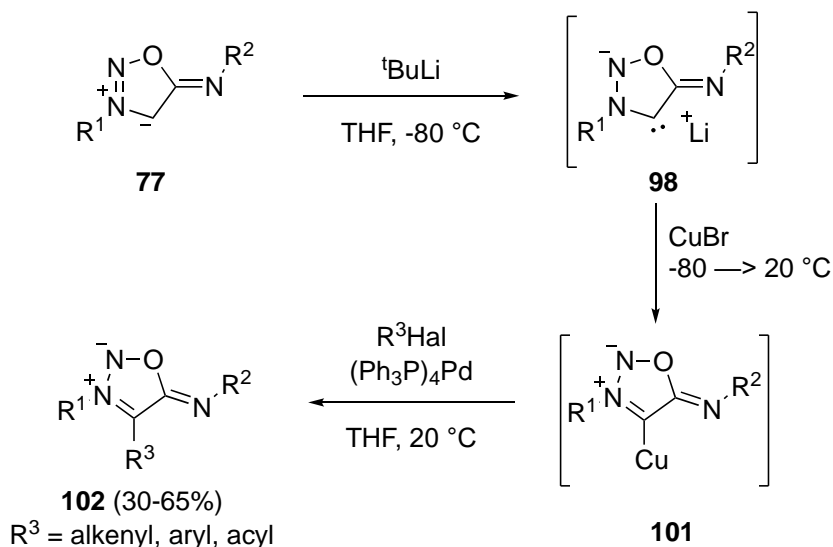


Отнесение С4-литоированного сиднонимина **98** к классу *N*-гетероциклических карбенов иллюстрируется также его способностью вступать в координационную сферу комплексов палладия и золота, использованных в ходе реакции в качестве электрофильной ловушки. Стабильные комплексы **99** и **100**, полученные в ходе таких превращений,

исследователи использовали в качестве катализаторов реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияура и Соногашира-Хагихара [78].

Еще одним интересным способом функционализации литиированного имида сиднона **98** является его реакция палладий-катализируемого кросс-сочетания с участием одновалентной меди [78]. При низкой температуре сиднонимин **98** реагирует с CuBr с последующим образованием темно-синего раствора (схема 39), в котором, как было обнаружено, C4-литиированный сиднонимин претерпевает реакцию переметаллирования с образованием стабильного даже при комнатной температуре купрата **101**. Дальнейшие каталитические превращения с образованием новых C-C связей позволяют получать структурно разнородные C4-замещенные сиднонимины **102** посредством взаимодействия с винилгалогенидами, галогенбензолами и галогенангидридами карбоновых кислот.

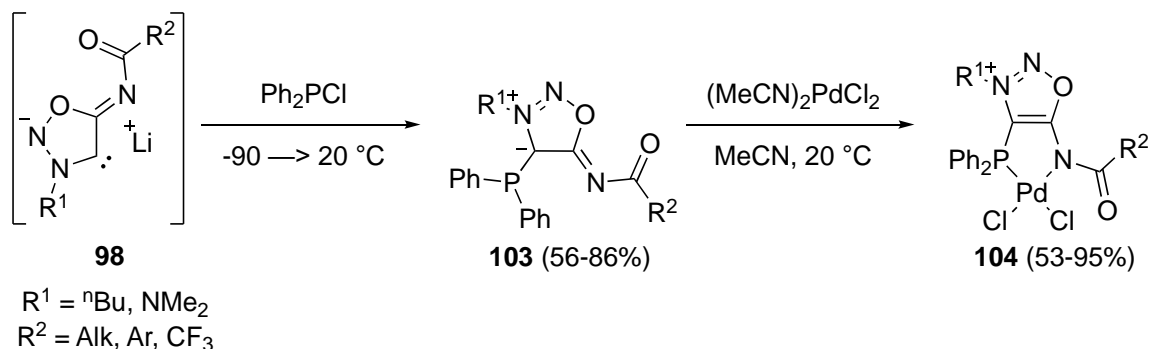
Схема 39



C4-Литиированные производные сиднониминов **98** могут также реагировать с хлордифенилфосфином при низкой температуре с последующим образованием C4-фосфидзамещенных производных 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминида **103**, в котором находятся сразу два различных атома-донора электронной плотности (экзоциклические атомы азота и фосфора) (схема 40) [79]. Уникальность строения соединений **103** отражается в проявлении ими координационных свойств в качестве

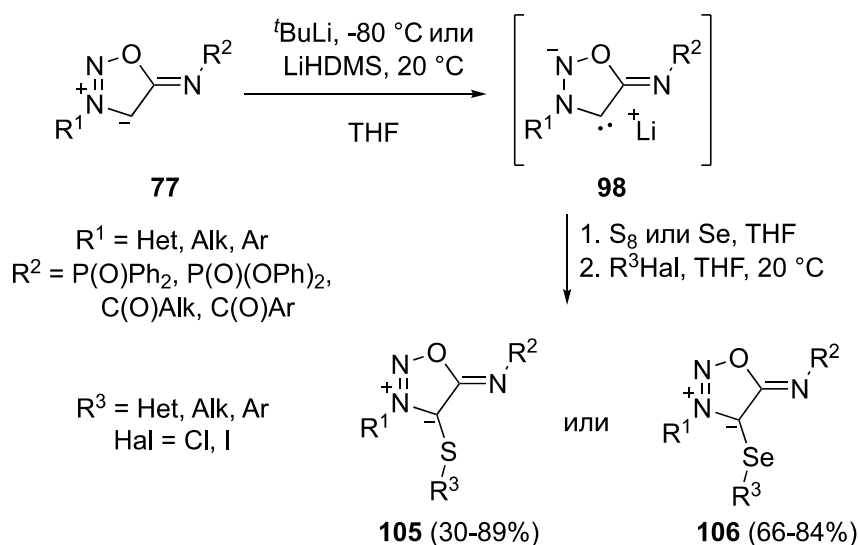
бидентатных лигандов, что было наглядно продемонстрировано в ходе взаимодействия с $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$. В результате были синтезированы комплексы палладия **104**, содержащие в своей структуре необычные бидентатные мезоионные лиганды.

Схема 40



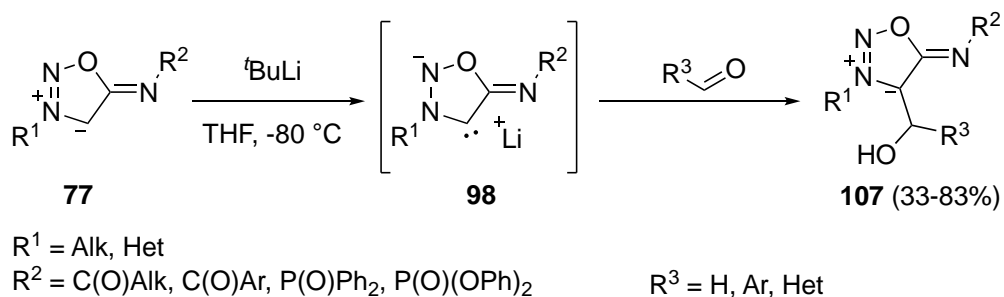
Другие гетероатомные электрофилы также проявляют однозначную реакционную способность по отношению к металлизированному сиднонимину. Описано взаимодействие элементарной серы и элементарного селена с литирированными производными сиднонимина (схема 41) [78, 80]. Интермедиаты **98** далее вступают в реакции с хлорорганическими и йодорганическими алифатическими и ароматическими соединениями с последующим образованием тио- и селеноэфиров **105** и **106** с выходами 30-89%.

Схема 41



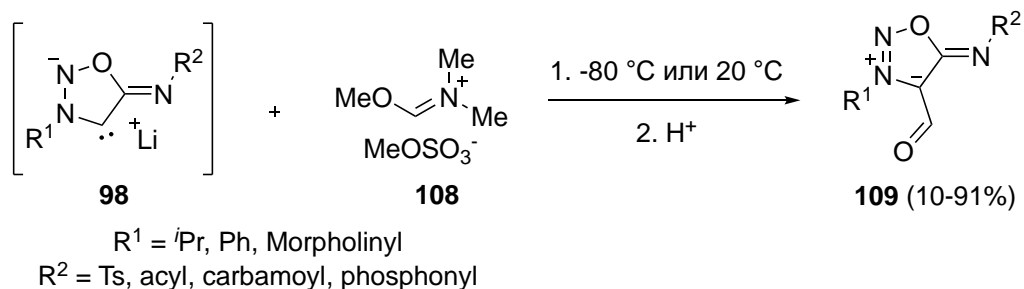
Интересным методом функционализации С4-положения металлированного сиднонимина является реакция присоединения к неенолизуемым карбонильным соединениям. В качестве последних могут быть использованы формальдегид, ароматические и гетероароматические альдегиды, взаимодействие которых с С4-литийпроизводными сиднонимина **98** приводят к образованию вторичных спиртов **107** (схема 42) [81]. Авторы исследования также отмечают, что в реакцию при пониженной температуре с такими электрофилами как триметилхлорсилан, метилйодид или аллилбромид С4-литоированные производные сиднонимининов не вступают, а при повышении температуры происходит их быстрое разложение.

Схема 42



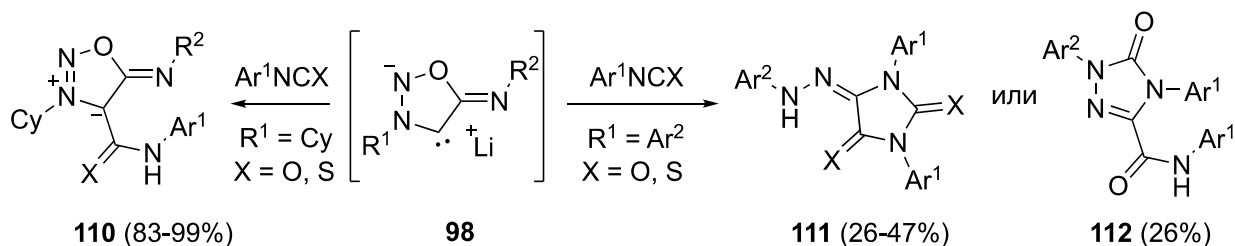
В той же работе [81] было проведено систематическое исследование формилирования С4-положения 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов (схема 43). При этом также были проварьированы основания, в ходе которых осуществлялось металлирование сиднонимина, среди которых наилучшие результаты показали ⁿBuLi и LiHDMS; в свою очередь, использование LDA и Et₂NLi приводило к образованию побочных продуктов реакции. Оптимальным реагентом формилирования оказался 1-метокси-*N,N*-диметилениминий метилсульфат **108**, использование которого для ряда N6-замещенных сиднонимининов позволило получить целевые продукты реакции **109** в широком диапазоне выходов 10-91%. Дополнительно отмечено, что классические условия реакции формилирования по Вильсмейеру-Хааку не приводят к получению целевого продукта реакции.

Схема 43



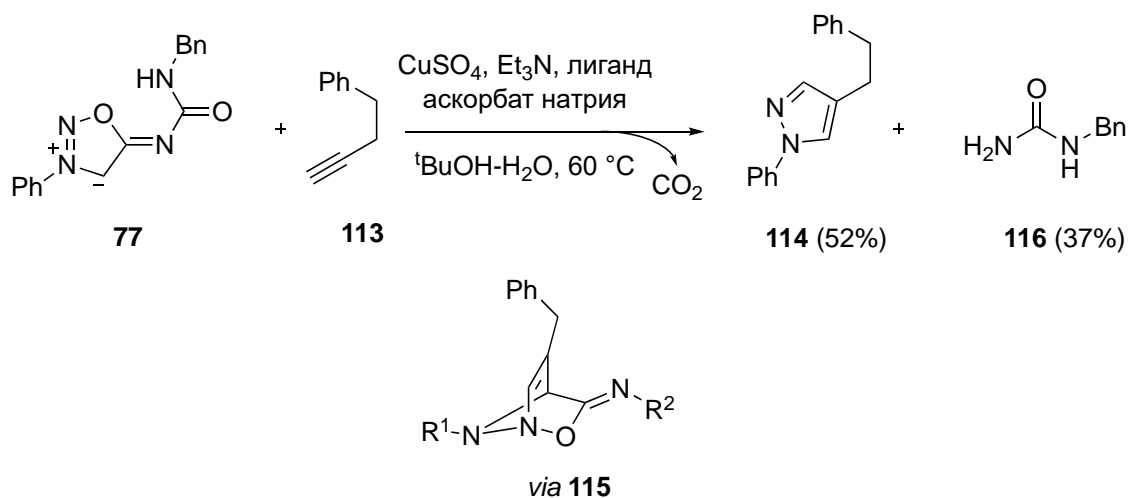
В соответствии с литературными данными [82], нуклеофильным центром в 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидах в реакциях с изоцианатами и изотиоцианатами может выступать не только положение экзо-N6 мезоионного цикла, реакции которых были рассмотрены ранее, но и C4 атом углерода сиднонимина в случае уже замещенного N6-положения. Интересно отметить, что алкил- и арилсиднонимины могут демонстрировать различную реакционную способность в реакциях с электрофилами. Так, например, N3-циклогексильное производное литиированного имида сиднона **98** вступает в реакцию с ароматическими изоцианатами или тиоцианатами с образованием соответствующих амидов или тиамидов **110** с высокими выходами 83-99% (схема 44). Однако сиднонимины **98**, содержащие в положении N3 ароматические заместители, демонстрируют другую реакционную способность – в ходе реакции происходят трансформации мезоионного цикла с его раскрытием и перегруппировками, что приводит к получению гидантоиновых производных **111** с небольшими выходами. Аналогичное взаимодействие сиднониминов **98** с изоцианатами при комнатной температуре, в свою очередь, позволяет помимо гидантоинов получать триазолоны **112**.

Схема 44



Рассмотренные примеры раскрытия мезоионного цикла в ходе перегруппировок в гидантоиновые производные **111** и триазолонны **112** являются лишь частью ветви исследований, посвященных нарушению целостности цикла в ходе его различных трансформаций. Так же, как и для ряда некоторых мезоионных гетероциклов (преимущественно, сиднонов и мюнхнонов), сиднонимины могут вступать в реакцию [3+2]-циклоприсоединения, выступая в качестве 1,3-диполя. В недавнем исследовании [83], посвященном изучению реакции N3-фенилзамещенного сиднонимина **77** с терминальным алкином **113** (схема 45), была наглядно продемонстрирована возможность Cu(I)-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения с получением пиразола **114** с умеренным выходом в ходе протекания тандема реакций циклоприсоединения/ретро-Дильса-Альдера. После присоединения фенилбут-1-ина **113** к сиднонимину **77** в присутствии аскорбата натрия, триэтиламина, сульфата меди (II) и различных лигандов образуется интермедиат **115**, который претерпевает реакцию ретро-Дильса-Альдера с последующим образованием пиразола **114** и мочевины **116**. Авторы отметили, однако, что попытки увеличить выходы продуктов реакции, используя альтернативные лиганды, основания и восстановители, не увенчались успехом.

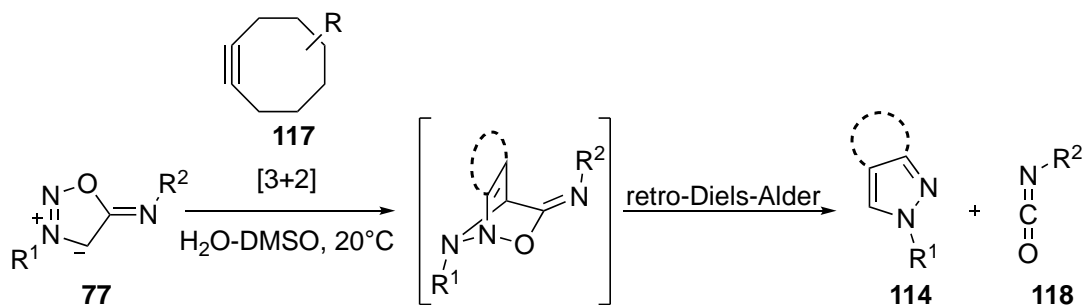
Схема 45



Описанные реакции [3+2]-циклоприсоединения алкинов к имидам сиднона могут протекать и без добавления катализатора. В настоящее время

интенсивно исследуется класс реакций циклоприсоединения 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов, имеющий прямое отношение к биоортогональным реакциям, что делает возможным использование реакционной способности сиднониминов в живых системах без влияния на естественные биохимические процессы [71, 84, 85]. Подходящими диполярфилами в рамках некаталитических условий циклоприсоединения стали напряженные циклические алкины – циклооктины **117** (схема 46) [86]. В общем случае, после взаимодействия сиднониминов **77** с циклоалкинами **117** в мягких условиях образуются два продукта реакции – пиразолы **114** и изоцианаты **118** (в водной среде присоединяющие молекулу воды, превращаясь в мочевины).

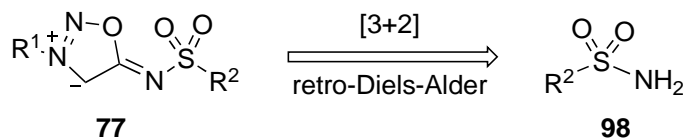
Схема 46



Выявлено, что наличие электроноакцепторных заместителей в бензольном кольце N3-арилзамещенных иминов сиднона **77** облегчает протекание реакции циклоприсоединения. Кроме того, в случае наличия в структуре сиднонимина азидной функции становится возможным проведение последовательных реакций циклоприсоединения, в ходе которых вначале происходит взаимодействие алкина с азидом с последующим образованием замещенных триазолов, а затем – циклоприсоединение напряженных циклооктинов вместе с трансформацией мезоионного цикла в пиразол. В дополнение к возможному использованию тандема реакций [3+2]-циклоприсоединения-ретро-Дильса-Альдера в контексте биоортогональных реакций было показано, что N6-сульфонилзамещенные

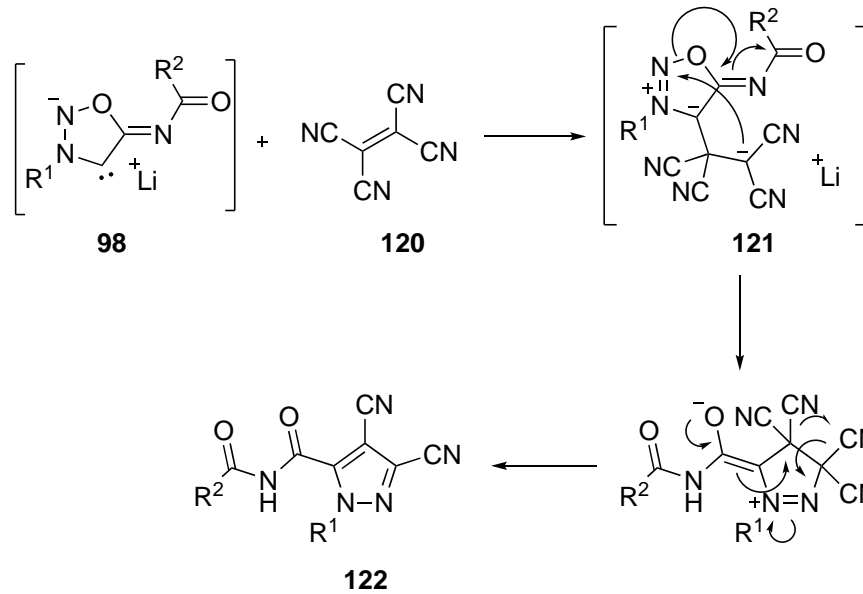
сиднонимины **77** после реакции с циклооктинами в присутствии воды образуют сульфониламиды **119** (схема 47), что представляется перспективным для синтеза фармакологически активных сульфониламидных соединений в живых системах.

Схема 47



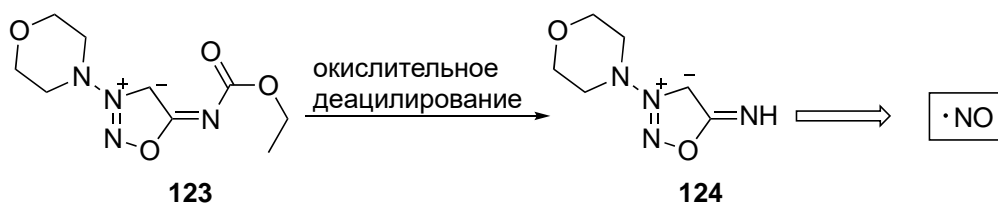
Еще одним интересным примером нарушения целостности сиднониминового цикла является взаимодействие литиированного производного сиднонимина **98** с тетрацианоэтиленом **120** (схема 48) [87]. В начале реакции происходит нуклеофильное присоединение к чрезвычайно реакционноспособному алкenu с образованием интермедиата **121**, который претерпевает последующие перегруппировки мезоионного цикла с элиминированием динитрила щавелевой кислоты и образованием пиразола **122**. Такое восстановительное 1,3-диполярное циклоприсоединение в обязательном порядке требует предварительного металлирования исходного сиднонимина **77** с помощью LiHDMS, а также подразумевает использование активированного электроноакцепторными заместителями алкена для стабилизации электронной плотности в интермедиатах **121**. Авторы исследования подчеркивают, что реакция иминов сиднона **77** с тетрацианоэтиленом не протекает в отсутствие основания, способного депротонировать исходный сиднонимин.

Схема 48



NO-донорные свойства сиднониминов однозначно коррелируют с заместителями при N3 атоме азота гетероцикла – так, например, N3-аминопроизводные иминов сиднонов проявляют повышенную способность к генерации NO по сравнению с алкил- и арилсиднониминами; кроме того, на скорость высвобождения оксида азота (II) может непосредственно влиять характер заместителя у экзоциклического атома азота N6 сиднониминового фрагмента. Фармакологический профиль сиднониминов, заключающийся в их использовании как пролекарственных средств с генерированием NO в биологических средах, стал известен с появлением первого эффективного медицинского препарата Молсидомина **123** в 1970 году, который до сих пор используется в качестве терапевтического агента при лечении стенокардии (схема 49) [88, 89]. Его механизм действия состоит в последовательном фрагментарном расщеплении молекулы: в ходе деацилирования Молсидомина **123** образуется Линсидомин **124**, в котором далее происходит раскрытие мезоионного цикла и высвобождается молекула оксида азота (II).

Схема 49



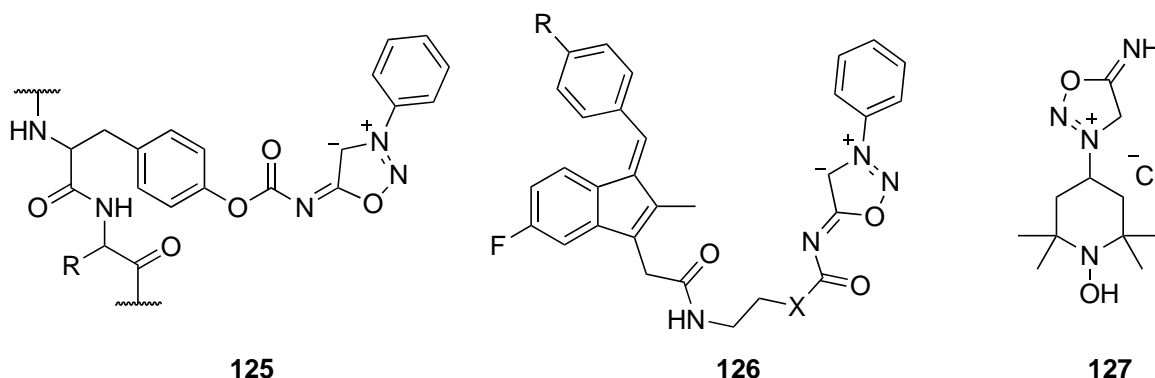
В основе фармакологической активности иминов сиднонов лежит их способность донировать NO в физиологических условиях [90]. Многие имины сиднона, помимо Молсидомина, рассматриваются в качестве пролекарственных средств благодаря проявляемой ими сосудорасширяющей и гипотензивной активности. Эксперименты, проводимые в организмах млекопитающих, показывают способность сиднонимининов существенно понижать систолическое давление и напрямую влиять на артериальное давление.

Создание гибридных пролекарственных препаратов, в основе фармакологического действия которых лежит NO-донорное действие входящего в состав сиднонимининового цикла, может быть обусловлено развитием и модификацией способов целенаправленной доставки NO-донора в конкретный участок организма. С этой целью были синтезированы конъюгаты сиднонимининов с аминокислотами **125** с возможностью их использования в различных терапиях (рис. 8) [91]. Полученные соединения демонстрируют умеренные уровни NO-донорной способности в глутатионовом буфере, содержащем супероксиддисмутазу, в то время как в аналогичных условиях в отсутствие глутатиона и супероксиддисмутазы NO-донорная активность сиднонимининового цикла не проявляется вовсе.

Показательным примером синергизма двух фармакологически активных фрагментов (один из которых – NO-донорный гетероциклический цикл на основе имида сиднона), объединенных в одной структуре, является соединение **127** [66]. Благодаря включенному в него 1-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидиновому заместителю проявляется механизм защиты фоторецепторов от воздействия H_2O_2 , вызванного окислительным стрессом, а

наличие фрагмента имида сиднона позволяет эффективно снижать внутриглазное давление при высвобождении оксида азота (II).

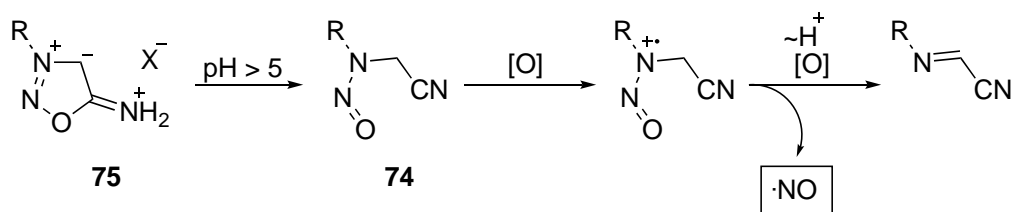
Рисунок 8. Биологически активные сиднонимины



Также авторам одного из исследований [92] удалось объединить сиднониминный гетероцикл вместе с известным нестероидным противовоспалительным производным Сулиндака, в результате чего был получен уникальный гибрид **126**, обладающий NO-донорными свойствами и повышенной противовоспалительной и антипролиферативной активностями.

При этом отдельное внимание уделяется механизму непосредственной генерации NO (схема 50) [93, 94]. Повышение основности среды выше показателя pH = 5 неминуемо приводит к образованию свободного основания 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминида из сиднониминной соли **75**, который мгновенно претерпевает раскрытие цикла, образуя ковалентное соединение *N*-нитрозоацетонитрил **74**. После этого при его окислении происходит высвобождение оксида азота (II).

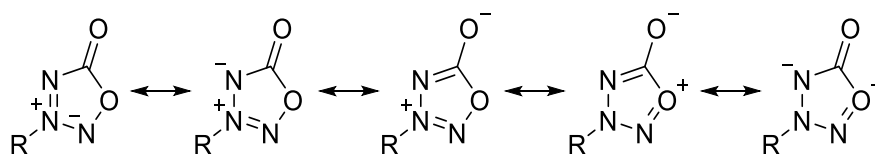
Схема 50



1.3 Методы получения азасиднонов

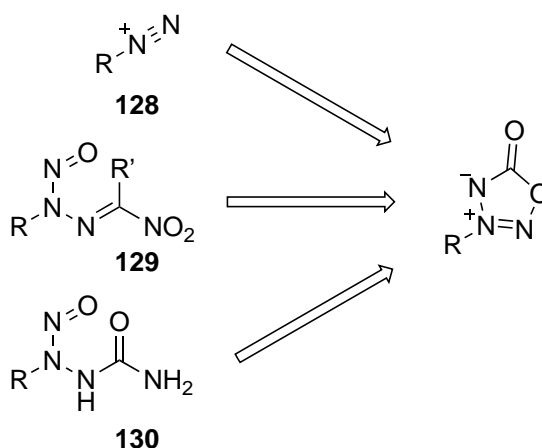
1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олаты или 1,2,3,4-оксатриазол-5-оны, также известные как азасидноны, являются специфическими и редкими азот-кислородсодержащими ароматическими гетероциклами, обладающими NO-донорной активностью [95, 96]. Долгое время не существовало единого мнения о строении данных соединений, однако сейчас такие гетероциклические системы принято относить к классу мезоионных гетероциклов (рис. 9).

Рисунок 9. Интерпретация «мезоионности» азасиднонов



Все известные методы синтеза азасиднонов построены на формировании цикла из азотсодержащих функциональных групп. Такими могут быть катионы диазония **128**, *N*-нитрозогидразины **129** и *N*-нитрозосемикарбазиды **130** (схема 51).

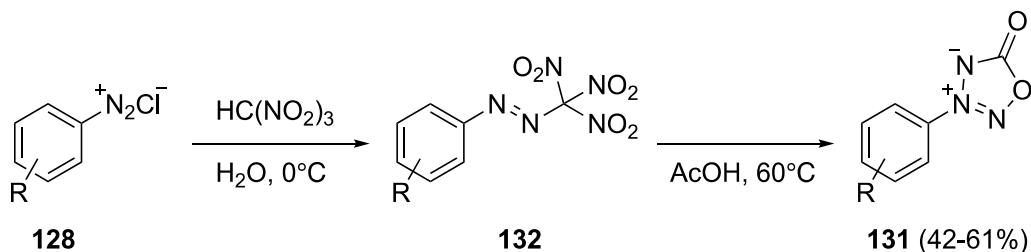
Схема 51



В случае, где в качестве одного из реагентов используются соли диазония, могут быть задействованы различные C1-синтоны, содержащие структурно разнородные функциональные заместители. Так, например, одним из методов получения замещенных 3-арил-1,2,3,4-оксатриазол-5-онов **131** является азосочетание катиона диазония **128** с сильной C-N кислотой

тринитрометаном (нитроформом), в ходе которого полученный азотринитрометилбензол **132** претерпевает ряд перегруппировок с образованием целевого продукта реакции (схема 52) [97, 98].

Схема 52

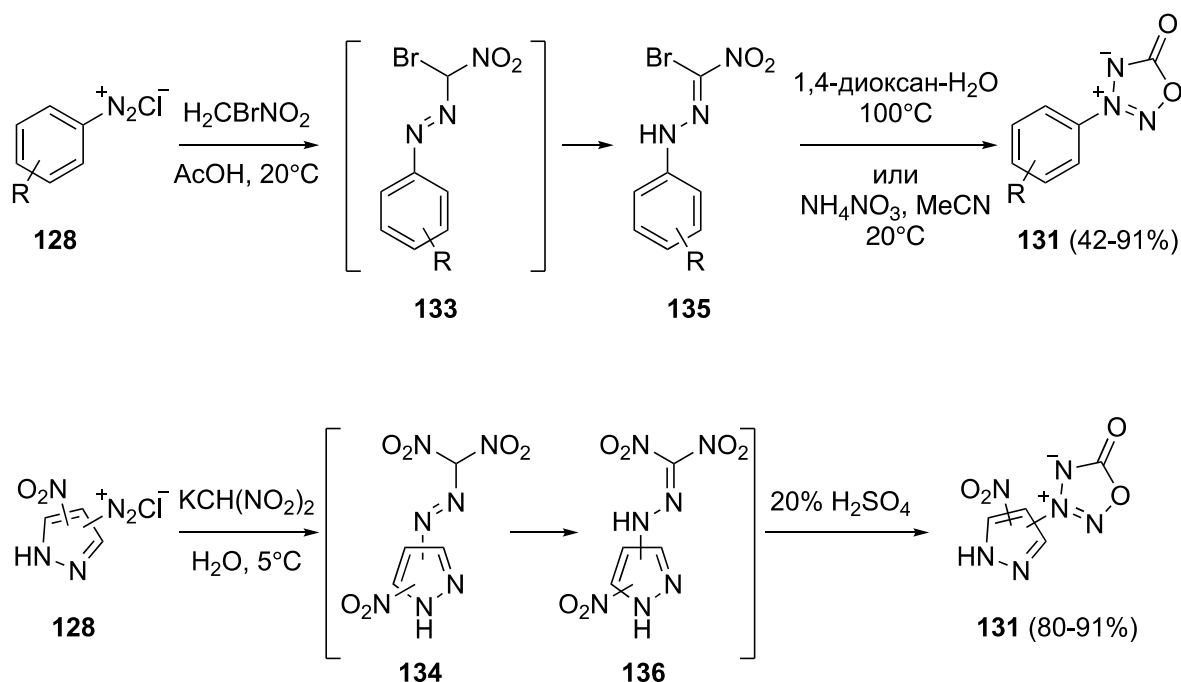


Такой способ получения азасиднонов является достаточно удобным ввиду доступности широкого спектра диазониевых солей и нитроформа, однако метод не был исследован в должной мере, и был получен очень скромный ряд представителей 1,2,3,4-окса триазол-5-онов с ароматическими заместителями с невысокими выходами.

Еще одним примером использования диазониевых солей в синтезе азасиднонов является их азосочетание с другими представителями класса нитрометанов – динитрометана [98] и бромнитрометана [68, 99, 100]. Ароматические и гетероароматические соли **128** азосочетаются с соответствующими нитроалканами, далее полученные азосоединения **133** и **134** изомеризуются в термодинамически более стабильные гидразоны **135** и **136**, которые затем подвергаются контролируемому элиминированию HBr , HNO_3 , NH_4Br или HNO_2 и дальнейшим перегруппировкам реакционноспособных интермедиатов с образованием азасиднонов **131** (схема 53).

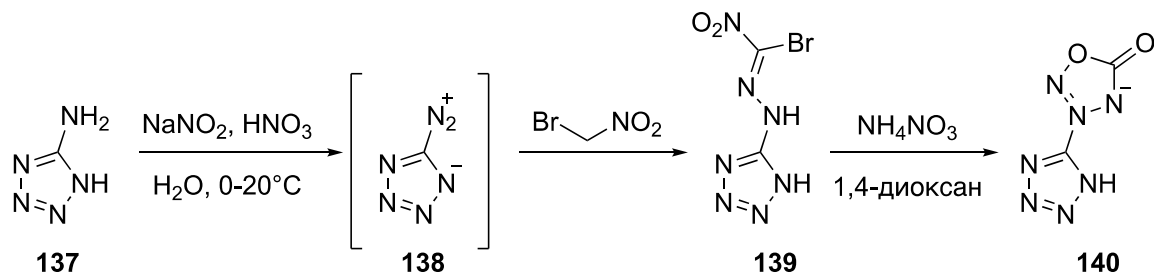
Использование бромнитрометана для получения азасиднонов из диазониевых солей является наиболее изученным и простым способом. При использовании этих реагентов был получен широкий ряд азасиднонов с ароматическими и гетероароматическими заместителями с умеренными и высокими выходами. Предполагается, что на благополучное протекание реакций азосочетания и перегруппировок влияет электроноакцепторный характер заместителя.

Схема 53



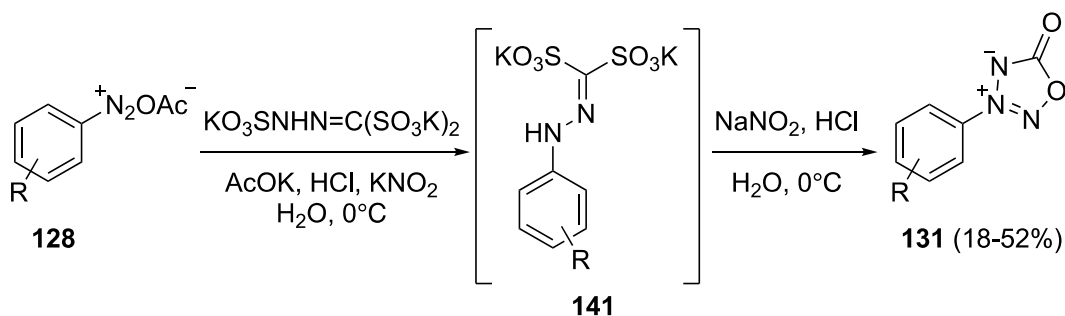
Метод был успешно применен в недавнем исследовании [101], посвященном синтезу гетероциклических соединений, содержащих в своей структуре азасидноновый и тетразольный циклы. Первоначально 5-аминотетразол **137** вступает в реакцию диазотирования с образованием чувствительного и крайне реакционноспособного диазотетразола **138**, который необходимо в обязательном порядке синтезировать в весьма разбавленных концентрациях (не превышающих 5%) (схема 54). Последующее азосочетание с бромнитрометаном приводит к образованию стабильного бромнитрогидразона **139**. Формирование азасиднонового цикла происходит при перемешивании реакционной массы, содержащей гидразон **139** в 1,4-диоксане, над слаборастворимым NH_4NO_3 . Соединение **140** в итоге является достаточно сильной кислотой, поэтому также были синтезированы аммониевая, гидразиновая и триэтиламмониевая соли тетразолилазасиднонов путем добавления в раствор соединения **140** в EtOAc свободных оснований.

Схема 54



Также известен метод получения 1,2,3,4-оксатриазол-5-онов из соответствующих диазониевых солей при использовании в качестве С1-синтона трикалийевой соли метандисульфоната [102, 103]. Образующаяся в ходе азосочетания катиона диазония **128** с данным реагентом соль **141** нитрозируется по NH-фрагменту гидразона, претерпевая последовательное элиминирование двух эквивалентов гидросульфита калия под действием молекулы H_2O и внутримолекулярную циклизацию в целевой азасиднон **131** (схема 55).

Схема 55

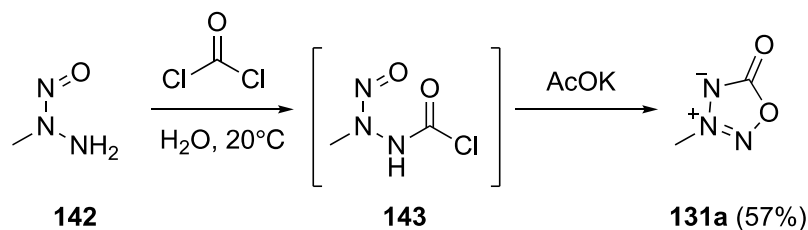


Использование данного метода существенно ограничивает область вовлекаемых в него исходных диазониевых солей ввиду протекания реакции в среде с образующимся восстановительным реагентом и труднодоступности исходного производного метандисульфоната. Поэтому с использованием данного метода были получены всего несколько арилзамещенных азасиднонов **131** с низкими выходами.

Для 3-метил-1,2,3,4-оксатриазол-5-она был исследован метод, основанный на ацилировании нитрозогидразина **142** фосгеном (схема 56) [104]. 1-Метил-1-нитрозогидразин **142** ацилируется фосгеном в водном растворе, образуя промежуточный 2-метил-2-нитрозогидразин-1-карбонил

хлорид **143**, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию с элиминированием HCl в присутствии AcOK и образованием соответствующего азасиднона **131a**.

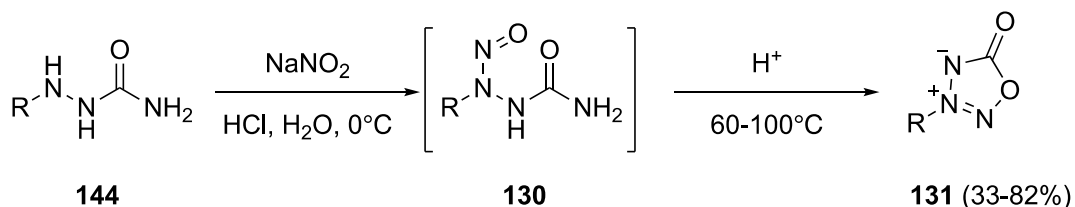
Схема 56



К настоящему времени известен только один пример синтеза азасиднона с участием COCl_2 , так как 1-замещенные нитрозогидразины являются труднодоступными реагентами. Кроме того, крайне важно отметить небезопасность проведения синтеза с использованием такого высокотоксичного и отравляющего реагента как фосген.

Тем не менее, внутримолекулярная циклизация 2-замещенного 2-нитрозогидразида **143**, рассмотренного выше, послужила началом исследования реакционной способности 2-нитрозогидразин-1-карбоксамидов (схема 57). Показано [97, 105], что широкий ряд нитрозосемикарбазидов **130**, получаемых в ходе нитрозирования 1-замещенных семикарбазидов **144**, трансформируется в соответствующие азасидноны **131** под действием различных кислот, промотирующих отщепление молекулы аммиака.

Схема 57

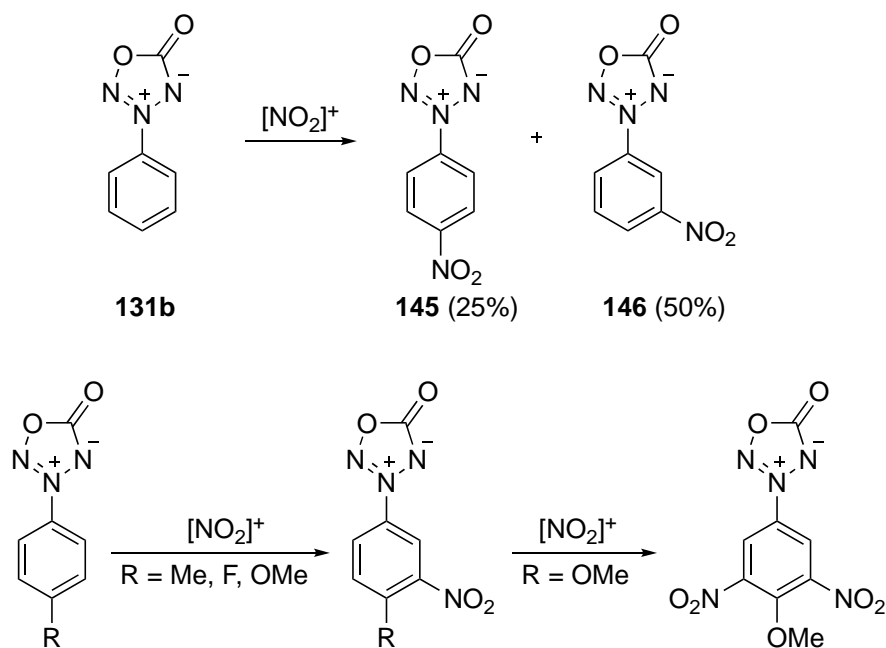


Описанный метод позволяет получать 1,2,3,4-оксатриазол-5-оны с ароматическими, алифатическими и гетероциклическими заместителями с умеренными и высокими выходами. Показано, что для нитрозирования N-замещенных семикарбазидов достаточно использовать простые и доступные нитрозирующие системы в нейтральных растворителях и условия получения

целевых азасиднонов являются толерантными ко многим заместителям и функциональным группам.

Помимо основных методов синтеза азасиднонов посредством формирования азасиднонового цикла на последних стадиях реакций, необходимо также рассмотреть функционализацию производных 1,2,3,4-оксатриазол-5-онов. Показательным примером в этом случае может служить недавнее исследование [106], посвященное электрофильному нитрованию ароматических азасиднонов, в котором наглядно продемонстрированы зависимости региоселективного нитрования замещенных фенилазасиднонов. Так, было обнаружено, что фенилазасиднон **131b** вступает в реакцию нитрования с различными источниками катиона нитрония $[\text{NO}_2]^+$, в ходе которой могут образовываться два изомера нитрофенилазасиднонов **145** и **146** (схема 58). Кроме того, в ароматическом кольце может содержаться заместитель, влияние индуктивного и мезомерного эффекта которого однозначно определяет положение электрофильного нитрования арилазасиднонов.

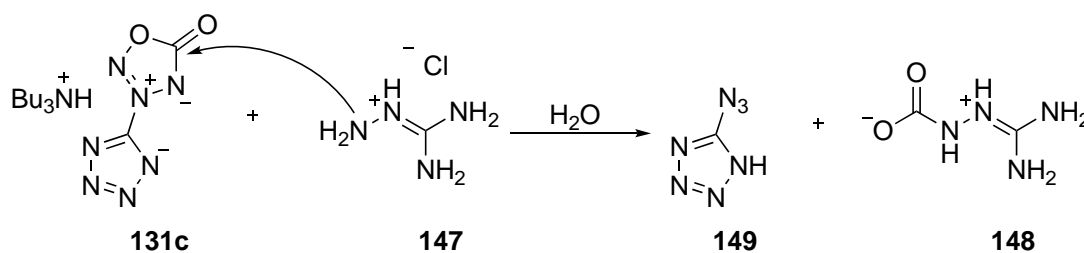
Схема 58



Интересным вариантом реакционной способности азасиднонов является взаимодействие тетразолилазасиднона **131c** с аминогуанидином (схема 59) [101]. Смешение трибутиламмониевой соли **131c** с гидрохлоридом

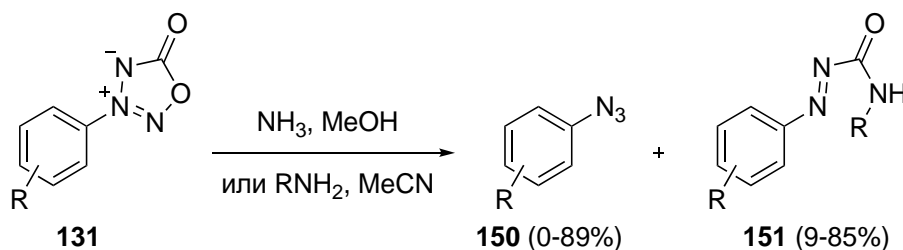
аминогуанидина **147** в воде, как предполагают авторы исследования, способствует протеканию реакции нуклеофильного раскрытия азасиднонового цикла. При этом в ходе перегруппировки интермедиата и элиминирования аминокарбоксилатного производного гуанидина **148** образуется чувствительный к трению азидотетразол **149**.

Схема 59



Нуклеофильное раскрытие азасиднонового цикла азотными нуклеофилами подробно рассмотрено в одном из недавних исследований реакционной способности хлор- и нитрофенилазасиднонов [107]. Реакция замещенных 3-фенил-1,2,3,4-оксатриазол-5-онов **131** с раствором аммиака в CH_3OH или первичными аминами в $MeCN$, как правило, приводит к образованию соответствующих азидов **150** и азокарбамидных производных **151** (схема 60).

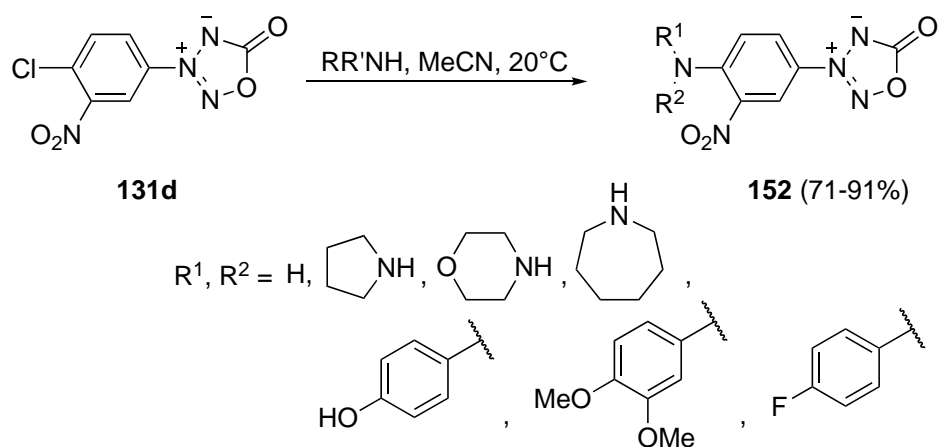
Схема 60



Для некоторых первичных и вторичных аминов реакционная способность замещенных фенилазасиднонов **131** может кардинально измениться при наличии синергетического эффекта заместителей ароматического ядра. Так, например, в 3-нитро-4-хлорпроизводном **131d** атом хлора может рассматриваться в качестве хорошей уходящей группы, и реакция соединения **131d** с различными анилинами, морфолином, пирролидином не приводит к нарушению целостности азасиднонового

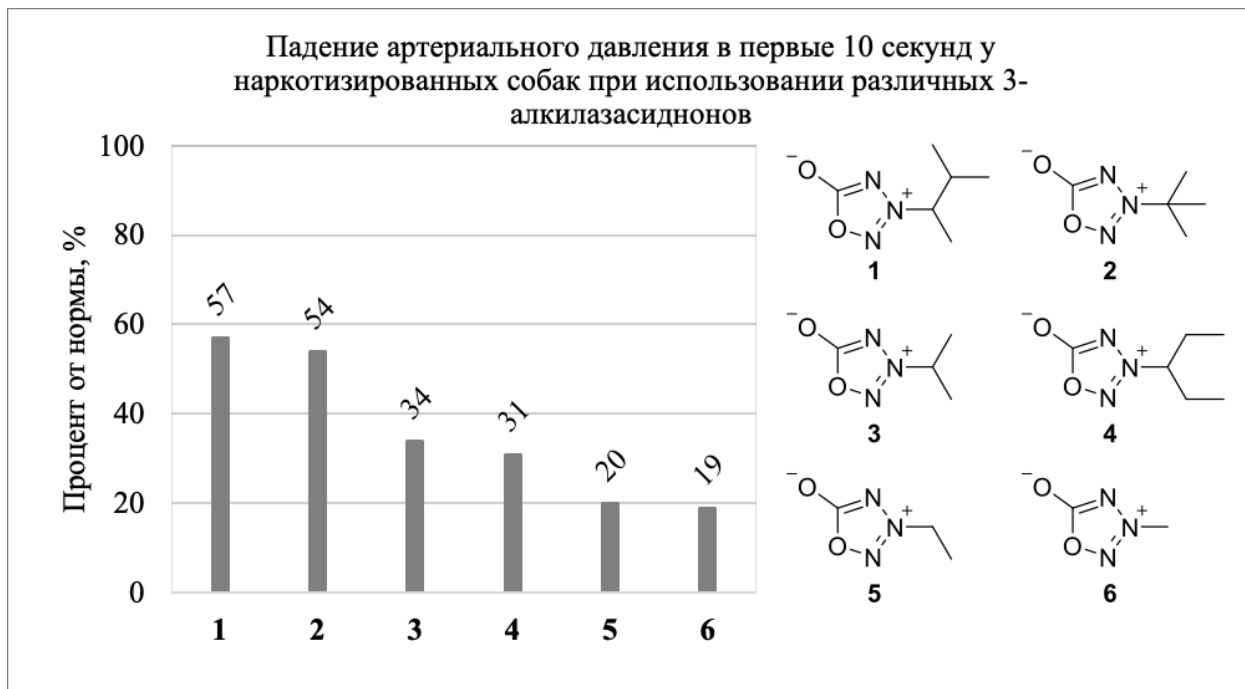
фрагмента (схема 61) [107]. В результате с высокими выходами могут быть получены 4-аминопроизводные 3-фенил-1,2,3,4-оксатриазол-5-онов **152**.

Схема 61

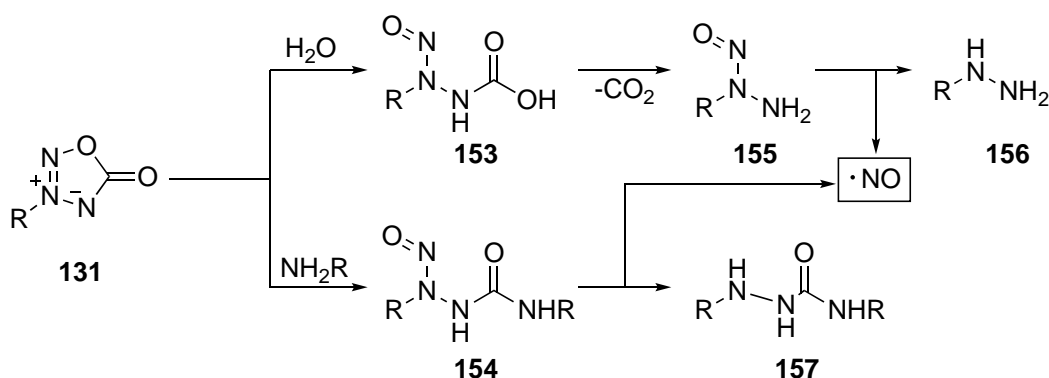


Впервые азасидноны исследовали на предмет вазодилаторной способности еще в середине XX века, и было показано, что они являются сильными гипотензивными препаратами, о чем свидетельствуют тесты, проведенные на мышах и собаках [95, 96]. Также исследовано влияние природы заместителя на процесс NO-донирования: увеличение длины цепи в гомологическом ряду алкилазасиднонов усиливает рост падения артериального давления (рис. 10). Кроме того, было обнаружено, что содержащие нетерпеновые заместители 1,2,3,4-оксатриазол-5-оны в процессе высвобождения NO образуют токсичные продукты деградации цикла.

Следующее значимое исследование вазодилатирующей способности азасиднонов было проведено на крысах с использованием в качестве тестового препарата 3-(1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,3,4-оксатриазол-5-она [108]. Было показано, что хроническое введение данного соединения крысам перорально вызывает достоверное снижение систолического артериального давления, также было изучено отсутствие возникновения толерантности гладкой мускулатуры сосудов к действию препарата.

Рисунок 10. Гипотензивная активность азасиднонов

Для азасиднонов предложен механизм высвобождения NO под действием *O*- и *N*-нуклеофилов (схема 62) [109]. Предполагается, что в ходе процесса происходит присоединение нуклеофила с раскрытием азасиднонового цикла и образованием нитрозогидразинкарбоновых кислот **153** и нитрозосемикарбазидов **154**, деградация которых приводит к образованию продуктов распада **155-157** и выделению NO.

Схема 62

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показывает, что помимо основополагающих методов синтеза 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов и 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминидов из ациклических предшественников, активно используются трансформации функциональных групп, связанных с рассматриваемым гетероциклом. Например, гибридные системы,

включающие в себя фуроксанный или сиднониминный фрагмент, могут быть легко получены посредством функционализации как С3 и С4 положений фуроксанового цикла, так и С4 и N6 положений иминов сиднонов. В свою очередь, конструирование азасиднонового цикла, по большей части, происходит в ходе последней, заключающей стадии многоступенчатых трансформаций исходных соединений. Поэтому разработка стратегий и методов синтеза новых гетероциклических NO-доноров на основе фуроксанового, азасиднонового и сиднониминного циклов сохраняет высокую актуальность. Кроме того, в настоящее время существует крайне ограниченное количество исследований, посвященных систематическому изучению влияния заместителей рассматриваемых гетероциклических структур на их NO-донорную способность. Практически неизученными остаются несколько важнейших аспектов, включающих в себя построение комбинированных NO-донорных систем, содержащих структурно разнородные гетероциклические NO-донорные фрагменты. Следуя вышеизложенному, поиск методов синтеза новых гетероциклических NO-донорных систем одновременно с проведением детального изучения их способности высвобождать NO в зависимости от структурных факторов является востребованным научным направлением в современной органической и медицинской химии, что диктует необходимость разработки новых подходов для его успешной реализации.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

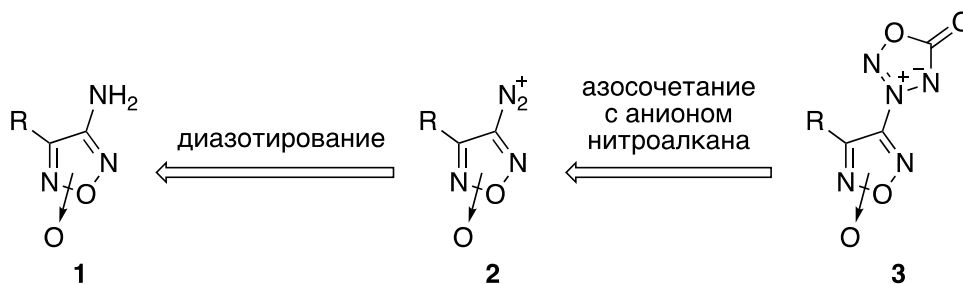
Подробное рассмотрение методов синтеза и функционализации фуроксанов, сиднониминов и азасиднонов вместе с имеющимися данными о фармакологической активности соединений на их основе свидетельствует о необходимости акцентировать внимание на идее объединения двух NO-донорных фрагментов в одной молекуле. Использование такого подхода может привести к более детальному исследованию NO-донорной способности, так как открывается возможность исследовать взаимозависимость и селективность раскрытия каждого из исследуемых гетероциклов, содержащихся в анализируемом соединении. В соответствии с этим в настоящей работе исследованы различные методы конструирования гибридных соединений на основе комбинации фуроксанового цикла с азасидноновым или сиднониминным мезоионными фрагментами. Кроме того, впервые исследована возможность фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи в ряду арилазо-1,2,5-оксадиазолов, что может представлять интерес в фотофармакологии. Для всех соединений, синтезированных в ходе разработанных методов, проведена оценка их NO-донорной способности.

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

На основе анализа литературных данных о возможных методах построения и функционализации фуроксанов и азасиднонов можно предположить несколько основных путей для разработки метода синтеза гибридных фуроксанилазасиднонов. Первым из них является конструирование азасиднонового цикла из аминифуроксанов **1**. Известно, что при проведении реакции диазотирования соединений **1** образуются фуроксанилдиазониевые соли **2**, взаимодействие которых с анионами бромнитрометана, ди- или тринитрометана может привести к целевым фуроксанилазасиднонам **3** (схема 1) [98-100].

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

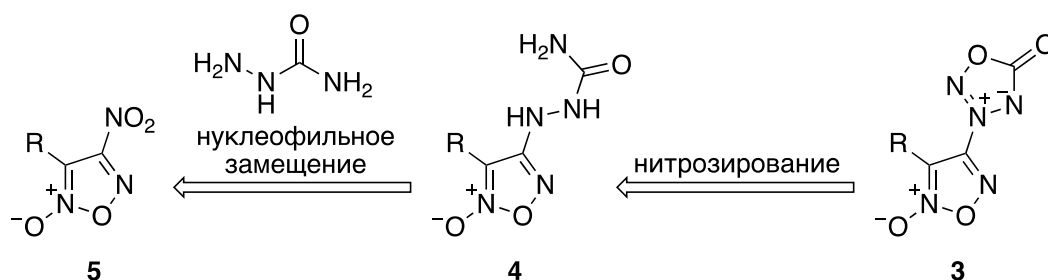
Схема 1



Важно отметить, что известный метод диазотирования аминифуроксанов **1** распространяется только на 4-аминифуроксаны, в то время как соответствующие 3-амино изомеры разлагаются в условиях реакции диазотирования. Использование этого подхода также подразумевает предварительный синтез исходных аминифуроксанов, который может быть реализован в соответствии с недавно опубликованным нашей научной группой методом хемоселективного восстановления доступных 4-нитрофуроксанов [45].

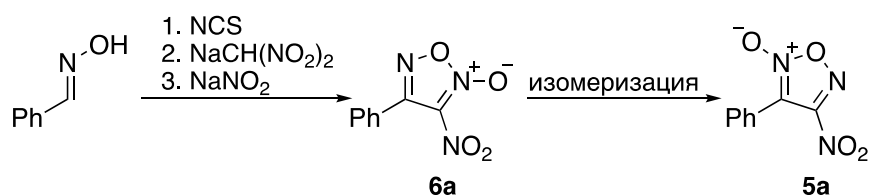
Другим способом получения фуроксанилазасиднонов может быть стратегия, основанная на нитрозировании замещенных семикарбазидов с последующей циклизацией в азасидноновые производные **3** (схема 2). При этом в качестве исходных соединений предполагается использование фуроксанилсемикарбазидов **4**, примеры которых в настоящее время в литературе не описаны. В соответствии с известной способностью семикарбазидов проявлять достаточно высокую реакционную способность в реакциях нуклеофильного замещения, соединения **4** потенциально могут быть получены в ходе S_NAr -замещения нитрогруппы в легко доступных 4-нитрофуроксанах **5**.

Схема 2



Исследования начались с предварительного получения 4-нитро-3-фенилфуроксана **5a**, который был выбран в качестве стартового модельного соединения. На первом этапе нитропроизводные 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов **5a** и **6a** были синтезированы в полном соответствии с недавно опубликованным методом синтеза из оксиминопроизводных альдегидов в несколько стадий, включая формирование оксадиазольного цикла и его изомеризацию (схема 3).

Схема 3



В рамках реализации стратегии синтеза фуроксанилазасиднонов в первую очередь были предприняты попытки синтеза фуроксанилсемикарбазида (схема 4). Были проварьированы различные растворители, основания и температурные диапазоны реакции нуклеофильного замещения для получения целевого 4-карбамоилгидразинил-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксида **4a** (таблица 1). Взаимодействие субстрата **5a** с семикарбазидом **7a** или его гидробромидом **7b** в ТГФ или MeCN при комнатной температуре в отсутствие оснований не привело к образованию продукта **4a** (опыты 1, 4). Добавление в реакционную среду NaOH, DBU или Et₃N, а также повышение температуры реакции в некоторых случаях до температур кипения растворителей также не позволило получить целевой продукт (опыты 2, 5-7). Однако стоит отметить, что при наличии оснований уже при комнатной температуре менялся цвет реакционной массы – из бледно-желтого в темно-красный. Это может свидетельствовать о формировании интермедиата в ходе реакции нуклеофильного замещения по типу S_NAr. Однако, по-видимому, нитрогруппа в субстрате **5a** не обладает необходимой нуклеофугностью для завершения реакции, и после обработки реакционной среды количественно выделяется исходный 4-нитро-3-фенилфуроксан. В одном случае действие сильного основания DMAP (опыт

3) привело к разложению исходного 4-нитрофуроксана; аналогичная ситуация наблюдалась при проведении реакции при 101 °С (опыт 8). Проведение нуклеофильного замещения с помощью гидробромида семикарбазида также не привело к получению желаемого результата (опыты 9-10).

Схема 3

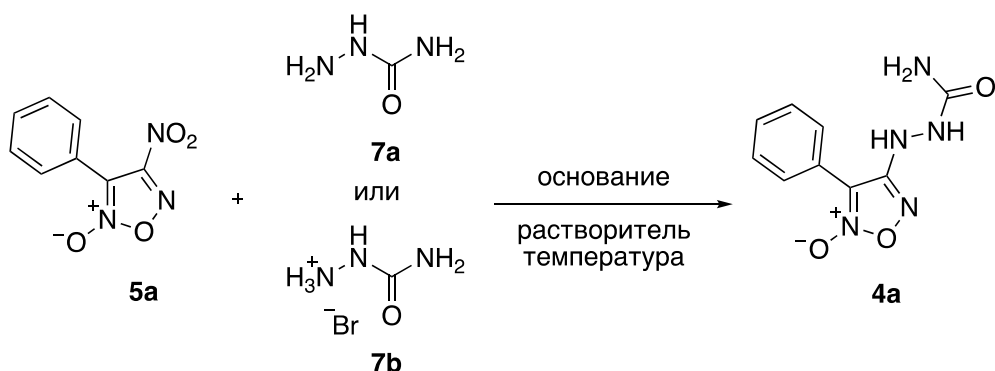


Таблица 1. Оптимизация условий синтеза фуроксанилсемикарбазида

| Опыт | Реагент | Растворитель | T, °C | Основание | Выход 4a , % |
|------|-----------|--------------|-------|-------------------|----------------------|
| 1 | 7a | ТГФ | 20 | - | - |
| 2 | 7a | ТГФ | 20 | NaOH | - |
| 3 | 7a | ТГФ | 20 | DMAP | разложение 5a |
| 4 | 7a | ТГФ | 66 | DBU | - |
| 5 | 7a | MeCN | 20 | - | - |
| 6 | 7a | MeCN | 82 | Et ₃ N | - |
| 7 | 7a | 1,4-диоксан | 20 | NaOH | - |
| 8 | 7a | 1,4-диоксан | 101 | - | разложение 5a |
| 9 | 7b | MeCN | 82 | DBU | - |
| 10 | 7b | ТГФ | 66 | NaOH | - |

Так как фуроксанилсемикарбазид **4a** не был получен в ходе реакции нуклеофильного замещения семикарбазидом, то нами был предложен другой метод получения соединения **4a** через промежуточное образование

фуроксанилгидразина **8a** и его последующим взаимодействием с цианат-анионом (схема 4).

К сожалению, гидразинилфуроксан **8a** не был получен ни в одной из реакций с участием 4-нитрофуроксана **5a** и гидразин-гидрата или гидрохлорида гидразиния (таблица 2, опыты 1-10). Во всех случаях наблюдалось разложение исходного нитрофуроксана **5a**, сопровождающееся выделением окислов азота прямо из реакционной массы в отсутствие оснований (опыты 1-4, 6, 10) или же при добавлении кислоты в содержащее основание реакционные среды (опыты 5, 7-9) после исчезновения исходного 4-нитрофуроксана **5a** в ходе мониторинга реакции методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

Схема 4

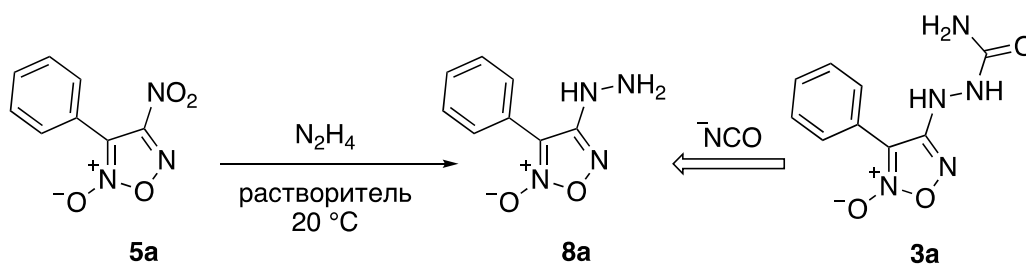
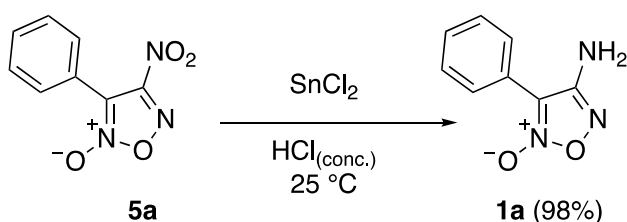


Таблица 2. Оптимизация условий получения гидразинилфуроксана

| № | N ₂ H ₄ | Растворитель | Основание | Выход 8a , % |
|----|--|--------------|-----------|----------------------|
| 1 | N ₂ H ₄ (50% H ₂ O) | ТГФ | - | разложение 5a |
| 2 | N ₂ H ₄ (50% H ₂ O) | MeCN | - | разложение 5a |
| 3 | N ₂ H ₄ (50% H ₂ O) | DMF | - | разложение 5a |
| 4 | N ₂ H ₄ (50% H ₂ O) | гексан | - | разложение 5a |
| 5 | N ₂ H ₄ (50% H ₂ O) | ТГФ | NaOH | разложение 5a |
| 6 | N ₂ H ₄ ·HCl | ТГФ | - | разложение 5a |
| 7 | N ₂ H ₄ ·HCl | ТГФ | NaOH | разложение 5a |
| 8 | N ₂ H ₄ ·HCl | MeCN | DBU | разложение 5a |
| 9 | N ₂ H ₄ ·HCl | MeCN | DIPEA | разложение 5a |
| 10 | N ₂ H ₄ ·HCl | DMF | - | разложение 5a |

Неутешительные результаты, полученные в ходе разработки метода синтеза семикарбазидных производных фуроксанов **4a**, изменили направление исследования в сторону реализации стратегии синтеза фуроксанилазасиднонов на основе последовательных трансформаций 4-аминофуроксанов. Для этого в качестве модельного субстрата был синтезирован 4-амино-3-фенилфуроксан **1a** посредством восстановления 4-нитрофуроксана **5a** хлоридом олова (II) в концентрированной соляной кислоте (схема 5).

Схема 5



Далее был проведен поиск оптимальных условий синтеза фуроксанилазасиднона **3a** с помощью одnoreакторной последовательности диазотирования субстрата **1a**, последующего *in situ* азосочетания образующейся диазониевой соли **2** с анионом нитроалкана и дальнейших перегруппировок азонитрометильного соединения **9** (схема 6). Важно отметить, что наши усилия изначально были сконцентрированы на оптимизации именно одnoreакторного метода трансформации 4-аминофуроксанов в фуроксанилазасидноны, поскольку предполагаемые интермедиаты этого превращения **2** и **9** в свободном виде относятся к химически нестабильным и потенциально взрывоопасным соединениям.

Оптимизация условий получения фуроксанилазасиднонов включала в себя варьирование диазотирующих систем, производных нитроалканов, растворителей, различных добавок и температуры перегруппировок (таблица 3). Первые попытки синтеза фуроксанилазасиднона **3a** были основаны на выборе известной для 4-аминофуроксанов диазотирующей системы, состоящей в использовании NaNO_2 в смеси концентрированных H_2SO_4 и H_3PO_4 и $\text{K}(\text{NO}_2)_3$ в качестве источника нитрометильной группы (опыт 1)

[110]. Однако в этих условиях целевой азасиднон был получен с низким выходом (16%). С целью определения наилучшего реагента для азосочетания и дальнейших перегруппировок в азасиднон в подобных условиях были также исследованы $\text{NaCH}(\text{NO}_2)_2$ и CH_2BrNO_2 (опыты 2-3) в соответствии с литературными аналогиями [99, 101], однако это не привело к образованию желаемого продукта. Таким образом, калиевая соль нитроформа была выбрана в качестве реагента для азосочетания с фуроксанилдиазонием **2** в ходе дальнейших исследований.

Схема 6

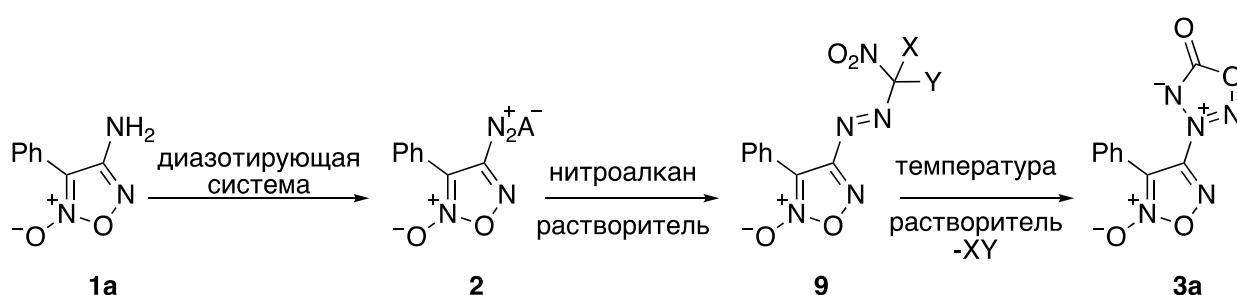


Таблица 3. Оптимизация условий получения фуроксанилазасиднона **3a**.

| Опыт | Диазотирующая система | Нитроалкан | Температура, °C -XY | Добавка | Растворитель | 3a , % |
|------|---|------------------------------|--|--------------------------------------|--|---------------|
| 1 | $\text{NaNO}_2 / \text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - N_2O_4 | | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | 16 |
| 2 | $\text{NaNO}_2 / \text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | $\text{NaCH}(\text{NO}_2)_2$ | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - HNO_2 | NH_4NO_3 (1 экв.) | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | - |
| 3 | $\text{NaNO}_2 / \text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | CH_2BrNO_2 | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - HBr | NH_4NO_3 (1 экв.) | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | - |
| 4 | $\text{NaNO}_2 / \text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - N_2O_4 | | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-MeCN}$ | 28 |
| 5 | $\text{NaNO}_2 / \text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4$ | $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - N_2O_4 | | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-CCl}_4$ | 25 |
| 6 | $\text{NOHSO}_4 / \text{H}_2\text{SO}_4\text{-[bmim]BF}_4$ | $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - N_2O_4 | | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-[bmim]BF}_4$ | - |
| 7 | $\text{NOBF}_4 / \text{MeCN}$ | $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - N_2O_4 | | $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ | - |
| 8 | $\text{NOBF}_4 / \text{MeCN}$ | $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ | $0^\circ\text{C} - 20^\circ\text{C}$, - N_2O_4 | | MeCN | 33 |

| | | | | | | |
|----|---------------------------------------|-----------------------------------|---|--|-------------------------|----|
| 9 | NOBF ₄ / MeCN | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | | MeCN-AcOH | 45 |
| 10 | NOBF ₄ / CHCl ₃ | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | | MeCN-MeOH | - |
| 11 | NOBF ₄ / CHCl ₃ | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | | CHCl ₃ | 13 |
| 12 | NOBF ₄ / MeCN | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | | CHCl ₃ -AcOH | 35 |
| 13 | NOBF ₄ / TFA | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 50°C, -N ₂ O ₄ | | MeCN | 50 |
| 14 | NOBF ₄ / TFA | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | | TFA-AcOH | 72 |
| 15 | NOBF ₄ / TFA | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | | TFA-AcOH- HCOOH | 81 |
| 16 | NOBF ₄ / TFA | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | ZnCl ₂ (0.25 экв.) | TFA-AcOH- HCOOH | 86 |
| 17 | NOBF ₄ / TFA | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | ZnCl ₂ (1 экв.) | TFA-AcOH- HCOOH | 68 |
| 18 | NaNO ₂ / TFA | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | ZnCl ₂ (0.25 экв.) | TFA-AcOH- HCOOH | 74 |
| 19 | NaNO ₂ / TFA | KC(NO ₂) ₃ | 0°C - 20°C, -N ₂ O ₄ | BF ₃ ·Et ₂ O (0.5 экв.) | TFA-AcOH- HCOOH | 75 |

Далее были рассмотрены способы получения фуросанилазасиднона **3a** в присутствии полярного (MeCN) и неполярного (CCl₄) органических растворителей (опыты 4-5), что позволило немного увеличить выход продукта реакции. Поскольку разбавление кислот органическим растворителем благоприятно сказывается на получении целевого продукта, были также использованы другие диазотирующие системы, состоящие из NOHSO₄ или ^tBuONO в сочетании с ионной жидкостью [bmim]BF₄ (опыты 6-7) [111], однако в обоих случаях целевой азасиднон выделить не удалось. Для проведения синтеза азасиднона **3a** в среде, исключаяющей наличие ионной жидкости или минеральных кислот, на этапе диазотирования исходного 4-аминофуросана **1a** был впервые использован реагент NOBF₄ в

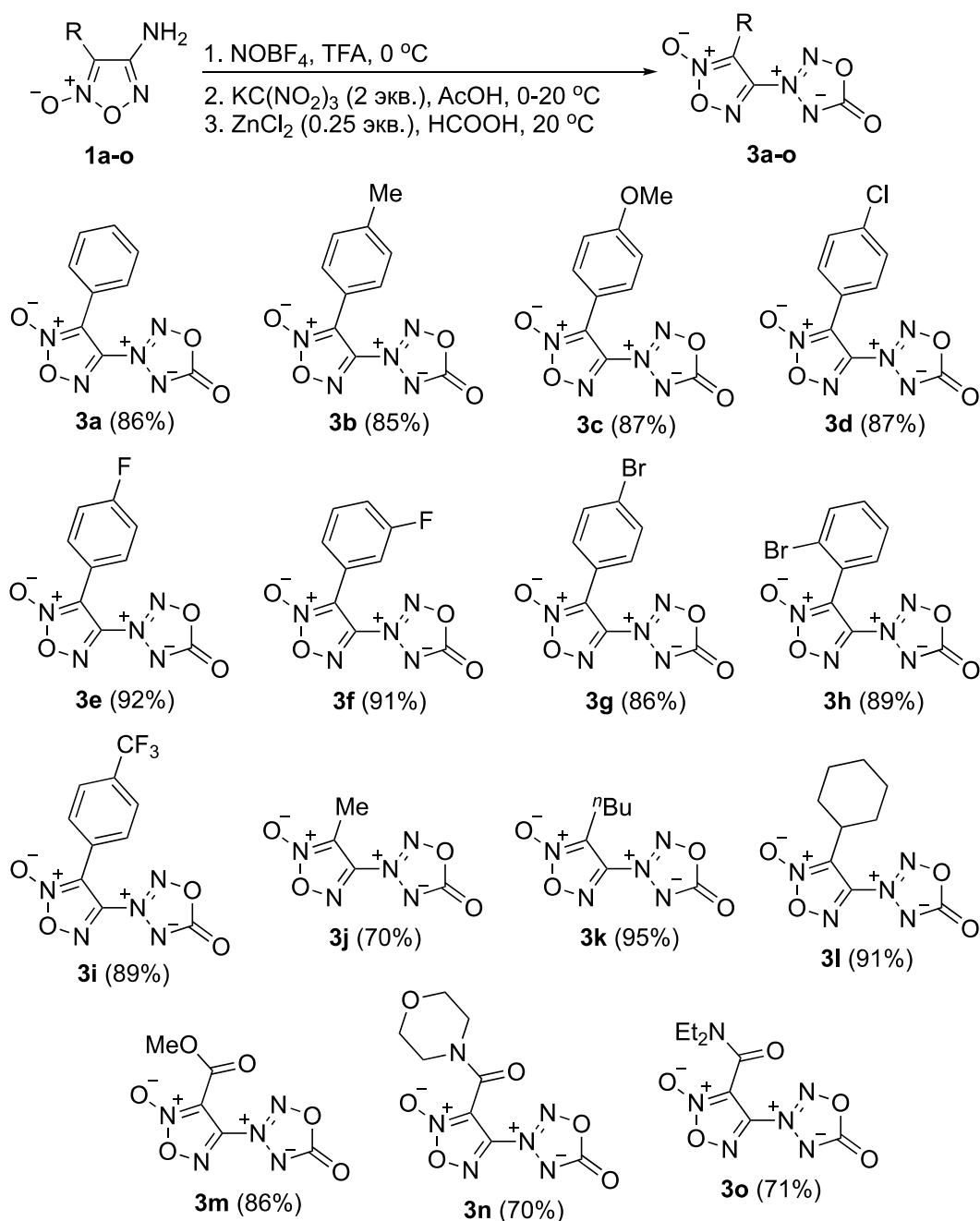
MeCN или CHCl_3 (опыты 8, 11), что благоприятно повлияло на выход продукта реакции [112]. Для установления роли кислотности среды и возможного участия H^+ в процессе образования фуроксанилазасиднона был проведен синтез в аналогичных условиях в присутствии MeOH и AcOH (опыты 9, 10, 12). При использовании MeOH азасиднон **3a** не был обнаружен даже в следовых количествах, однако применение AcOH увеличило выход целевого продукта **3a** до 45%, что позволило сделать вывод о необходимости проведения реакции в присутствии кислот. Важно отметить, что диазотирование аминифуроксана **1a** с помощью NOBF_4 в MeCN или CHCl_3 ранее не было известно и, по-видимому, сопровождается образованием побочных продуктов разложения фуроксанилдiazониевой соли **2** даже при низких температурах, что связано с их низкой стабильностью в данных условиях.

Использование другой, неизвестной ранее диазотирующей системы на основе NOBF_4 в качестве диазотирующего реагента и трифторуксусной кислоты (TFA) в качестве растворителя позволило существенно увеличить выход продукта реакции до 72% (опыт 14). Кроме того, нами не были обнаружены продукты деградации diaзониевой соли **2**, что позволило акцентировать внимание на ходе перегруппировок интермедиата **9** в целевой фуроксанилазасиднон **3a**. Использование катализа различными кислотами Льюиса и комбинации TFA, AcOH и HCOOH позволило в одном случае получить максимальный выход продукта реакции 86% (опыт 16), что было выбрано оптимальными условиями получения фуроксанилазасиднонов.

Найденные оптимальные условия каскадного процесса диазотирования, азосочетания и перегруппировки были распространены на ряд 4-аминофуроксанов **1**. В результате была получена серия фуроксанилазасиднонов **3** с различными ароматическими, алифатическими заместителями и функциональными группами при фуроксановом цикле с высокими выходами (схема 7). Полученные результаты свидетельствуют о незначительном влиянии заместителя при C3 атоме углерода фуроксанового

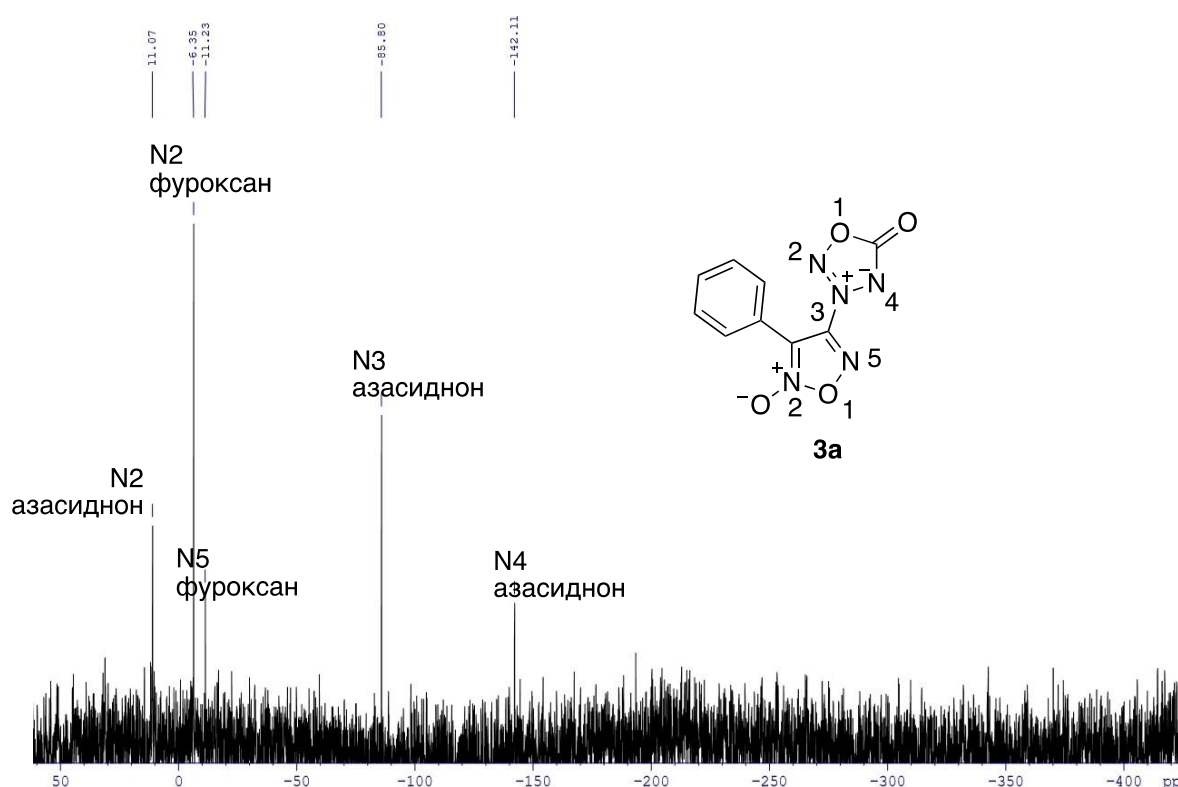
цикла на ход реакции. Это может быть связано с общим сильным электроноакцепторным характером 1,2,5-оксадиазол-2-оксидного фрагмента, что нивелирует индуктивный эффект заместителя. Важно отметить, что разработанный нами метод является толерантным к сложноэфирной и амидной функциональным группам и, благодаря этому, открывает дальнейшие возможности конструирования самых различных производных фуруксанилазасиднонов.

Схема 7



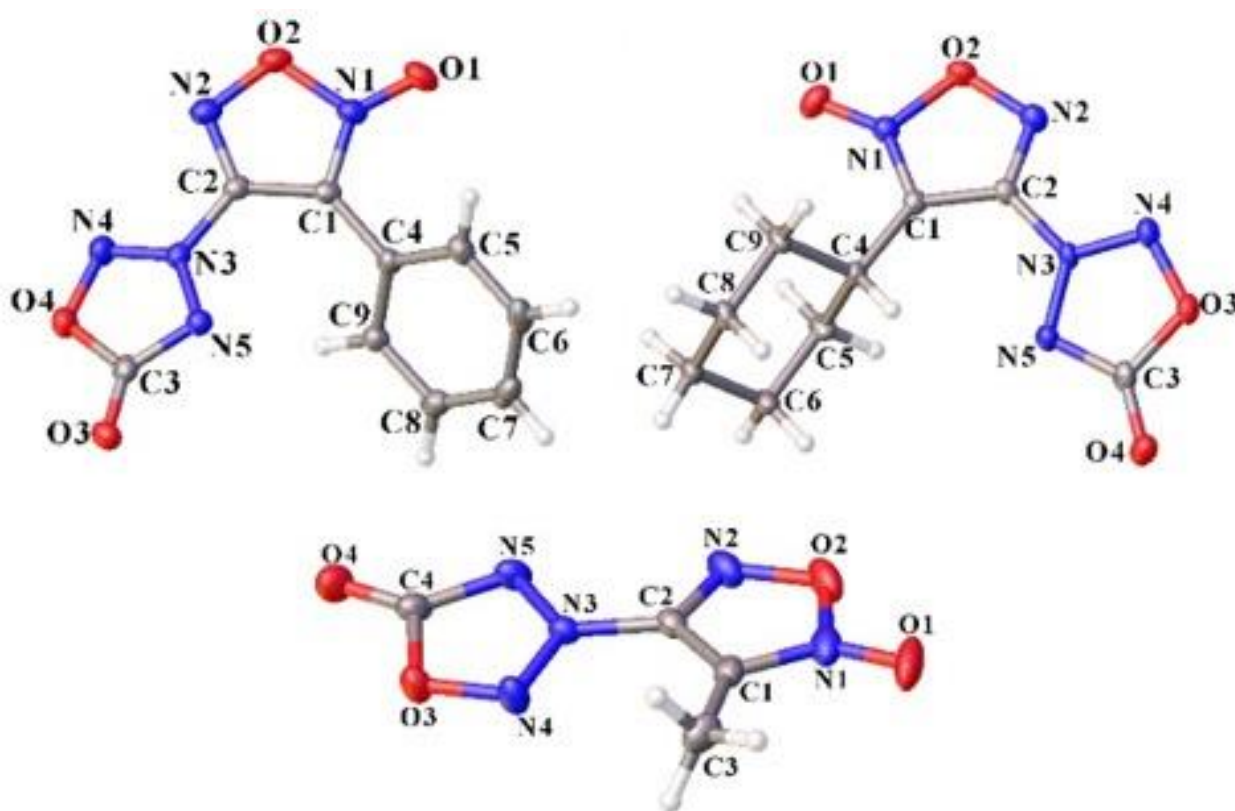
При изучении строения полученных соединений использование спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C является не до конца информативным способом для однозначного доказательства строения полученных веществ. Поэтому для всех фуроксанилазасиднонов были также зарегистрированы спектры ЯМР ^{14}N , в которых наблюдается характеристический сигнал кватернизованного N3 атома азота азасиднонового цикла в интервале от -85.0 до -95.0 м.д., а для азасиднона **3a** был дополнительно зарегистрирован спектр ЯМР ^{15}N (рис. 1). Интерпретация спектра ЯМР ^{15}N соединения **3a** позволяет оценить делокализацию электронной плотности на атомах азота. Так, в спектре присутствуют сигналы трех атомов азота азасиднонового цикла: в наиболее сильном поле с химическим сдвигом -142.1 м.д. наблюдается сигнал N4 атома, сдвигу -85.8 м.д. соответствует N3 атом (по аналогии с данными спектроскопии ЯМР ^{14}N), а сдвигу 11.1 м.д. отвечает N2 атом. Также мы наблюдаем сигналы двух атомов азота фуроксанового цикла: -6.4 м.д. для N-оксидного фрагмента и -11.2 для N5 атома фуроксана, что является характерным для многих производных фуроксана [113].

Рисунок 1. Спектр ЯМР ^{15}N фуроксанилазасиднона **3a**



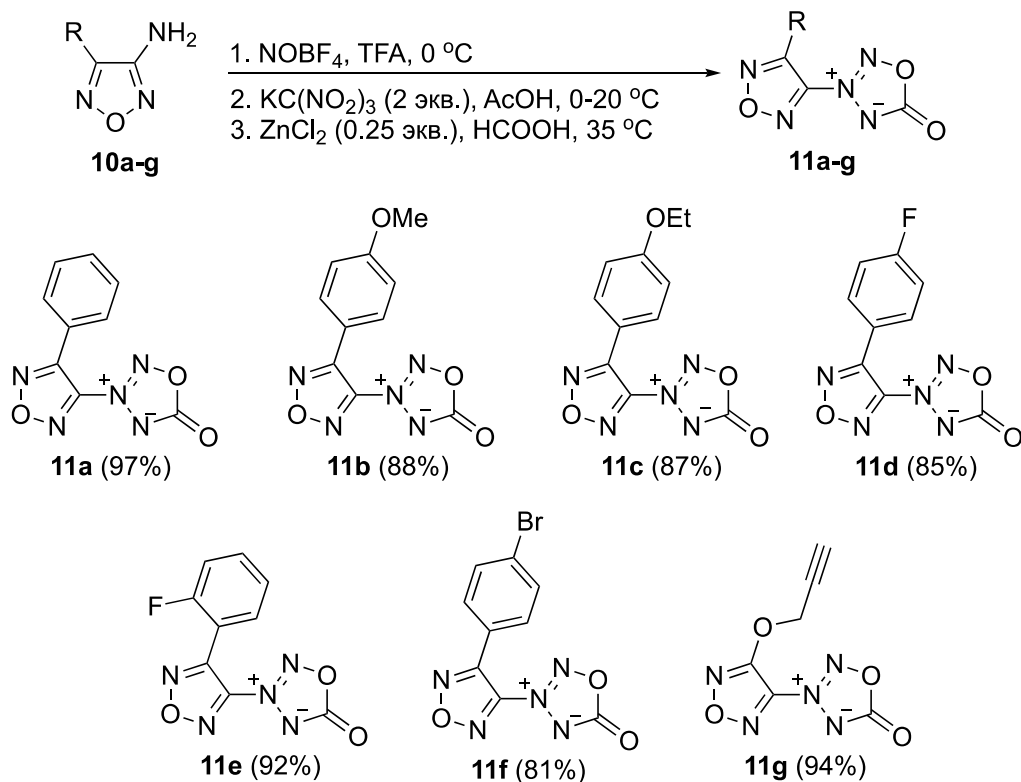
Структуры соединений **3a**, **3j** и **3l** были однозначно подтверждены с помощью рентгеноструктурного анализа (рис. 2). По данным РСА, 1,2,5-оксадиазольный и 1,2,3,4-оксатриазольный циклы являются некомпланарными по отношению друг к другу, что может свидетельствовать о существующем напряжении между ними или нарушении ароматичности ввиду сильного смещения электронных плотностей. Объемные заместители у C3 атома углерода фуроксана в ходе кристаллизации ориентируются преимущественно в перпендикулярной плоскости к оксадиазольному циклу.

Рисунок 2. РСА фуроксанилазасиднонов **3a**, **3j**, **3l**



С целью оценки синтетического потенциала разработанной методики для электроноакцепторных ароматических аминов в найденных оптимальных условиях в реакцию были введены производные 3-аминофуранов **10**. Было обнаружено, что для синтеза фуразанилазасиднонов необходимо повысить температуру реакции до 35 °С на стадии перегруппировки азотринитрометильного интермедиата, так как при 20 °С самопроизвольное выделение N_2O_4 не начиналось. В результате была синтезирована серия фуразанилазасиднонов **11** с высокими выходами (схема 8).

Схема 8

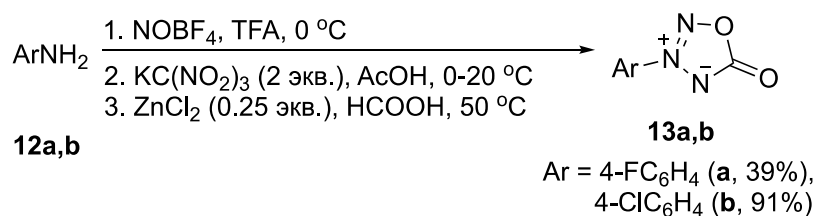


Полученные результаты свидетельствуют об успешном распространении методологии конструирования азасиднового цикла на аминифуразаны, что позволяет получать фуразанилазасидноны с различными заместителями с высокими выходами. Важно отметить независимость протекания реакции от влияния эффекта заместителя при фуразановом цикле. Необходимость применения повышенных температур для деградации азотринитрометилфуразанов по сравнению с аналогичными фуроксановыми производными, по-видимому, напрямую связана с величиной электроноакцепторности цикла. Известно, что фуроксановый цикл обладает большим электроноакцепторным эффектом по сравнению с фуразановым [114]. В связи с этим, можно сделать вывод о зависимости температурного порога элиминирования окислов азота от характера смещения электронной плотности. Примечательно, что с высоким выходом был также получен фуразанилазасиднон **11g**, содержащий в своей структуре реакционноспособный алкиновый фрагмент. Таким образом, вместе с данными о получении функционально замещенных фуроксанилазасиднонов

3m, **3n** и **3o** разработанная методика также может претендовать на определенную толерантность к функциональным группам в структуре исходных аминов.

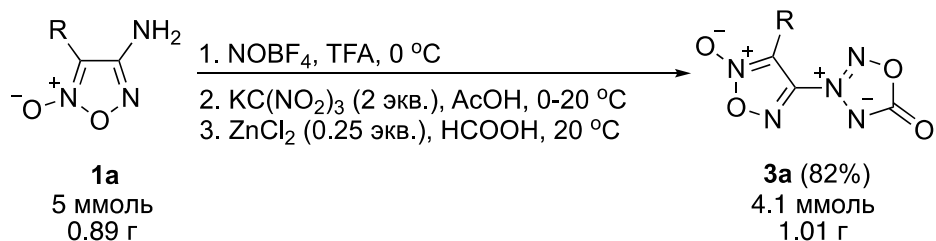
В дальнейшем, нами была исследована распространимость разработанного метода на анилины, которые, в свою очередь, обладают гораздо менее выраженным электроноакцепторным влиянием ароматического кольца, чем 1,2,5-оксадиазолы. В частности, 4-фторанилин **12a** и 4-хлоранилин **12b** были успешно превращены в замещенные арилазасидноны **13a** и **13b** с выходами 39% и 91%, соответственно (схема 9). В то же время, введение в аналогичную трансформацию незамещенного анилина и *n*-толуидина не привело к образованию соответствующих азасиднонов. Это может быть связано с отсутствием электроноакцепторных заместителей в ароматическом ядре, что негативно сказывается на ходе перегруппировок или других стадий формирования азасиднонового фрагмента.

Схема 9



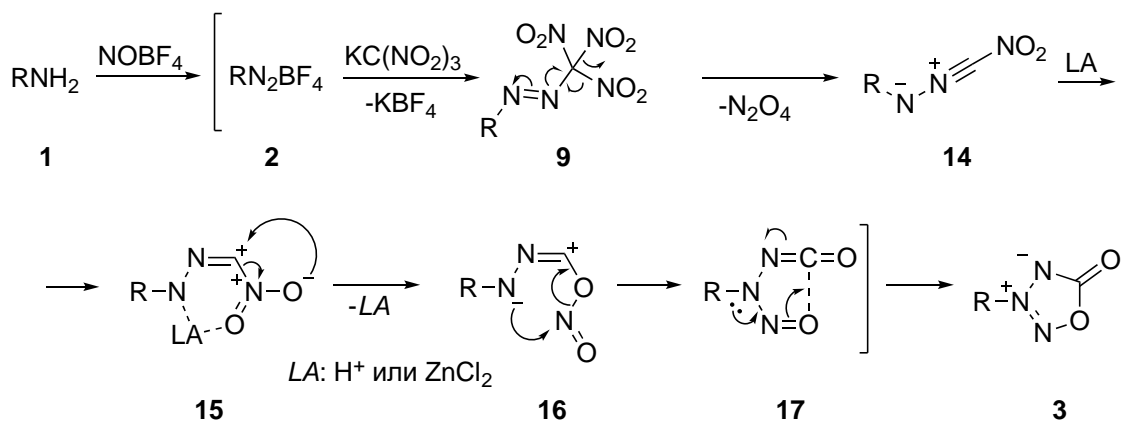
Одним из главных аспектов потенциальной применимости разработанного метода синтеза целевых соединений является возможная масштабируемость условий проведения соответствующих реакций. С этой целью была предпринята попытка синтеза фуроксанилазасиднона **3a** в найденных оптимальных условиях в граммовых количествах, что позволило получить искомый продукт с выходом 82% (1.01 г) (схема 10). Это отражает несущественную потерю в выходе продуктов реакции получения фуроксанилазасиднонов относительно миллиграммовых количеств исходных соединений, использованных для синтеза серии 1,2,5-оксадиазолилазасиднонов.

Схема 10



Одной из промежуточных задач в синтезе 1,2,5-оксадиазолилазасиднонов являлось определение роли катализатора в ходе трансформаций азотринитрометильного соединения в азасиднон, так как в настоящее время для этой цели неизвестны примеры использования катализа кислотами Льюиса. Учитывая наличие как минимум трех стадий (диазотирование, азосочетание и перегруппировка) в реакции получения фуроксанилазасиднонов из аминифуроксанов, а также в соответствии с необходимостью использования сильных кислот, и принимая во внимание известный факт о способности ZnCl_2 участвовать в каталитических реакциях формирования и деградации различных азот-кислородсодержащих систем [115, 116], представляется возможным предложить нижеприведенный многостадийный процесс образования азасиднонов (схема 11).

Схема 11



На первом этапе происходит диазотирование аминифуроксана **1**, сопровождающееся дальнейшим азосочетанием образующейся фуроксанилдиазониевой соли **2** с анионом нитроформа и получением аддукта **9**. Затем происходит разрыв двух C-N связей в тринитрометильном фрагменте, что сопровождается элиминированием молекулы N_2O_4 и

образованием нитрилимина **14**, который вовлекается в координацию с $ZnCl_2$, облегчая протекание нитро-нитритной перегруппировки в структуре **15**. Полученный в ходе этого нитрит **16** претерпевает внутримолекулярный перенос нитрозо-фрагмента и смещение электронной плотности с образованием *N*-изоцианато-*N*-нитрозопроизводного **17**, циклизация которого приводит к получению целевого фуроксанилазасиднона **3**.

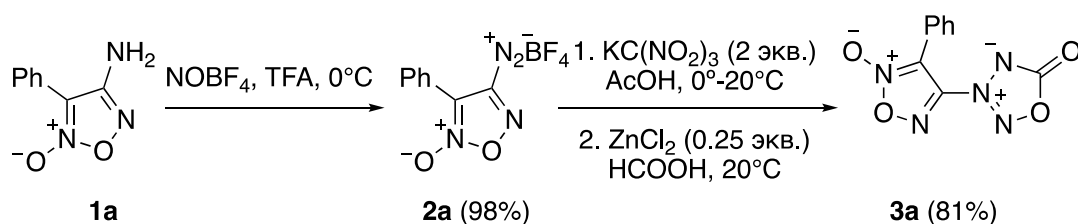
Необходимо отметить, что в качестве источника нитрометана используется калиевая соль нитроформа, анион которого может существовать в форме истинного нитросоединения (локализация электронной плотности на атоме углерода нитрометана) или *аци*-форме (локализация электронной плотности на атоме кислорода одной из нитрогрупп). Такая таутомерия может препятствовать протеканию азосочетания в случае, когда существование диазониевой соли с анионом нитроалкана в *аци*-форме является более энергетически выгодным процессом, чем протекание C-N азосочетания. Однако в случае использования сильнейших электрофильных катионов фуроксанил- и фуразанилдиазония реакция азосочетания протекает нацело, из-за чего не образуются продукты деградации соответствующих нестабильных диазониевых солей.

К сожалению, выделить азотринитрометильное производное **9** не удалось ни в одном случае, так как эти соединения являются чрезвычайно нестабильными в свободном виде и разлагаются в течение нескольких минут. Кроме того, учитывая спонтанное элиминирование окислов азота и возможную высокую чувствительность соединения к трению его выделение может быть нецелесообразным. Его образование и конверсию в ходе реакции удастся контролировать с помощью мониторинга методом тонкослойной хроматографии, о чем свидетельствует появление и дальнейшее исчезновение ярко окрашенных пятен с $R_f \sim 0.9$ (элюент – $CHCl_3$).

Переходя к рассмотрению непосредственного катализа нитро-нитритной перегруппировки с помощью $ZnCl_2$, стоит обратить внимание на

наличие интермедиата **15**, где в качестве кислоты Льюиса также может участвовать протон среды. Это может объяснить повышение выхода продукта реакции при проведении синтеза в органических кислотах. Кроме того, в литературе известны примеры реализации нитро-нитритной перегруппировки, что может быть ключевым процессом в ходе трансформации азотринитрометильного соединения **9** [117-119]. Стоит отметить, что также известны случаи катализа хлоридом цинка реакции образования 1,2,4-оксадиазолов, протекающего через образование интермедиата, стабилизированного за счет координации $ZnCl_2$ по атомам азота [115, 116]. Для более точного понимания протекания реакции образования фуроксанилазасиднонов было проведено предварительное выделение фуроксанилдиазониевой соли после стадии диазотирования (схема 12). Практически количественное выделение тетрафторбората 3-фенилфуроксанилдиазония **2a** и дальнейшая его успешная трансформация в фуроксанилазасиднон **3a** с выходом 81% в ходе взаимодействия с тринитрометанидом калия позволили исключить какой-либо вклад TFA и возможных непрореагировавших остатков $NOBF_4$ в формирование азасиднонового цикла на стадиях азосочетания и перегруппировок соответствующих интермедиатов.

Схема 12



Для косвенного подтверждения механизма образования азасиднонового цикла был реализован метод изотопных меток с использованием $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ на стадии диазотирования исходного аминифуроксана **1a** (схема 13). Это позволило получить продукт реакции, меченый по одному из атомов азота азасиднонового цикла, и сделать однозначное соотнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{15}N структуры **3a** (рис. 1 и 3). Более того, сохранение

изотопной метки в положении N4 1,2,3,4-окса триазол-5-она свидетельствует о сохранении связей N3-N4 и N4-C5 в ходе стадии перегруппировки и согласуется с предложенным механизмом образования фуроксанилазасиднона.

Схема 13

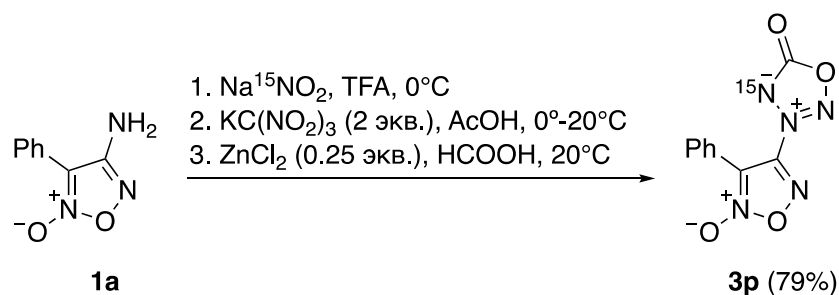
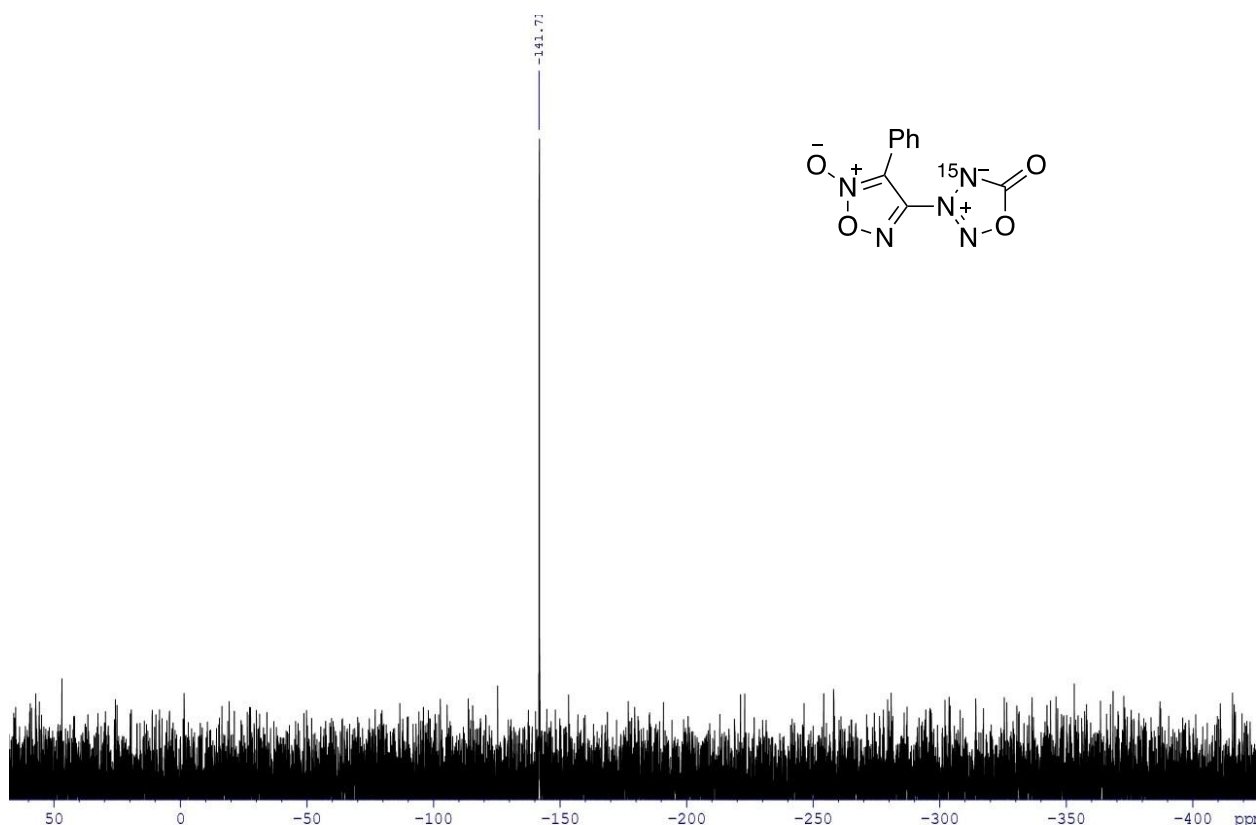


Рисунок 3. Спектр ЯМР ^{15}N фуроксанилазасиднона **3p**

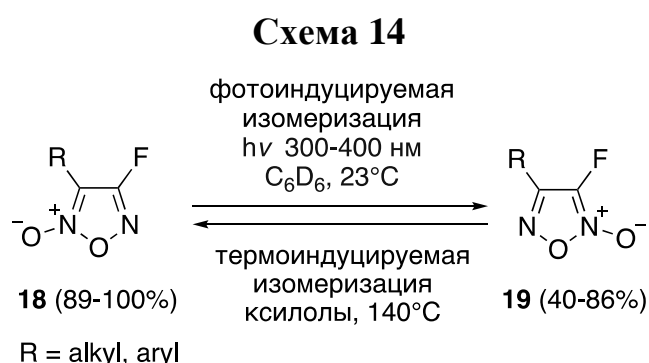


Таким образом, нами был успешно разработан новый одnoreакторный метод синтеза фуроксанил- и фуразанилазасиднонов на основе каскадных трансформаций соответствующих амино-1,2,5-оксадиазолов в ходе последовательных реакций диазотирования, азосочетания и перегруппировок. Целевые соединения были получены с высокими

выходами во всех случаях; при этом введение в аналогичную трансформацию различных анилинов протекало с переменным успехом, что свидетельствует о положительном влиянии электроноакцепторного эффекта 1,2,5-оксадиазольного цикла на весь процесс. Дополнительные эксперименты, в том числе с использованием метода изотопных меток, позволили предложить механизм протекания наблюдаемых превращений. В целом, проведенное исследование позволило существенно расширить библиотеку фармакологически ориентированных производных азасиднона и гибридных гетероциклических структур на их основе, а также создать удобный и масштабируемый метод их конструирования для дальнейших биомедицинских приложений.

2.2 Синтез новых молекулярных фотопереключателей на основе арилазо-1,2,5-оксадиазолов

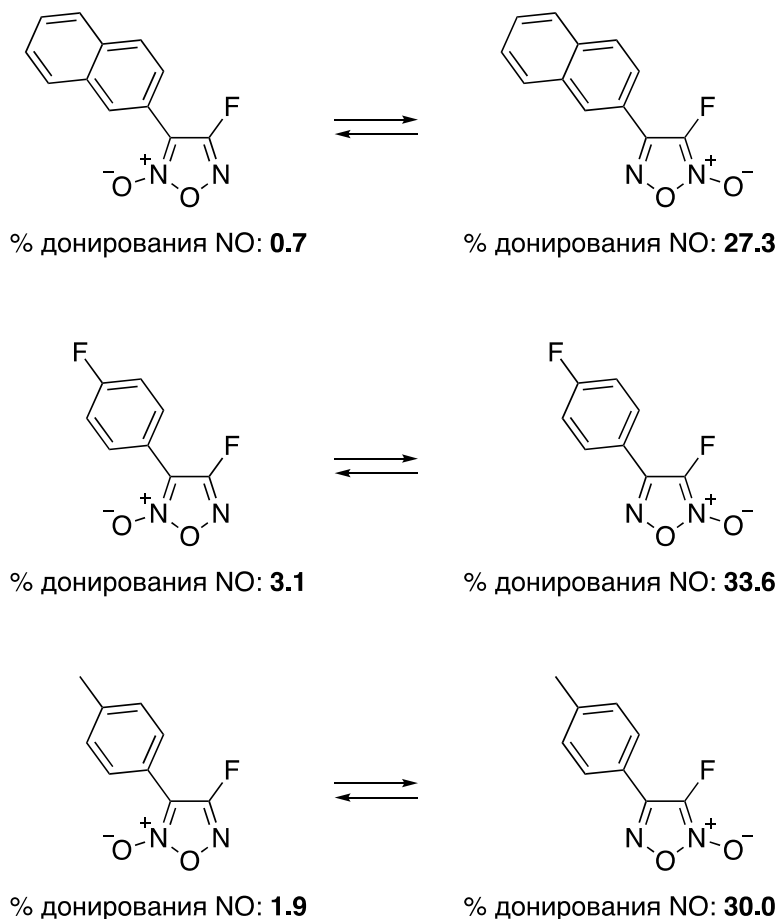
Разработка методов синтеза гибридных соединений, содержащих в своей структуре фуроксановый цикл, может быть направлена не только на объединение фармакофорных фрагментов молекулы. Например, для улучшения NO-донорных свойств фуроксанов в недавнем исследовании [40] было изучено взаимопревращение 3-фтор- и 4-фторфуроксанов **18** и **19** (схема 14).



Авторами было обнаружено, что 3-фторфуроксаны **19**, получаемые с помощью фотоиндуцируемой изомеризации 4-фторфуроксанов **18**, обладают повышенными характеристиками NO-донирования. Измерения NO-донорной способности были проведены в фосфатном буфере с pH 7.4 в присутствии

цистеина, количества выделяемого оксида азота (II) фиксировались по методу Грисса для определения концентрации нитрит-аниона. Авторы исследования обнаружили, что увеличение количественной характеристики NO-донорной способности 3-фторфуроксанов по отношению к 4-фторфуроксанам может достигать 10-30-кратных значений (схема 15).

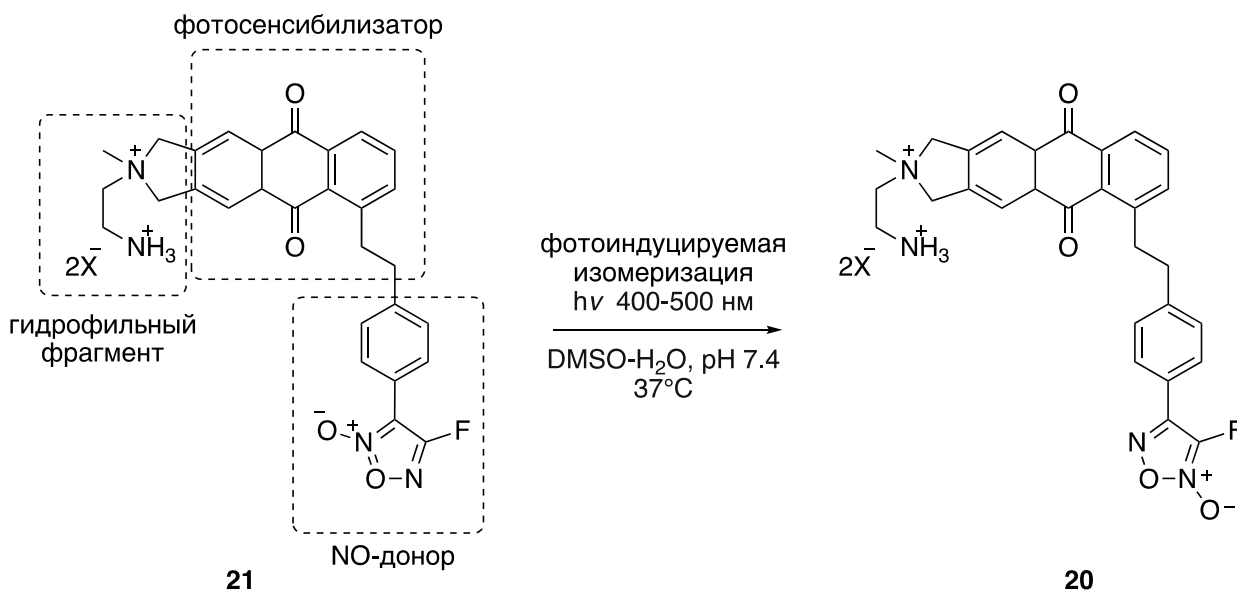
Схема 15



Это направление получило дальнейшее развитие при создании фотосенсибилизируемого фуроксансодержащего соединения, NO-донорной способностью которого можно управлять в режиме реального времени с помощью облучения светом видимой области спектра [120]. Группой исследователей была определена стратегия синтеза соединения **20**, содержащего гидрофильный этиламмониевый фрагмент, эффективный фоточувствительный остаток антрахинона и 4-фторфенилфуроксановый цикл. При этом дибензоантрахинон был выбран неслучайно: его использование в качестве отдельного соединения в ходе оптимизации

изомеризации 3-*n*-толил-4-фторфенилфуроксана позволило получить наибольшее количество 3-фторфуроксана.

Схема 16

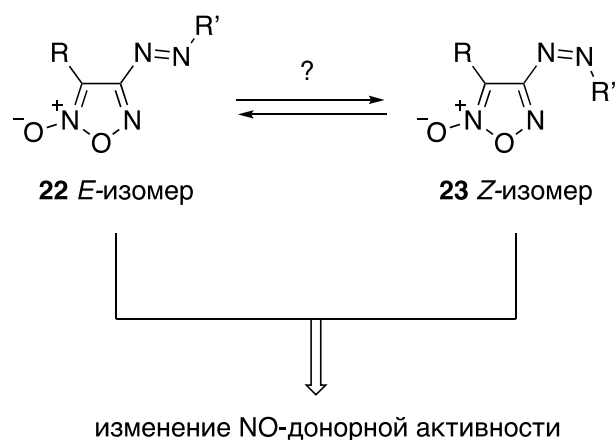


Как было показано далее, фуроксан **20** высвобождает оксид азота (II) *in vitro* только при облучении светом видимой области спектра (синий свет 400-500 нм), что вкупе с предыдущими исследованиями позволяет сделать вывод о NO-донорной способности именно 3-фторфуроксана **20**. Кроме того, авторы этой научной работы попробовали исследовать динамику NO-донорной способности изомеров **20** и **21** в ходе циклов облучения или его отсутствия. В результате была наглядно продемонстрирована фотосенсибилизированная изомеризация фуроксанового цикла, позволяющая контролировать NO-донорную способность с помощью фотооблучения.

Принимая во внимание огромное количество литературных данных о NO-донорной способности фуроксанов, которая напрямую зависит от характера заместителей у C3 и C4 атомов 1,2,5-оксадиазольного цикла, а также способность фуроксанов изменять количественные характеристики выделения оксида азота (II) в ходе обратимой функционализации или изомеризации, нами было выдвинуто предположение о возможности фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи *E*-арилазофуроксанов **22**, которые могли бы изменить свой NO-донорный профиль в зависимости от

конфигурации N=N связи посредством генерации *Z*-арилазофуроксанов **23** (схема 17).

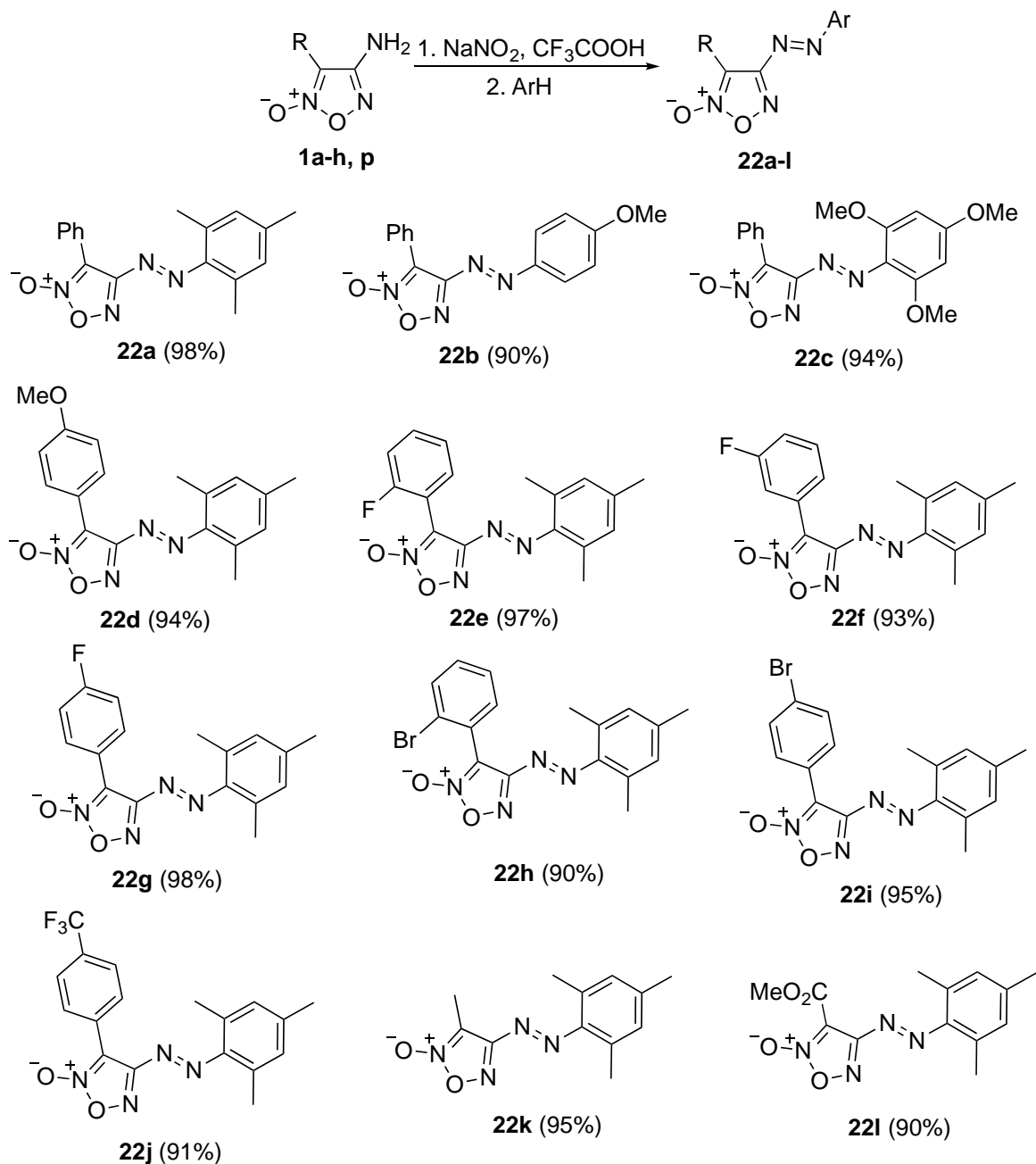
Схема 17



Для подтверждения выдвинутой гипотезы нами был осуществлен синтез арилазофуроксанов **22** с помощью разработанной ранее методологии диазотирования 4-аминофуроксанов **1** (схема 18). На основе тандема реакций диазотирования 4-аминофуроксанов и последующего азосочетания образующихся диазониевых солей с электронодонорными аренами была получена серия азофуроксанов **22** с высокими (практически количественными) выходами. В качестве СН-компонентов азосочетания были использованы мезитилен, анизол и 1,3,5-триметоксибензол. Стоит отметить, что выход продуктов реакции азосочетания с фуроксанилдиазониевыми солями слабо зависит как от природы заместителя в С3 положении фуроксанового цикла, так и от природы компонента азосочетания.

Полученные фуроксанилазобензолы **22** были полностью охарактеризованы с помощью методов ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C и элементного анализа. Соединения **22a-b,k-l** были описаны ранее, в то время как остальные арилазофуроксаны были получены впервые. Для соединений **22c** и **22g** был также выполнен рентгеноструктурный анализ (рис. 4).

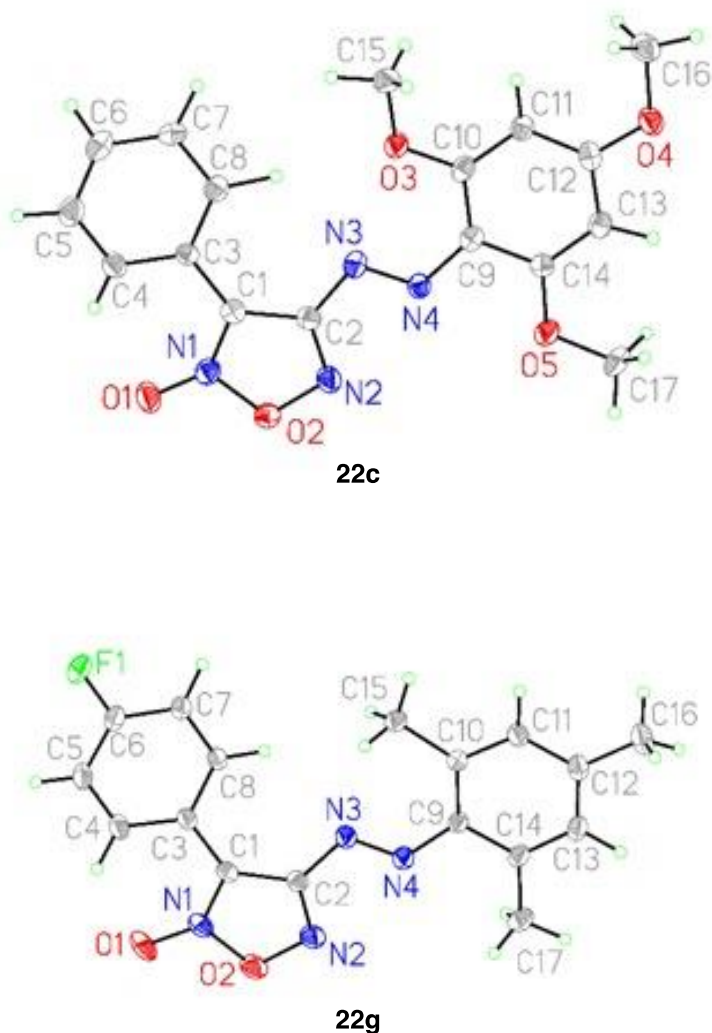
Схема 18



Было обнаружено, что синтезированные фуроксанилазобензолы **22c** и **22g** находятся полностью в *транс*-конфигурации относительно N=N связи. Торсионные углы между C2-N3-N4-C9 атомами составили 179° и 177.5° для соединений **22c** и **22g**, соответственно. В то же время, стоит отметить, что плоскости ароматических систем фуроксана и азобензола не являются полностью компланарными, отклонения составляют 0.1 \AA и 0.12 \AA для арилазофуроксанов **22c** и **22g**, соответственно. Неполная компланарность

плоскостей фуроксана и азобензола может быть вызвана рядом причин. В первую очередь, геометрическое напряжение может создаваться за счет отталкивания π -электронных ароматических заместителей с обеих сторон азофуроксановой системы. Кроме того, немаловажным может являться фактор стерического отталкивания *орто*-метокси- или *орто*-метильного заместителей азобензолов **22c** и **22g**, вращение которых может быть ограничено или затруднено из-за находящихся рядом ароматических заместителей в С3 положении фуроксанового цикла.

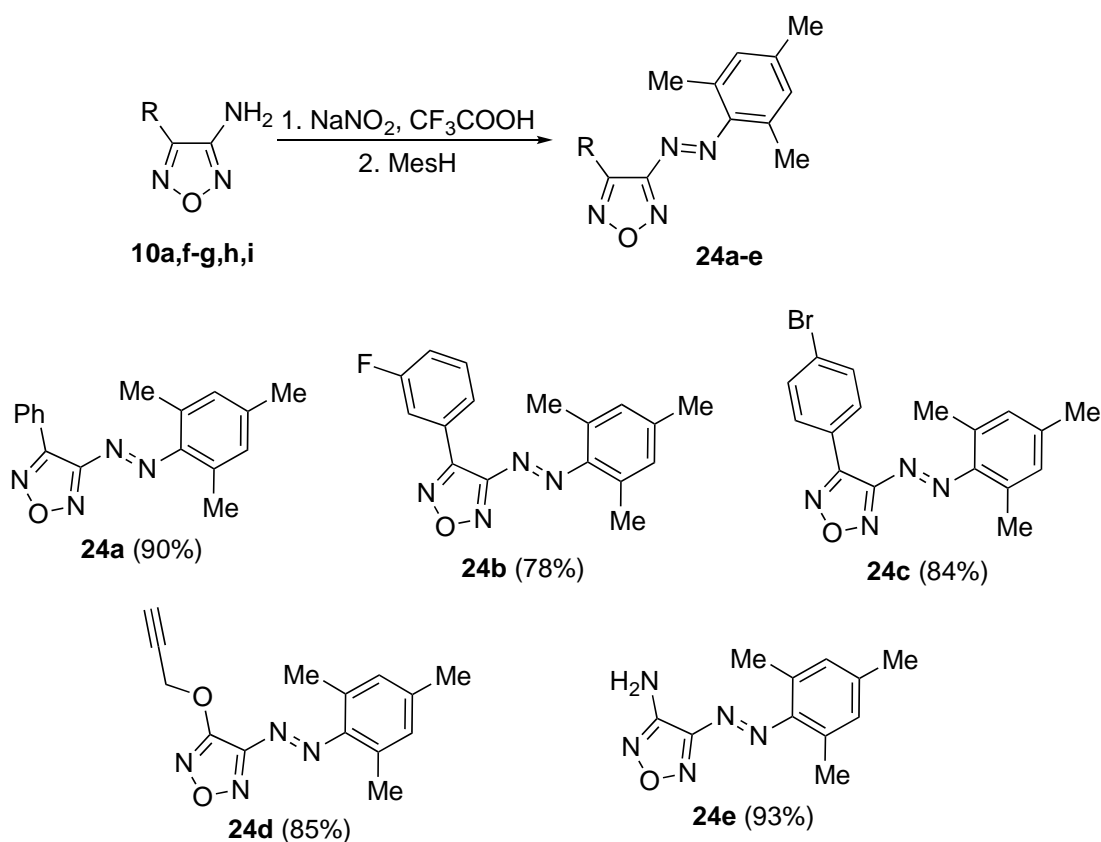
Рисунок 4. РСА арилазо-1,2,5-оксадиазол-2-оксидов **22c**, **22g**



С целью оценки практического применения методологии получения арилазо-1,2,5-оксадиазолов и их способности к фотопереключению была

синтезирована серия фуразанилазобензолов **24** по аналогичной схеме из доступных 3-аминофуразанов **10** (схема 19). Соединения **24** были получены также с высокими выходами в абсолютно идентичных разработанных нами ранее условиях, что показывает независимость протекания реакции диазотирования-азосочетания от наличия или отсутствия *N*-оксидного фрагмента в 1,2,5-оксадиазольном ядре. В качестве компоненты азосочетания был использован мезитилен (MesH).

Схема 19



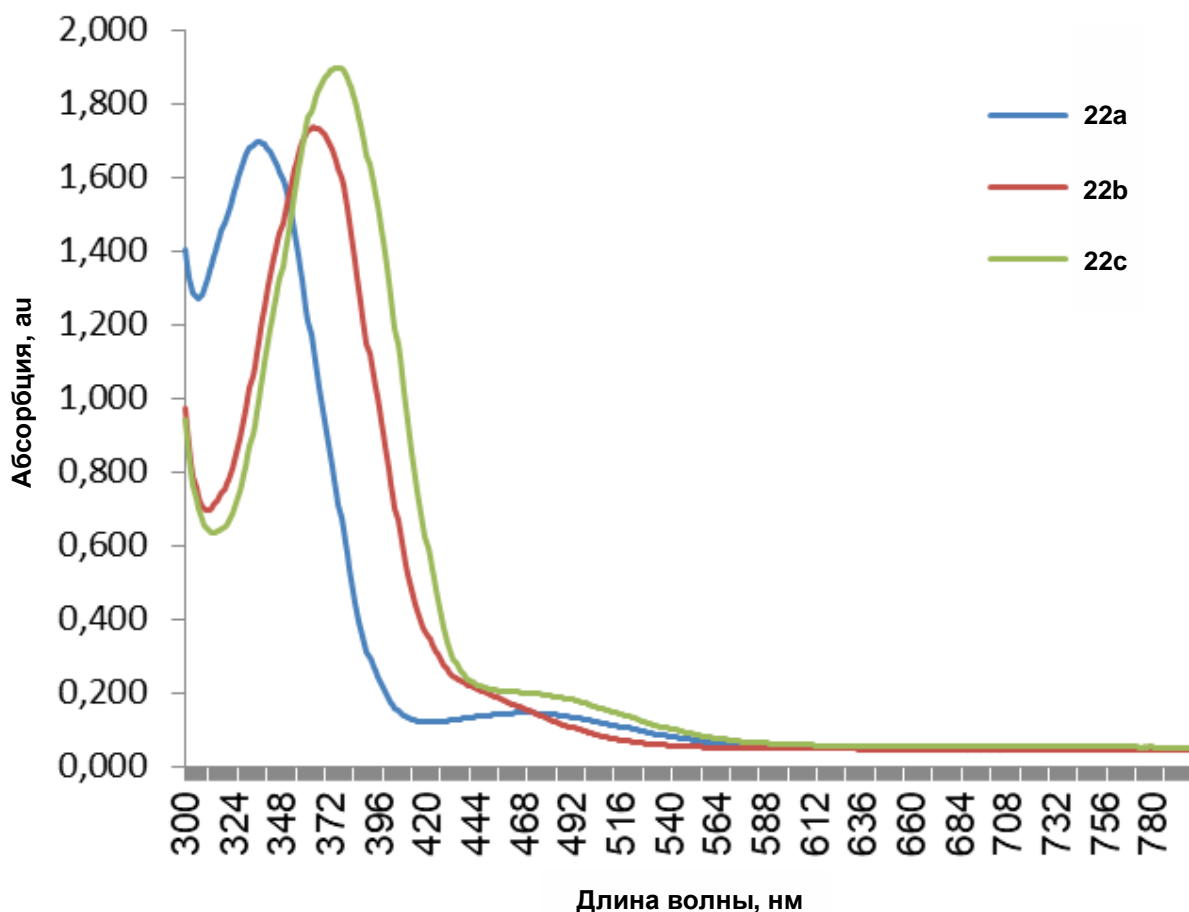
Кроме того, в реакцию удалось ввести диаминофуразан **10i**, в котором диазотированию подвергалась только одна аминогруппа. Выделенное с выходом 93% производное **24e**, содержащее аминогруппу, может в дальнейшем служить центром последующей функционализации, что представляет интерес в синтезе структурно разнородных бисазофуразанов. Таким образом, нами была разработана универсальная методика диазотирования-азосочетания 1,2,5-оксадиазолов, реакционная способность которых слабо зависит от характера заместителя при атомах углерода фуроксанового или фуразанового гетероциклов.

Следующим этапом настоящего диссертационного исследования стало исследование фотохимических условий изомеризации N=N связи в синтезированных арилазо-1,2,5-оксадиазолах, включающих в себя как фуроксановые, так и фуразановые производные. Основным аспектом такого фотоиндуцируемого конфигурационного «переключения» азогруппы стало использование исключительно видимой области спектра ($\lambda > 380$ нм), так как облучение соединений **22** и **24** даже мягким ультрафиолетом ($\lambda > 325$ нм) противоречит концепции использования фотоиндуцируемой изомеризации в живых системах. Кроме того, облучение производных арилазофуроксанов **22** ближним ультрафиолетом ($\lambda = 300-400$ нм) могло бы привести к изомеризации N-оксидного фрагмента, что было показано ранее [120]. В этом случае могла бы возникнуть изомеризация двух фрагментов молекулы – двойной N=N связи и самого 1,2,5-оксадиазол-2-оксидного цикла, причем оценить вклад в изменение NO-донорной способности полученных изомеров оказалось бы весьма затруднительно.

Для оценки фотопереклюкающей способности арилазо-1,2,5-оксадиазолов, в первую очередь, была проведена регистрация спектров поглощения репрезентативных производных **22a-c** (рис. 5). Спектрофотометрическое измерение абсорбции показало наличие двух максимумов поглощения для всех азофуроксанов. Способность изомеризации N=N связи может быть отнесена к появлению максимума абсорбции в области 400-600 нм, в то время как самые интенсивные пики поглощения в областях 300-400 нм могут быть соотнесены с возможной изомеризацией N-оксидного фрагмента фуроксанового цикла. Кроме того, показано, что для мезитиленового производного **22a** наблюдается гипсохромный сдвиг, максимум поглощения N=N связи находится при $\lambda = 470$ нм. Для арилазофуроксанов **22b-c** при этом наблюдались значительно более широкие и низкие максимумы поглощения излучения, что впоследствии может играть определяющую роль в эффективности

изомеризации мезитилазофуроксанов по сравнению с триметоксифенил- или метоксифенилазофуроксанами.

Рисунок 5. Спектры абсорбции арилазофуроксанов **22a-c**



Для оптимизации условий изомеризации арилазофуроксанов в качестве модельного исходного соединения был выбран азофуроксан **22a** (схема 20). Были проварьированы различные растворители и источники излучения при температуре реакционной среды 20 °С, причем выдерживание температуры строго в диапазоне 19-21°С было обусловлено превентивным исключением возможности быстрой обратной термической изомеризации азогруппы (таблица 4). Анализ реакционных сред, содержащих исходный арилазофуроксан **22a** и возможный продукт его изомеризации **23a** проводился с помощью метода спектроскопии ЯМР ¹Н. Облучение субстрата **22a** компактной люминесцентной лампой (КЛЛ, CFL, область спектра излучения 380-740 нм) дневного света (цветовая температура 4000 К)

мощностью 26 Ватт в тетрагидрофуране и диметилформамиде не привело к образованию *Z*-изомера **23a**, вместо этого наблюдалось быстрое разложение исходного арилазофуроксана (опыты 1, 3). Аналогичная ситуация наблюдалась при облучении этим же источником излучения растворов соединения **22a** в ацетоне (опыт 11) и в диметилсульфоксиде (опыт 14). Замена источника облучения на светодиодную ленту синего света (LED, область спектра излучения 380-500 нм) позволила подавить образование побочных продуктов разложения исходного соединения, но при этом связь N=N также не подвергалась изомеризации (опыт 2). Первые успешные результаты изомеризации были получены при облучении светодиодами фуроксана **22a** в ацетонитриле и хлороформе. При этом не было зафиксировано продуктов разложения исходного или образующегося изомеров, однако их мольное соотношение составило 90:10 и 95:5 для MeCN и CHCl₃, соответственно (опыты 4, 5). Использование CFL лампы мощностью 26 Ватт в ацетонитриле позволило увеличить содержание *Z*-изомера и достигнуть соотношения 55:45 **22a:23a** (опыт 6), при этом повышение мощности лампы до 45 Ватт не привело к какому-либо изменению стехиометрии изомеров в реакционной смеси (опыт 7). Более подробное изучение механизмов фотоиндуцированной изомеризации N=N связей вкпе с относительной независимостью соотношения арилазофуроксанов при облучении одинаковыми источниками излучения позволяет сделать вывод о наличии фотостационарного состояния. Похожая ситуация наблюдается при использовании хлороформа в качестве растворителя, изомеризация в котором позволила получить мольное соотношение **22a:23a** 50:50 (опыты 8, 9). Последние условия были выбраны в качестве оптимальных, и впоследствии распространены на ряд синтезированных арилазо-1,2,5-оксадиазолов **22** и **24**.

Схема 20

Таблица 4. Оптимизация условий фотоизомеризации соединения **22a**

| № | Растворитель | Источник облучения | 22a/23a (<i>E/Z</i>) соотношение |
|----|-------------------|--------------------|---|
| 1 | ТГФ | CFL 26W (4000 К) | разложение 22a |
| 2 | ТГФ | LED 380-500 нм | - |
| 3 | ДМФА | CFL 26W (4000 К) | разложение 22a |
| 4 | CHCl ₃ | LED 380-500 нм | 90:10 |
| 5 | MeCN | LED 380-500 нм | 95:5 |
| 6 | MeCN | CFL 26W (4000 К) | 55:45 |
| 7 | MeCN | CFL 45W (4000 К) | 55:45 |
| 8 | CHCl ₃ | CFL 26W (4000 К) | 50:50 |
| 9 | CHCl ₃ | CFL 45W (4000 К) | 50:50 |
| 10 | 1,4-диоксан | CFL 26W (4000 К) | - |
| 11 | ацетон | CFL 26W (4000 К) | разложение 22a |
| 12 | CCl ₄ | CFL 26W (4000 К) | 95:5 |
| 13 | AcOH | CFL 26W (4000 К) | - |
| 14 | ДМСО | CFL 26W (4000 К) | разложение 22a |
| 15 | EtOAc | CFL 26W (4000 К) | - |

Мониторинг достижения фотостационарного состояния удобно осуществлять с использованием метода спектроскопии ЯМР ^1H (рис. 6 на примере фотопереключения азофуроксана **22a**). Химические сдвиги изомера **22a** были однозначно определены в ходе характеристики индивидуального соединения, что позволило однозначно определять появление новых сигналов изомера **23a** и мольного соотношения изомеров на основе сравнения интегральных интенсивностей. Так, было обнаружено, что ароматические мезитиленовые ядра водорода в изомере **23a** находятся в более сильном поле (наблюдаемая величина сдвига составляет $\Delta\delta = 0.2-0.6$ м.д.). В то же время, сигналы *орто*-протонов фенильной группы арилазофуроксана находятся в более слабом поле, о чем свидетельствует возникновение сигналов в диапазоне 8.05-8.15 м.д. (для исходного изомера **22a** диапазон химических сдвигов 7.90-8.00 м.д., наблюдаемая величина сдвига составляет $\Delta\delta = 0.1$ м.д.). Принимая во внимание сильный электроноакцепторный эффект фуроксанового гетероцикла, становится возможным сделать вывод об усилении взаимодействия между ароматическими системами фенильного заместителя и непосредственно 1,2,5-оксадиазол-2-оксида, вместе с понижением величины делокализации электронной плотности на азомезитиленовом фрагменте.

В ходе исследования способности арилазо-1,2,5-оксадиазолов претерпевать обратимую термическую изомеризацию нами было обнаружено, что кипячение реакционной смеси, содержащей смесь *E*- и *Z*-изомеров **22a** и **23a**, приводит к изменению конфигурации N=N связи соединения **23a**, в результате которой образуется исходный азофуроксан с количественным выходом (схема 21). При этом важно отметить, что возможной конкурентной изомеризации *N*-оксидного фрагмента фуроксанового цикла не наблюдалось.

Рисунок 6. Спектры ЯМР ^1H индивидуального соединения **22a** и смеси соединений **22a** и **23a**

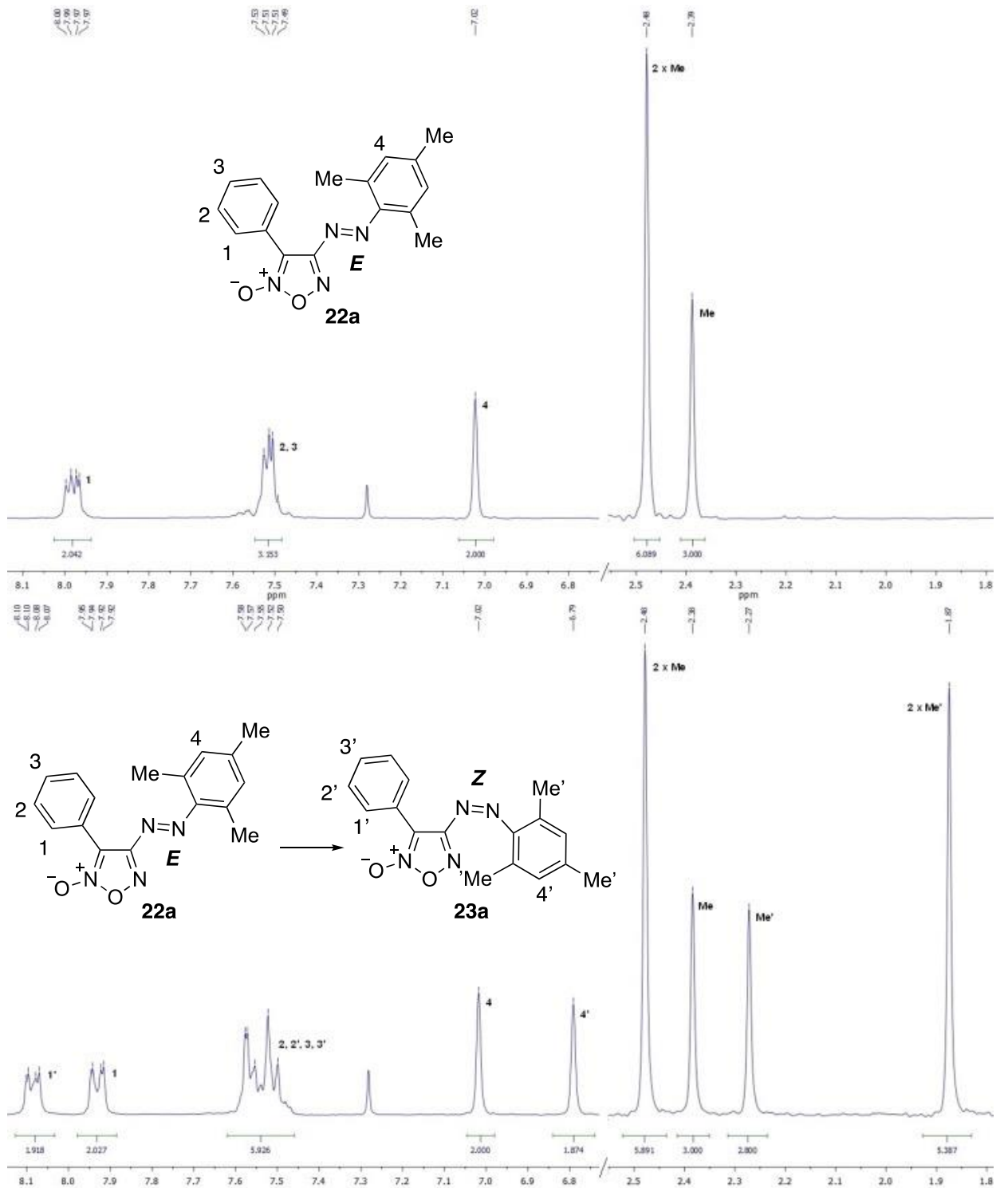
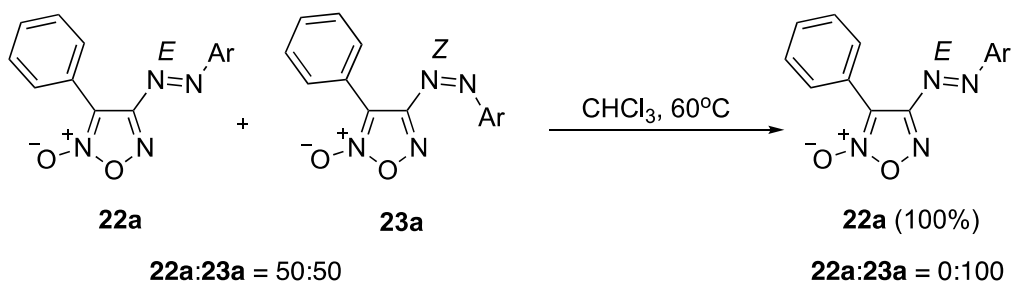


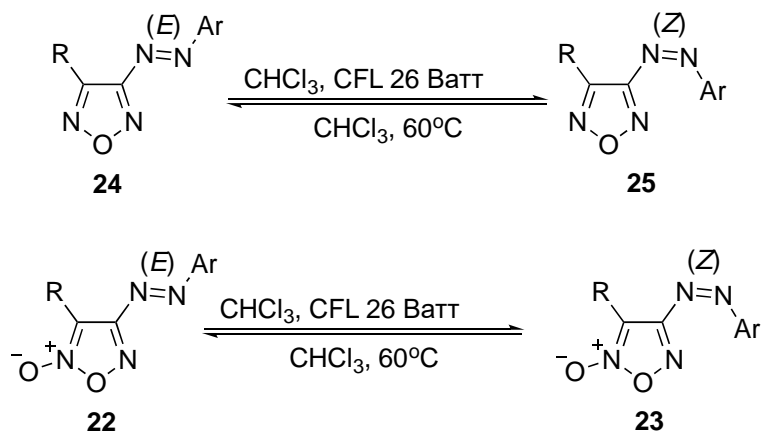
Схема 21



В найденных оптимальных условиях фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи были проведены реакции для остальных арилазо-1,2,5-оксадиазолов **22** и **24** (схема 22, таблица 5). Во всех случаях наблюдалось появление фотостационарных состояний, при которых в реакционных смесях продолжительное время (2-3 часа) существует неизменяющаяся стехиометрия изомеров **22-23** и **24-25**. Ход протекания соответствующих реакций также контролировался с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H . Дополнительно для каждого случая была проведена обратная термическая изомеризация N=N связи. Для всех арилазо-1,2,5-оксадиазол-2-оксидов **22** фуроксанный цикл не был подвергнут изомеризации N-оксидного фрагмента.

Для фенилазофуразана **24a** соотношение изомеров составило 50:50 (опыт 1). Если в фенильном заместителе фуразанового цикла находился в *мета*-положении атом фтора или в *пара*-положении атом брома, то наблюдалось снижение количества Z-изомера в смеси продуктов изомеризации (опыты 2-3). Фотоизомеризация 4-азомезитил-3-пропаргиллоксифуразана **24d** позволила получить смесь E- и Z-изомеров в соотношении 64:36 (опыт 4). Кроме того, для фуразана **24e**, содержащего донорную аминную функцию в C4 положении 1,2,5-оксадиазола, было показано существенное понижение содержания Z-изомера **25e**, и соотношение смеси изомеров составило 85:15 (опыт 5). Таким образом, для электронодонорных заместителей оксадиазольного цикла можно однозначно определить зависимость ухудшения протекания изомеризации N=N связи по сравнению с более электроноакцепторными заместителями.

Схема 22

Таблица 5. Фотоизомеризация арилазо-1,2,5-оксадиазолов **22** и **24**

| Опыт | Исходный 1,2,5-оксадиазол | Продукт фотоизомеризации | Соотношение 22:23 и 24:25 |
|------|------------------------------|-----------------------------|--|
| 1 | 24a | 25a | 50:50 |
| 2 | 24b | 25b | 71:29 |
| 3 | 24c | 25c | 56:44 |
| 4 | 24d | 25d | 64:36 |
| 5 | 24e | 25e | 85:15 |
| 6 | 22a | 23a | 50:50 |
| 7 | 22b | 23b | 88:12 |
| 8 | 22c | 23c | 98:2 |
| 9 | 22d | 23d | 71:29 |
| 10 | 22e | 23e | - |
| 11 | 22f | 23f | 71:29 |
| 12 | 22g | 23g | 75:25 |
| 13 | 22h | 23h | - |
| 14 | 22i | 23i | 75:25 |
| 15 | 22g | 23g | 67:33 |
| 16 | 22k | 23k | 50:50 |
| 17 | 22l | 23l | 67:33 |

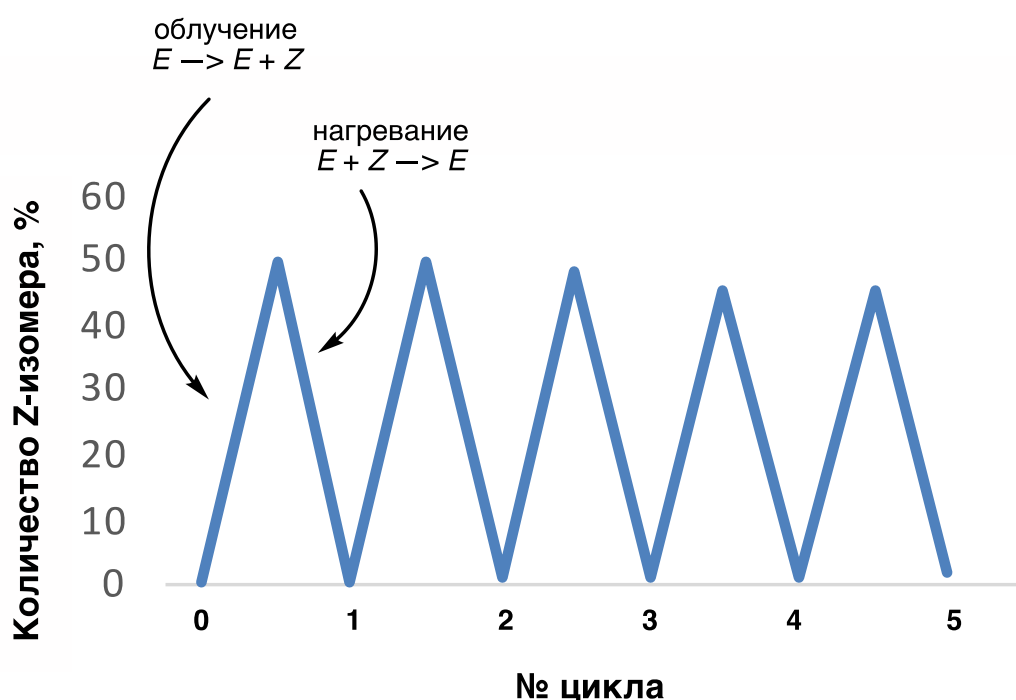
Для арилазофуроксанов **22** наблюдается строгая зависимость соотношения *E*- и *Z*-изомеров в фотостационарном состоянии от строения азоарильного заместителя. Так, было обнаружено, что 4-метоксифенил- и 2,4,6-триметоксифенилазофуроксаны **22b** и **22c** вступают в фотоизомеризацию гораздо хуже, чем рассмотренный ранее мезитиленовый азофуроксан **22a**; для **23b** и **23c** стехиометрия продуктов реакции составила 88:12 и 95:5, соответственно (опыты 6-8). Это может быть связано с увеличением электронной плотности на атомах азота N=N фрагмента, что негативно сказывается на эффективности фотоизомеризации. Для арилазофуроксанов **22e** и **22h**, которые содержат заместители в *орто*-положении фенильного фрагмента, было зафиксировано разложение исходного соединения (опыты 10, 13). Для остальных примеров мезитилзамещенных азофуроксанов фотоизомеризация также достигала фотостационарного состояния, диапазон соотношений *E*-/*Z*-изомеров при этом составил от 50:50 до 75:25.

Для всех смесей *E*-/*Z*-изомеров 1,2,5-оксадиазолов, подвергнутых термической обратной изомеризации азо-мостикового фрагмента наблюдалась полная конверсия *Z*-изомера. В результате во всех случаях были получены в индивидуальном виде *E*-изомеры исходных соединений. Кроме того, после завершения реакции изомеризации N=N связи в арилазофуразамах и арилазофуроксанах, означающего достижение фотостационарного состояния, и непосредственного выделения в твердом виде продуктов реакции было обнаружено, что смеси изомеров в твердом состоянии не претерпевают фотоиндуцируемую изомеризацию азо фрагмента. Это может свидетельствовать об относительной стабильности и устойчивости полученных соединений.

Одним из интересных аспектов фотоиндуцируемой изомеризации арилазооксадиазолов стала возможность «переключения» конфигурации N=N связи в ходе нескольких последовательностей облучения-нагревания (рис. 7). Ввиду обнаруженной ранее способности смесей *E*/*Z*-изомеров

арилазооксадиазолов претерпевать обратную количественную изомеризацию в *транс*-конфигурацию азо фрагмента было проведено определение мольных соотношений смесей изомеров при выполнении нескольких циклов переключения на примере 4-мезитилазо-3-фенилфуроксана **22a**. Фото- и термоизомеризация были проведены в полном соответствии с найденными оптимальными условиями, включающими в себя облучение при 20 °С CFL лампой мощностью 26 Ватт в хлороформе и кипячение смеси изомеров в CHCl_3 , соответственно.

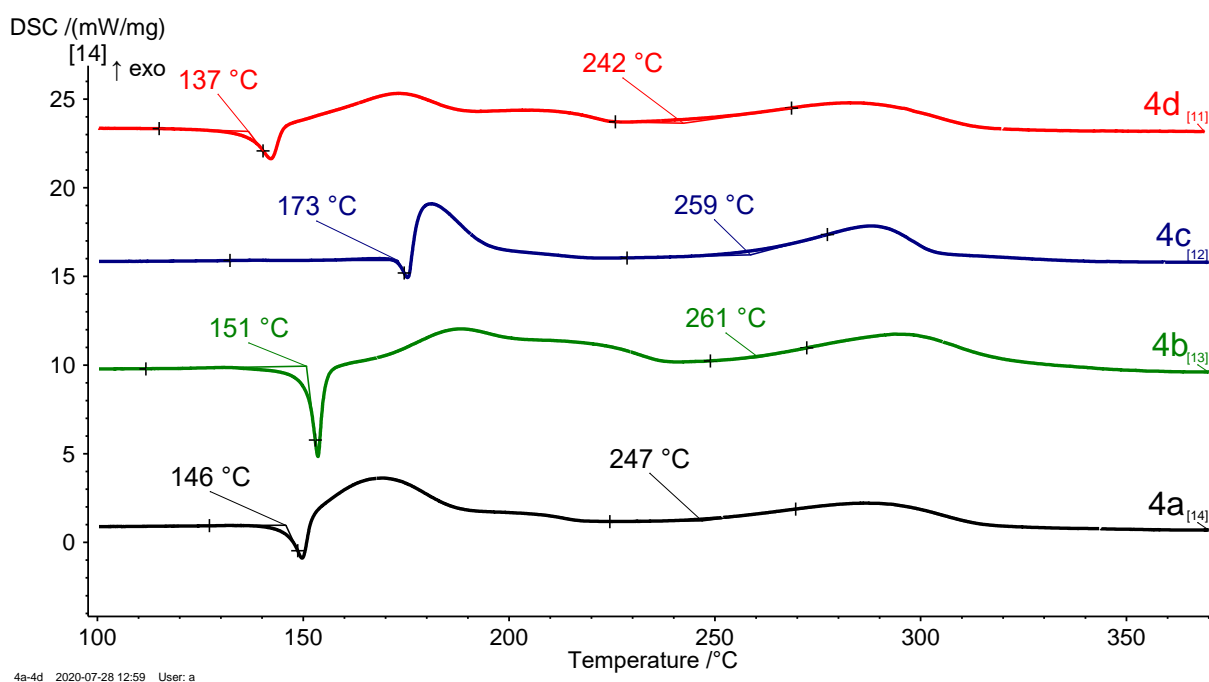
Рисунок 7. Циклы облучения-нагревания мезитилазофуроксана **22a**



Было показано, что в одной и той же реакционной смеси при фотоиндуцируемом облучении наблюдается незначительное понижение количества Z-изомера **23a** в составе смеси E-/Z-изомеров в течение реализации 5 циклов облучения-нагревания. Кроме того, после каждого цикла удавалось выделить в количественном виде индивидуальный E-изомер без протекания побочных продуктов реакции или деградации фуроксанового цикла также в течение выполнения всех изученных 5 циклов.

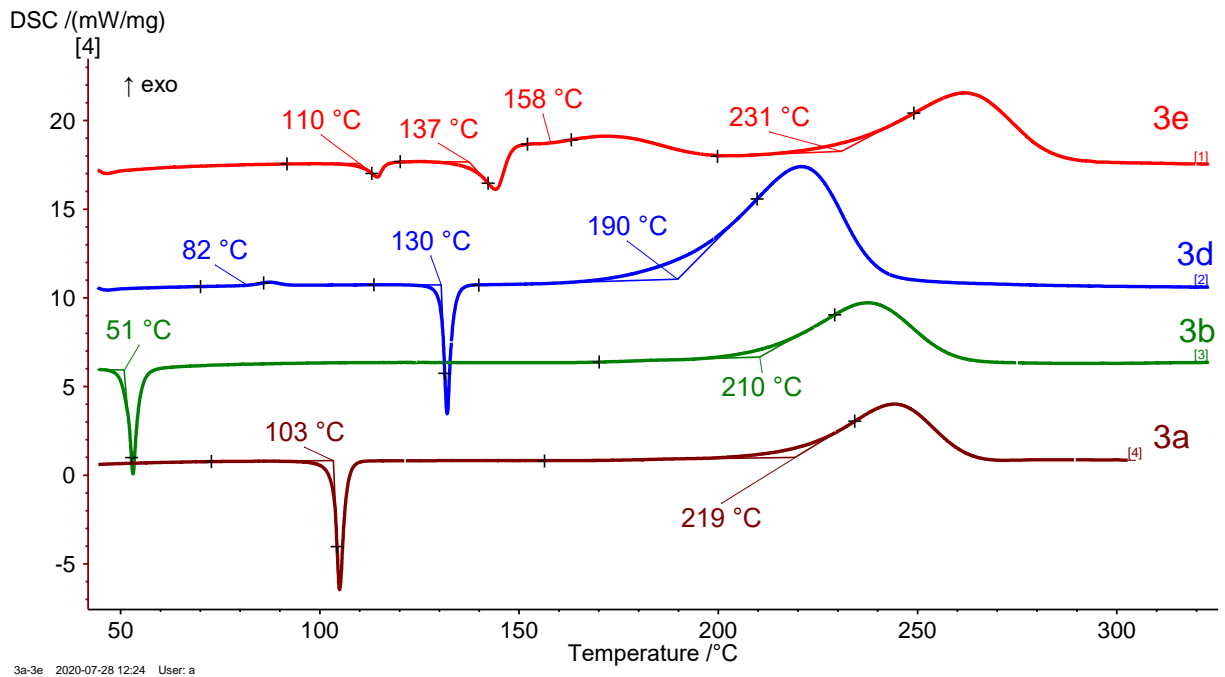
Для некоторых представителей азофуороксанов **22a-d** была проведена оценка термостабильности методом дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) (рис. 8). Было найдено, что арилазофуороксаны представляют собой достаточно стабильные к нагреванию соединения. Так, например, у азофуороксана **22c** экзо-пик, соответствующий разложению соединения, наблюдается совместно с эндо-пиком, отвечающим плавлению соединения, при отметке в 173 °С.

Рисунок 8. ДСК арилазофуороксанов **22a-d**



В свою очередь, 3-(2,4,6-триметилфенил)азофуразаны **24a-d** также были исследованы на предмет термической стабильности методом ДСК (рис. 9). Оказалось, что они обладают еще большей термостабильностью, а соединения **24a-c** могут существовать в виде расплавов (эндо-пик, характеризующий точку плавления, не совпадает с экзо-пиком, характеризующим температуру разложения соединения).

Рисунок 9. ДСК арилазофуразанов 24a-d



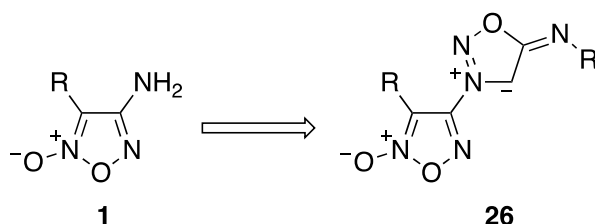
Таким образом, нами были разработаны новые условия получения арилазо-1,2,5-оксадиазолов, в ходе которых с высокими выходами синтезированы различные представители азофуроксанов и азофуразанов, содержащие в своей структуре алкильные, арильные заместители и некоторые функциональные группы. Спектрофотометрический анализ арилазофуроксанов вместе с проведением оптимизации условий фотоиндуцируемой изомеризации азо-фрагмента способствовали разработке условий фотопереключения конфигурации N=N связи в синтезированных арилазо-1,2,5-оксадиазолах.

Важным достоинством разработанного подхода является тот факт, что обнаруженные условия изомеризации азо-фрагмента достоверно являются селективными и не затрагивают N-оксидный фрагмент 1,2,5-оксадиазольного цикла. Такой подход может быть использован при получении новых перспективных фотофармакологически активных соединений, в структуре которых содержится фуроксан.

2.3 Синтез гибридных гетероциклических систем на основе фуроксанового и сиднониминового гетероциклов

Синтез гибридных соединений, содержащих в своей структуре фуроксанный и сиднониминный фрагменты, может быть реализован в ходе реализации нескольких стратегий сборки целевой комбинации гетероциклов. Наиболее перспективной в данном случае является создание прямой C-N связи между C4 атомом углерода фуроксанового цикла и N3 атомом азота сиднониминового цикла (схема 23). Для этого необходимо в качестве исходных соединений использовать доступные аминифуроксаны **1**, в которых функционализация аминогруппы позволяет достраивать сиднониминный фрагмент. Получаемые таким образом фуроксанилсиднонимины **26** могут иметь два независимых друг от друга центра модификации молекулы (C3 атом углерода 1,2,5-оксадиазол-2-оксида и экзо-положение N6 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминида). Однозначным преимуществом такого подхода является малое количество стадий, в ходе которых могут быть получены целевые соединения.

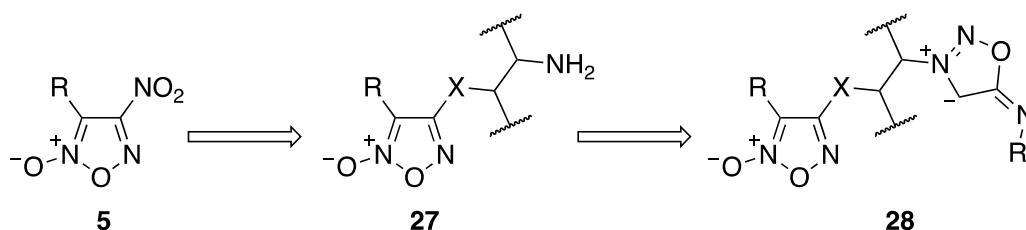
Схема 23



Вторым способом объединения двух NO-донорных гетероциклов является использование мостикового фрагмента, который может выступить в качестве альтернативы функционализации аминифуроксанов **1** – посредством изменения характера химического поведения аминогруппы в производном **27** (схема 24). Это значимое замечание принимается во внимание ввиду известной низкой реакционной способности NH₂-группы в 3- и 4-аминифуроксанах, для которых описано крайне ограниченное количество способов функционализации. Введение алифатического линкера между

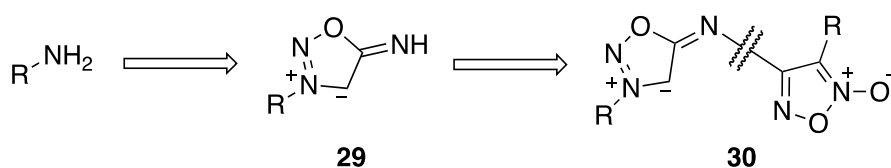
фуроксановым циклом и аминогруппой позволит использовать более широкий арсенал методов для построения сиднониминового цикла. Полученные таким образом гибридные фуроксанилсиднонимины **28** также будут иметь два центра модификации различными заместителями, помимо этого могут быть проварьированы структурно разнородные мостиковые фрагменты. Исходными соединениями в данном случае являются 4-нитрофуроксаны **5**.

Схема 24



Кроме того, объединение в одной структуре имида сиднона и фуроксана возможно через первоначальное построение сиднониминового цикла, с последующей функционализацией *экзо*-положения N6 мезоионного гетероцикла **29** электрофильным фуроксансодержащим производным (схема 25). Наиболее очевидным преимуществом такого подхода является возможность в первую очередь синтезировать большую серию арил- и алкилзамещенных сиднониминов **30** из практически любых ароматических или алифатических первичных аминов.

Схема 25



На первом этапе в рамках синтеза фуроксанилсиднониминов, состоящих из напрямую связанных двух гетероциклических фрагментов, были предприняты попытки синтеза промежуточных соединений – замещенных аминацетонитрилов **30**, из которых двойные NO-донорные системы могут быть получены с помощью последующего нитрозирования и циклизации (схема 26). В качестве модельного соединения был использован

4-амино-3-фенилфуроксан **1a**, который был исследован в трехкомпонентной реакции Манниха с участием параформальдегида и источников цианид-аниона (таблица 6).

Схема 26

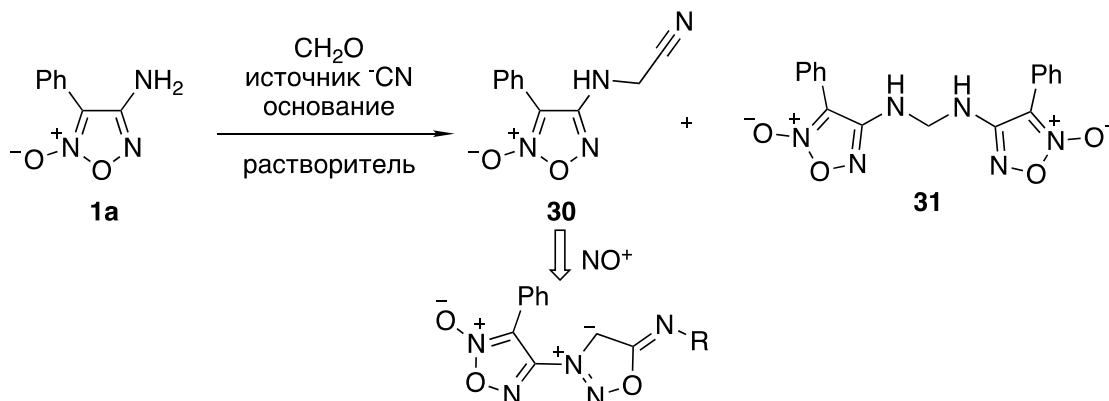


Таблица 6. Оптимизация условий получения фуроксаниламиноацетонитрила

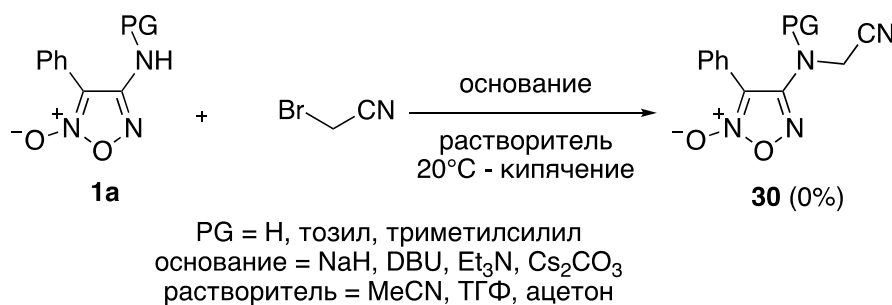
| № | Источник CN | Основание | Растворитель | Выход 30, % |
|---|---------------------------|-------------------|-----------------------|----------------------|
| 1 | NaCN | - | MeCN | - |
| 2 | NaCN | - | DMCO | - |
| 3 | KCN | - | DMCO-H ₂ O | разложение 1a |
| 4 | Bu ₄ CN | - | ТГФ | - |
| 5 | ацетонциангидрин | Et ₃ N | MeCN | - |
| 6 | NH ₄ F + TMSCN | - | MeCN | - |
| 7 | Bu ₄ CN | Et ₃ N | [bmim]BF ₄ | - |

Во всех случаях искомый фуроксаниламиноацетонитрил **30** не был получен даже в следовых количествах. Варьирование источников цианид-аниона не привело к образованию продукта реакции. Известно, что для стабилизации промежуточного иминиевого катиона необходимо использование полярных протонных или апротонных сред, поэтому в качестве растворителей были использованы ацетонитрил, диметилсульфоксид и тетрагидрофуран, а также, в одном примере, ионная

жидкость на основе метилимидазолия. Добавление триэтиламина в качестве основания также не привело к получению необходимого аминокетонитрила. Единственным продуктом реакции в результате проведенных оптимизационных экспериментов стало образование метилendiаминофуроксана **31**. Это может быть связано с тем, что целевое соединение **30** является не конечным термодинамическим продуктом реакции, и цианид-анион является более хорошим нуклеофугом по сравнению с аминокетонитрилом.

Следующим этапом получения аминокетонитрила **30** стала попытка алкилирования 3-фенил-4-аминофуроксана **1a** бромацетонитрилом (схема 27). Простое смешение двух реагентов в ацетонитриле при комнатной или повышенной температуре не привело к желаемому результату, в связи с чем было предложено использовать основания или *in situ* модифицировать аминокетонитрил защитной функцией для стабилизации отрицательного заряда на атоме азота аминокетонитрильной группы. Тем не менее, с помощью вышеупомянутых вариантов реакции алкилирования получить целевое соединение также не удалось.

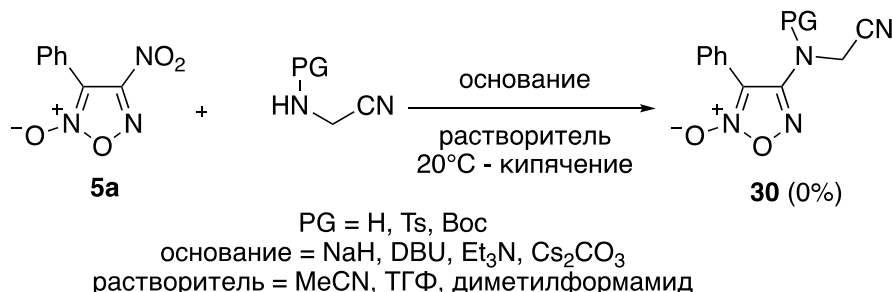
Схема 27



Еще одним способом получения фуроксаниламиноацетонитрила **30** является проведение реакции S_NAr нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитро-3-фенилфуроксане **5a**, взятом в качестве модельного соединения (схема 28). В роли нуклеофила в данном случае выступил незамещенный аминокетонитрил и его защищенные Boc- и Ts-производные. Также были проварьированы некоторые основания в надежде усилить нуклеофугность нитрит-аниона, замещающегося в фуроксановом цикле. Проведение реакции

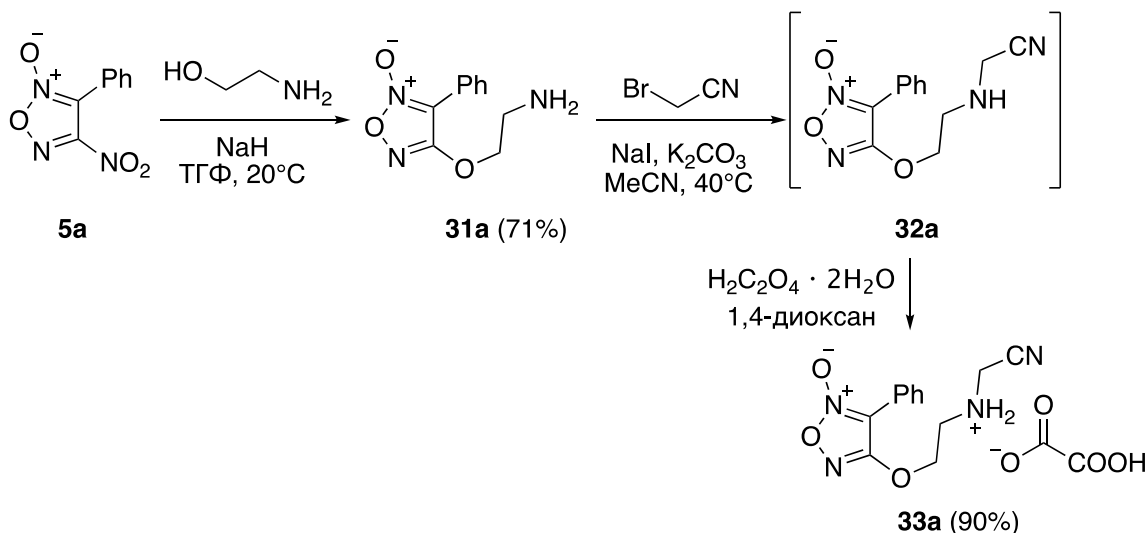
в полярных средах в различных температурных диапазонах все равно не смогло привести к образованию целевого соединения, и 4-нитрофуроксан **5a** во всех случаях был возвращен в исходном виде.

Схема 28



Поскольку нам не удалось реализовать синтез фуроксанилсиднониминов на основе трансформаций 4-аминофуроксанов, то было принято решение по разработке методов синтеза гибридных линкер-связанных гетероциклических систем. С этой целью было проведено нуклеофильное замещение в 4-нитро-3-фенилфуроксане **5a** под действием 2-аминоэтанола, потенциально выполняющего роль мостикового фрагмента между фуроксановым и сиднониминным циклом (схема 29).

Схема 29



В результате был синтезирован амин **31a** с выходом 71%, которое далее алкилировалось бромацетонитрилом. Полученный продукт **32a** оказался неустойчивым соединением, медленно разлагающимся на воздухе. Поэтому

аминоацетонитрил был нейтрализован щавелевой кислотой с образованием соответствующего оксалата **33a**, стабильного при нормальных условиях.

На следующем этапе проводилась оптимизация условий реакции нитрозирования-циклизации полученного аминоацетонитрила **33a**, где варьировались различные нитрозирующие системы, растворители и противоионы в солях, образуемых в ходе циклизации сиднониминных фрагментов (схема 30, таблица 7).

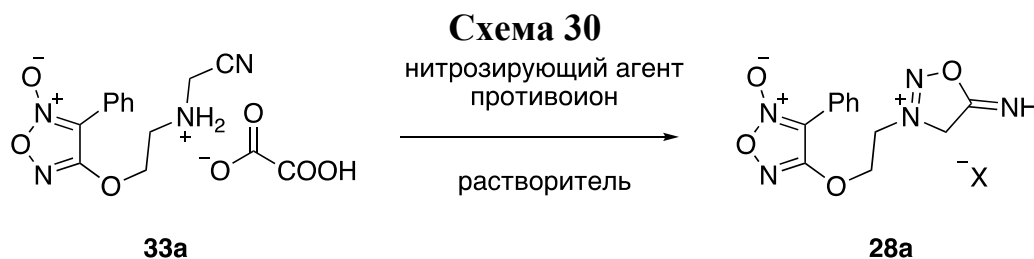


Таблица 7. Оптимизация условий синтеза сиднонимина **28a**

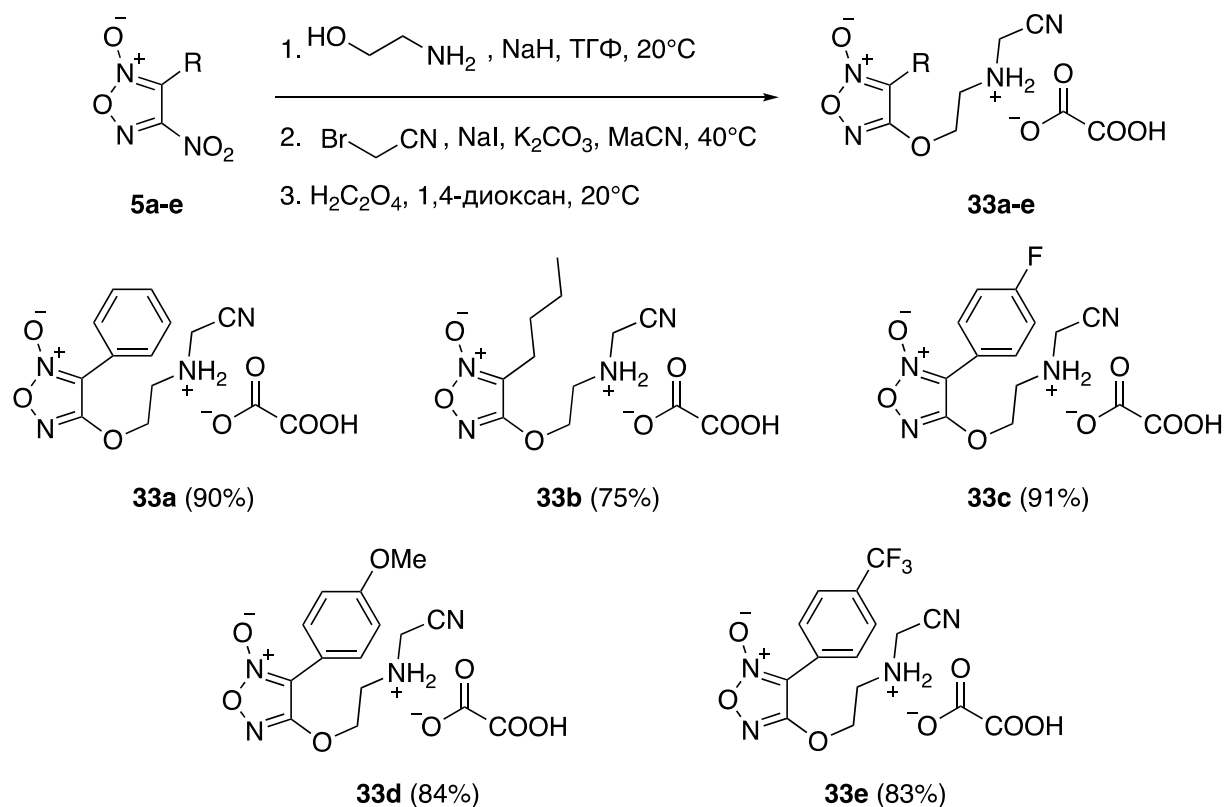
| Опыт | нитрозирующая система | противоион X | растворитель | выход 28a , % |
|------|--|---------------------------------|--|-----------------------|
| 1 | NaNO ₂ , HCl _{конц} | Cl | HCl _{конц} | 45 |
| 2 | ^t BuONO, затем HCl _{газ} | Cl | Et ₂ O | разложение 33a |
| 3 | NaNO ₂ | CF ₃ CO ₂ | TFA | разложение 33a |
| 4 | NOBF ₄ | BF ₄ | CH ₂ Cl ₂ | 72 |
| 5 | NOBF ₄ | BF ₄ | CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O | 72 |
| 6 | NOBF ₄ | BF ₄ | MeCN | 80 |
| 7 | NOBF ₄ | BF ₄ | TFA | 92 |

В качестве модельных условий были использованы, в первую очередь, известные условия построения сиднониминного цикла, в которых используется нитрит натрия и соляная кислота в качестве кислоты Брэнстеда, в результате был получен целевой гибрид фуроксанового и сиднониминного циклов **28a** с выходом 45% (опыт 1). Применение ^tBuONO в роли нитрозирующего агента с последующей обработкой образующегося

канцерогенного нитрозаминоацетонитрила газообразным HCl в Et₂O (опыт 2) привело исключительно к продуктам разложения исходного соединения (по большей части, связанных с гидролизом нитрильной группы до карбоксильной). Нитрозирование под действием NaNO₂ в трифторуксусной кислоте также привело к деградации исходного **33a**. После этого в качестве источника катиона нитрозония был использован NOBF₄, зарекомендовавший себя в реакциях диазотирования аминифуроксанов как мягкий и селективный реагент. Его реакция с субстратом **33a** в хлористом метиле позволила существенно увеличить выход целевого продукта реакции до 72% (опыты 4, 5), а использование более полярного растворителя MeCN привело к образованию продукта **28a** с выходом 80% (опыт 6). Финальные условия оптимизации реакции нитрозирования-циклизации аминопроизводного **33a** включали в себя нитрозирование с помощью NOBF₄ в 100%-ной трифторуксусной кислоте, что в результате позволило выделить мостиковый фуроксанилсиднонимин с выходом 93% (опыт 7).

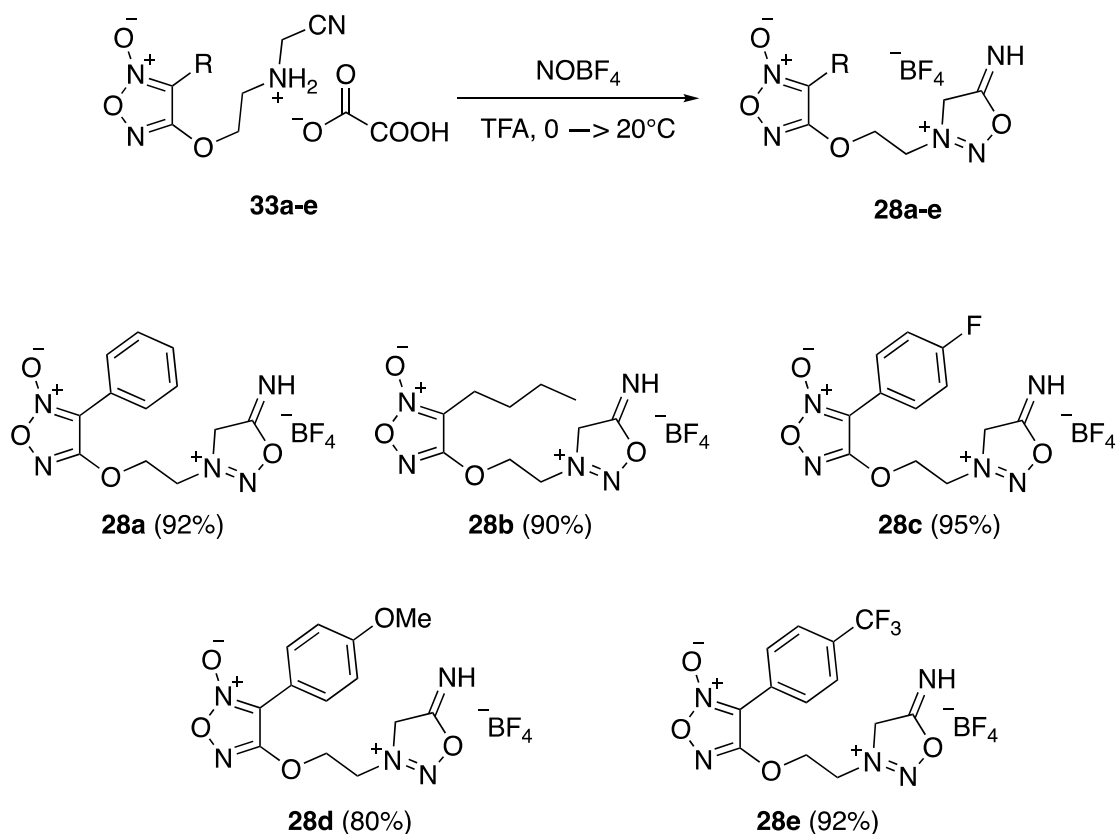
Для расширения области применимости описываемого метода был синтезирован ряд аминацетонитрильных производных фуроксанов **28** из доступных 4-нитрофуроксанов **5** посредством последовательных реакций нуклеофильного замещения 2-аминоэтанолом (диапазон выходов аминооксиэтильных соединений **31** составил 64-83%), алкилирования бромацетонитрилом и нейтрализации щавелевой кислотой (диапазон выходов оксалатов аминацетонитрилов **32** составил 83-91%) (схема 31). Полученные результаты свидетельствуют об относительно хорошей применимости метода получения фуроксанилоксиэтильных производных аминацетонитрилов с алкильным и различными донорными и акцепторными ароматическими заместителями в фуроксановом цикле.

Схема 31



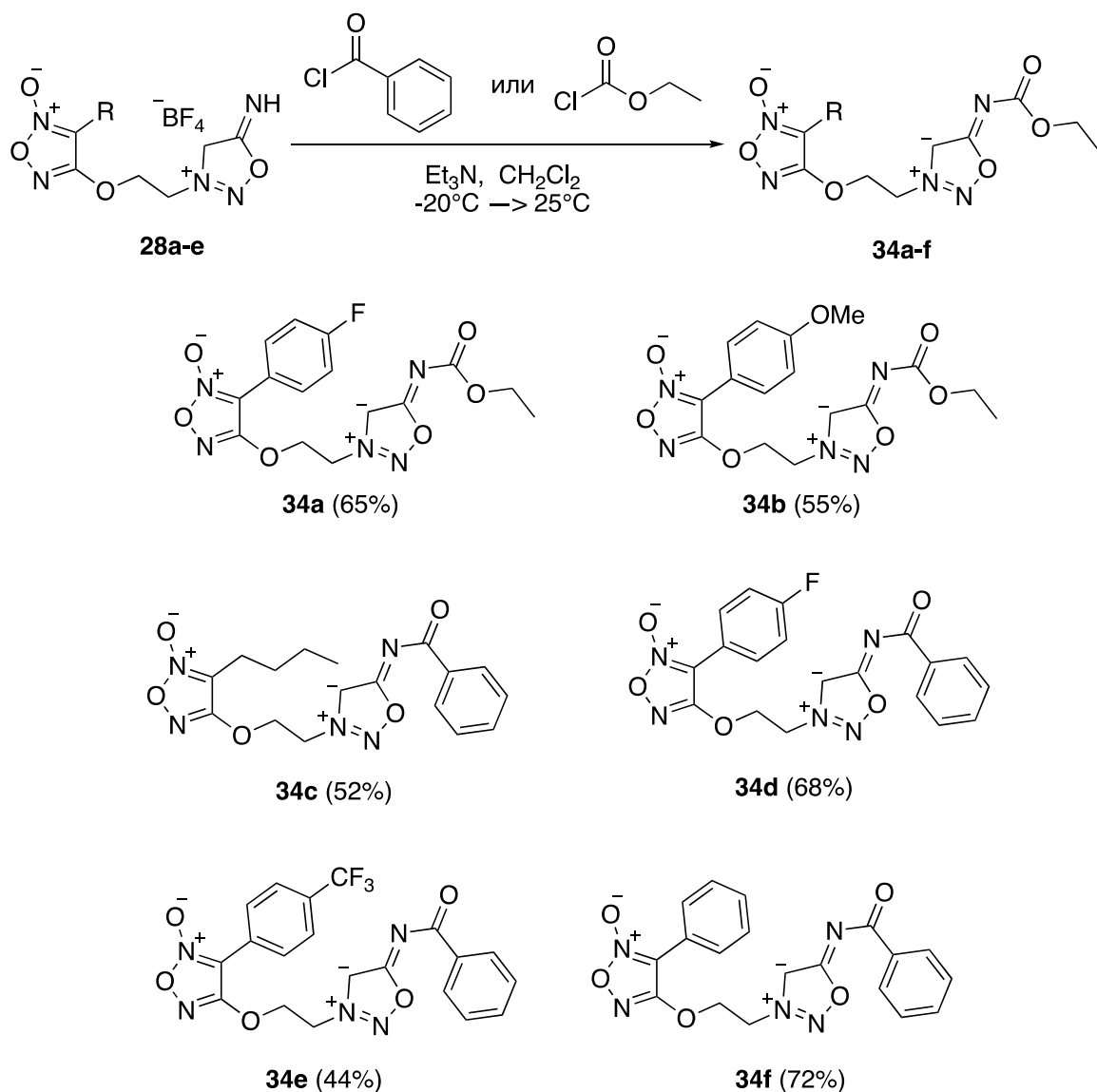
Найденные оптимальные условия нитрозирования-циклизации были распространены на полученные аминокетонитрильные фуроксановые производные **28**, в результате чего были получены соответствующие сиднонимины **33** (схема 32). Наиболее важным обнаруженным в ходе экспериментальной работы аспектом является отсутствие необходимого выделения промежуточных *N*-нитрозопроизводных для всех исследованных соединений, что позволяет получать относительно стабильные тетрафторбораты сиднониминов. При этом важно отметить, что для представителей как алкилзамещенного фуроксанилсиднонимина **28b**, так и для различных арилзамещенных фуроксанилсиднониминов **28a,c-e** наблюдается отсутствие принципиального влияния заместителя на выход двухстадийной реакции нитрозирования-циклизации, в соответствии с чем все полученные соединения синтезированы с высокими выходами.

Схема 32



Следующей задачей после получения ряда фуроксанилсодержащих тетрафторборатов сиднониминов **28** стал синтез ковалентных сиднониминовых производных, руководствуясь проводимой аналогией с существующим известным терапевтическим препаратом Молсидомин, в структуре которого содержится этоксикарбонильный заместитель в положении N6 сиднониминового цикла. Такой подход позволяет улучшить стабильность соединений при использовании в живых системах и модифицировать пути метаболизма и высвобождения NO из мезоионного гетероцикла. Поэтому на следующем этапе была проведена функционализация полученных соединений **28** по *экзо*-положению N6 сиднониминового цикла с помощью этилхлорформиата и бензоилхлорида (схема 33). Таким образом удалось получить C3-фуроксанил- и N6-сиднониминзамещенные гибридные соединения **34** со средними и хорошими выходами (44-72%), которые являются ковалентными структурами с высокой стабильностью при нормальных условиях.

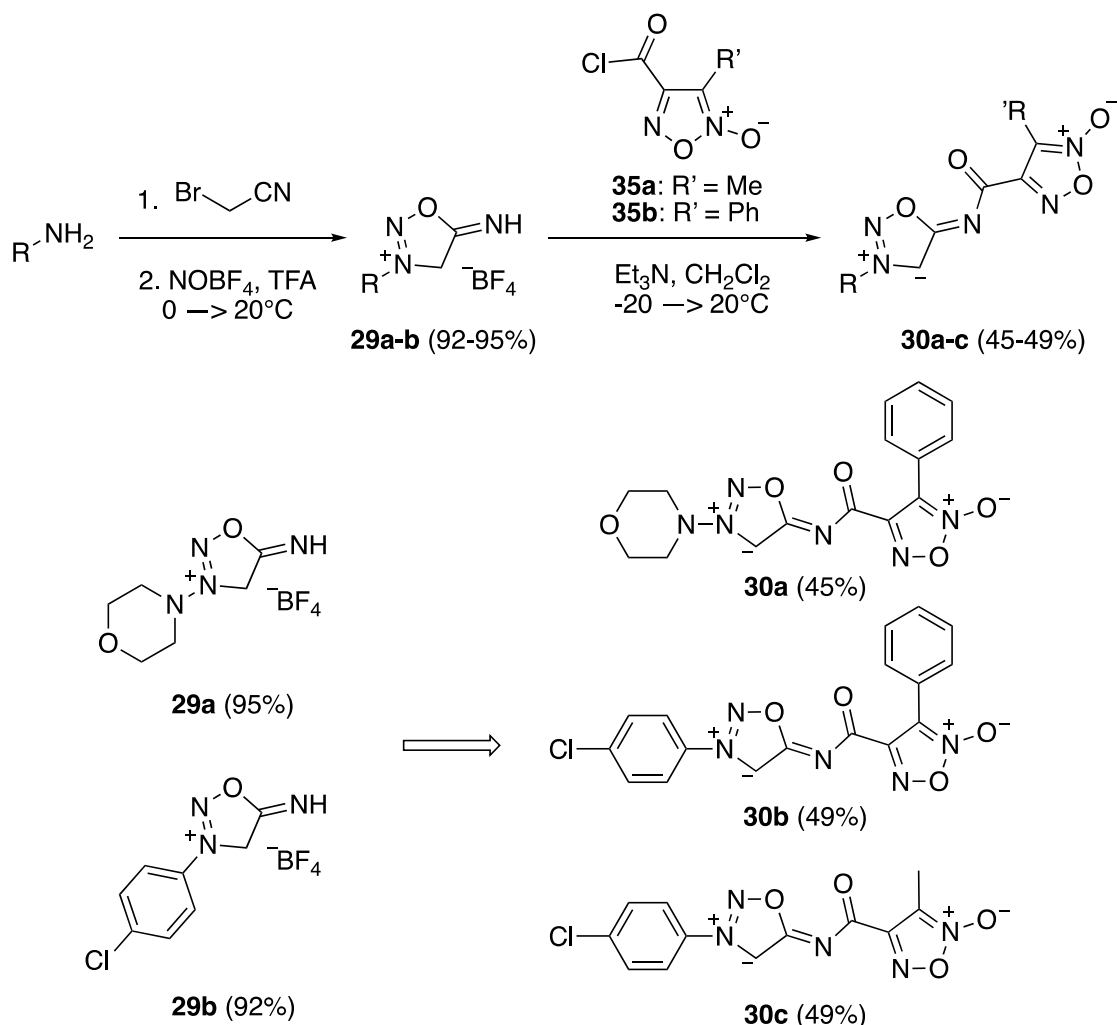
Схема 33



В рамках стратегии синтеза N6-фуроксанилзамещенных сиднониминов была проведена серия экспериментальных работ, в ходе которой были использованы найденные оптимальные условия нитрозирования-циклизации aminoacetонитрилов с помощью NOBF_4 на нескольких примерах алифатических, ароматических и гетероароматических аминов (схема 34). В общем случае, по сравнению с предыдущими опубликованными результатами синтеза иминов сиднонов с помощью классических методик с участием NaNO_2 или $^t\text{BuONO}$ [63, 68, 121], удалось существенно улучшить выход продуктов реакции **29** до почти количественных значений. Полученные таким образом сиднонимины были введены в реакцию с

хлорангидридами фуроксанкарбоновых кислот **35**, в результате чего были получены гибридные фуроксан- и сиднониминсодержащие соединения **30**.

Схема 34

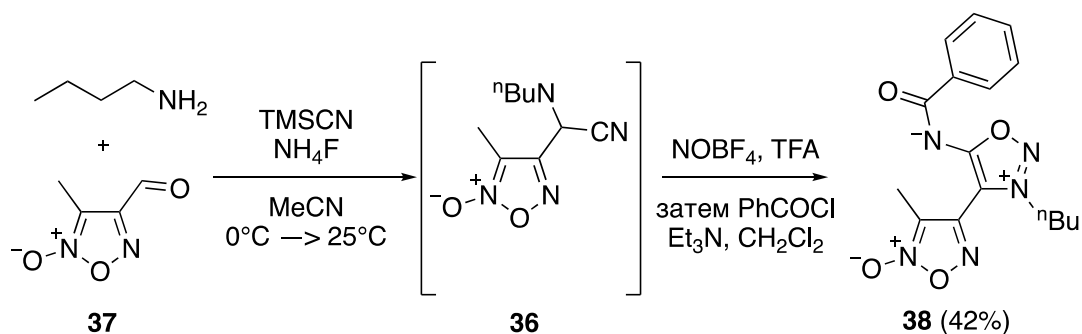


Одним из основных достижений такого пути конструирования фуроксаноилсиднониминов с помощью N6-функционализации сиднониминового фрагмента является возможность создания различных N3-замещенных сиднониминов на основе производных различных фуроксанкарбоновых кислот. Такой подход позволяет синтезировать целевые тетрафторбораты сиднониминов с заданными характеристиками с дальнейшим одностадийным введением фуроксансодержащего фрагмента. На последней – ключевой – стадии могут быть созданы гибридные молекулы, содержащие в своей структуре два разнородных NO-донорных гетероцикла. В соответствии с таким подходом было успешно синтезировано соединение

30a, подобное Молсидомину и потенциально обладающее улучшенным фармакологическим профилем.

Для того чтобы исследовать возможность синтеза фуроксанилсиднониминов, в которых оба гетероциклических фрагмента связаны по С4 и С4' положениям, были предприняты попытки синтеза С-фуроксанилзамещенного аминокетонитрила **36** (схема 35). Оригинальная методика включала в себя использование трехкомпонентной конденсации Манниха с участием *n*-бутиламина, фуроксанового альдегида **37** и системы $\text{TMSCN-NH}_4\text{F}$, генерирующей в мягких условиях цианид-анион. Полученный с выходом 42% фуроксан **36**, к сожалению, является малостабильным и трудновыделяемым в индивидуальном виде соединением, в связи с чем он далее вводился в найденные ранее условия нитрозирования-циклизации под действием NOBF_4 . В результате этого был синтезирован тетрафторборат 4-(3-метил)-фуроксанил-1,2,3-оксадиазол-3-ия. На заключительном этапе с помощью классического ацилирования бензоилхлоридом в хлористом метиле в присутствии Et_3N было также синтезировано *N*-бензоилпроизводное имида сиднона **38**. При этом выход соединения **38** (42%) соответствует сумме четырех стадий – конденсации Манниха с участием фуроксанилкарбальдегида, нитрозирования, циклизации и ацилирования.

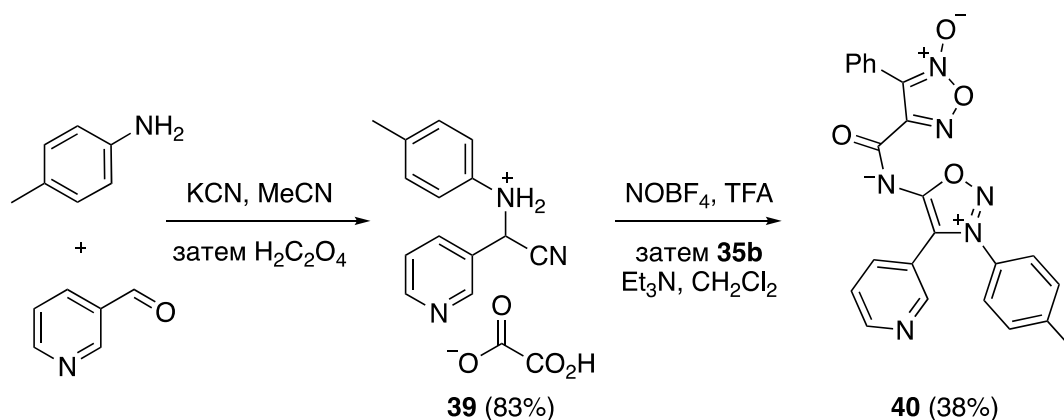
Схема 35



Похожий подход для создания С4-гетарилзамещенного сиднонимина был использован для получения С4-пиридилсиднонимина (схема 36). В ходе трехкомпонентной конденсации пиридин-3-карбальдегида, *para*-толуидина и KCN было синтезировано соединение **39** (получаемый аминокетонитрил для

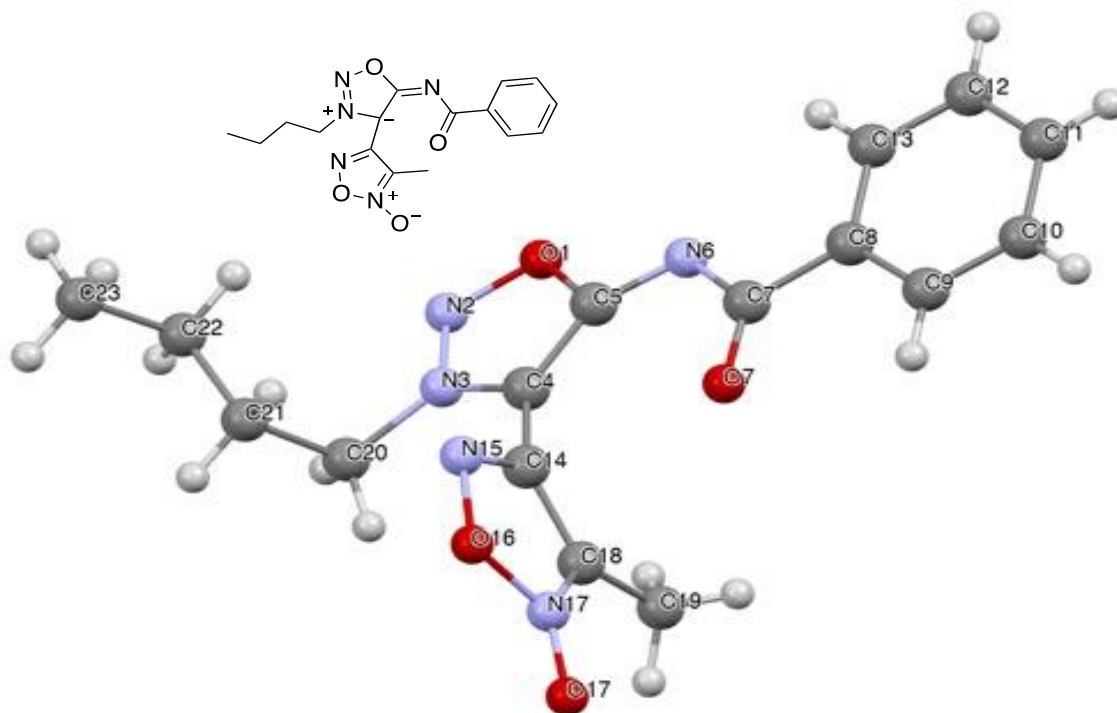
удобства был переведен в форму оксалата по аналогии с ранее использованным методом синтеза фуроксанилоксиэтильных производных оксалатов аминокетонитрилов, выход 83%). Далее в ходе нитрозирования-циклизации с помощью NOBF_4 и ацилирования 3-фенилфуроксаноилхлоридом было синтезировано соединение **40** с выходом 38%.

Схема 36



Соединения **38** и **40** в настоящее время представляют собой уникальные соединения класса сиднониминов. Они являются единственными примерами C4-функционализированных гетероциклических иминов сиднонов; это достижение в синтезе гибридных структур может сподвигнуть исследователей различных научных групп создавать новые комбинации биологически активных соединений на основе сиднониминового гетероцикла, улучшая фармакологический профиль соединений. Синтезированные соединения исследованы с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{14}N , а структура **38** также была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа, в результате которого были определены однозначные расположения заместителей относительно сиднониминового цикла и друг друга (рис. 10). Так, например, было обнаружено отсутствие компланарности плоскостей фуроксанового и сиднониминового фрагментов, что может являться показателем незначительного электронного взаимодействия между ароматическими облаками этих гетероциклических систем.

Рисунок 10. РСА С4-фуроксанилсиднонимина 38

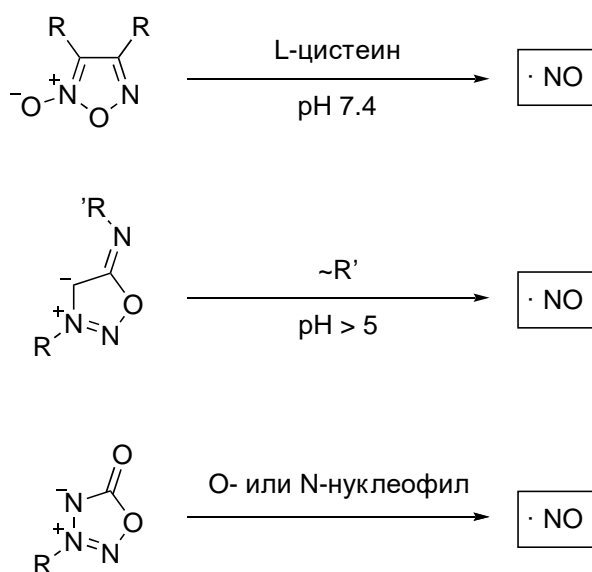


Таким образом, разработаны несколько подходов к синтезу различных фуроксансодержащих представителей сиднониминов в рамках концепции объединения двух NO-донорных гетероциклических фрагментов. С помощью найденных оптимальных условий нитрозирования-циклизации существенно улучшен способ построения сиднониминового цикла, что отображено в отсутствии необходимости выделения токсичного и канцерогенного N-нитрозопроизводного, а также в высоких выходах двухстадийного одnoreакторного процесса конструирования имина сиднона. Вместе с этим, для обеспечения комбинаторного аспекта синтеза двойных NO-доноров на основе фуроксанового и сиднониминового циклов, были получены представители N6-фуроксаноилсиднониминов, а также один представитель С4-фуроксанилсиднонимина.

2.4 NO-донорная способность фуроксанил- и фуразанилазасиднонов

Заключительной задачей диссертационного исследования стало определение NO-донорных свойств синтезированных библиотек гетероциклических NO-доноров в условиях, близким к физиологическим. При этом, руководствуясь известными механизмами раскрытия циклов с высвобождением NO для 1,2,5-оксадиазол-2-оксидного, 1,2,3-оксадиазол-2-ий-5-аминидного и 1,2,3,4-оксадиазол-3-ий-5-олатного фрагментов, можно предположить, что известные методологии определения NO-донорной способности синтезированных соединений, содержащих данные гетероциклы, могут быть применены в качестве базовых протоколов по количественному определению высвобождаемого оксида азота (II) (схема 37).

Схема 37

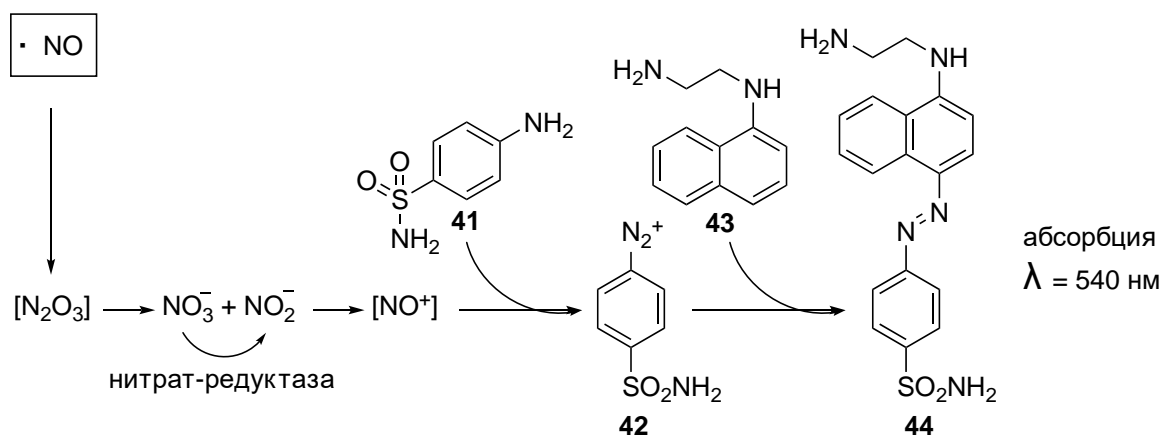


Например, основой для определения NO-донорной способности фуроксанов является тиол-зависимое раскрытие гетероцикла, проводимое в фосфатном буфере с pH среды 7.4 в присутствии наиболее часто используемого тиола – L-цистеина. Для сиднониминов необходимо лишь нахождение соединения в среде с pH > 5, при котором 1,2,3-оксадиазольный фрагмент может раскрываться до N-нитрозамина, который является

непосредственным источником NO. В свою очередь, для азасидноновых производных не было проведено исследований, устанавливающих однозначный механизм генерирования NO или протокол количественного измерения оксида азота (II), высвобождаемого из этого гетероциклического фрагмента. Тем не менее, в качестве предполагаемого пути раскрытия цикла и проявления соединением биологической активности предлагается гидроксид- или амин-зависимое нуклеофильное раскрытие азасиднона, продукты которого могут выступать в качестве источника NO.

Для проведения количественного определения NO, который может выделяться в разных количествах в ходе разложения или метаболизма всех классов NO-донорных соединений, использовался удобный и экспрессный метод Грисса, основанный на детектировании активных форм оксида азота (II) посредством спектрофотометрических измерений [122]. Суть метода заключается в том, что при действии кислорода любые формы NO (непосредственно оксид азота (II) и нитроксил-анион) количественно окисляются до нитрит-аниона, способного диазотировать сульфаниламид **41** с образованием диазониевой соли **42**, которая количественно азосочетается с нафтилэтилендиамином **43**. Полученный в ходе данной последовательности реакций азопродукт **44** подвергается спектрофотометрическому количественному анализу посредством измерения оптической плотности при $\lambda = 540$ нм (схема 38).

Схема 38



Первоначальные исследования включали в себя определение NO-донорной способности серии синтезированных фуроксанилазасиднонов. С учетом того, что фуроксанилазасидноны образовывались и выделялись в индивидуальном виде в кислых условиях, можно предположить, что $\text{pH} < 7$ не приводит к разложению азасиднонового цикла. В свою очередь, предварительное растворение 3-фенилфуроксанилазасиднона **3a** в фосфатно-щелочном буфере с pH 7.4 в отсутствие любых других реагентов привело к появлению продуктов разложения исходного соединения, что можно было обнаружить при мониторинге реакционной массы с помощью метода тонкослойной хроматографии. При этом с течением времени концентрация фуроксанилазасиднона заметно уменьшалась. Это свидетельствует о реализации NO-донорного раскрытия азасиднонового цикла с помощью гидроксид-аниона ввиду отсутствия в реакционной массе других нуклеофильных реакционноспособных частиц. Кроме того, растворение **3a** в таких же условиях, но при наличии цистеина в 50-кратном избытке по отношению к концентрации **3a**, привело к аналогичному результату; при этом образовывались те же продукты деградации фуроксанилазасиднона.

В соответствии с этим были предложены общие условия *in vitro* определения NO-донорной способности фуроксанилазасиднонов **3** при использовании спектрофотометрического определения NO по методу Грисса (схема 39, рис. 11). Полученные результаты показывают, что гидроксил-зависимое раскрытие гетероциклов в ряде случаев приводит к выделению NO в количестве, превышающим эквивалентное раскрытие только фуроксана или азасиднона. Это напрямую подтверждает аддитивность NO-донорной способности в случае комбинации фуроксанового и азасиднонового цикла в одной молекуле. Кроме того, становится возможным предположить взаимозависимое раскрытие фуроксанового и азасиднонового циклов, так как в отсутствие цистеина 1,2,5-оксадиазол-2-оксидный фрагмент не должен вносить вклад в NO-донорную способность соединения.

Схема 39

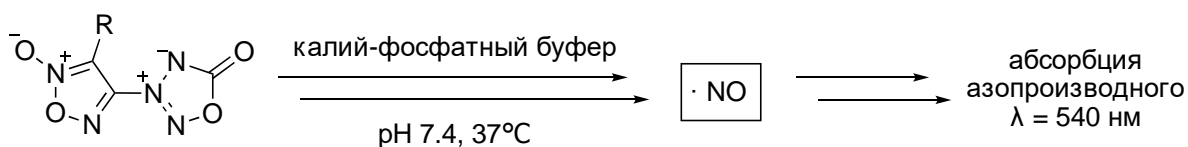
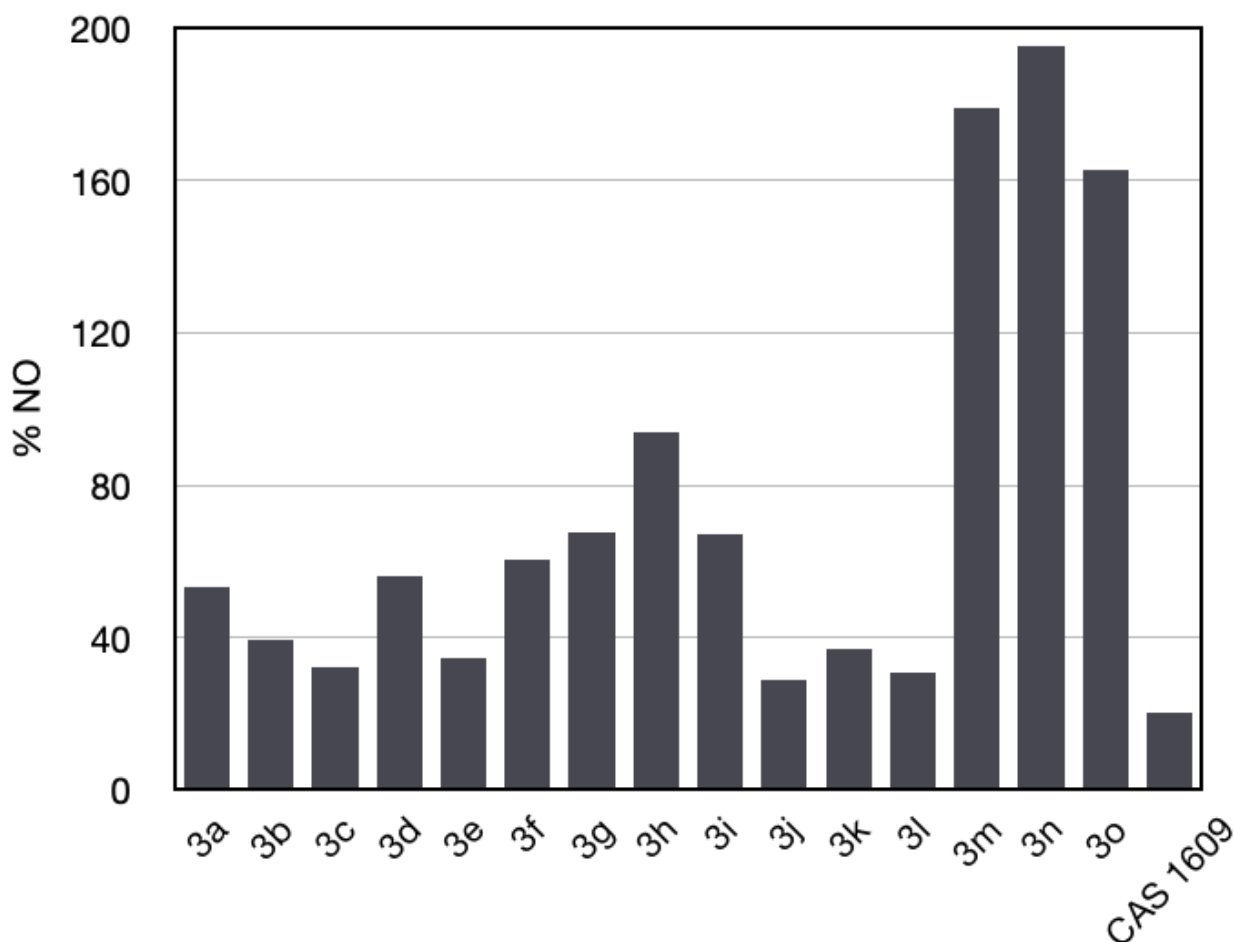


Рисунок 11. NO-донорная способность фуросанилазасиднонов



Наибольшие значения концентрации NO были обнаружены у фуросанилазасиднонов, содержащих у С3 атома фуросана сложноэфирную и амидные группы, о чем свидетельствует практически количественное выделение NO при деградации соответствующих соединений. Интересно отметить, что NO-донорная способность алкилзамещенных фуросанилазасиднонов демонстрирует наиболее низкие результаты среди всех испытанных соединений, что может быть связано с меньшим электроакцепторным влиянием заместителя на ход нуклеофильного раскрытия вследствие понижения электрофильности реакционных центров. Умеренные значения NO-донирования фуросанилазасиднонов показали

арилзамещенные производные, среди которых наблюдается тенденция к повышению процента выделения NO в совокупности с ростом электроноакцепторности заместителя в ароматическом ядре, что также иллюстрирует сравнительную электрофильность реакционных центров молекулы как характеристику скорости деградации исходных соединений.

В рамках оценки NO-донорной активности фуроксанилазасиднонов целесообразно также исследовать полученные в ходе настоящей работы фуразановые аналоги. Достоверно известно, что фуразаны не являются NO-донорами, несмотря на структурную близость с фуроксанами и наличие двух эндоциклических связей N-O. Одновременно с этим, сравнение NO-донорных свойств фуроксанил- и фуразанилазасиднонов позволит сделать вывод о вкладе фуроксанового цикла в процесс NO-донирования. Протокол *in vitro* определения NO-донорной способности фуразанилазасиднонов **11** при использовании спектрофотометрического определения NO по методу Грисса полностью соответствовал проведенному ранее для фуроксанилазасиднонов (схема 40, рис. 12).

Деградация фуразанилазасиднонов в условиях, идентичных раскрытию фуроксанилазасиднонов, позволила оценить NO-донорную способность данных соединений. Полученные результаты могут свидетельствовать о прямой зависимости скорости выделения NO из азасиднонового фрагмента от влияния заместителя при фуразановом цикле. Стоит отметить, что наилучшую NO-донорную способность продемонстрировал фуразанилазасиднон, содержащий функциональную группу с сильным индуктивным эффектом (O-пропаргил). Фуразанилазасидноны, содержащие донорные заместители в ароматическом ядре, показали наименьшие результаты количественной оценки выделяющегося NO, что также может свидетельствовать о влиянии характера электронной плотности на ход выделения NO. Сопоставление результатов NO-донирования азасиднонов, содержащих в структуре фуроксановый или фуразановый фрагменты, также наглядно отражает этот факт.

Схема 40

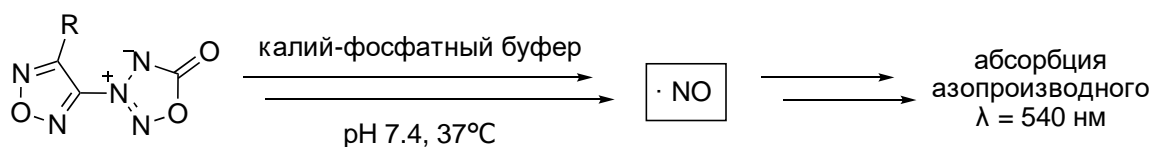
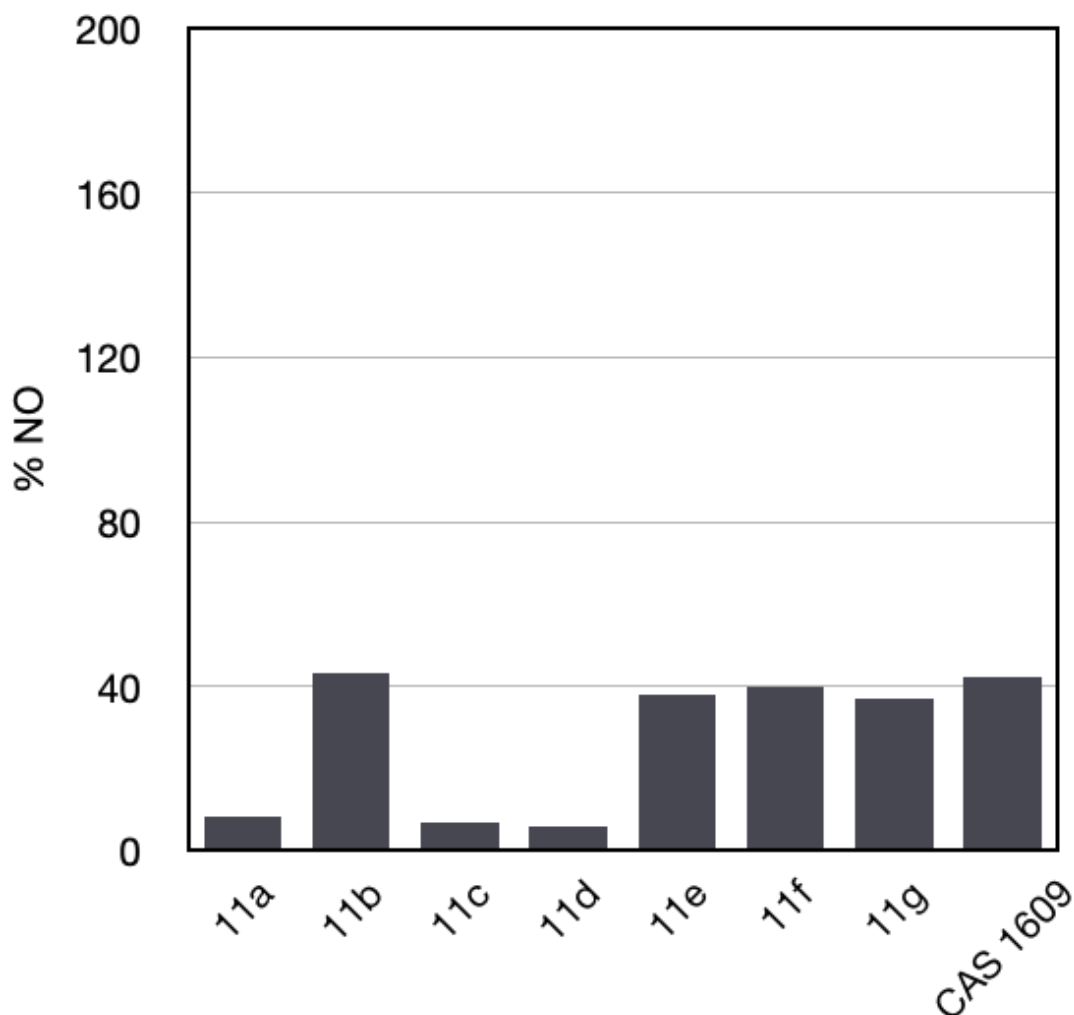
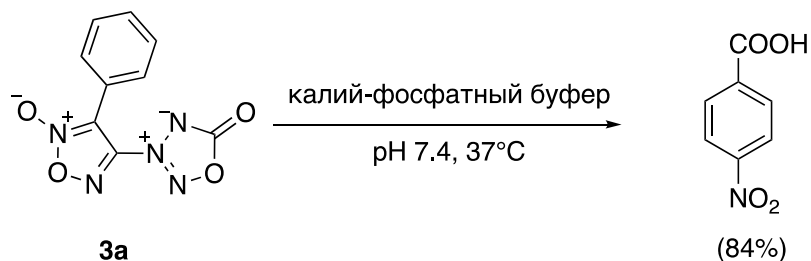


Рисунок 12. NO-донорная способность фуразанилазасиднонов



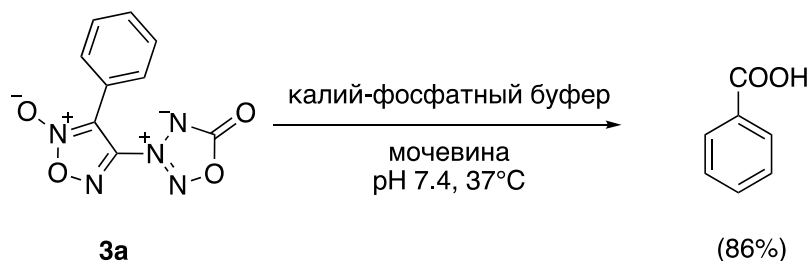
После получения большого набора результатов NO-донорной способности фуроксанил- и фуразанилазасиднонов были проведены несколько экспериментов, которые позволили внести ясность в механизм выделения оксида азота (II) из комбинации NO-донорных гетероциклов. С этой целью соединение **3a** было помещено в аналогичные спектрофотометрическому измерению условиям, после чего конверсия исходного соединения доведена до 100% (схема 41).

Схема 41



После завершения реакции в ходе анализа полученных продуктов было обнаружено только одно индивидуальное соединение – *p*-нитробензойная кислота, которая была выделена с выходом 84%. При этом введение нитрогруппы в фенильный заместитель оказалось неожиданным, что, вероятно, является следствием ароматического нитрозирования в ходе разложения исходного соединения (при этом нитрозопроизводное в данных условиях окисляется до нитро). По-видимому, это также может быть связано с присутствием эквивалентного или большего количества выделяющегося NO из гетероциклов в ходе их гидроксил-зависимого раскрытия. Для того, чтобы более точно определить механизм раскрытия фуроксанового и азасиднонового циклов и нивелировать нитрозирование ароматического ядра, в реакционную среду, содержащую калий-фосфатный буфер с рН 7.4 был добавлен небольшой избыток мочевины, которая известна своей способностью легко и быстро вступать в реакцию с выделяющимися различными формами оксидов азота (схема 42).

Схема 42



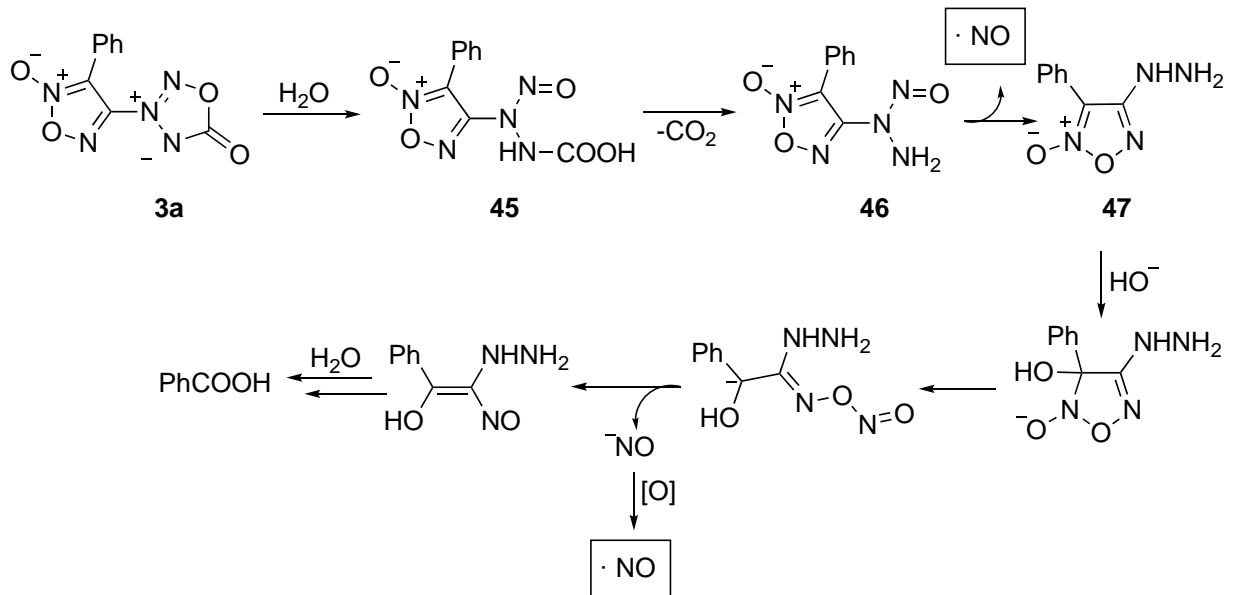
В результате удалось получить бензойную кислоту с выходом 86% в индивидуальном виде в отсутствие каких-либо других продуктов побочных реакций. Такой высокий показатель количества образующейся бензойной кислоты может свидетельствовать о стадийном раскрытии

фуроксанилазасиднонов под действием гидроксид-аниона. Кроме того, вследствие образования бензойной кислоты как единственного продукта генерации NO из фуроксанилазасиднонов можно сделать вывод о потенциальном отсутствии токсичности таких соединений при их использовании в живых системах – бензоат натрия, например, является популярной пищевой добавкой, используемой в качестве консерванта. Помимо этого, в 2005 году группой ученых были проведены исследования, показывающие отсутствие токсичности бензойной кислоты как таковой для большого числа организмов [123].

В соответствии с полученными результатами спектрофотометрического измерения NO-донорной способности фуроксанилазасиднонов, а также проведенными экспериментами по характеристике продуктов разложения исходной комбинации NO-донорных гетероциклов, был предложен вероятный механизм деградации фуроксанилазасиднонов на примере соединения **3a** (схема 43).

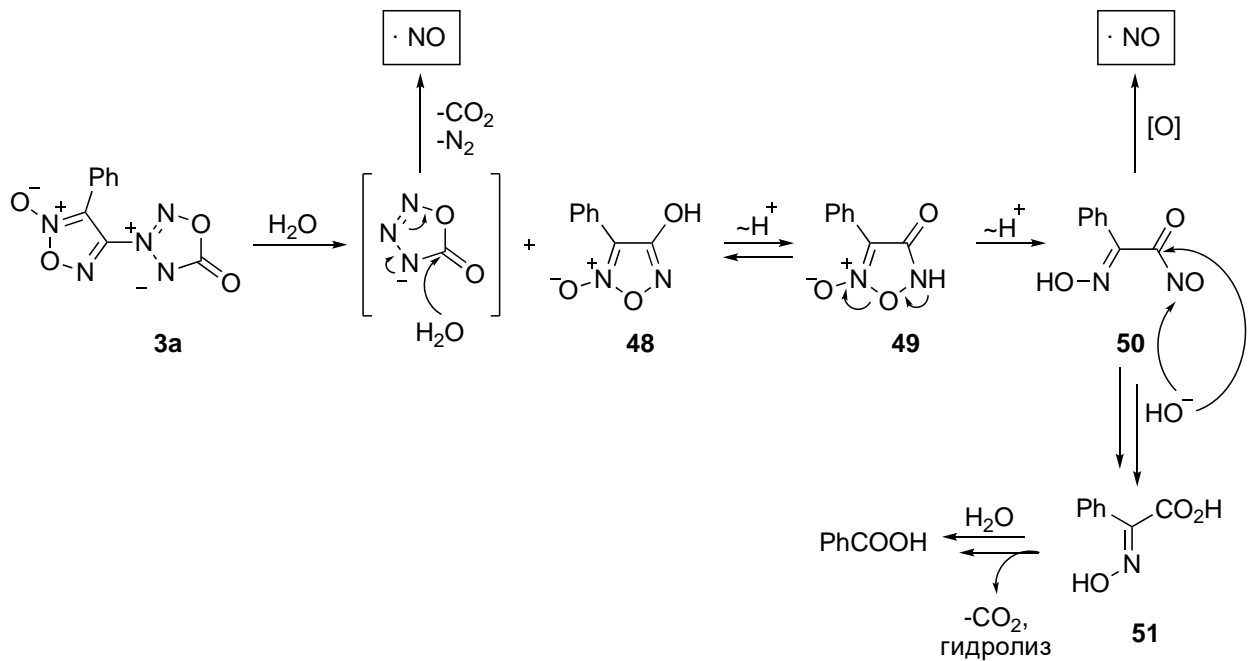
В азасидноновом цикле наибольшая электрофильность наблюдается у единственного атома углерода C5, по которому происходит нуклеофильная атака гидроксид-аниона. В результате получается нитрозогидразиновое производное **45**, которое мгновенно претерпевает декарбоксилирование с образованием нитрозогидразина **46**. В результате последующего разрыва N-N связи происходит высвобождение оксида азота (II), источником которого является исключительно азасидноновый цикл. В дальнейшем полученный гидразинилфуроксан **47** претерпевает раскрытие цикла по подобному тиол-зависимому механизму, в качестве аниона при этом выступает также гидроксид-анион. В результате из фуроксанового цикла генерируется еще одна молекула NO, а следующие трансформации приводят к образованию бензойной кислоты.

Схема 43



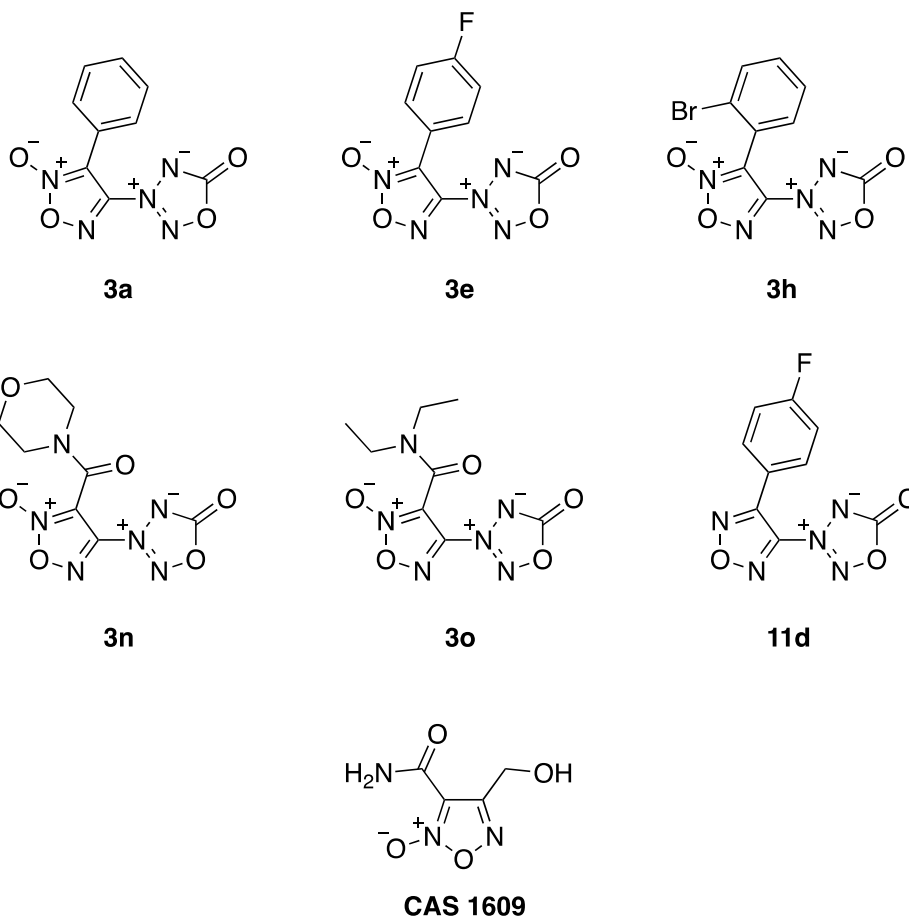
С другой стороны, в соответствии с известной реакционной способностью различных фуруксанов, замещенных электрооакцепторными заместителями, вступать в реакцию нуклеофильного замещения, может быть предложен альтернативный механизм деградации фуруксанилазасиднонов, включающий первоочередную нуклеофильную атаку гидроксид-аниона по атому С4 фуруксанового цикла (схема 44). В результате может образовываться 4-гидроксифуруксан **48**, который в растворе склонен к прототропной таутомерии и равновесному образованию лактама **49**. При этом азасидноновый фрагмент, очевидно, разлагается до малых молекул, одной из которых является непосредственно оксид азота (II) или предшествующая ему форма. В щелочных условиях нарушение целостности фуруксанового цикла может быть отнесено к внутримолекулярному раскрытию, в результате чего образуется крайне реакционноспособный интермедиат **50**. В ходе его дальнейшего взаимодействия с гидроксид-анионами возможно образование оксиминокарбоновой кислоты **51**, декарбоксилирование и гидролиз которой приводит к бензойной кислоте.

Схема 44



На следующем этапе некоторые синтезированные фуроксанилазасидноны были *in vitro* исследованы на предмет антиагрегантной активности. Процесс агрегации тромбоцитов, который может происходить в живых системах, рассматривался в зависимости от наличия одного или нескольких индукторов – аденозиндифосфата (ADP), адреналина (ADR) и арахидоновой кислоты (AA). Такие индукторы агрегации тромбоцитов были выбраны ввиду известного механизма антиагрегантной активности, проявляющейся у серии фуроксановых производных – так, было показано, что некоторые фуроксансодержащие соединения понижают показатель агрегации тромбоцитов, инициируемый адреналином и аденозиндифосфатом, в то время как добавление в систему арахидоновой кислоты провоцировало мгновенный рост агрегированных тромбоцитов. Во всех исследованиях была использована плазма крови, обогащенная тромбоцитами. В эксперименте принимали участие производные фуроксанилазасиднонов **3a**, **3e**, **3h**, **3n** и **3o**, для проведения сравнительного участия только азасиднонового цикла был также использован фуразанилазасиднон **11d**, а в качестве референсного соединения – CAS 1609 с известным показателем антиагрегантной активности (рис. 13).

Рисунок 13. Азасидноны, исследуемые на предмет антиагрегантной активности



Соответствующий протокол проведения экспериментов включал в себя несколько стадий. Вначале обогащенная тромбоцитами плазма крови вместе с выбранным исследуемым веществом выдерживалась в течение 2 минут при температуре 37 °С; это необходимо для достоверного подтверждения отсутствия самопроизвольной агрегации тромбоцитов в присутствии органического соединения. Затем по истечении этого времени в реакционную среду добавлялся соответствующий индуктор – ADP или ADR. После формального «инициирования» агрегации тромбоцитов на протяжении 5 минут фиксировался показатель светопропускания, пропорционально коррелирующий с процентным соотношением агрегированных клеток ко всему количеству тромбоцитов в плазме. На 7 минуте эксперимента добавлялась арахидоновая кислота, по отношению к которой фуроксансодержащие соединения однозначно не проявляют

антиагрегантную активность, вследствие чего во всех случаях должен наблюдаться рост числа агрегированных клеток. Последняя стадия введения в среду фуроксан-независимого индуктора агрегации тромбоцитов выполняется для того, чтобы подтвердить способность тромбоцитов к межклеточному взаимодействию и агрегации. Таким образом, например, может быть сделан вывод об отсутствии нарушения клеточной структуры при использовании NO-донорного соединения.

Соответствующие результаты были получены в ходе выполнения аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов для каждого из выбранных соединений (рис. 14-17). В соответствии с увеличением числа агрегированных клеток после добавления арахидоновой кислоты можно сделать вывод о том, что для всех производных азасиднонов наблюдается отсутствие антиагрегантной активности при использовании АА в качестве индуктора агрегации тромбоцитов. Полное подавление аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов было обнаружено у всех производных фуроксанилазасиднонов, что является беспрецедентным показателем для всех когда-либо синтезированных и исследованных 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов. Кроме того, незначительные уровни агрегации тромбоцитов были получены при использовании фуразанилазасиднона **11d**, что напрямую указывает на сильнейший антиагрегантный эффект азасиднонового цикла.

Рисунок 14. ADP-зависимая агрегация тромбоцитов
в присутствии **3a,e,o, 11d**

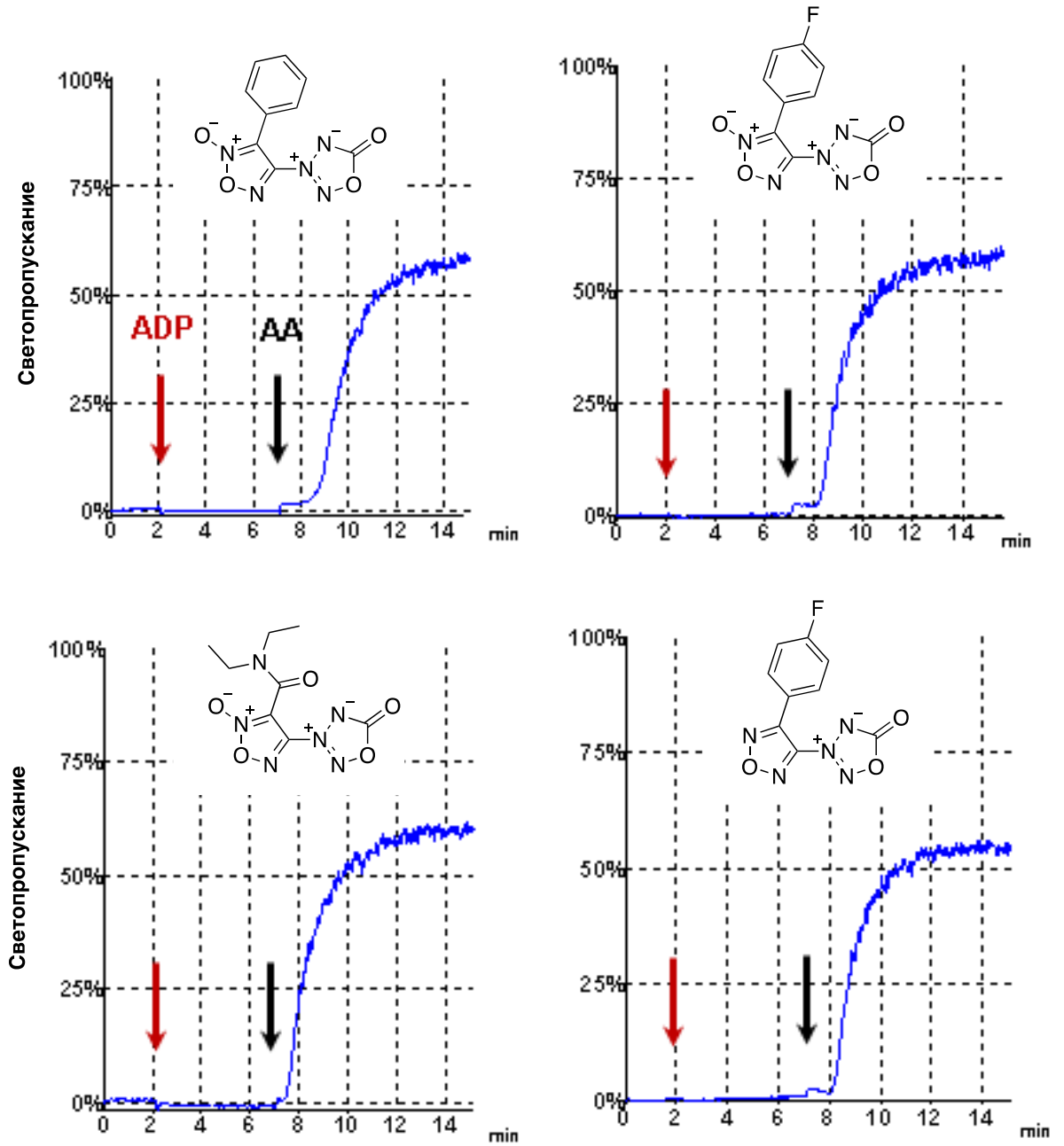


Рисунок 15. ADP-зависимая агрегация тромбоцитов
в присутствии **3h,n** и CAS 1609

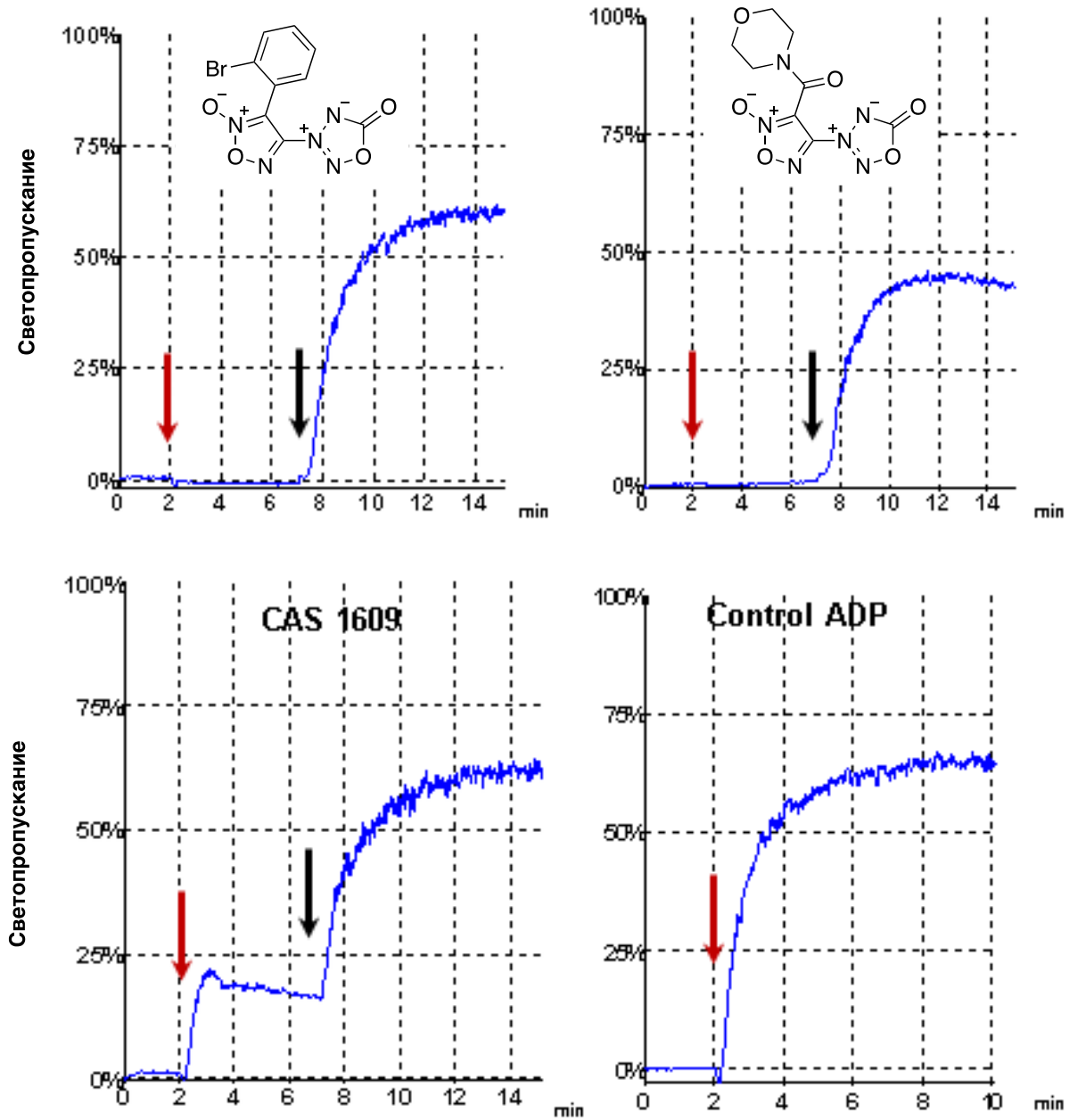


Рисунок 16. Адреналин-зависимая агрегация тромбоцитов
в присутствии **3a,e,o, 11d**

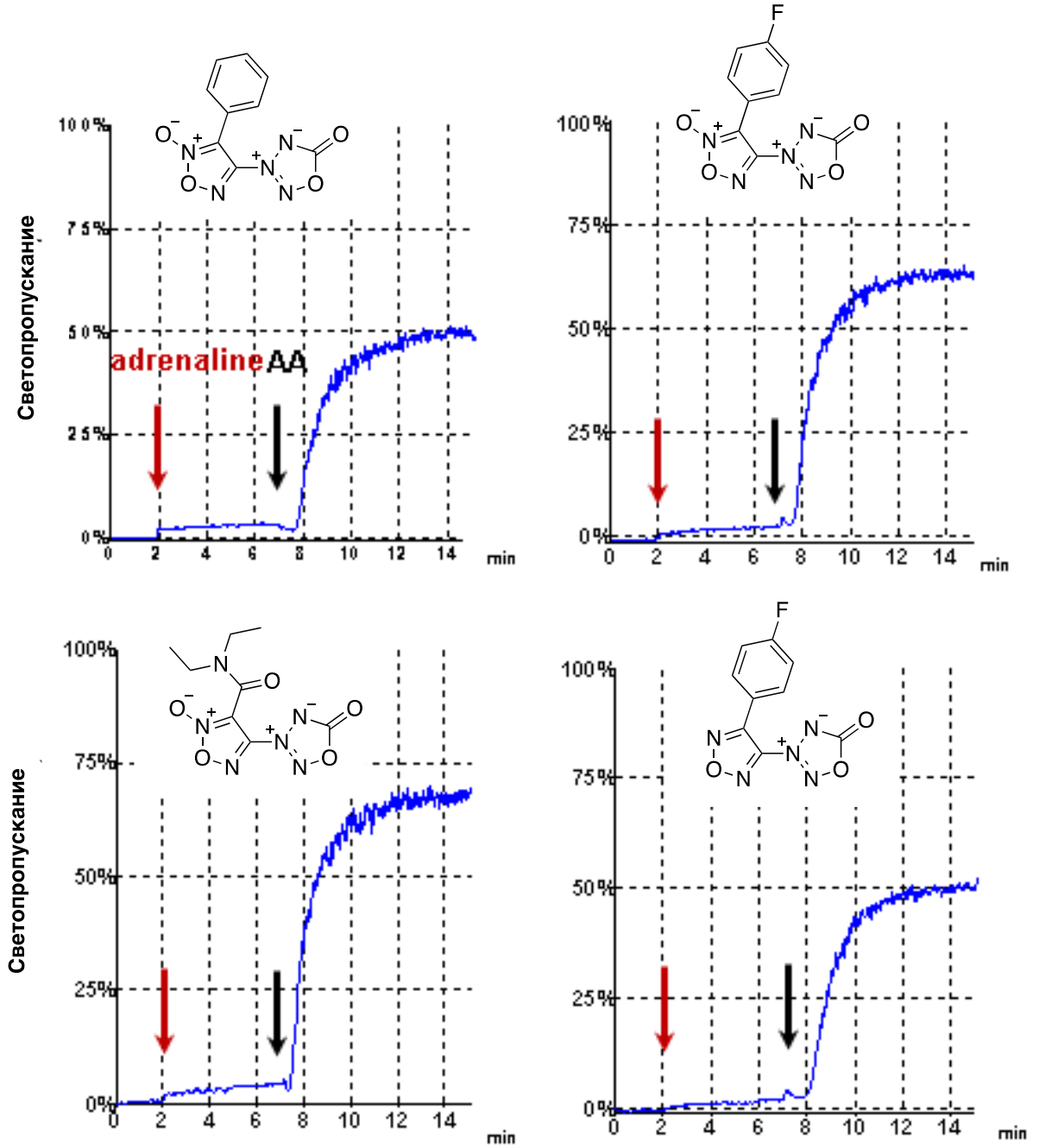
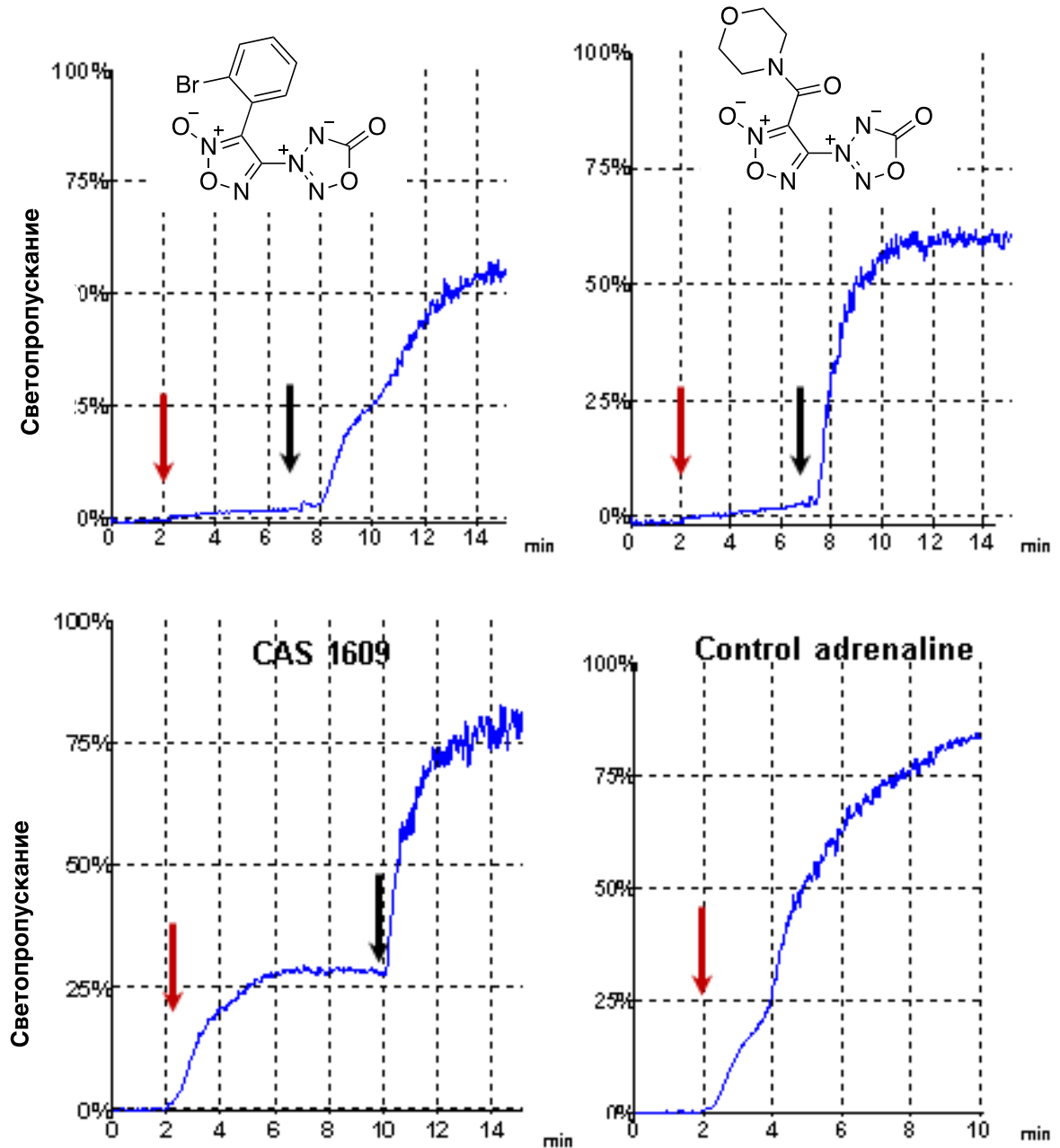


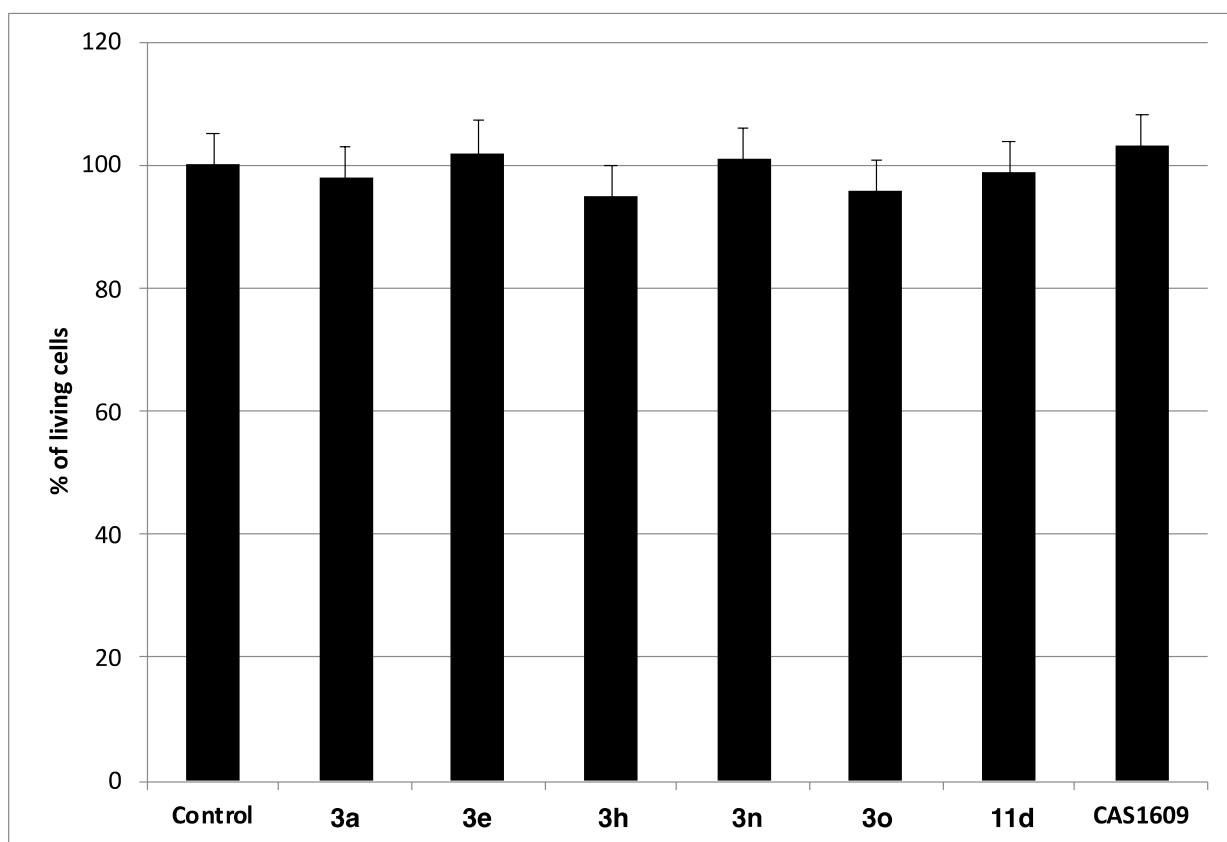
Рисунок 17. Адреналин-зависимая агрегация тромбоцитов
в присутствии **3h,n** и CAS 1609



Кроме того, выбранные производные азасиднонов были исследованы на предмет токсичности по отношению к эндотелиальным клеткам гибридной культуры EA.hy926 (рис. 18). Было обнаружено, что ни одно из рассматриваемых соединений не привело к некрозу, что может служить

существенным преимуществом фуроксанил- и фуразанилазасиднонов в контексте их использования в живых системах.

Рисунок 18. Цитотоксическая активность азасиднонов



Таким образом, подробно проанализирована NO-донорная способность синтезированных фуроксанил- и фуразанилазасиднонов. Обнаружено, что фуроксанилазасидноны способны высвободить оксид азота (II) сразу из обоих гетероциклов, что отображено в значениях NO-донорной способности некоторых соединений-лидеров. В соответствии с этим, предложены взаимозависимые механизмы высвобождения NO в ходе многостадийной деградации комбинации фуроксанового и азасиднонового циклов. Исследования, проведенные на фуразанилазасиднонах, показали сравнительно низкие уровни выделения NO, что отражает отсутствие вклада фуразанового фрагмента в NO-донорную способность соединения, помимо этого также можно предположить аддитивность высвобождаемых количеств NO из каждого рассматриваемого гетероцикла.

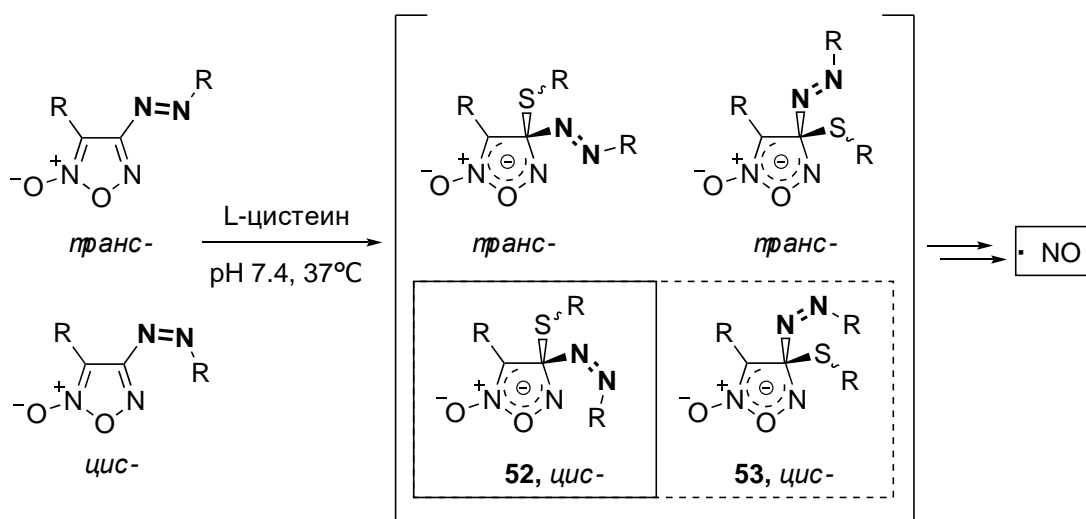
Некоторые соединения были *in vitro* исследованы на предмет антиагрегантной активности, результаты которой демонстрируют беспрецедентно высокие значения подавления селективной индуктор-зависимой агрегации тромбоцитов в обогащенной ими плазме крови человека. При этом достоверно подтверждено сохранение клеточной структуры клеток, в соответствии с чем в ходе подбора фуроксанилазасиднон-независимого индуктора агрегации тромбоцитов клетки оставляют за собой способность агрегировать. Более того, в ходе экспериментов на биологических системах обнаружено, что исследованные соединения не обладают токсичностью по отношению к здоровым клеткам.

2.5 NO-донорная способность *E/Z*-арилазофуроксанов

Следующим этапом исследования стал анализ NO-донорной способности синтезированных арилазофуроксанов. При этом отдельно была проанализирована NO-донорная способность исходного *E*-изомера арилазофуроксана **22a**, вместе со смесью его *E/Z*-изомеров **22a** и **23a**, что в предполагаемых результатах позволит корректно оценить вклад конфигурационного расположения заместителей при азогруппе и количество выделяемого оксида азота (II). Для смеси *E/Z*-изомеров в соответствии с известным механизмом тиол-зависимого раскрытия 1,2,5-оксадиазол-2-оксидов деградация фуроксанового цикла может происходить через образование двух интермедиатов **52** и **53**, принципиально влияющих на скорость или количество высвобождаемого NO (схема 45). В то же время, предполагается, что наибольший вклад в скорость нуклеофильной атаки цистеина по положению C4 фуроксанового цикла вносит именно расположение заместителей в контексте стерически нагруженного (или ненагруженного) окружения этого электрофильного центра, в связи с чем изменение конфигурации N=N связи азоароматического фрагмента позволит

напрямую контролировать количество выделяемого NO в рамках конкретного промежутка времени. Вследствие возможной корреляции скорости присоединения S-нуклеофила с расположением азоароматического заместителя, а также с наличием электронодонорного N5 положения фуроксанового цикла, промежуточное соединение **52** может оказывать наиболее сильное влияние на меру NO-донорной способности арилазофуроксанов.

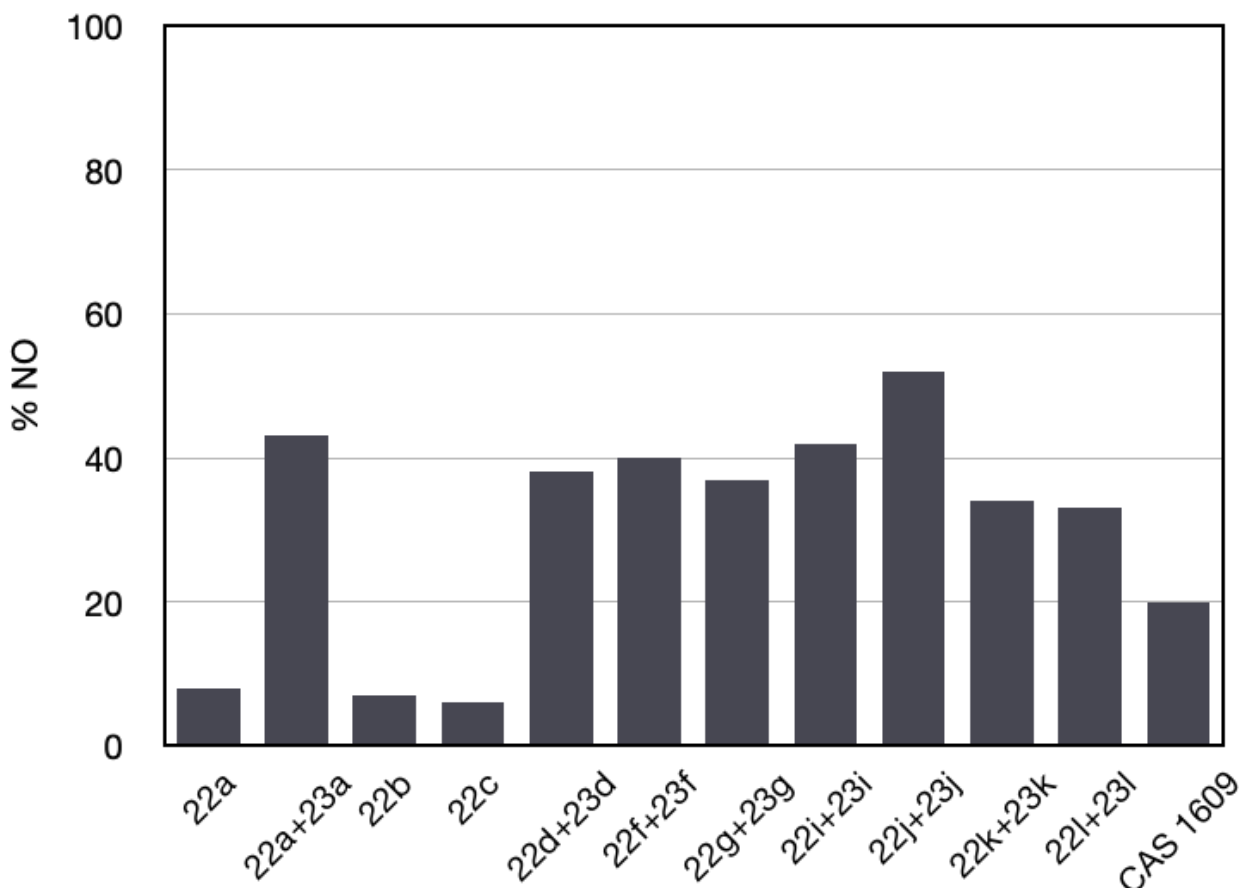
Схема 45



Для сравнения также был использован CAS 1609, а количество выделяемого NO измерялось в соответствии с методом Грисса (рис 19). Полученные результаты свидетельствуют об успешном повышении уровней NO-донорной способности арилазофуроксанов в ходе их тиол-зависимого раскрытия после фотоиндуцируемой изомеризации N=N связи. Так, смесь *E/Z*-изомеров **22a** и **23a** (мольное соотношение изомеров 50:50) продемонстрировала существенный прирост в количестве выделяемого оксида азота (II) по сравнению с индивидуальным *E*-изомером **22a**, при этом повышение составило более 35%. В общем случае, для *trans*-изомеров производных фуоксанов **22a-c** был обнаружен достаточно низкий уровень NO-донорной способности (<10%). Для всех анализированных смесей изомеров арилазофуоксанов получен диапазон 34-53% выходов генерируемого NO. Наилучший результат с отметкой в 53% был найден при проведении эксперимента у смеси *para*-CF₃-фенилзамещенных

арилазофуроксанов **22j+23j**. Это может свидетельствовать о повышении скорости нуклеофильной атаки тиолят-аниона по С4 положению замещенного фуроксана в зависимости от электроноакцепторного влияния заместителей оксадиазольного цикла.

Рисунок 19. NO-донорная способность арилазофуроксанов **22-23**



В соответствии с полученными результатами становится возможным сделать вывод об изменении NO-донорной способности арилазофуроксанов при изменении конфигурации N=N связи. Обнаружено, что *цис*-конфигурация вносит ощутимый прирост к высвобождаемому NO из фуроксанового цикла, в то время как индивидуальные *транс*-арилазофуроксаны обладают достаточно низкими уровнями NO-донорной способности.

2.6 NO-донорная способность фуроксанилсиднониминов

Заключительной частью настоящего диссертационного исследования стала оценка NO-донорной способности синтезированных фуроксансодержащих сиднониминов. Поскольку для фуроксанов для сиднониминов существует общий индуктор раскрытия гетероцикла для высвобождения NO в физиологических условиях, которым является цистеин, варьирование других индукторов селективного раскрытия сиднониминового цикла (без деградации фуроксана) не проводилось.

Для проведения количественного измерения уровней высвобождения оксида азота (II) из соответствующих гибридных соединений использовались полностью аналогичные условия спектрофотометрического определения NO по методу Грисса, рассмотренные ранее. Следуя этому, фуроксанилсиднонимины **34а,с**, **30а,с**, **38** были введены в фосфатно-щелочной буфере pH 7.4 в присутствии цистеина для проведения тиол-зависимого раскрытия обоих гетероциклов (схема 46). Оказалось, что в таких условиях удается получить широкий диапазон высвобождаемых количеств NO (рис. 20).

Схема 46

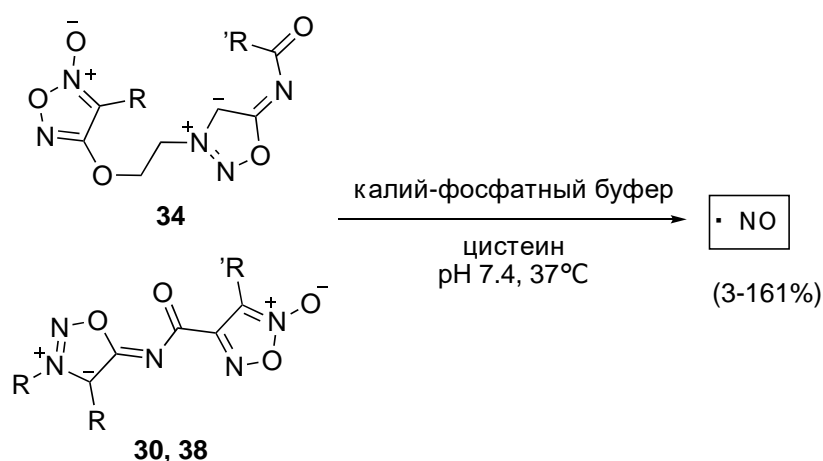
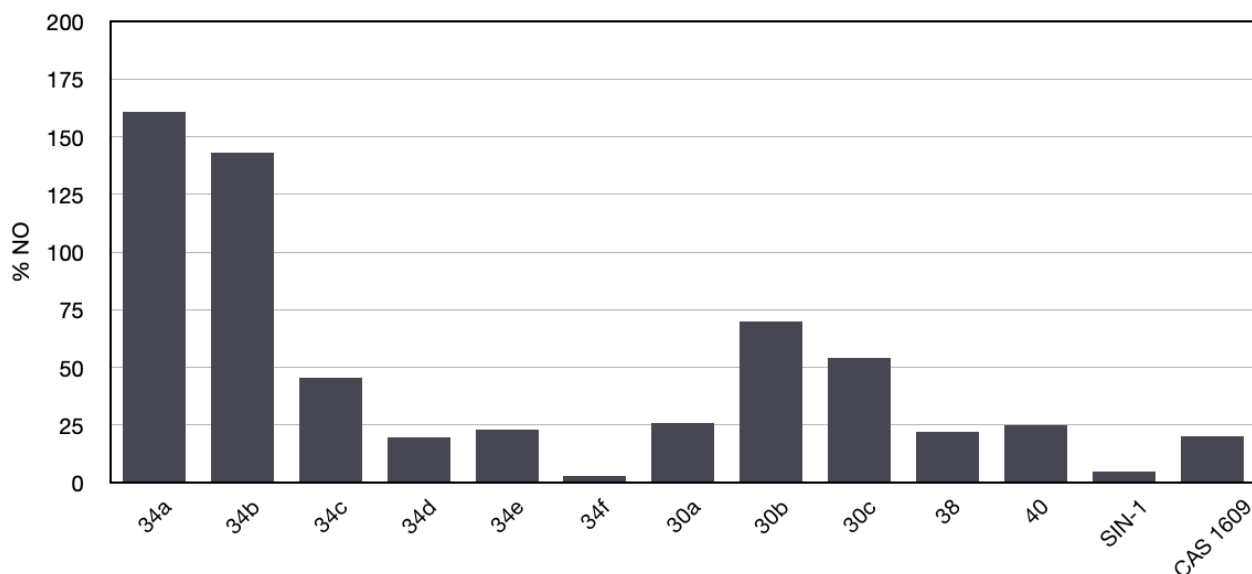
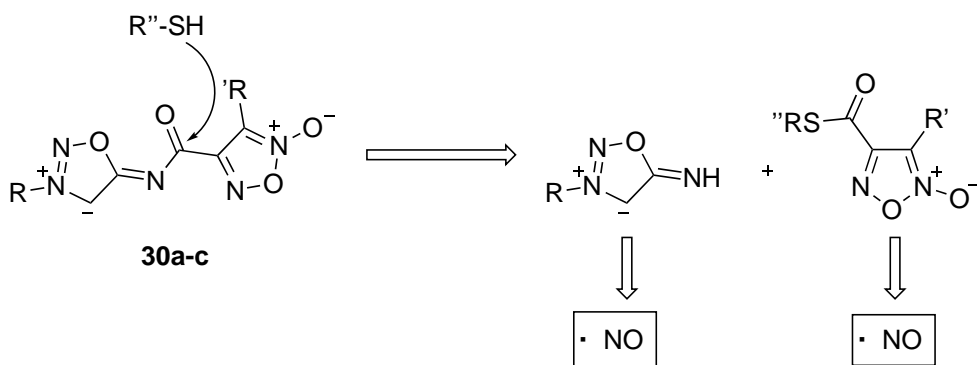


Рисунок 20. NO-донорная способность фуроксанилсиднониминов

В качестве референсных значений были также получены характеристики NO-донорной способности Молсидомина (SIN-1) и фуроксана CAS 1609, которые показали сравнительно низкие уровни количеств высвобождения NO. Среди всех исследованных фуроксанилсиднониминов соединениями-лидерами в рамках NO-донорной способности оказались линкер-содержащие фуроксанилсиднонимины **34a** и **34b**, в структуре которых содержится этоксикарбонильная функция в №6 положении сиднонимина. Максимальное значение концентрации NO было зафиксировано для соединения **34a** и составило 161%, что позволяет судить о выделении оксида азота (II) сразу из двух циклов. К сожалению, однозначно выяснить, происходит ли такое высвобождение NO взаимозависимо, последовательно или параллельно для рассматриваемой комбинации NO-донорных подструктур не представляется возможным, так как условию тиол-зависимого раскрытия циклов удовлетворяет каждый из гетероциклов независимо друг от друга.

Сравнительно низкие значения NO-донорной способности наблюдаются у всех линкерсодержащих фуроксанилсиднониминов **30c-f**, в положении N6 сиднонимина которых вместо этоксикарбонильного заместителя содержится бензоильная группа. Ввиду относительно пониженной реакционной способности такой функциональной группы можно сделать косвенный вывод о вовлечении этого фрагмента в ход цистеин-зависимого раскрытия сиднониминового цикла. Относительно всего полученного диапазона уровней NO-донорной способности средние результаты были получены для фуроксаноилсиднониминов **30a-c**. Механистический аспект, подразумевающий предварительное деацилирование N6 положения сиднониминового цикла, в этом случае может быть рассмотрен с позиции нуклеофильной атаки цистеина по карбонильной группе, в ходе чего происходит разложение гибридного соединения с образованием двух индивидуальных производных сиднонимина и фуроксана, высвобождающих NO параллельно и вне зависимости друг от друга (схема 47). Подобное предположение о протекании механизма высвобождения NO из комбинации фуроксанового и сиднониминового циклов также может быть отнесено и к C4-пиридилсиднонимину **40**, в структуре которого содержится фуроксаноильный фрагмент.

Схема 47



Наконец, умеренные значения NO-донорной способности также обнаружены при исследовании C4-фуроксанилсиднонимина **38**. Для обоснования этого результата можно провести аналогию с довольно

похожими структурами линкер-содержащих сиднониминов **30c-f**, в положении N6 которых также содержится бензоильный фрагмент. Деацилирование сиднонимина в данном случае играет определяющую роль – стабильность фуроксанового цикла, содержащего в С4 положении донорный фрагмент, обуславливает медленное течение деградации соединения в ходе тиол-зависимого раскрытия циклов (для линкер-содержащих соединений таким заместителем является оксиэтильная функция, а в случае С4-фуроксанилсиднониминов – непосредственно сиднониминный цикл).

Таким образом, была проведена оценка NO-донорной способности всех синтезированных фуроксанилсиднониминов. Обнаружены зависимости уровней количественного высвобождения NO из гибридных молекул от структурного расположения циклов друг относительно друга. Определены соединения-лидеры, для которых в дальнейшем могут быть проведены биологические испытания. Комбинаторный подход, заключающийся в анализе структурно разнородных комбинаций фуроксанового и сиднониминного циклов, позволяет напрямую выявлять корреляции NO-донорных характеристик и выбирать наиболее перспективные гибридные соединения.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЯМР-спектры были зарегистрированы на спектрометрах Bruker AC200-31 при 200 МГц для ^1H и 50.3 МГц для ^{13}C спектров, Bruker AM-300 при 300 МГц для ^1H , 75.5 МГц для ^{13}C и 21.5 МГц для ^{14}N спектров в CDCl_3 или ДМСО- d_6 . В качестве внутреннего стандарта для ^1H и ^{13}C ЯМР спектров использовали химические сдвиги сигналов остаточных протонов и атомов углерода дейтерированного растворителя (CDCl_3 : δ_{H} 7.27 м. д., δ_{C} 77.0 м. д.; ДМСО- d_6 : δ_{H} 2.50 м. д., δ_{C} 39.5 м. д.). В качестве внешнего стандарта для ^{14}N ЯМР спектров применялся MeNO_2 ($\delta_{^{14}\text{N}} = 0.0$ м.д.). Температуры плавления определяли на приборе “Sanyo Gallenkamp”. ИК-спектры регистрировали на спектрометре Bruker “Alpha”. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT INCOS-50 с прямым вводом образца в ионный источник при энергии ионизации электронов 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 V) или отрицательных (напряжение на капилляре – 3200 V) ионах. Диапазон сканирования масс – m/z 50 – 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180 °С. Элементный анализ выполнен на приборах Perkin – Elmer 2400 и EuroVector EA. Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на 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”). Оценка антиагрегантной способности была проведена с использованием лазерного анализатора агрегации тромбоцитов Viola АЛАТ-2. Спектрофотометрическое исследование NO-донорной способности

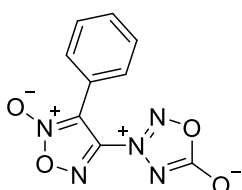
полученных соединений проводилось на спектрофотометре Multiskan GO Microplate Photometer, в качестве стандартов использовались растворы нитрита натрия с заданным набором концентраций.

Исходные 4-аминофуроксаны **1** и 3-аминофуразаны **10** были синтезированы в соответствии с опубликованной методикой [45]. Аминофуроксан (аминокарбазид) получен по известной методике [123]. Калиевая соль тринитрометана [124] и тетранитрометан [125] были синтезированы с использованием описанных методов. Фуроксан-2-илоксиэтиламин **31a** был синтезирован в соответствии с методом [126]. 3-Метилфуроксанилкарбальдегид получен по методу [127]. 3-Метилфуроксаноилхлорид и 3-фенилфуроксаноилхлорид синтезированы по методу [128].

3.1 Синтез фуроксанил- и фуразанилазасиднонов.

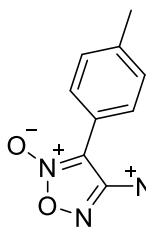
3.1.1 Синтез фуроксанилазасиднонов.

К охлажденному до 0 °С раствору 4-аминофуроксана (1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.117 г (1 ммоль) NOBF_4 и перемешивали реакционную массу 1 ч при той же температуре. Полученный раствор фуроксанилдiazониевой соли прикапывали к раствору 0.378 г (2 ммоль) $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ в 2 мл AcOH . Реакционную массу перемешивали 10 мин, затем добавляли 0.034 г (0.25 ммоль) безводного ZnCl_2 и 2 мл HCOOH при 20 °С и перемешивали 12 ч. По окончании реакции полученный раствор выливали в 18 мл H_2O и экстрагировали 3x15 мл CHCl_3 . Объединенные органические слои промывали 20 мл 5%-водного раствора NaHCO_3 , затем 2x20 мл H_2O и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, полученную смесь веществ очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 .

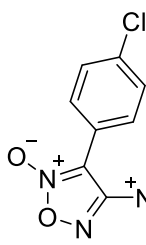


4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3a**. Выход 0.213 г (86%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 95-96°С. $R_f = 0.64$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr): 1814,

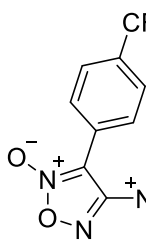
1796, 1621, 1525, 1486, 1450, 1365, 1316, 1246, 1191, 1125, 1091, 1028, 958, 798 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 7.59 (уш. с, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 109.3, 118.4, 128.2, 129.7, 132.4, 155.8, 163.9. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -91.0 (N3 азасиднон). ^{15}N ЯМР (40.5 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -142.1 (N4 азасиднон), -85.8 (N3 азасиднон), -11.2 (N5 фуруксан), -6.4 (N2 фуруксан), 11.1 (N2 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_5\text{NaO}_4$: 270.0235. Найдено: 270.0230 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(4-метилфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3b**. Выход 0.222 г (85%). Светло-желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 72-73 $^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.8$ (CHCl_3). ИК (KBr): 1801, 1627, 1529, 1490, 1370, 1321, 1248, 1184, 1122, 1089, 1026, 992, 957, 822, 779, 746 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 2.46 (с, 3H), 7.37 (д, 2H, J 8.1 Гц), 7.47 (д, 2H, J 8.1 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 21.7, 109.4, 115.3, 127.9, 130.4, 143.3, 147.1, 163.9. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -89.8 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{NaO}_4$: 284.0396. Найдено: 284.0400 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

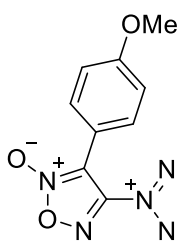


4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(4-хлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3c**. Выход 0.245 г (87%). Светло-оранжевый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 87-88 $^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.64$ (CHCl_3). ИК (KBr): 1791, 1625, 1519, 1483, 1401, 1323, 1188, 1088, 1027, 959, 830, 799, 745 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 7.57 (уш. с, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 108.7, 116.8, 129.6, 130.1, 139.0, 146.8, 163.7. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -90.4 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_5\text{NaO}_4$: 303.9844 (^{35}Cl), 305.9815 (^{37}Cl). Найдено: 303.9843 (^{35}Cl), 305.9829 (^{37}Cl) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

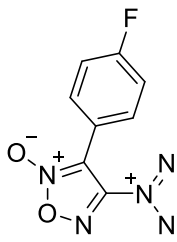


4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(4-трифторметил)-фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3d**. Выход 0.280 г (89%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 87-88 $^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.66$ (CHCl_3). ИК (KBr): 1818, 1791, 1630, 1536, 1500, 1415, 1335, 1325, 1255, 1165, 1118, 1072, 995, 958, 845 cm^{-1} . ^1H ЯМР

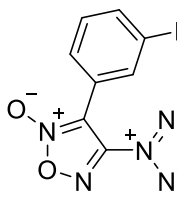
(300 МГц, CDCl₃) δ_H: 7.78 (д, 2H, *J* 8.2 Гц), 7.86 (д, 2H, *J* 8.2 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_C: 108.5, 122.2, 123.0 (к, *J* 273.4 Гц), 126.6 (д, *J* 3.6 Гц), 129.0, 134.2 (д, *J* 33.6 Гц), 146.7, 163.6. ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CDCl₃) δ_N: -91.0 (N3 азасиднон). ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, CDCl₃) δ_F: -64.2. HRMS (ESI) Вычислено C₁₀H₄F₃N₅NaO₄: 338.0119. Найдено: 338.0115 [M+Na]⁺.



4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3e**. Выход 0.241 г (87%). Светло-желтый порошок. *t*_{пл}[°] 65-67°C. *R*_f = 0.63 (CHCl₃). ИК (KBr): 2972, 2942, 2844, 1792, 1625, 1608, 1530, 1490, 1371, 1321, 1264, 1187, 1179, 1119, 1087, 1025, 992, 957, 837, 780 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H: 3.89 (с, 3H), 7.05 (д, 2H, *J* 8.1 Гц), 7.53 (д, 2H, *J* 8.1 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_C: 55.6, 109.4, 109.8, 115.3, 129.8, 147.1, 162.5, 163.9. ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CDCl₃) δ_N: -90.1 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено C₁₀H₇N₅NaO₅: 300.0350. Найдено: 300.0341 [M+Na]⁺.

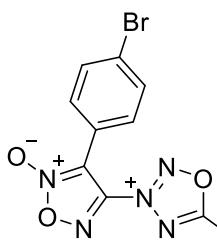


4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3f**. Выход 0.244 г (92%). Оранжевый порошок. *t*_{пл}[°] 90-92°C. *R*_f = 0.73 (CHCl₃). ИК (KBr): 1807, 1631, 1603, 1530, 1490, 1413, 1370, 1330, 1248, 1176, 1163, 1126, 1029, 991, 954, 844, 788, 746, 740 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H: 7.26-7.32 (м, 2H), 7.63-7.67 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_C: 108.8, 114.4 (д, *J* 3.4 Гц), 117.3 (д, *J* 22.6 Гц), 130.9 (д, *J* 9.2 Гц), 147.0, 163.8, 164.7 (д, *J* 256.1 Гц). ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CDCl₃) δ_N: -90.1 (N3 азасиднон). ¹⁹F ЯМР (282.4 МГц, CDCl₃) δ_F: -105.2. HRMS (ESI) Вычислено C₉H₄FN₅NaO₄: 288.0141. Найдено: 288.0144 [M+Na]⁺.

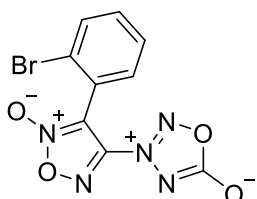


4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(3-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3g**. Выход 0.241 г (91%). Белый порошок. *t*_{пл}[°] 80-82°C. *R*_f = 0.74 (CHCl₃). ИК (KBr): 1792, 1626, 1589, 1516, 1478, 1440, 1324, 1255, 1216, 1188, 1114, 1032, 968, 885, 787, 746 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H: 7.30-

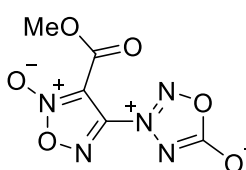
7.36 (м, 2H), 7.40-7.44 (м, 1H), 7.54-7.61 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 108.4 (д, J 15.3 Гц), 115.5 (д, J 24.9 Гц), 119.8 (д, J 21.0 Гц), 120.2 (д, J 8.9 Гц), 124.1, 131.5 (д, J 8.5 Гц), 146.7, 162.8 (д, J 250.3 Гц), 163.7. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -90.8 (N3 азасиднон). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, CDCl_3) δ_{F} : -109.4. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_4\text{FN}_5\text{NaO}_4$: 288.0141. Найдено: 288.0147 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(4-бромфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3h**. Выход 0.280 г (86%). Светло-розовый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 124-125°C. $R_f = 0.77$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr): 1786, 1621, 1594, 1510, 1481, 1401, 1318, 1244, 1189, 1127, 1084, 1075, 1032, 957, 823, 791, 742 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 7.50 (д, 2H, J 8.7 Гц), 7.73 (д, 2H, J 9.3 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 108.8, 117.3, 127.4, 129.7, 133.1, 146.8, 163.7. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -90.7 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrN}_5\text{NaO}_4$: 347.9339 (^{79}Br), 349.9319 (^{81}Br). Найдено: 347.9335 (^{79}Br), 349.9320 (^{81}Br) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

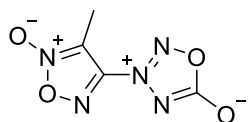


4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(2-бромфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3j**. Выход 0.90 г (89%). Светло-оранжевый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 110-111°C. $R_f = 0.69$ (CH_2Cl_2). ИК (KBr): 1812, 1635, 1524, 1465, 1428, 1330, 1266, 1258, 1250, 1186, 1135, 1088, 1049, 1029, 993, 954, 799, 771, 741 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 7.52-7.57 (м, 3H), 7.76 (д, 1H, J 6.4 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 108.9, 120.7, 124.1, 128.6, 132.0, 133.7, 134.0, 147.2, 163.8. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -89.6 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrN}_5\text{NaO}_4$: 347.9339 (^{79}Br), 349.9319 (^{81}Br). Найдено: 347.9349 (^{79}Br), 349.9333 (^{81}Br) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



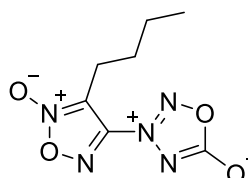
3-(Метоксикарбонил)-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3k**. Выход 0.197 г (86%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 41-42°C. $R_f = 0.52$ (CHCl_3). ИК (KBr): 3016, 2966, 1810, 1754, 1662, 1517, 1440, 1369, 1321, 1297, 1223, 1185,

1023, 769, 740 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 4.02 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 54.8, 102.0, 144.7, 153.5, 164.0. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -93.0 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_5\text{NaO}_6$: 251.9980. Найдено: 251.9973 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



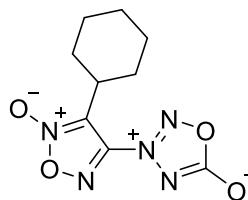
3-Метил-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3l**. Выход 0.197 г (70%). Светло-желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 90-91 $^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.46$ (CHCl_3). ИК (KBr):

2957, 2928, 2905, 2858, 1811, 1800, 1639, 1520, 1386, 1333, 1272, 1193, 1117, 1055, 1040, 989, 955, 850, 808, 740 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 2.54 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 8.9, 106.8, 148.6, 163.8. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -89.4 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_5\text{NaO}_4$: 208.0089. Найдено: 208.0080 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



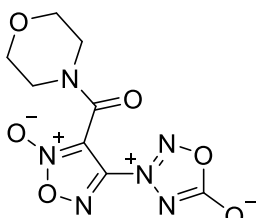
3-Бутил-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3m**. Выход 0.216 г (95%). Желтое масло. $R_f = 0.69$ (CHCl_3). ИК (KBr):

2963, 2935, 2876, 1813, 1629, 1509, 1467, 1432, 1383, 1325, 1183, 1128, 1053, 1021, 967, 930, 853, 804, 740 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 0.96 (т, 3H, J 7.3 Гц), 1.35-1.47 (м, 2H), 1.63-1.73 (м, 2H), 2.87 (т, 3H, J 7.5 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 13.4, 22.1, 22.7, 27.3, 110.1, 148.3, 163.9. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -89.3 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_5\text{NaO}_4$: 250.0555. Найдено: 250.0553 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

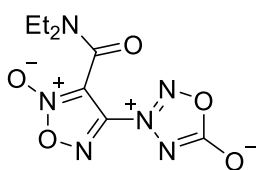


3-Циклогексил-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3n**. Выход 0.230 г (91%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 98-99 $^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.74$ (CHCl_3). ИК (KBr):

2950, 2939, 2861, 1898, 1817, 1784, 1630, 1505, 1454, 1446, 1328, 1268, 1231, 1190, 1140, 1089, 1058, 1020, 965, 898, 816, 737, 718 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 1.21-1.44 (м, 3H), 1.76-1.92 (м, 7H), 2.98-3.09 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 24.9, 25.5, 26.3, 33.2, 112.2, 146.5, 157.3. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -89.4 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_4$: 276.0715. Найдено: 276.0721 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(Морфолин-4-карбонил)-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3o**. Выход 0.199 г (70%). Желтый порошок. $R_f = 0.37$ (CHCl_3 :EtOAc 10:1). ИК (KBr): 2976, 2935, 2906, 2865, 1818, 1671, 1636, 1513, 1442, 1328, 1276, 1222, 1184, 1112, 1031, 1004, 967, 843, 787 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 3.46 (с, 2H), 3.79 (с, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 43.6, 47.1, 66.2, 66.6, 104.3, 146.0, 150.7, 163.7. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -93.2 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_6\text{NaO}_6$: 307.0410. Найдено: 307.0409 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

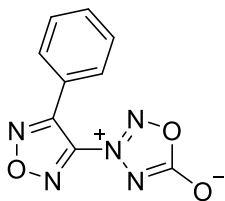


3-(Диэтилкарбамоил)-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3p**. Выход 0.189 г (70%). Белый порошок. $R_f = 0.73$ (CHCl_3 :EtOAc 10:1). ИК (KBr): 2990, 2880, 1790, 1677, 1631, 1333, 1196, 1095, 1026, 875, 800, 794, 701 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 1.23-1.32 (м, 6H), 3.35 (кв, 2H, J 6.9 Гц), 3.55 (кв, 2H, J 7.0 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 12.2, 14.4, 40.8, 43.4, 104.5, 145.8, 151.4, 163.7. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -91.2 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{NaO}_5$: 293.0616. Найдено: 293.0610 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

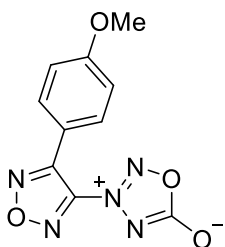
3.1.2 Синтез фуразанилазасиднонов.

К охлажденному до 0 °С раствору 4-аминофуроксана (1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.117 г (1 ммоль) NOBF_4 и перемешивали 1 ч при той же температуре. Полученный раствор фуроксанилдiazониевой соли прикапывали к раствору 0.378 г (2 ммоль) $\text{KC}(\text{NO}_2)_3$ в 2 мл AcOH . Реакционную массу перемешивали 10 мин, затем добавляли 0.034 г (0.25 ммоль) безводного ZnCl_2 и 2 мл HCOOH при 20 °С и перемешивали 12 ч при 35 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 18 мл H_2O , экстрагировали 3x15 мл CHCl_3 . Объединенные органические слои промывали 20 мл 5%-водного раствора NaHCO_3 , затем 2x20 мл H_2O и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя

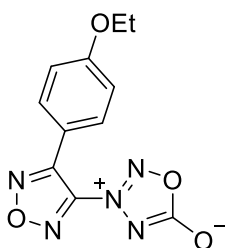
растворитель удаляли на ротационном испарителе, полученную смесь веществ очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂.



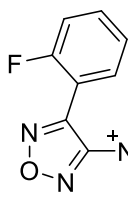
4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол **11a**. Выход 0.224 г (97%). Белый порошок. $R_f = 0.71$ (CHCl₃). $t_{пл}^{\circ}$ 54-56°C. ИК (KBr): 1813, 1790, 1637, 1560, 1523, 1483, 1452, 1402, 1327, 1314, 1202, 1172, 1072, 1031, 1003, 975, 915, 807, 772, 699 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H : 7.56-7.72 (м, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_C : 121.1, 128.9, 129.6, 132.6, 147.3, 150.1, 164.0. ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CDCl₃) δ_N : -92.7 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено C₉H₅N₅NaO₃: 254.0286. Найдено: 254.0290 [M+Na]⁺.



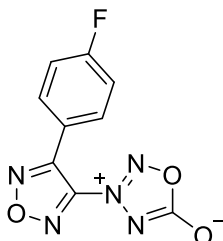
3-(4-Метоксифенил)-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол **11b**. Выход 0,230 г (88%). Белый порошок. $R_f = 0,71$ (CHCl₃). $t_{пл}^{\circ}$ 82-83°C. ИК (KBr): 2984, 2945, 2844, 1814, 1609, 1553, 1537, 1491, 1460, 1390, 1316, 1307, 1267, 1185, 1178, 1073, 1027, 1011, 969, 880, 849, 804, 740, 613 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H : 3.90 (с, 3H), 7.05 (д, 2H, J 8.0 Гц), 7.65 (д, 2H, J 8.0 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_C : 55.6, 112.9, 115.1, 130.5, 147.1, 149.8, 162.9, 164.1. ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CDCl₃) δ_N : -92.3 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено C₉H₇N₅NaO₄: 284.0397. Найдено: 284.0391 [M+Na]⁺.



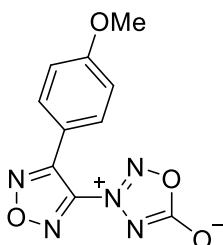
4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(4-этоксифенил)-1,2,5-оксадиазол **11c**. Выход 0.239 г (87%). Белый порошок. $R_f = 0.71$ (CHCl₃). $t_{пл}^{\circ}$ 99-100°C. ИК (KBr): 2986, 2936, 2902, 2869, 1927, 1816, 1610, 1585, 1552, 1491, 1477, 1388, 1321, 1301, 1262, 1180, 1132, 1115, 1075, 1043, 1025, 996, 965, 924, 878, 842, 804, 740, 686, 651 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H : 1.2 (т, 3H, J 7.4 Гц), 4.2 (кв, 2H, J 7.4 Гц), 7.1 (д, 2H, J 7.8 Гц), 7.7 (д, 2H, J 7.8 Гц). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_C : 14.7, 64.0, 112.8, 115.7, 130.5, 147.2, 149.9, 162.5, 164.2. ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CDCl₃) δ_N : -91.7 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено C₁₁H₉N₅NaO₅: 298.0550. Найдено: 298.0551 [M+Na]⁺.



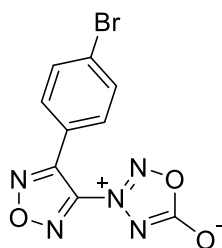
4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(2-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол **11d**. Выход 0.229 г (92%). Белый порошок. $R_f = 0.71$ (CH_2Cl_2). $t_{\text{пл}}^\circ$ 59-60°C. ИК (KBr): 3083, 1822, 1801, 1620, 1589, 1536, 1483, 1458, 1337, 1268, 1191, 1181, 1109, 1026, 1003, 970, 911, 879, 821, 806, 773, 743, 702, 659 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 7.27 (т, 1H, J 9.4 Гц), 7.43 (т, 1H, J 7.6 Гц), 7.66-7.73 (м, 1H), 7.81 (т, 1H, J 7.0 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 109.8 (д, J 13.7 Гц), 116.7 (д, J 20.6 Гц), 125.6 (д, J 3.2 Гц), 131.0, 135.0 (д, J 8.8 Гц), 146.1, 147.8, 159.9 (д, J 251.1 Гц), 164.1. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -92.2 (N3 азасиднон). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, CDCl_3) δ_{F} : -114.7. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_4\text{FN}_5\text{NaO}_4$: 272.0196. Найдено: 272.0192 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



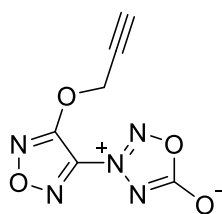
4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-(2-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол **11e**. Выход 0.212 г (85%). Белый порошок. $R_f = 0.74$ (CHCl_3). $t_{\text{пл}}^\circ$ 103-105°C. ИК (KBr, cm^{-1}): 3108, 3080, 1804, 1606, 1492, 1393, 1344, 1326, 1229, 1191, 1172, 1163, 1103, 1077, 1025, 1001, 967, 915, 870, 842, 801, 741. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 7.26-7.31 (м, 2H), 7.74-7.79 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 117.1 (д, J 22.4 Гц), 128.3, 131.4 (д, J 9.1 Гц), 147.2, 149.3, 163.9, 165.2 (д, J 255.4 Гц). ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -93.0 (N3 азасиднон). ^{19}F ЯМР (282.4 МГц, CDCl_3) δ_{F} : -105.9. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_4\text{FN}_5\text{NaO}_4$: 272.0196. Найдено: 272.0193 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(4-Метоксифенил)-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол **11f**. Выход 0.230 г (88%). Белый порошок. $R_f = 0.71$ (CHCl_3). $t_{\text{пл}}^\circ$ 82-83°C. ИК (KBr, cm^{-1}): 2984, 2945, 2844, 1814, 1609, 1553, 1537, 1491, 1460, 1390, 1316, 1307, 1267, 1185, 1178, 1073, 1027, 1011, 969, 880, 849, 804, 740. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 3.90 (с, 3H), 7.05 (д, 2H, J 8.0 Гц), 7.65 (д, 2H, J 8.0 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 55.6, 112.9, 115.1, 130.5, 147.1, 149.8, 162.9, 164.1. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -92.3 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_4$: 284.0397. Найдено: 284.0391 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



3-(4-Бромфенил)-4-(1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-1,2,5-оксадиазол **11g**. Выход 0.250 г (81%). Белый порошок. $R_f = 0.69$ (CH_2Cl_2). $t_{\text{пл}}^\circ$ 99-102 $^\circ\text{C}$. ИК (KBr, cm^{-1}): 1890, 1788, 1602, 1555, 1478, 1387, 1338, 1310, 1190, 1068, 1025, 1000, 970, 884, 827, 806, 743, 705. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 7.61 (д, 2H, J 6.8 Гц), 7.74 (д, 2H, J 6.8 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 119.9, 127.8, 130.4, 133.0, 149.4, 160.5, 163.9. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -92.9 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_9\text{H}_4\text{BrN}_5\text{NaO}_3$: 331.9390 (^{79}Br), 333.9370 (^{81}Br). Найдено: 331.9399 (^{79}Br), 333.9380 (^{81}Br) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

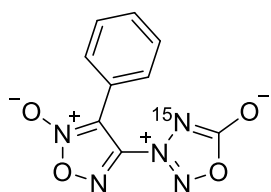


3-(4-(Проп-2-ин-1-илокси)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-3-ил)-1,2,3,4-оксатриазол-3-ий-5-олат **11h**. Выход 0.196 г (94%). Желтый порошок. $R_f = 0.61$ (CHCl_3). $t_{\text{пл}}^\circ$ 62-63 $^\circ\text{C}$. ИК (KBr, cm^{-1}): 3297, 3279, 3003, 2957, 2929, 1815, 1799, 1602, 1554, 1445, 1382, 1342, 1315, 1264, 1189, 1165, 1067, 1029, 1011, 979, 971, 923, 875, 809, 742, 719. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 2.78 (т, 1H, J 2.4 Гц), 5.20 (д, 2H, J 2.4 Гц). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 61.7, 74.5, 79.1, 146.4, 157.4, 164.0. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CDCl_3) δ_{N} : -93.0 (N3 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_5\text{NaO}_4$: 232.0087. Найдено: 232.0095 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

3.1.3 Синтез ^{15}N -фуроксанилазасиднона.

К охлажденному до 0 $^\circ\text{C}$ раствору 4-аминофуроксана (1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.070 г (1 ммоль) $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ и перемешивали реакционную массу 1 ч при той же температуре. Полученный раствор фуроксанилдiazониевой соли прикапывали к раствору 0.378 г (2 ммоль) $\text{K}(\text{NO}_2)_3$ в 2 мл AcOH . Реакционную массу перемешивали 0.1 ч, затем добавляли 0.034 г (0.25 ммоль) безводного ZnCl_2 и 2 мл HCOOH при 20 $^\circ\text{C}$ и перемешивали 12 ч. По окончании реакции полученный раствор выливали в 18 мл H_2O и экстрагировали 3x15 мл CHCl_3 . Объединенные органические слои промывали 20 мл 5%-водного раствора NaHCO_3 , затем 2x20 мл H_2O и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя

растворитель удаляли на ротационном испарителе, полученную смесь веществ очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂.



4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил-4-¹⁵N)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3p**. Выход 0.171 г (69%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 94-95°C. $R_f = 0.64$ (CH₂Cl₂). ИК (KBr): 1812, 1797, 1620, 1525, 1486, 1450, 1364, 1311, 1244, 1183, 1125, 1085, 1072, 1024, 953, 832, 795, 781, 738, 710, 669 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_{H} : 7.57 (с, 5H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_{C} : 109.4, 118.3, 128.2, 129.7, 132.5, 155.8, 163.9. ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CDCl₃) δ_{N} : -90.9 (N3 азасиднон). ¹⁵N ЯМР (40.5 МГц, CDCl₃) δ_{N} : -141.71 (¹⁵N4 азасиднон). HRMS (ESI) Вычислено C₉H₅N₄¹⁵NNaO₄: 271.0204. Найдено: 271.0196 [M+Na]⁺.

3.1.4 Синтез ароматических азасиднонов.

К охлажденному до 0 °С раствору анилина (1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.117 г (1 ммоль) NOBF₄ и перемешивали реакционную массу 1 ч при той же температуре. Полученный раствор арилдиазониевой соли прикапывали к раствору 0.378 г (2 ммоль) KC(NO₂)₃ в 2 мл AcOH. Реакционную массу перемешивали 0.1 ч, затем добавляли 0.034 г (0.25 ммоль) безводного ZnCl₂ и 2 мл HCOOH при 20 °С и перемешивали 12 ч при температуре 50 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 18 мл H₂O и экстрагировали 3x15 мл CHCl₃. Объединенные органические слои промывали 20 мл 5%-водного раствора NaHCO₃, затем 2x20 мл H₂O и сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, полученную смесь веществ очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂. 3-(4-хлорфенил)-1,2,3,4-оксатриазол-5-он **13a** и 3-(4-фторфенил)-1,2,3,4-оксатриазол-5-он **13b** получены с выходами 91% и 39% соответственно. Физико-химические характеристики, полученные в ходе анализа методами ¹H и ¹³C спектроскопии ЯМР полностью согласуются с опубликованными ранее [129].

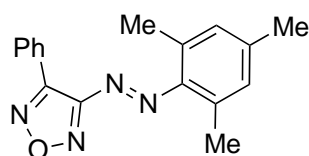
Синтез 3-фенилфуроксанилазасиднона 3a в граммовых количествах.

К охлажденному до 0 °С раствору 4-аминофуроксана 0.885 г (5 ммоль) в 10 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.585 г (5 ммоль) NOBF₄ и перемешивали реакционную массу 1 ч при той же температуре. Полученный раствор фуроксанилдiazониевой соли прикапывали к раствору 1.89 г (10 ммоль) KC(NO₂)₃ в 10 мл AcOH. Реакционную массу перемешивали 10 мин, затем добавляли 0.17 г (1.25 ммоль) безводного ZnCl₂ и 10 мл HCOOH при 20 °С и перемешивали 12 ч. По окончании реакции полученный раствор выливали в 100 мл H₂O и экстрагировали 3x40 мл CHCl₃. Объединенные органические слои промывали 50 мл 5%-водного раствора NaHCO₃, затем 2x50 мл H₂O и сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, полученную смесь веществ очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂. 4-(1,2,3,4-Оксатриазол-3-ий-5-олат-3-ил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **3a** получали с выходом 1.01 г (82%).

3.2 Синтез арилазо-1,2,5-оксадиазолов.

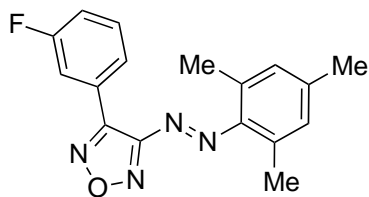
3.2.1 Синтез арилазофуроксанов и арилазофуразанов.

К охлажденному до 0 °С раствору 4-аминофуроксана или 3-аминофуразана (1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.069 г (1 ммоль) NaNO₂ и перемешивали реакционную массу 1 ч при той же температуре. В полученный раствор фуроксанилдiazониевой соли добавляли 139 мкл мезитилена (1 ммоль), затем раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 10 мл H₂O. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 3x20 мл H₂O и сушили на воздухе.



(*E*)-3-(мезитилдiazенил)-4-фенил-1,2,5-оксадиазол **24a** [130]. Выход 0.260 г (90%). Красный порошок. $t_{пл}^{\circ}$

103 °C.; $t_{\text{разл}}^{\circ}$ 219 °C. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 2.38 (с, 3H, CH_3), 2.48 (с, 6H, 2x CH_3), 7.01 (с, 2H, Ar), 7.50-7.53 (м, 3H, Ph), 7.93 (д, J 6.3 Гц, 2H, Ph).



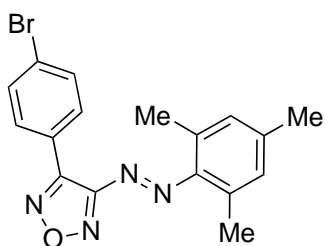
(*E*)-3-(3-фторфенил)-4-(мезитилдiazенил)-

1,2,5-оксадиазол **24b**. Выход 0.240 г (78%).

Оранжевый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 51 °C; $t_{\text{разл}}^{\circ}$ 210 °C. ИК

(KBr): 2975, 2925, 1604, 1490, 1459, 1402, 1371, 1283,

1202, 1152, 1108, 1059, 1027, 998, 946, 899, 852, 818, 757 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 2.26 (с, 6H), 2.34 (с, 3H), 6.94 (с, 2H), 7.15 (т, J 9.1 Гц, 1H), 7.29 (т, J 7.3 Гц, 1H), 7.49-7.55 (м, 1H), 7.61 (т, J 7.3 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 20.3, 21.4, 114.6 (д, J 14.3 Гц), 116.1 (д, J 20.6 Гц), 124.5 (д, J 3.5 Гц), 130.7, 131.0 (д, J 2.1 Гц), 132.3 (д, J 8.3 Гц), 135.6, 143.2, 144.3, 147.5, 160.1 (д, J 251.8 Гц), 162.8. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{FN}_4\text{O}$: С, 65.80; Н, 4.87; N, 18.05; Найдено: С, 65.58; Н, 5.13; N, 17.81.



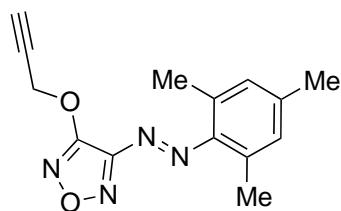
(*E*)-3-(4-бромфенил)-4-(мезитилдiazенил)-1,2,5-

оксадиазол **24c**. Выход 0.310 г (84%). Оранжевый

порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 125-126 °C. ИК (KBr): 2952, 2908, 1595,

1473, 1420, 1373, 1282, 1188, 1142, 1070, 1012, 980,

893, 864 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 2.39 (с, 3H), 2.49 (с, 6H), 7.01 (с, 2H), 7.60 (д, J 8.2 Гц, 2H), 7.78 (д, J 8.2 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 20.7, 21.7, 110.6, 124.2, 125.1, 129.7, 130.2, 131.0, 132.9, 135.9, 149.5, 161.7. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrN}_4\text{O}$: С, 55.00; Н, 4.07; N, 15.09; Найдено: С, 54.81; Н, 4.33; N, 14.82.



(*E*)-3-(мезитилдiazенил)-4-(проп-2-ин-1-

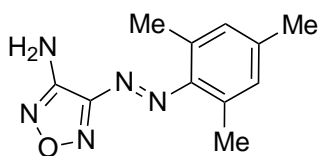
илокси)-1,2,5-оксадиазол **24d**. Выход 0.230 г (85%).

Оранжевый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 130 °C; $t_{\text{разл}}^{\circ}$ 190 °C. ИК

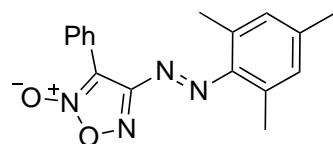
(KBr): 3296, 3240, 2974, 2926, 2132, 1607, 1575, 1496,

1469, 1407, 1354, 1270, 1199, 1155, 1027, 995, 969, 910, 853 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ_{H} : 2.37 (с, 3H), 2.55 (с, 6H), 2.66 (с, 1H), 5.03 (с, 2H), 7.00 (с, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl_3) δ_{C} : 20.6, 21.5, 59.8, 76.3, 129.2, 130.7,

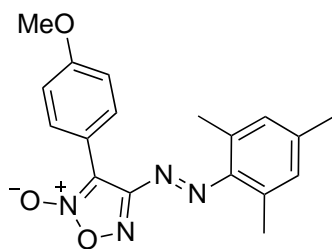
135.7, 143.3, 147.6, 155.2, 158.1. Вычислено для $C_{14}H_{14}N_4O_2$: С, 62.21; Н, 5.22; N, 20.73; Найдено: С, 62.49; Н, 4.98; N, 20.50.



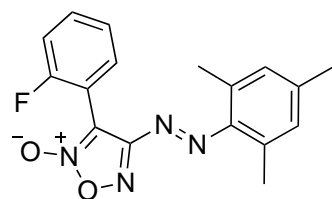
3-Амино-(*E*)-4-(мезитилдiazенил)-1,2,5-оксадиазол **24e**.^[25a] Оранжевый порошок. Выход 0.210 г (93%). $t_{пл}^{\circ}$ 137 °С; $t_{разл}^{\circ}$ 231 °С. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H : 2.32 (с, 3H, CH₃), 2.41 (с, 6H, 2xCH₃), 6.52 (с, 2H, NH₂), 7.09 (с, 2H, Ar).



(*E*)-4-(мезитилдiazенил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22a** [130]. Выход 0.300 г (98%). $t_{пл}^{\circ}$ 146 °С; $t_{разл}^{\circ}$ 247 °С. 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H : 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.48 (с, 6H, 2xCH₃), 7.02 (с, 2H, Ar), 7.51-7.53 (м, 3H, Ph), 7.97-8.00 (м, 2H, Ph).

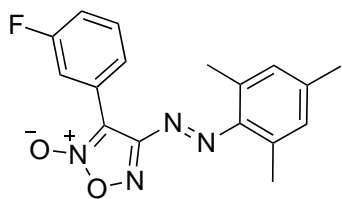


(*E*)-4-(мезитилдiazенил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22d**. Выход 0.310 г (94%). Красный порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 137 °С; $t_{разл}^{\circ}$ 242 °С. ИК (KBr): 2978, 2930, 2842, 1603, 1519, 1481, 1451, 1377, 1301, 1258, 1184, 1114, 1090, 1030, 977, 839 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H : 2.40 (с, 3H), 2.51 (с, 6H), 3.89 (с, 3H), 7.04 (с, 4H), 8.01 (д, J 8.6 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, CDCl₃) δ_C : 20.7, 21.6, 55.5, 111.8, 114.5, 114.7, 129.6, 130.9, 135.9, 143.8, 147.9, 161.4, 162.8. Вычислено для $C_{18}H_{18}N_4O_3$: С, 63.89; Н, 5.36; N, 16.56; Найдено: С, 63.62; Н, 5.63; N, 16.29.

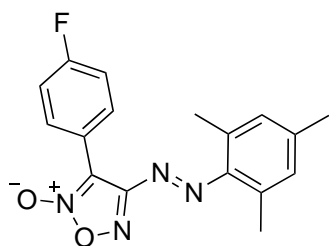


(*E*)-3-(2-фторфенил)-4-(мезитилдiazенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22e**. Выход 0.320 г (97%). Оранжевый порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 51 °С; $t_{разл}^{\circ}$ 208 °С. ИК (KBr): 2975, 2925, 1604, 1459, 1401, 1371, 1283, 1201, 1151, 1108, 1058, 1026, 998, 946, 898, 852, 818, 757 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_H : 2.11 (с, 6H), 2.26 (с, 3H), 6.99 (с, 2H), 7.32-7.42 (м, 2H), 7.59-7.72 (м, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C : 19.6, 20.9, 113.4 (д, J 14.2 Гц), 116.0 (д, J 20.4 Гц), 125.0 (д, J 3.5 Гц), 130.7, 131.2 (д, J 1.7 Гц), 133.1 (д,

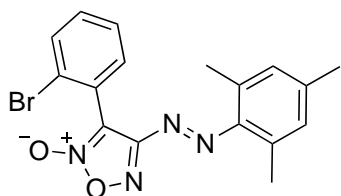
J 8.4 Гц), 134.9, 143.6, 144.0, 146.7, 159.3 (д, J 249.1 Гц), 162.3. Вычислено для $C_{17}H_{15}FN_4O_2$: С, 62.57; Н, 4.63; N, 17.17; Найдено: С, 62.86; Н, 4.29; N, 16.90.



(*E*)-3-(3-фторфенил)-4-(мезитилдiazенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22f**. Выход 0.300 г (93%). Красный порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 101 $^{\circ}C$; $t_{разл}^{\circ}$ 253 $^{\circ}C$. ИК (KBr): 2970, 2917, 1586, 1539, 1492, 1472, 1376, 1329, 1270, 1214, 1150, 1113, 1071, 1037, 1008, 882, 851, 814, 786 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ_H : 2.40 (с, 3H), 2.51 (с, 6H), 7.04 (с, 2H), 7.22 (т, J 7.7 Гц, 1H), 7.46-7.54 (м, 1H), 7.79-7.87 (м, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ_C : 20.7, 21.6, 110.8, 115.0 (д, J 25.0 Гц), 117.8 (д, J 21.1 Гц), 123.6 (д, J 3.1 Гц), 124.7 (д, J 9.1 Гц), 130.6 (д, J 8.3 Гц), 130.9, 136.2, 144.3, 147.7, 162.4, 162.7 (д, J 247.3 Гц). Вычислено для $C_{17}H_{15}FN_4O_2$: С, 62.57; Н, 4.63; N, 17.17; Найдено: С, 62.78; Н, 4.35; N, 16.96.

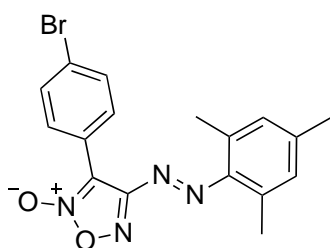


(*E*)-3-(4-фторфенил)-4-(мезитилдiazенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22g**. Выход 0.320 г (98%). Оранжевый порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 158 $^{\circ}C$; $t_{разл}^{\circ}$ 253 $^{\circ}C$. ИК (KBr): 2959, 2921, 1591, 1517, 1480, 1456, 1380, 1294, 1240, 1208, 1165, 1123, 1090, 979, 842, 816 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ_H : 2.40 (с, 3H), 2.49 (с, 6H), 7.04 (с, 2H), 7.22 (т, J 8.6 Гц, 2H), 8.04 (дд, J 8.6, 5.3 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ_C : 20.7, 21.5, 111.0, 116.2 (д, J 22.1 Гц), 118.8 (д, J 3.4 Гц), 130.3 (д, J 8.6 Гц), 130.9, 136.0, 144.2, 147.8, 162.5, 163.7 (д, J 254.4 Гц). Вычислено для $C_{17}H_{15}FN_4O_2$: С, 62.57; Н, 4.63; N, 17.17; Найдено: С, 62.29; Н, 4.89; N, 16.88.

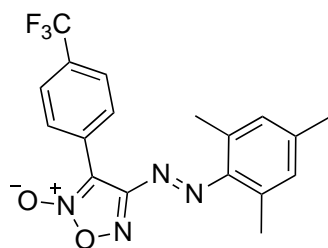


(*E*)-3-(2-бромфенил)-4-(мезитилдiazенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22h**. Выход 0.350 г (90%). Оранжевый порошок. ИК (KBr): 2962, 2920, 1604, 1480, 1420, 1375, 1305, 1212, 1133, 1074, 1006, 895 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ_H : 2.13 (с, 6H), 2.33 (с, 3H), 6.91 (с, 2H), 7.35-7.50 (м, 3H), 7.68 (д, J 8.0 Гц, 1H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ_C : 20.4, 21.5, 110.2, 120.5, 124.2, 128.2, 130.7, 131.8, 133.7, 134.2, 135.3, 143.4, 149.3,

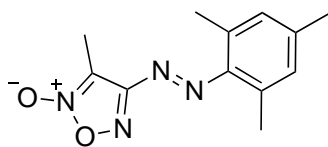
162.2. Вычислено для $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$: С, 52.73; Н, 3.90; N, 14.47; Найдено: С, 52.49; Н, 4.23; N, 14.21.



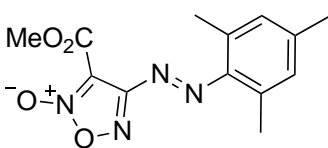
(*E*)-3-(4-бромфенил)-4-(мезитилдiazенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22i**. Выход 0.370 г (95%). Красный порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 120 $^{\circ}C$; $t_{разл}^{\circ}$ 150 $^{\circ}C$. ИК (KBr): 2958, 2915, 1599, 1471, 1435, 1383, 1291, 1193, 1151, 1071, 1016, 991, 890, 859, 830 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ_H : 2.38 (с, 3H), 2.48 (с, 6H), 7.02 (с, 2H), 7.64 (с, J 8.4 Гц, 2H), 7.82 (д, J 8.4 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ_C : 20.6, 21.5, 124.5, 125.5, 129.4, 130.3, 130.8, 132.3, 135.6, 143.6, 149.8, 162.0. Вычислено для $C_{17}H_{15}BrN_4O_2$: С, 52.73; Н, 3.90; N, 14.47; Найдено: С, 52.90; Н, 3.66; N, 14.11.



(*E*)-4-(мезитилдiazенил)-3-(4-трифторметилфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22j**. Выход 0.340 г (91%). Оранжевый порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 111 $^{\circ}C$; $t_{разл}^{\circ}$ 251 $^{\circ}C$. ИК (KBr): 2963, 2923, 1597, 1524, 1480, 1382, 1325, 1291, 1175, 1123, 1070, 1017, 978, 850 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ_H : 2.39 (с, 3H), 2.47 (с, 6H), 7.03 (с, 2H), 7.78 (д, J 8.2 Гц, 2H), 8.14 (д, J 8.2 Гц, 2H). $^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (75.5 МГц, $CDCl_3$) δ_C : 20.7, 21.6, 110.6, 125.9 (д, J 3.7 Гц), 126.6, 127.6 (кв, J 271.3 Гц), 128.4, 131.0, 132.4 (д, J 33.1 Гц), 136.3, 144.5, 147.8, 162.5. Вычислено для $C_{18}H_{15}F_3N_4O_2$: С, 57.45; Н, 4.02; N, 14.89; Найдено: С, 57.82; Н, 3.88; N, 14.57.



(*E*)-4-(мезитилдiazенил)-3-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22k** [130]. Оранжевый порошок. Выход 0.230 г (95%). $t_{пл}^{\circ}$ 134 $^{\circ}C$; $t_{разл}^{\circ}$ 269 $^{\circ}C$. 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ_H : 2.39 (с, 3H, CH_3), 2.42 (с, 3H, CH_3), 2.55 (с, 6H, 2x CH_3), 7.03 (с, 2H, Ar).

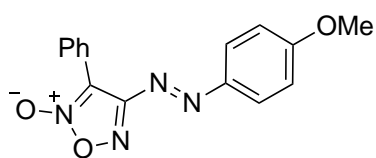


(*E*)-4-(мезитилдiazенил)-3-(метоксикарбонил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22l** [130]. Желтый порошок. Выход 0.260 г (90%). $t_{пл}^{\circ}$ 125 $^{\circ}C$; $t_{разл}^{\circ}$ 247 $^{\circ}C$. 1H ЯМР

(300 МГц, CDCl₃) δ_H: 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.54 (с, 6H, 2xCH₃), 3.98 (с, 3H, OCH₃), 7.03 (с, 2H, Ar).

Синтез арилазофуроксана **22b**.

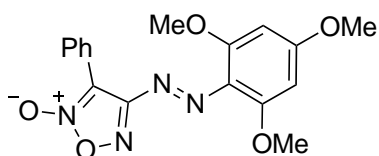
К охлажденному до 0 °С раствору 0.177 г 4-амино-3-фенилфуроксана (1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.069 г (1 ммоль) NaNO₂ и перемешивали реакционную массу 1 ч при той же температуре. В полученный раствор фуроксанилдiazониевой соли добавляли 0.108 г анизол (1 ммоль), затем раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 10 мл H₂O. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 3x20 мл H₂O и сушили на воздухе.



(*E*)-4-((4-метоксифенил)дiazенил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22b** [110]. Выход 0.260 г (90%). $t_{пл}^{\circ}$ 151 °С; $t_{разл}^{\circ}$ 261 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ_H: 3.81 (с, 3H), 7.05 (д, *J* 8.4 Hz, 2H), 7.48-7.52 (м, 3H, Ph), 7.95-8.02 (м, 4H).

Синтез арилазофуроксана **22c**.

К охлажденному до 0 °С раствору 0.177 г 4-амино-3-фенилфуроксана (1 ммоль) в 2 мл трифторуксусной кислоты добавляли 0.069 г (1 ммоль) NaNO₂ и перемешивали реакционную массу 1 ч при той же температуре. В полученный раствор фуроксанилдiazониевой соли добавляли 0.168 г 1,3,5-триметоксибензола (1 ммоль), затем раствор перемешивали в течение 1 ч при 20 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 10 мл H₂O. Полученный осадок отфильтровывали, промывали 3x20 мл H₂O и сушили на воздухе.



(*E*)-4-((4-метоксифенил)дiazенил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **22c**. Выход 0.330 г (94%). Красный порошок. T_m : $t_{пл}^{\circ}$ °С; $t_{разл}^{\circ}$ 259 °С. ИК

(KBr): 2972, 2937, 2835, 1598, 1475, 1460, 1423, 1392, 1311, 1222, 1143, 1095, 1069, 1024, 972, 935, 818, 778 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H: 3.89 (с, 6H), 3.93 (с, 3H), 6.37 (с, 2H), 7.56 (с, 3H), 8.17-8.23 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР

(75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_C : 56.1, 56.4, 91.5, 111.5, 122.6, 127.6, 128.6, 130.5, 150.3, 157.9, 162.8, 166.8. Вычислено для $C_{17}H_{16}N_4O_5$: С, 57.30; Н, 4.53; N, 15.72; Найдено: С, 57.54; Н, 4.25; N, 15.49.

3.2.2 Фотоизомеризация *E*-изомеров арилазо-1,2,5-оксадиазолов.

Арилазофуроксан или арилазофуразан (0.5 ммоль) растворяли в 1 мл $CHCl_3$ в стеклянной кювете. Полученный раствор облучали с помощью компактной люминесцентной лампы мощностью 26 Ватт дневного света с цветовой температурой 4000К при 20 °С в течение 3-4 ч до достижения точки фотостационарного состояния. Затем растворитель удаляли с помощью вакуумного ротационного испарителя, полученную смесь продуктов, содержащую *E*- и *Z*-изомеры арилазо-1,2,5-оксадиазолов анализировали с помощью спектроскопии ЯМР¹H.

3.2.3 Методика дифференциальной сканирующей калориметрии.

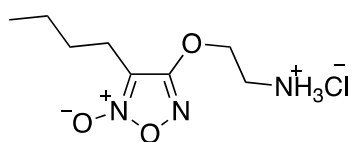
ДСК проводилась с использованием прибора 204 HP (Netzsch). Образцы соединений массой 0.001 г помещались в закрытый алюминиевый сосуд, продуваемый N_2 , затем подвергались нагреву со скоростью 10 К/мин. Во всех случаях изменение агрегатного состояния анализируемых соединений было зафиксировано в диапазоне 50-150 °С, кроме того, также найдены их температуры разложения в соответствии с появлением одного или нескольких экзо-пиков.

3.3 Синтез фуроксанилсиднониминнов.

3.3.1 Синтез фуроксанилоксиэтиламиннов.

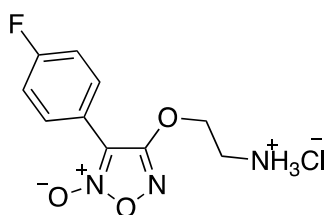
К охлажденному до -10 °С раствору 308 мкл 2-аминоэтанола (5 ммоль) в 10 мл сухого тетрагидрофурана добавляли 0.020 г (5 ммоль) NaN (60% суспензия в минеральных маслах) и перемешивали реакционную массу 15 мин при той же температуре. В полученный раствор 2-аминоэтилата натрия добавляли раствор 4-нитрофуроксана (5 ммоль) в 7 мл сухого тетрагидрофурана, затем раствор перемешивали в течение 2 ч при -10 °С. По

окончании реакции в полученный раствор добавляли по каплям 10 мл H₂O, затем экстрагировали 4x15 мл CHCl₃. Объединенные органические слои промывали 3x20 мл H₂O и сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, к образующемуся остатку медленно добавляли 5 мл 20% раствора HCl в 1,4-диоксане. Полученные гидрохлориды **31** использовали далее без дополнительной очистки.



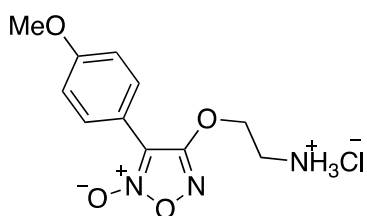
4-(2-аминоэтокси)-3-бут-1-ил-1,2,5-оксадиазол-

2-оксид гидрохлорид **31b**. Выход 0.740 г (64%). Белый порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 98-100 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H : 0.88 (т, *J* 7.3 Гц, 3H), 1.29 (г, *J* 7.3 Гц, 2H), 1.55 (д, *J* 7.5 Гц, 2H), 2.55 (д, *J* 7.5 Гц, 2H), 3.26 (кв, *J* 5.1 Гц, 2H), 4.59 (т, *J* 5.1 Гц, 2H), 8.58 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C : 13.9, 21.3, 22.1, 26.8, 38.0, 67.0, 110.0, 163.4. HRMS (ESI) Вычислено C₈H₁₆N₃O₃: 202.1179. Найдено 202.1186 [M+H].



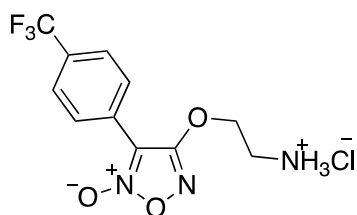
4-(2-аминоэтокси)-3-(4-фторфенил)-1,2,5-

оксадиазол-2-оксид гидрохлорид **31c**. Выход 1.088 г (79%). Белый порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 87-89 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H : 3.36 (м, 2H), 4.69-4.79 (м, 2H), 7.36-7.50 (м, 2H), 8.14-8.28 (м, 2H), 8.65 (с, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C : 38.0, 68.0, 107.7, 116.6 (д, *J* 22.1 Гц), 118.7 (д, *J* 3.2 Гц), 129.8 (д, *J* 8.7 Гц), 128.9 (д, *J* 8.9 Гц), 160.6. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_F : -108.4. HRMS (ESI) Вычислено C₁₀H₁₁FN₃O₃: 240.0784. Найдено 240.0779 [M+H].



4-(2-аминоэтокси)-3-(4-метоксифенил)-1,2,5-

оксадиазол-2-оксид гидрохлорид **31d**. Выход 1.193 г (83%). Желтый порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 91-93 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_H : 3.37 (т, *J* 4.9 Гц, 2H), 3.85 (с, 3H), 4.74 (т, *J* 4.9 Гц, 2H), 7.15 (д, *J* 8.6 Гц, 2H), 8.11 (д, *J* 8.9 Гц, 2H), 8.60 (с, 3H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_C : 37.5, 55.4, 67.3, 107.5, 113.6, 114.4, 128.3, 160.7, 161.9. HRMS (ESI) Вычислено C₁₁H₁₄N₃O₃: 252.0988. Найдено 252.0979 [M+H].

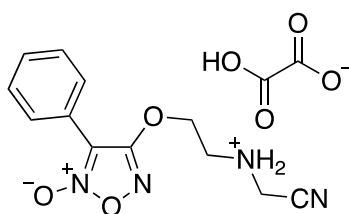


4-(2-аминоэтокси)-3-((4-трифторметил)-
фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид гидрохлорид **31e**.

Выход 1.155 г (71%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 105-107 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 3.37 (т, J 5.6 Гц, 2H), 4.75 (т, J 5.6 Гц, 2H), 7.95 (д, J 8.4 Гц, 2H), 8.37 (д, J 8.3 Гц, 2H), 8.58 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 38.0, 68.1, 107.7, 122.4, 126., 127.9, 130.7, 162.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ_{F} : -61.6. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 290.0752. Найдено 290.0747 [M+H].

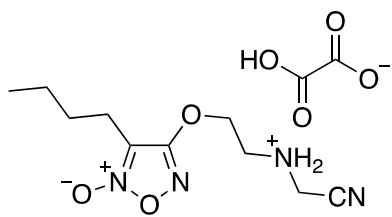
3.3.2 Синтез фуроксаниламиноацетонитрилов.

К охлажденному до 0 °С раствору фуроксанилоксиэтиламина (5 ммоль) в 15 мл MeCN добавляли последовательно 350 мкл бромоацетонитрила (5 ммоль), 0.720 г NaI (4.8 ммоль) и 1.104 г K_2CO_3 (8 ммоль) и перемешивали реакционную массу в течение 30 мин при той же температуре, затем в течение 12 ч при 25 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 30 мл H_2O , затем экстрагировали 4x15 мл Et_2O . Объединенные органические слои промывали 3x10 мл H_2O и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, образующийся маслообразный остаток аккуратно растворяли в растворе 0.693 г $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.5 ммоль) в 7 мл 1,4-диоксана. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Полученные оксалаты **33** использовали далее без дополнительной очистки.



4-(2-(2-цианометил)-аминоэтокси)-3-фенил-
1,2,5-оксадиазол-2-оксид оксалат **33a**.

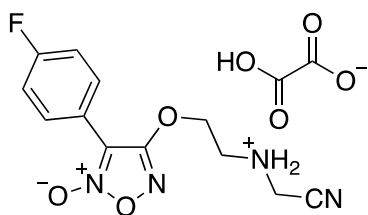
Выход 1.575 г (90%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 165-167 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 3.13 (т, J 5.3 Гц, 2H), 3.77 (с, 2H), 4.57 (т, J 5.3 Гц, 2H), 7.50-7.64 (м, 3H), 8.08 (д, J 7.0 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 36.4, 46.2, 69.9, 107.5, 118.8, 121.9, 126.2, 128.9, 130.6, 161.0, 162.2. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_3$: 261.0981. Найдено 261.0982 [M+H].



4-(2-(2-цианометил)-аминоэтоксид)-3-бут-

1-ил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид оксалат **33b**.Выход 1.237 г (75%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 113-115 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 0.90 (т,

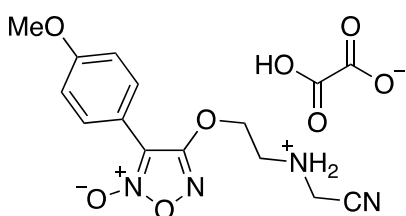
J 7.4 Гц, 3H), 1.23-1.38 (м, 2H), 1.50-1.62 (м, 2H), 2.49 (д, J 7.3 Гц, 2H), 3.04 (с, 2H), 3.75 (с, 2H), 4.44 (с, 2H), 8.92 (с, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 13.3, 20.8, 21.5, 26.3, 36.4, 46.2, 69.4, 109.3, 118.7, 161.3, 163.3. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_3$: 241.1285. Найдено 241.1295 [M+H].



4-(2-(2-цианометил)-аминоэтоксид)-3-(4-

фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид оксалат **33c**.Выход 1.674 г (91%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 175-177°С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 3.12 (т, J 5.3

Гц, 2H), 3.76 (с, 2H), 4.57 (т, J 5.3 Гц, 2H), 7.46 (т, J 8.7 Гц, 2H), 8.14 (дд, J 8.7, 5.4 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 36.4, 46.2, 70.0, 107.1, 116.1 (д, J 22.1 Гц), 118.5, 118.9, 128.9 (д, J 8.9 Гц), 129.2 (д, J 8.9 Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ_{F} : -109.2. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{FN}_4\text{O}_3$: 279.0900. Найдено 279.0888 [M+H].

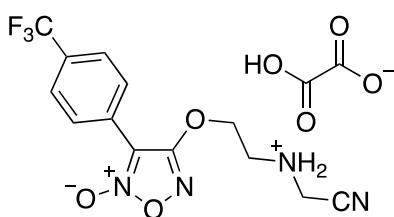


4-(2-(2-цианометил)-аминоэтоксид)-3-(4-

метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид оксалат

33d. Выход 1.193 г (83%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 122-124 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 3.12

(т, J 5.6 Гц, 2H), 3.59 (с, 2H), 3.77 (с, 2H), 3.86 (с, 3H), 4.56 (с, 2H), 7.16 (д, J 8.5 Гц, 2H), 8.07 (д, J 8.5 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 36.4, 46.2, 55.4, 69.9, 107.4, 114.4, 118.8, 127.9, 128.2, 161.2. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$: 291.1084. Найдено 291.1088 [M+H].



4-(2-(2-цианометил)-аминоэтоксид)-3-((4-

трифторметил)-фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид

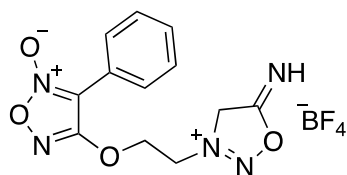
гидрохлорид **33e**. Выход 1.734 г (83%). Белыйпорошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 181-183 °С. ^1H ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) δ_{H} : 3.13 (т, J 5.2 Гц, 2H), 3.77 (с, 2H), 4.59 (т, J 5.2 Гц, 2H), 7.97 (д,

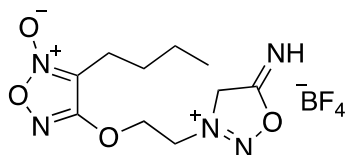
J 8.3 Гц, 2H), 8.29 (д, *J* 8.3 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_{C} : 36.4, 46.2, 70.2, 107.1, 118.8, 125.7 (кв, *J* 3.9 Гц), 126.2, 127.0, 130.2 (кв, *J* 32.0 Гц), 161.1, 162.1. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ_{F} : -62.4. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$: 329.0868. Найдено 329.0856 [M+H].

3.3.3 Синтез тетрафторборатов фуросанилсиднониминов.

К суспензии оксалата фуросанилоксиэтиламиноацетонитрила (2 ммоль) в 10 мл TFA добавляли 280 мкл ангидрида трифторуксусной кислоты при 25 °С и перемешивали в течение 30 мин. Затем раствор охлаждали до 0 °С и добавляли 0.243 г NOBF_4 (2.05 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. После этого реакционную массу охлаждали до -15 °С и по каплям медленно добавляли в нее 15 мл Et_2O , не превышая указанную температуру в реакционной смеси. Полученный осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

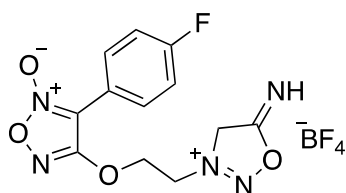


4-(2-(5-амино-1,2,3-оксадиазол-3-ий)-этокси)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид тетрафторборат **28a**. Выход 0.715 г (92%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 136-138 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ_{H} : 4.99 (дд, *J* 5.5, 3.7 Гц, 2H), 5.11-5.21 (м, 2H), 7.48 (с, 1H), 7.60 (с, 3H), 7.68 (с, 1H), 8.01-8.10 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} : 53.3, 66.6, 104.0, 107.8, 122.1, 126.3, 129.0, 130.8, 161.8, 169.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3CN) δ_{F} : -151.4. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.7 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_4$: 290.0892. Найдено 290.0884 [M+H].

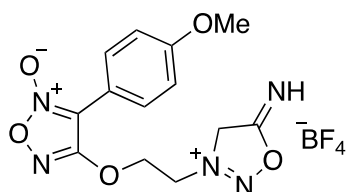


4-(2-(5-амино-1,2,3-оксадиазол-3-ий)-этокси)-3-бутил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид тетрафторборат **28b**. Выход 0.664 г (90%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 90-92 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ_{H} : 0.93 (т, *J* 7.3 Гц, 3H), 1.34 (д, *J* 7.3 Гц, 2H), 1.58 (кв, *J* 7.5 Гц, 2H), 2.38 (с, 1H), 2.50 (т, *J* 7.4 Гц, 2H), 4.80-4.90 (м, 2H), 5.02-5.12 (м, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} : 12.9, 21.1, 21.8, 26.6, 53.3, 65.9, 104.0, 109.4, 162.9,

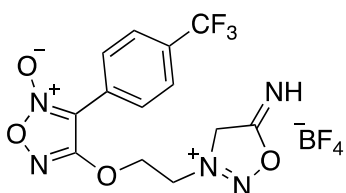
169.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3CN) δ_{F} : -151.3. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.9 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4$: 270.1200. Найдено 270.1197 [M+H].



4-(2-(5-амино-1,2,3-оксадиазол-3-ий)-этокси)-3-(4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид тетрафторборат **28c**. Выход 0.773 г (95%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 130-132 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ_{H} : 4.94-5.03 (м, 2H), 5.11-5.21 (м, 2H), 7.28-7.42 (м, 2H), 7.49 (с, 1H), 7.69 (с, 1H), 8.04-8.18 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} : 53.3, 66.7, 104.1, 107.3, 116.2 (д, J 22.4 Гц), 118.5 (д, J 3.4 Гц), 128.9 (д, J 8.8 Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3CN) δ_{F} : -151.3, -109.6. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.7 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{FN}_5\text{O}_4$: 308.0792. Найдено 308.0790 [M+H].



4-(2-(5-амино-1,2,3-оксадиазол-3-ий)-этокси)-3-(4-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид тетрафторборат **28d**. Выход 0.651 г (80%). Желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 95-97 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ_{H} : 3.89 (с, 3H), 4.94-5.01 (м, 2H), 5.13-5.20 (м, 2H), 7.13 (д, J 9.1 Гц, 2H), 7.47 (с, 2H), 7.67 (с, 1H), 8.02 (д, J 9.1 Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} : 53.3, 55.4, 66.6, 104.0, 107.8, 122.1, 126.3, 129.0, 130.8, 161.8, 169.5. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3CN) δ_{F} : -151.4. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.5 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_5$: 320.0995. Найдено 320.0989 [M+H].

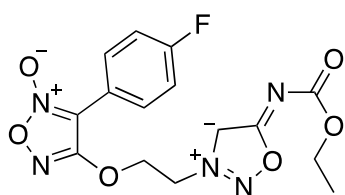


4-(2-(5-амино-1,2,3-оксадиазол-3-ий)-этокси)-3-(4-трифторметил)-фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид тетрафторборат **28e**. Выход 0.818 г (92%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 143-145 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ_{H} : 5.01 (дд, J 5.5, 3.7 Гц, 1H), 5.16 (дд, J 5.6, 3.6 Гц, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.91 (д, J 8.3 Гц, 1H), 8.25 (д, J 8.3 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} : 53.3, 66.9, 104.1, 107.3, 125.8 (кв, J 3.8

Гц), 126.2, 126.8, 127.2, 131.3 (д, J 32.5 Гц), 161.6, 169.6. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3CN) δ_{F} : -151.3, -63.6. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.8 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$: 358.0760. Найдено 358.0758 [M+H].

3.3.4 Синтез N3-оксиэтилфуроксанилсиднониминов.

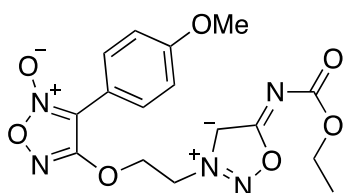
К охлажденной до -20 °С суспензии тетрафторбората фуроксанилсиднонимина (2 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли этилхлорформиат (3 ммоль) или бензоилхлорид (3 ммоль), после чего по каплям добавляли 417 мкл Et_3N (3 ммоль) и перемешивали реакционную массу в течение 30 мин при той же температуре, затем в течение 36 ч при 25 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 30 мл 5% водного раствора HCl , затем экстрагировали 2x15 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали 3x10 мл H_2O и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, остаток промывали 5 мл Et_2O и кристаллизовали из гексана.



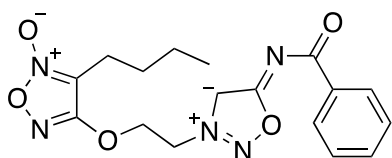
5-((этоксикарбонил)имино)-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-4-ил)-оксиэтил)-1,2,3-оксадиазолий-5-аминид **34a**. Выход 0.739 г (65%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 128-130 °С. ^1H

ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} : 1.18 (т, J 7.1 Гц, 3H), 4.03 (кв, J 7.1 Гц, 2H), 4.98 (т, J 4.6 Гц, 2H), 5.17 (т, J 4.6 Гц, 2H), 7.43 (т, J 8.8 Гц, 2H), 8.03 (дд, J 8.5, 5.3 Гц, 2H), 8.26 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} : 15.0, 52.5, 60.6, 68.1, 106.5, 107.6, 116.6 (д, J 22.2 Гц), 118.7 (д, J 3.2 Гц), 129.4 (д, J 9.0 Hz). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{F} : -108.24. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{N} : -136.6 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}_6$: 380.0999. Найдено 380.1001 [M+H].

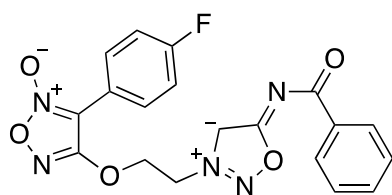
5-((этоксикарбонил)имино)-3-((3-(4-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-4-ил)-оксиэтил)-1,2,3-оксадиазолий-5-аминид **34b**. Выход 0.645 г (55%). Желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 115-117 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} :



1.18 (т, J 7.1 Гц, 3H), 3.84 (с, 3H), 4.03 (с, 2H), 4.98 (т, J 4.9 Гц, 2H), 5.17 (т, J 4.9 Гц, 2H), 7.12 (д, J 8.7 Гц, 2H), 7.92 (д, J 8.7 Гц, 2H), 8.26 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 15.0, 52.6, 55.9, 60.6, 67.9, 106.4, 107.8, 114.1, 114.9, 128.4, 160.9, 161.3, 162.0, 175.0. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, ДМСО- d_6) δ_{N} : -137.0 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_7$: 392.1194. Найдено 392.1201 [M+H].

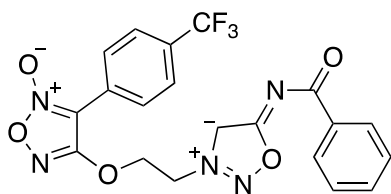


5-((бензоил)имино)-3-((3-бутил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-4-ил)-оксиэт-2-ил)-1,2,3-оксадиазолий-5-аминид **34c**. Выход 0.581 г (52%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 102-104 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 0.80 (т, J 7.3 Гц, 3H), 1.20 (д, J 7.3 Гц, 2H), 1.46 (кв, J 7.4 Гц, 2H), 2.43 (т, J 7.4 Гц, 2H), 4.96 (т, J 4.7 Гц, 2H), 5.17 (т, J 4.7 Гц, 2H), 7.47 (с, 3H), 8.14 (д, J 7.3 Гц, 2H), 8.65 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 13.7, 21.4, 21.9, 26.8, 52.7, 67.1, 107.9, 109.7, 128.5, 129.3, 131.7, 137.7, 163.2, 172.4, 174.4. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, ДМСО- d_6) δ_{N} : -136.5 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_5$: 374.1460. Найдено 374.1459 [M+H].

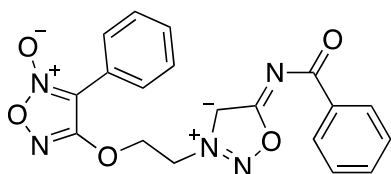


5-((бензоил)имино)-3-((3-(4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-4-ил)-оксиэт-2-ил)-1,2,3-оксадиазолий-5-аминид **34d**. Выход 0.838 г (68%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 143-150 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ_{H} : 4.98 (т, J 4.9 Гц, 2H), 5.03-5.12 (м, 2H), 7.36 (с, 2H), 7.48 (с, 3H), 8.02-8.15 (м, 2H), 8.22 (с, 2H), 8.41 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} : 53.4, 68.2, 108.5, 117.0, 117.3, 129.0, 129.9, 129.9, 130.0, 132.3. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3CN) δ_{F} : -110.5 ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.3 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FN}_5\text{O}_5$: 412.1042. Найдено 412.1052 [M+H].

5-((бензоил)имино)-3-((3-((4-трифторметил)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-4-ил)-оксиэт-2-ил)-1,2,3-оксадиазолий-5-аминид **34e**. Выход 0.608 г



(44%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 130-132 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 5.03 (т, J 4.6 Гц, 2H), 5.23-5.32 (м, 2H), 7.47 (м, 3H), 7.97 (д, J 8.3 Гц, 2H), 8.17 (т, J 8.0 Гц, 4H), 8.76 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 52.7, 68.4, 107.7, 108.6, 122.4, 125.6, 126.6, 127.4, 128.5, 129.3, 130.8 (д, J 32.2 Гц), 131.8, 137.6, 162.0, 172.4, 174.4. ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ_{F} : -61.7. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.3 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$: 462.1025. Найдено 462.1020 [M+H].

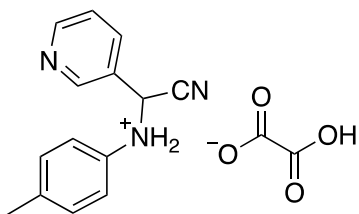


5-((этоксикарбонил)имино)-3-((3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид-4-ил)-оксиэт-2-ил)-1,2,3-оксадиазолий-5-аминид **34f**. Выход 0.779 г (72%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 131-133 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 1.70-1.86 (м, 4H), 4.65 (кв, J 7.2 Гц, 2H), 5.43 (с, 2H), 5.70 (с, 2H), 8.05-8.22 (м, 5H), 8.51-8.59 (м, 5H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 14.6, 52.8, 61.3, 67.6, 106.2, 108.3, 122.7, 126.8, 129.6, 131.3, 162.4, 175.8. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, ДМСО- d_6) δ_{N} : -136.0 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_6$: 362.1095. Найдено 362.1086 [M+H].

3.3.5 Синтез С-пиридиламиноацетонитрила.

К раствору 0.214 г *para*-толуидина (2 ммоль) в 10 мл MeCN добавили 0.216 г пиридин-3-карбальдегида (2 ммоль) и перемешивали 12 ч при температуре 25 °С, затем добавили 0.195 г KCN (3 ммоль) и 5 г безводного сульфата магния. Реакционную массу нагрели до 50 °С и перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. Полученный раствор с осадком вылили в 20 мл H_2O , затем экстрагировали 4x15 мл Et_2O . Объединенные органические слои промывали 3x10 мл H_2O и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, образующийся маслообразный остаток аккуратно растворяли в растворе 0.693 г

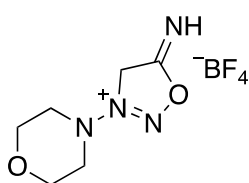
$\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5.5 ммоль) в 7 мл 1,4-диоксана. Осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.



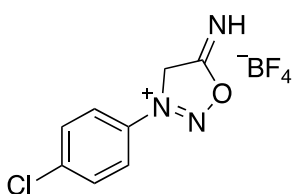
2-(пирид-3-ил)-2-(4-метилфенил)ацетонитрила оксалат **39**. Выход 1.193 г (83%). Желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 168-170 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 2.18 (с, 3H), 6.07 (д, J 9.9 Гц, 1H), 6.64 (д, J 9.8 Гц, 1H), 6.74-6.88 (м, 2H), 7.03-7.18 (м, 2H), 7.55 (с, 1H), 8.00 (д, J 7.8 Гц, 1H), 8.63 (дд, J 4.8, 1.6 Гц, 1H), 8.81 (д, J 2.5 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 20.6, 47.2, 114.7, 119.5, 124.4, 127.9, 130.0, 131.5, 135.64, 143.8, 148.9, 150.4. HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$: 224.1182. Найдено 224.1176 [M+H].

3.3.6 Синтез тетрафторборатов сиднониминнов.

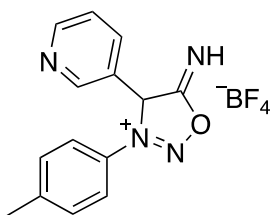
К раствору аминокетонитрила (2 ммоль) в 10 мл TFA добавляли 0.243 г NOBF_4 (2.05 ммоль) при 0 $^{\circ}\text{C}$ и перемешивали в течение 1 ч при этой температуре. После этого реакционную массу охлаждали до -15 $^{\circ}\text{C}$ и по каплям медленно добавляли в нее 15 мл Et_2O , не превышая указанную температуру в реакционной смеси. Полученный осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.



5-амино-3-морфолино-1,2,3-оксадиазол-3-ий тетрафторборат **29a** [131]. Выход 0.326 г (95%).



5-амино-3-(4-хлорфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий тетрафторборат **29b** [84]. Выход 0.362 г (92%).

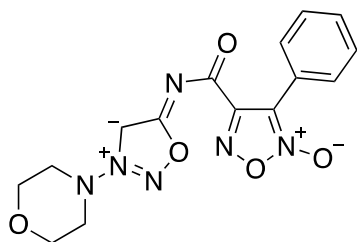


5-амино-4-(пирид-3-ил)-3-(4-метилфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий тетрафторборат **29c**. Выход 0.646 г (95%). Желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 123-125 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3CN) δ_{H} : δ 2.20 (с, 3H), 6.57 (д, J 10.0 Гц, 1H),

6.72-6.82 (м, 2H), 6.95-7.08 (м, 2H), 7.41 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 8.00 (с, 1H), 8.63 (дд, J 4.8, 1.6 Гц, 1H), 8.78 (д, J 2.3 Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, CD_3CN) δ_{C} : 114.0, 114.4, 122.1, 123.9, 126.8, 127.0, 127.2, 128.7, 129.7, 137.1, 137.3, 163.9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CD_3CN) δ_{F} : -151.4. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, CD_3CN) δ_{N} : -136.7 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_5$: 320.0995. Найдено 320.0989 [M+H].

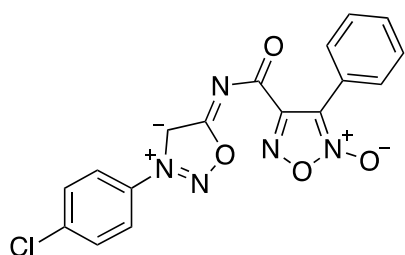
3.3.7 Синтез N6-фуросаноилсиднониминов.

К охлажденной до 0 °С суспензии тетрафторбората сиднонимина (2 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли соответствующий фуросаноилхлорид (3 ммоль), после чего по каплям добавляли 417 мкл Et_3N (3 ммоль) и перемешивали реакционную массу в течение 30 мин при той же температуре, затем в течение 36 ч при 25 °С. По окончании реакции полученный раствор выливали в 30 мл 5% водного раствора HCl, затем экстрагировали 2x15 мл CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали 3x10 мл H_2O и сушили над MgSO_4 . После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, остаток промывали 5 мл Et_2O и кристаллизовали из гексана.



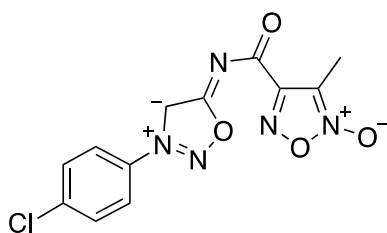
4-((3-морфолино-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминид-5-ил)карбамоил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **30a**. Выход 0.483 г (45%). Желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 101-103 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} : 3.67 (с, 4H), 3.86 (с, 4H), 7.52 (с, 3H), 7.73 (с, 2H), 8.81 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{C} : 53.7, 65.2, 103.1, 115.0, 123.26, 128.8, 129.5, 130.8, 155.5, 163.1, 172.6. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{N} : -136.5 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_5$: 359.1098. Найдено 359.1093 [M+H].

4-((3-(4-хлорфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминид-5-ил)карбамоил)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **30b**. Выход 0.564 г (49%). Желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 167-168 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ_{H} : 7.54 (м, 3H), 7.69-



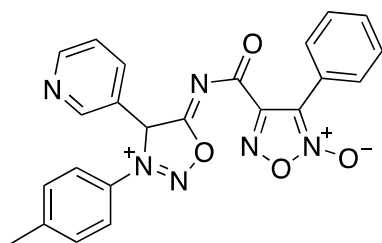
7.89 (м, 4H), 8.11-8.23 (м, 2H), 9.21 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 108.5, 115.1, 123.3, 125.1, 128.8, 129.6, 130.7, 130.8, 132.7, 138.4, 155.4, 163.2, 173.9. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, ДМСО- d_6) δ_{N} : -136.7 (N3 сиднонимин).

HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_5\text{O}_4$: 384.0494 (^{35}Cl), 386.0465 (^{37}Cl).
Найдено 384.0495 (^{35}Cl), 386.0462 (^{37}Cl) [M+H].



3-метил-4-((3-(4-хлорфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминид-5-ил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **30с**. Выход 0.395 г (49%). Белый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 89-91 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР

(300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 2.39 (с, 3H), 7.79-7.89 (м, 2H), 8.13-8.25 (м, 2H), 9.23 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 32.3, 108.3, 114.2, 125.1, 130.8, 133.3, 139.0, 155.7, 163.2, 173.9. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, ДМСО- d_6) δ_{N} : -136.4 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_5\text{O}_4$: 322.0338 (^{35}Cl), 324.0308 (^{37}Cl). Найдено 322.0346 (^{35}Cl), 324.0314 (^{37}Cl) [M+H].



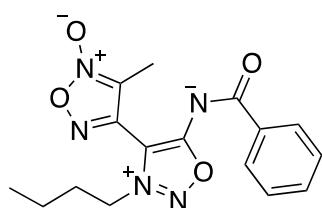
3-метил-4-((3-(4-хлорфенил)-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминид-5-ил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **40**. Выход 0.501 г (38%). Желтый порошок. $t_{\text{пл}}^{\circ}$ 131-132 $^{\circ}\text{C}$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ_{H} : 2.41 (с, 3H), 7.34 (с, 1H),

7.49 (м, 6H), 7.62 (д, J 8.0 Гц, 2H), 7.66-7.79 (м, 2H), 8.37 (с, 1H), 8.58 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (75.5 МГц, ДМСО- d_6) δ_{C} : 9.1, 21.4, 46.2, 114.9, 118.4, 120.0, 123.2, 123.9, 126.1, 128.8, 129.4, 131.1, 137.4, 143.7, 150.0, 150.8, 155.9, 161.8, 167.3. ^{14}N ЯМР (21.7 МГц, ДМСО- d_6) δ_{N} : -136.9 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_4$: 441.1306. Найдено 441.1305 [M+H].

3.3.8 Синтез С4-фуроксанилсиднонимина.

К охлажденному до 0 $^{\circ}\text{C}$ раствору 0.640 г 3-метилфуроксан-4-илкарбальдегида (5 ммоль) в 15 мл MeCN добавили по каплям 2.470 мл

n-бутиламина (25 ммоль), затем реакционную массу перемешивали в течение 10 мин при этой же температуре. Далее к реакционной смеси последовательно добавили 3.100 мл триметилсилилцианида (25 ммоль), 1.360 г безводного ZnCl₂ (10 ммоль), затем реакционную массу медленно нагрели до 25°C и перемешивали в течение 5 ч. После окончания реакции смесь перенесли по каплям в 50 мл. 10% водного раствора NH₄Cl и перемешивали в течение 10 мин. Затем из водной раствора экстрагировали 3x20 мл CH₂Cl₂, объединенные органические слои промывали 3x10 мл 5% водного раствора HCl и сушили над MgSO₄. После отделения растворителя полученный маслянистый продукт, содержащий *S*-фуроксаниламиноацетонитрил, растворяли в охлажденном до -20°C в 20 мл CH₂Cl₂, затем к нему добавляли 581 мкл бензоилхлорида (5 ммоль), после чего по каплям добавляли 1.042 мл Et₃N (7.5 ммоль) и перемешивали реакционную массу в течение 30 мин при той же температуре, затем в течение 36 ч при 25 °C. По окончании реакции полученный раствор выливали в 40 мл 5% водного раствора HCl, затем экстрагировали 3x20 мл CH₂Cl₂. Объединенные органические слои промывали 3x15 мл H₂O и сушили над MgSO₄. После фильтрации осушителя растворитель удаляли на ротационном испарителе, остаток промывали 5 мл Et₂O и кристаллизовали из гексана.



4-((3-бутил-1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминид-5-ил)карбамоил)-3-фенил-1,2,5-

оксадиазол-2-оксид **38**. Выход 0.414 г (42%).

Белый порошок. $t_{пл}^{\circ}$ 126-127 °C. ¹H ЯМР (300

МГц, CD₃CN) δ_H : 0.98 (т, *J* 7.4 Гц, 3H), 1.47 (д, *J* 7.4 Гц, 2H), 1.99-2.08 (м, 2H), 2.16 (с, 3H), 4.58-4.69 (м, 2H), 7.40-7.50 (м, 2H), 7.50-7.61 (м, 1H), 8.11-8.21 (м, 2H). ¹³C{¹H} ЯМР (75.5 МГц, CD₃CN) δ_C : 8.1, 12.6, 19.2, 30.2, 53.6, 104.0, 114.1, 128.2, 129.3, 131.8, 136.8, 146.9, 168.4, 172.0. ¹⁴N ЯМР (21.7 МГц, CD₃CN) δ_N : -136.5 (N3 сиднонимин). HRMS (ESI) Вычислено C₁₆H₁₈N₅O₄: 344.1353. Найдено 344.1354 [M+nH].

3.4 Оценка NO-донорной способности синтезированных соединений.

3.4.1 Методика спектрофотометрического определения NO.

Метод Грисса: исследуемое соединение (0.1 ммоль) растворили в ДМСО (50 мл). Аликвоту полученного раствора (20 мкл) разбавили свежеприготовленным калий-фосфатным буфером (180 мкл, pH = 7.4). Финальная концентрация соединения составила $2 \cdot 10^{-4}$ М. Полученную смесь инкубировали при 37 °С в течение 1 ч. Затем к раствору добавили аликвоту 50 мкл реагента Грисса, полученного растворением сульфаниламида (4 г), дигидрохлорида *N*-нафтилэтилендиамина (0.2 г) и 85% H_3PO_4 (10 мл) и доведением полученного раствора до конечного объема 100 мл дистиллированной водой. Полученную смесь инкубировали 10 мин при 37 °С. Затем производили измерение оптической плотности при 540 нм и калибровали относительно стандартной прямой, полученной в ходе аналогичных измерений для стандартных растворов NaNO_2 . Все измерения были проведены трижды.

3.4.2 Исследование антиагрегатной активности.

Кровь смешивали с цитратным буфером (9:1) и центрифугировали в течение 10 минут, после чего отделяли плазму, обогащенную тромбоцитами. К 300 мкл нагретого до 37 °С водного раствора раствора обогащенной тромбоцитами плазме крови (1.25 мМ) добавляли 0.01 г исследуемого соединения, после чего реакционную массу перемешивали при той же температуре в течение 2 мин. После этого к раствору добавляли 30 мкл водного раствора индуктора селективной агрегации тромбоцитов (адреналина или аденозиндифосфата), затем измеряли способность светопропускания образца в течение 5 мин. После получения результатов селективного индуктор-зависимого подавления агрегации тромбоцитов в реакционную среду добавляли 30 мкл водного раствора арахидоновой кислоты, после чего проводили повторное измерение уровня светорассеяния исследуемым образцом.

3.4.3 Исследование цитотоксической активности.

К суспензии клеток EA.hy926 (ATCC, 10^6 в 1 мл) в 400 мкл DMEM, содержащей 5% бычьего сывороточного альбумина, добавляли 40 мкл раствора исследуемого соединения в 0.9% NaCl_{водн.} После этого 100 мкл полученной реакционной массы размещали в 96-луночной планшете и выдерживали при 37 °С в течение 24 часов. Затем с помощью микроскопа получали снимки исследуемых образцов. После этого в 96-луночный планшет добавляли раствор МТТ и выдерживали при 37 °С в течение 2 ч. Затем после аспирации раствора добавляли 100 мкл ДМСО и измеряли оптическую плотность полученных образцов при 570 нм.

ВЫВОДЫ

1. Предложены и успешно реализованы эффективные одnoreакторные синтетические стратегии конструирования и функционализации серии гетероциклических NO-доноров, включающих фрагменты фуроксана, азасиднона и сиднонимина.

2. Разработан одnoreакторный метод синтеза ранее неизвестных фармакологически активных (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов на основе каскадных трансформаций легкодоступных аминифуроксанов и аминифуразанов.

3. Впервые исследована фотоиндуцируемая изомеризация N=N связи в арилазо-1,2,5-оксадиазолах, протекающая при облучении видимым светом. Показана высокая устойчивость полученных фотопереключателей в ходе проведения циклов облучения-нагрева.

4. Разработан оптимизированный метод сборки сиднониминового цикла, с помощью которого синтезированы серии гибридных гетероциклических структур, содержащих фрагменты фуроксана и сиднонимина, связанных напрямую или посредством различных линкеров.

5. Систематически исследована NO-донорная способность по методу Грисса библиотеки полученных соединений, содержащих фрагменты фуроксана, азасиднона или сиднонимина. Для каждого из рассмотренных подклассов гетероциклических NO-доноров выявлены основные структурные зависимости и факторы среды, влияющие на количество высвобождаемого NO.

6. Выявлены новые ингибиторы аденозиндифосфат- и адреналин-зависимой агрегации тромбоцитов в ряду (1,2,5-оксадиазолил)азасиднонов, которые отличаются низкой токсичностью и селективным механизмом действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kekulé, A. Ueber die Constitution des Knallquecksilbers / A. Kekulé // Liebigs Ann. Chem. – 1857. – V. 101. – Issue 2. – P. 200-213.
2. Makhova, N. N. Advances in the chemistry of monocyclic amino- and nitrofuroxans / N. N. Makhova, A. S. Kulikov // Russ. Chem. Rev. – 2013. – V. 82. – Issue 11. – P. 1007–1033.
3. Nikonov, G. 1,2,5-Oxadiazoles / Comprehensive Heterocyclic Chemistry III // G. Nikonov, S. Bobrov, eds: A. R. Katritzky, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven, R. J. K. Taylor. – Elsevier: Oxford, 2008. – V. 5. – Ch. 5.05. – P. 315-395.
4. Cerecetto, H. Benzofuroxan and furoxan. Chemistry and biology / H. Cerecetto, M. González // Top. Heterocycl. Chem. – 2007. – V. 10. – P. 265-308.
5. Sheremetev, A. B. Monocyclic furazans and furoxans / A. B. Sheremetev, N. N. Makhova, W. Friedrichsen // Adv. Heterocycl. Chem. – 2001. – V. 78. – P. 65-188.
6. Makhova, N. N. Monocyclic and cascade rearrangements of furoxans / N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, S. I. Molotov, E. L. Baryshnikova // Pure Appl. Chem. – 2004. – V. 76. – Issue 9. – P. 1691-1703.
7. Buonsanti, M. F. Nitric Oxide Donor β_2 -Agonists: Furoxan Derivatives Containing the Fenoterol Moiety and Related Furazans / M. F. Buonsanti, M. Bertinaria, A. Di Stilo, C. Cena, R. Fruttero, A. Gasco // J. Med. Chem. – 2007. – V. 50. – Issue 20. – P. 5003-5011.
8. Kots, A. Ya. Vasorelaxant and antiplatelet activity of 4,7-dimethyl-1,2,5-oxadiazolo[3,4-d]pyridazine 1,5,6-trioxide: role of soluble guanylate cyclase, nitric oxide and thiols / A. Ya. Kots, M. A. Grafov, Yu. V. Khropov, V. L. Betin, N. N. Belushkina, O. G. Busygina, M. Yu. Yazykova, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, N. N. Makhova, N. A. Medvedeva, T. V.

- Bulargina, I. S. Severina // *Brit. J. Pharm.* – 2000. – V. 129. – Issue 6. – P. 1163-1177.
9. Граник, В. Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев // Москва, Вузовская книга. – 2004. – С. 180.
10. Ferioli, R. A new class of furoxan derivatives as NO donors: Mechanism of action and biological activity / R. Ferioli, G. C. Folco, C. Ferretti, A. M. Gasco, C. Medana, R. Fruttero, M. Civelli, A. Gasco // *Br. J. Pharmacol.* – 1995. – V. 114. – P. 816-820.
11. Gasco, A. NO donors: Focus on furoxan derivatives / A. Gasco, R. Fruttero, G. Sorba, A. Di Stilo, R. Calvino // *Pure Appl. Chem.* – 2004. – V. 76. – P. 973-981.
12. Serafim R. Design, synthesis and biological evaluation of hybrid bioisoster derivatives of N-acylhydrazone and furoxan groups with potential and selective anti-*Trypanosoma cruzi* activity / R. Serafim, J. Gon, F. de Souza, A. Loureiro, S. Storpirtis, R. Krogh, A. Andricopulo, L. Dias, E. Ferreira // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 82. – P. 418-425.
13. Hernández P. Hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates / P. Hernández, R. Rojas, R. Gilman, M. Sauvain, L. Lima, E. Barreiro, M. González, H. Cerecetto // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 59. – P. 64-74.
14. Махова, Н. Н. Амино- и нитрофуроксаны: синтез и реакционная способность / Н. Н. Махова, Т. И. Годовикова // *Журн. РХО им. Д.И. Менделеева.* – 1997. – Т. XLI. – С. 54-72.
15. Khmel'nitskii, L. I. Synthesis of bis(pyrimidyl)furoxanes by the oxidation of bis(pyrimidyl)glyoximes / L. I. Khmel'nitskii, N. N. Makhova, M. A. Epishina, Yu. A. Strelenko, S. G. Baram, V. P. Mamaev // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1988. – V. 37. – P. 794-796.
16. Kurmangalieva R. G. Synthesis and cytostatic activity of acetylformaldoxime derivatives containing piperazine, hexahydrodiazepine, and dispirotripiperazinium residues / R. G. Kurmangalieva, I. A.

- Poplavskaya, K. A. Abdulin, T. A. Andreyanova, T. S. Safronova // *Pharm. Chem. J.* – 1992. – V. 26. – I. 9. – P. 730-734.
17. Das, O. Copper(II)-mediated oxidation of 1,2-dioxime to furoxan / O. Das, S. Paria, T. K. Paine // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – P. 5924-5927.
18. Das, O. Mechanistic studies of copper(II)-mediated oxidation of *vic*-dioxime to furoxan / O. Das, T. K. Paine // *J. Chem. Sci. (Bangalore, India)*. – 2012. – V. 124. – P. 1269-1273.
19. Wiley, R. H. Infrared spectra of the nitrile *N*-oxides: some new furoxans / R. H. Wiley, B. J. Wakefield // *J. Org. Chem.* – 1960. – V. 25. – P. 546-551.
20. Barbulescu, N. Cicloadiții 1,3-dipolare. Cicloadiția 1.3-dipolară a unor nitriloxizi aromatici / N. Barbulescu, R. Lazar // *Rev. chim.* – 1971. – V. 22. – P. 135-136.
21. Paul, R. Oxydes de nitriles. I. Synthèse de quelques nouvelles isoxazolines mono et bicycliques à partir de l'acétate de vinyle et de divers éthers vinyliques / R. Paul, S. Tschelitscheff // *Bull. Soc. Chim. Fr.* – 1962. – №11-12. – P. 2215-2221.
22. Poziomek, E. J. A new synthetic route to α -isonitrosoacetonitriles. The chlorination of isonicotinaldehyde oxime / E. J. Poziomek, A. R. Melvin // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26. – P. 3769-3771.
23. Gandiano, G. Nuova sintesi del γ , γ' -diisossazolo e di alcuni suoi derivati α -sostituiti / G. Gandiano, A. Ricca // *Gazz. Chim. Ital.* – 1959. – V. 89. – P. 587-597.
24. Quilico, A. Sulla struttura dei prodotti di reazione dell'acido nitrico sull'acetone / A. Quilico // *Gazz. Chim. Ital.* – 1931. – V. 61. – P. 265-276.
25. Li, Y. Study of Furoxan Derivatives for Energetic Applications / Y. Li, Z. Zhang, Z. Ge, B. Wang, W. Lai, Y. Luo // *Chin. J. Chem.* – 2013. – V. 31. – P. 520-524.
26. Chang, M. S. Pyridineazidoximes and furoxans / M. S. Chang, A. J. Matuszko // *J. Org. Chem.* – 1963. – V. 28. – P. 2260-2262.

27. Fershtat, L. L. Regioselective synthesis of bifuroxanyl systems with the 3-nitrobifuroxanyl core via a one-pot acylation/nitrosation/cyclization cascade / L. L. Fershtat, A. A. Larin, M. A. Epishina, A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 7. – P. 4268-4272.
28. Popov, S. A. Lupane-type conjugates with aminoacids, 1,3,4-oxadiazole and 1,2,5-oxadiazole-2-oxide derivatives: Synthesis, anti-inflammatory activity and *in silico* evaluation of target affinity / S. A. Popov, M. D. Semenova, D. S. Baev, I. V. Sorokina, N. A. Zhukova, T. S. Frolova, T. G. Tolstikova, E. E. Shults, M. Turks // *Steroids* – 2019. – V. 150. – P. 108443.
29. Prabhuling, S. Synthesis and Modeling Studies of Furoxan Coupled Spiro-Isoquinolino Piperidine Derivatives as NO Releasing PDE 5 Inhibitors / S. Prabhuling, Y. Tamboli, P. B. Choudhari, M. S. Bhatia, T. K. Mohanta, A. Al-Harrasi, Z. K. Pudukulathan // *Biomedicines* – 2020. – V. 8. – P. 121.
30. Ma, J. Dual-targeting Rutaecarpine-NO donor hybrids as novel antihypertensive agents by promoting release of CGRP / J. Ma, L. Chen, J. Fan, W. Cao, G. Zeng, Y. Wang, Y. Li, Y. Zhou, X. Deng // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 168. – P. 146-153.
31. Epishina, M. A. Synthesis of new pharmacologically oriented heterocyclic ensembles, [2-(1*H*-pyrazol-1-yl)thiazol-4-yl]furoxans / M. A. Epishina, A. S. Kulikov, L. L. Fershtat, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – P. 288-291.
32. Kulikov, A. S. Effective synthesis of 7*H*-1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazines // A. S. Kulikov, M. A. Epishina, L. L. Fershtat, N. N. Makhova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2018. – V. 54. – P. 669–672.
33. Kulikov, A. S. Effective synthesis of 6-substituted 7*H*-tetrazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazines via a one-pot condensation/nitrosation/azide-tetrazole tautomerism reaction sequence // A. S. Kulikov, M. A. Epishina, L. L. Fershtat, A. A. Romanova, N. N. Makhova // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 3998-4002.

34. Kulikov, A. S. Regioselective synthesis, structural diversification and cytotoxic activity of (thiazol-4-yl)furoxans / A. S. Kulikov, M. A. Epishina, A. I. Churakov, L. V. Anikina, L. L. Fershtat, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – P. 623-625.
35. Ingold, M. Green Conditions for Passerini Three-Component Synthesis of Tocopherol Analogues / M. Ingold, G. V. López, W. Porcal // *ACS Sust. Chem. Eng.* – 2014. – V. 2. – P. 1093-1097.
36. Larin, A. A. Versatile approach to heteroaryl furoxan derivatives from oximinofuroxans *via* a one-pot, nitration/thermolysis/[3+2]-cycloaddition cascade / A. A. Larin, L. L. Fershtat, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 3993-3997.
37. Annaratone, L. Direct introduction of cyano group on furoxan ring / L. Annaratone, S. Guglielmo, K. Y. Chegaev // *Mendeleev Commun.* – 2017. – V. 27. – P. 565-566.
38. Matsubara, R. Synthesis of cyanofuroxans from 4-nitrofuroxans *via* C-C bond forming reactions / R. Matsubara, A. Ando, M. Hayashi // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – V. 58. – P. 3337-3340.
39. Matsubara, R. Synthesis of alkynyl furoxans. Rare carbon-carbon bond-forming reaction on a furoxan ring / R. Matsubara, S. Eguchi, A. Ando, M. Hayashi // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 1965-1969.
40. Ando, A. Fluorofuroxans: Synthesis and Application as Photoinduced Nitric Oxide Donors / A. Ando, R. Matsubara, S. Takazawa, T. Shimada, M. Hayashi // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – V. 5. – P. 886-890.
41. Fershtat, L.L. Side-chain prototropic tautomerism of 4-hydroxyfuroxans in methylation reactions / L. L. Fershtat, M. A. Epishina, I. V. Ovchinnikov, M. I. Struchkova, A. A. Romanova, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – P. 5685-5689.
42. Fernandes, G. F. S. Synthesis and biological activity of furoxan derivatives against *Mycobacterium tuberculosis* / G. F. S. Fernandes, P. C. Souza, L. B. Marino, K. Chegaev, S. Guglielmo, L. Lazzarato, R. Fruttero, M C. Chung,

- F. R. Pavan, J. L. dos Santos // *Eur J Med Chem.* – 2016. – V. 123. – P. 523-531.
43. Fershtat, L.L. Design of hetarylthiofuroxans by nucleophilic substitution of NO₂ group in nitrofuroxans / L. L. Fershtat, M. A. Epishina, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2015. – V. 25. – P. 36-38.
44. Fruttero, R. The Furoxan System as a Useful Tool for Balancing “Hybrids” with Mixed α_1 -Antagonist and NO-like Vasodilator Activities / R. Fruttero, D. Boschi, A. Di Stilo, A. Gasco // *J. Med. Chem.* – 1995. – V. 38. – P. 4944-4949.
45. Fershtat, L. L. N-oxide-controlled chemoselective reduction of nitrofuroxans / L. L. Fershtat, D. M. Bystrov, E. S. Zhilin, N. N. Makhova // *Synthesis* – 2019. – V. 51. – P. 747-756.
46. Zhang, Y. Nitric oxide-donating and reactive oxygen species-responsive prochelators based on 8-hydroxyquinoline as anticancer agents / Y. Zhang, J. Yang, T. Meng, Y. Qin, T. Li, J. Fu, J. Yin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 212. – P. 113153.
47. Dai, Y. Nitric oxide-releasing platinum(IV) prodrug efficiently inhibits proliferation and metastasis of cancer cells / Y. Dai, Y. Zhu, J. Cheng, J. Shen, H. Huang, M. Liu, Z. Chen, Y. Liu // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – P. 14051-14054.
48. Zhao, J. Antitumor Platinum(II) Complexes Containing Platinum-Based Moieties of Present Platinum Drugs and Furoxan Groups as Nitric Oxide Donors: Synthesis, DNA Interaction, and Cytotoxicity / J. Zhao, S. Gou, Y. Sun, L. Fang, Z. Wang // *Inorg. Chem.* – 2012. – V. 51. – P. 10317–10324.
49. Larin, A. A. New hybrid furoxan structures with antiaggregant activity / L. L. Fershtat, N. E. Ustyuzhanina, M. L. Gening, N. E. Nifantiev, N. N. Makhova // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – P. 595–597.
50. Fernandes, G.F.S. Benzofuroxan Derivatives as Potent Agents against Multidrug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* / G. F. S. Fernandes, D. L.

- Campos, I. C. da Silva, J. L. B. Prates, A. R. Pavan, F. R. Pavan, J. L. dos Santos // *ChemMedChem* – 2021. – V. 16. – P. 1268–1282.
51. Fedik, N. S. Comprehensive study of nitrofuroxanoquinolines. New perspective donors of NO molecules / N. S. Fedik, M. E. Kletskii, O. N. Burov, A. V. Lisovin, S. V. Kurbatov, V. A. Chistyakov, P. G. Morozov // *Nitric Oxide* – 2019. – V. 93. – P. 15-24.
52. Chugunova, E. On the Nucleophilic Reactivity of 4,6-Dichloro-5-nitrobenzofuroxan with Some Aliphatic and Aromatic Amines: Selective Nucleophilic Substitution / E. Chugunova, V. Frenna, G. Consiglio, G. Micheletti, C. Boga, N. Akylbekov, A. Burilov, D. J. Spinelli // *J. Org. Chem.* – 2020. – V. 85. – P. 13472-13480.
53. Chugunova, E. Novel Hybrid Compounds Containing Benzofuroxan and Aminothiazole Scaffolds: Synthesis and Evaluation of Their Anticancer Activity / E. Chugunova, G. Micheletti, D. Telese, C. Boga, D. Islamov, K. Usachev, A. Burilov, A. Tulesinova, A. Voloshina, A. Lyubina, S. Amerhanova, T. Gerasimova, A. Gilfanova, V. Syakaev // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – P. 7497.
54. Граник, В. Фуросанопиримидины как экзогенные доноры оксида азота / В. Граник, М. Камкина, Н. Григорьев, И. Северина, М. Калинин, В. Макаров, В. Левина // *Химико-фарм. журн.* – 2002. – Т. 36. – С. 7-11.
55. Feelisch, M. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans / M. Feelish, K. Schonafinger, E. Noack // *Biochem. Pharmacol.* – 1992. – V. 44. – P. 1159-1157.
56. Fershtat, L.L. Synthesis of hetarylsulfanyl- and hetaryloxyfuroxans by nucleophilic substitution of nitro group in nitrofuroxans with heterocyclic thiol and hydroxy derivatives / L. L. Fershtat, M. A. Epishina, A. S. Kulikov, M. I. Struchkova, N. N. Makhova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – V. 51. – P. 176-186.
57. Fershtat, L.L. Design of hybrid heterocyclic systems with a furoxanylpyridine core *via* tandem hetero-Diels–Alder/retro-Diels–Alder

- reactions of (1,2,4-triazin-3-yl)furoxans / L. L. Fershtat, A. A. Larin, M. A. Epishina, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // RSC Adv. – 2016. – V. 6. – P. 31526-31539.
58. Fershtat, L.L. Efficient assembly of mono- and bis(1,2,4-oxadiazol-3-yl)furoxan scaffolds *via* tandem reactions of furoxanylamidoximes / L. L. Fershtat, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 47248-47260.
59. Atlante, S. Structural and biological characterization of new hybrid drugs joining an HDAC inhibitor to different NO-donors / S. Atlante, K. Chegaev, C. Cencioni, S. Guglielmo, E. Marini, E. Borretto, C. Gaetano, R. Fruttero, F. Spalotta, L. Lazzarato // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – V. 144. – P. 612-625.
60. PAC. Glossary of class names of organic compounds and reactivity intermediates based on structure // IUPAC Recommendations – 1995. – V. 67. – P. 1349.
61. Feelisch, M. On the mechanism of NO release from sydnonimines / M. Feelisch, J. Ostrowski, E. Noack // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1989. – V. 14. – P. 13–22.
62. Cherepanov, I. A. Recent developments in the chemistry of sydnones and sydnone imines / I. A. Cherepanov, S. K. Moiseev // Adv. Heterocycl. Chem. – 2020. – V. 131. – P. 49–164.
63. Beal, E. N. An efficient, one-pot synthesis of 3-alkyl or aryl sydnoneimines / E. N. Beal, K. Tumbull // Synth. Commun. – 1992. – V. 22. – P. 673–676.
64. Gotz, M. 3-Hydroxysydnone imines / M. Gotz, K. Grozinger // Tetrahedron – 1971. – V. 27. – P. 4449–4456.
65. Cherepanov, I. A. N₆-*tert*-Butoxycarbonyl derivatives of sydnone imines: Preparation and synthetic use / I. A. Cherepanov, A. S. Samarskaya, I. A. Godovikov, K. A. Lyssenko, A. A. Pankratova, V. N. Kalinin // Tetrahedron Lett. – 2018. – V. 59. – P. 727–729.

66. Acharya, S. Design and synthesis of novel hybrid sydnimine and prodrug useful for glaucomatous optic neuropathy / S. Acharya, P. Rogers, R. R. Krishnamoorthy, D. L. Stankowska, H. V. R. Dias, T. Yorio // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – P. 1490–1494.
67. Cai, T. B. New glycosidase activated nitric oxide donors: Glucose and 3-morphorlinosydnimine conjugates / T. B. Cai, D. Lu, X. Tang, Y. Zhang, M. Landerholm, P. G. Wang // *J. Org. Chem.* – 2005. – V. 70. – P. 3518–3524.
68. Bernard, S. Bioorthogonal Click and Release Reaction of Iminosydnones with Cycloalkynes / S. Bernard, D. Audisio, M. Riomet, S. Bregant, A. Sallustrau, A. Plougastel, E. Decuypere, S. Gabillet, R. A. Kumar, J. Elyian, M. N. Trinh, O. Koniev, A. Wagner, S. Kolodych, F. Taran // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – P. 15612–15616.
69. Samarskaya, A. S. N₆- α -haloacyl sydnone imine derivatives / A. S. Samarskaya, I. A. Cherepanov, I. A. Godovikov, V. A. Kalinin // *Dokl. Chem.* – 2015. – V. 463. – P. 199–203.
70. Riomet, M. Design and Synthesis of Iminosydnones for Fast Click and Release Reactions with Cycloalkynes / M. Riomet, E. Decuypere, K. Porte, S. Bernard, L. Plougastel, S. Kolodych, D. Audisio, F. Taran // *Chem. Eur. J.* – 2018. – V. 24. – P. 8535–8541.
71. Riomet, M. Access to N-Carbonyl Derivatives of Iminosydnones by Carbonylimidazolium Activation / M. Riomet, K. Porte, L. Madegard, P. Thuéry, D. Audisio, F. Taran // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – P. 2403–2408.
72. Shao, Z. Bioorthogonal release of sulfonamides and mutually orthogonal liberation of two drugs / Z. Shao, W. Liu, H. Tao, F. Liu, R. Zeng, P. A. Champagne, Y. Cao, K. N. Houk, Y. Liang // *Chem. Commun.* – 2018. – V. 54. – P. 14089–14092.
73. Samarskaya, A. S. Synthesis of N₆-phosphorylated sydnone imines and their functionalization via 4-Li derivatives. Novel bicyclic sydnone imines / A. S. Samarskaya, I. A. Cherepanov, I. A. Godovikov, A. O. Dmitrienko, S. K.

- Moiseev, V. N. Kalinin, E. Hey-Hawkins // *Tetrahedron* – 2018. – V. 74. – P. 2693–2702.
74. Beal, E. N. Bromination/Debromination of 6-Benzoyl-3-alkyl or 3-Aryl Sydnoneimines / E. N. Beal, K. Turnbull // *Synth. Commun.* – 1992. – V. 22. – P. 1515–1522.
75. Serafim, R. A. M. The latest advances in the discovery of nitric oxide hybrid drug compounds / R. A. M. Serafim, F. G. Pernichelle, E. I. Ferreira // *Expert Opin. Drug. Discov.* – 2017. – V. 12. – P. 941–953.
76. Cherepanov, I. A. 4-Formylsydnoneimine derivatives / I. A. Cherepanov, L. H. Kusaeva, I. A. Godovikov, V. N. Kalinin // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2009. – V. 58. – P. 2474–2477.
77. Freese, T. Anionic *N*-heterocyclic carbenes derived from sydnone imines such as molsidomine. Trapping reactions with selenium, palladium, and gold / T. Freese, A.-L. Lücke, C. A. S. Schmidt, M. Polamo, M. Nieger, J. C. Namyslo, A. Schmidt // *Tetrahedron* – 2017. – V. 73. – P. 5350–5357.
78. Cherepanov, I. A. Synthesis and reactivity of 4-lithium and 4-copper derivatives of sydnone imines / I. A. Cherepanov, V. N. Kalinin // *Mendeleev Commun.* – 2000. – V. 5. – P. 181–182.
79. Kalinin, V. N. 4-Diphenylphosphinosydnone imines as bidentate ligands / V. N. Kalinin, S. N. Lebedev, I. A. Cherepanov, I. A. Godovikov, K. A. Lyssenko, E. Hey-Hawkins // *Polyhedron* – 2009. – V. 28. – P. 2411–2417.
80. Cherepanov, I. A. 4-Thio derivatives of sydnone imines / I. A. Cherepanov, S. N. Lebedev, A. S. Samarskaya, I. A. Godovikov, Y. V. Nelyubina, V. N. Kalinin // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – P. 322–323.
81. Cherepanov, I. A. 4-Lithiosydnone imines: Generation and stability. Plant growth regulating activity of 4-hydroxymethyl derivatives of sydnone imines / I. A. Cherepanov, E. V. Shevaldina, D. A. Lapshin, Y. Y. Spiridonov, V. C. Abubikerov, S. K. Moiseev // *J. Organomet. Chem.* – 2021. – V. 943. – P. 121841.

82. Freese, T. Heterocycle Syntheses with Anionic *N*-Heterocyclic Carbenes: Ring Transformations of Sydnone Imine Anions / T. Freese, A.-L. Lücke, J. C. Namyslo, M. Nieger, A. Schmidt // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 2018. – P. 1646–1654.
83. Decuypere, E. Copper-Catalyzed Aza-Iminosydnone-Alkyne Cycloaddition Reaction Discovered by Screening / E. Decuypere, S. Bernard, M. Feng, K. Porte, M. Riomet, P. Thuery, D. Audisio, F. Taran // *ACS Catal.* – 2018. – V. 8. – P. 11882–11888.
84. Riomet, M. Fluorogenic iminosydnonones: Bioorthogonal tools for double turn-on click-and-release reactions / M. Riomet, K. Porte, A. Wijkhuisen, D. Audisio, F. Taran // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – P. 7183–7186.
85. Porte, K. Controlled Release of Micelle Payload via Sequential Enzymatic and Bioorthogonal Reactions in Living Systems / K. Porte, B. Renoux, E. Péraudeau, J. Clarhaut, B. Eddhif, P. Poinot, E. Gravel, E. Doris, A. Wijkhuisen, D. Audisio, S. Papot, F. Taran // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – P. 6366–6370.
86. Porte, K. Click and Bio-Orthogonal Reactions with Mesoionic Compounds / K. Porte, M. Riomet, C. Figliola, D. Audisio, F. Taran // *Chem. Rev.* – 2021. – V. 121. – P. 6718–6743.
87. Freese, T. Cycloadditions of anionic *N*-heterocyclic carbenes of sydnone imines / T. Freese, M. Nieger, J. C. Namyslo, A. Schmidt // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – V. 60. – P. 1272–1276.
88. Kikuchi, K. Hypotensive action of *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimine, SIN-10 / K. Kikuchi, M. Hirata, A. Nagaoka // *Jap. J. Pharmacol.* – 1970. – V. 20. – P. 102–115.
89. Drummer, C. Comparison of anti-platelet properties of molsidomine, isosorbide-5-mononitrate and placebo in healthy volunteers / C. Drummer, U. Valta-Seufzer, B. Karrenbrock, J. M. Heim, R. Gerzer // *Eur. Heart J.* – 1991. – V. 12. – P. 541–549.

90. Khmel'nitskaya, E. Y. Sydnonimines as exogenous NO donors / E. Y. Khmel'nitskaya, V. I. Levina, L. A. Trukhacheva, N. B. Grigoriev, V. N. Kalinin, I. A. Cherepanov, S. N. Lebedev, V. G. Granik // *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* – 2004. – V. 53. – P. 2840–2844.
91. Nortcliffe, A. Novel amino acids: Synthesis of furoxan and sydnonimine containing amino acids and peptides as potential nitric oxide releasing motifs / A. Nortcliffe, N. P. Botting, D. O'Hagan // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – P. 4657–5671.
92. Nortcliffe, A. Synthesis and biological evaluation of nitric oxide-donating analogues of sulindac for prostate cancer treatment / A. Nortcliffe, A. G. Ekstrom, J. R. Black, J. A. Ross, F. K. Habib, N. P. Botting, D. O'Hagan // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – V. 22. – P. 756–761.
93. Wang, P. G. Nitric Oxide Donors: Chemical Activities and Biological Applications / P. G. Wang, M. Xian, X. Tang, X. Wu, Z. Wen, T. Cai, A. J. Janczuk // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 1091–1134.
94. Ullrich, T. Photoactivation of the nitric oxide donor SIN-1 / T. Ulrich, S. Oberle, A. Abate, H. Schröder // *FEBS Lett.* – 1997. – V. 406. – P. 66–68.
95. Kier, L. Mesoionic Ψ -Oxatriazoles as Hypotensive Agents / L. Kier, A. Al-Shamma, R. Hahn, A. Tye // *J. Pharm. Sci.* – 1966. – V. 55. – P. 1467–1468.
96. Thomas, T. The synthesis and activity of some 3-substituted 1,2,3,4-pseudooxatriazol-5-ones and their precursors and related compounds / T. Thomas, M. Fedorchuk, B. Shetty, F. Anderson // *J. Med. Chem.* – 1970. – V. 13. – P. 196–203.
97. Ponzio, G. // *Gazz. Chim. Ital.* – 1933. – V. 63. – P. 471.
98. Martynova, M. Conversion of arylhydrazones of bromonitroformaldehyde and arylazatrinitromethanes to 3-aryl-1,2,3,4-oxatriazolium-5-ones / M. Martynova, M. Pevzner, N. Smorygo, N. Serebryakova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1981. – V. 17. – P. 1238–1240.

99. Shevelev, S. Synthesis of mesoionic 3-aryl(hetaryl)-1,2,3,4-oxatriazol-5-ones based on N-aryl- and N-hetarylhydrazones of bromonitroformaldehyde / S. Shevelev, I. Dalinger, V. Gulevskaya, T. Cherkasova, V. Vinogradov, B. Ugrak, A. Starosotnikov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1999. – V. 35. – P. 363-373.
100. Shevelev, S. Synthesis of mesoionic 3-aryl- and 3-hetaryl-1,2,3,4-oxatriazol-5-ones / S. Shevelev, I. Dalinger, V. Gulevskaya, T. Cherkasova // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1997. – V. 33. – P. 880.
101. Gettings, M. L. Tetrazole Azasydnone ($C_2N_7O_2H$) And Its Salts: High-Performing Zwitterionic Energetic Materials Containing A Unique Explosophore / M. L. Gettings, M. T. Thoenen, E. F. C. Byrd, J. J. Sabatini, M. Zeller, D. G. Piercey // *Chem. Eur. J.* – 2020. – V. 26. – P. 14530-14535
102. Lund, M. Preliminary studies of mesoionic 3-(substituted-aryl)- Ψ -oxatriazoles as potential antihypertensive agents / M. Lund, L. Kier, R. Glennon, J. Egle // *J. Med. Chem.* – 1982. – V. 25. – P. 1503-1505.
103. Farrar, W. A new route to two meso-ionic ring systems. / W. Farrar // *J. Chem. Soc.* – 1964. – P. 906-907.
104. Thiele, J. Über Nitrosohydrazine, Isoazotate und Azoverbindungen der Fettreihe / J. Thiele // *Liebigs Ann. Chem.* – 1910. – V. 376. – P. 244-268.
105. Boyer, J. Properties of alkyl and aryl- Ψ -oxatriazoles / J. Boyer, J. Hernandez J // *J. Am. Chem. Soc.* – 1956. – V. 78. – P. 5124-5125.
106. Dalinger, I. V. Nitration of Azasydnones and Azasydnonimines: A Method for the Functionalization of Aryl Derivatives / I. V. Dalinger, O. V. Seruchkina, D. L. Lipilin, A. A. Anisimov, K. Y. Suponitsky, A. B. Sheremetev // *ChemPlusChem* – 2019. – V. 84. – P. 802-809.
107. Dalinger, I. V. Reactivity of Azasydnones: Unusual Diversity in Reactions of Chloro- and Nitrophenyl Derivatives with Nitrogen Nucleophiles / I. V. Dalinger, A. V. Kormanov, T. K. Shkineva, A. B. Sheremetev // *Asian J. Org. Chem.* - 2020. - V. 9. - P. 811-817.

108. Артемьева, М. Гипотензивный эффект производного оксатриазоло-5-олата в хронических экспериментах на крысах линии SHR / М. Артемьева, А. Постников, О. Акинфеева, И. Далингер, С. Шевелев, С. Медведев, Н. Медведева // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2009. – Т. 72. – С. 13-15.
109. Christophersen, C. The reactions of 1-substituted and 1,4-disubstituted Thiosemicarbazides with nitrous acid. 3-Substituted N-[5-(1,2,3,4-oxatriazolio)]-amides / C. Christophersen, S. Treppendahl // Acta Chem. Scand. – 1971. – V. 25. – P. 625-630.
110. Rakitin, O. A. Synthesis and reactivity of furazanyl- and furoxanyldiazonium salts / O. A. Rakitin, O. A. Zalesova, A. S. Kulikov, N. N. Makhova, T. I. Godovikova, L. I. Khmel'nitskii // Russ. Chem. Bull. – 1993. – V. 42. – P. 1865-1870.
111. Finogenov, A. O. Reactions of furoxanyl and furazanyl diazonium salts with NaNO_2 in weakly acidic medium, a new approach to the preparation of nitrofuroxans and nitrofurazans / A. O. Finogenov, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull. – 2012. V. – 61. – P. 472-475.
112. Williams, D. L. H. Nitrosation / D. L. H. Williams // Cambridge University Press, Cambridge – 1988.
113. Larin A. Assembly of tetrazolylfuroxan organic salts: multipurpose green energetic materials with high enthalpies of formation and excellent detonation performance / A. Larin, N. Muravyev, A. Pivkina, K. Saponitsky, I. Ananyev, D. Khakimov, L. Fershtat, N. Makhova // Chem. Eur. J. – 2019. – V. 25. – P. 4225-4233.
114. Makhova, N. N. Recent advances in the synthesis and functionalization of 1,2,5-oxadiazole-2-oxide / N. N. Makhova, L. L. Fershtat // Tetrahedron Lett. – 2018. – V. 59. – P. 2317-2326.
115. Bolotin, D. Zinc(II)-Mediated Nitrile–Amidoxime Coupling Gives New Insights into H^+ -Assisted Generation of 1,2,4-Oxadiazoles / D. Bolotin,

- K. Kulish, N. Bokach, G. Starova, V. Gurzhiy, V. Kukushkin // *Inorg. Chem.* – 2014. – V. 53. – P. 10312–1032.
116. Augustine, J. PTSA–ZnCl₂: An efficient catalyst for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from amidoximes and organic nitriles / J. Augustine, V. Akabote, S. Hegde, P. Alagarsamy // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 5640–5643.
117. Khrapkovskii, G. Theoretical study of the mechanism of the nitro-nitrite rearrangement and its role in gas-phase monomolecular decomposition of C-nitro compounds / G. Khrapkovskii, E. Nikolaeva, D. Chachkov, A. Shamov // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2004. – V. 74. – P. 908-920.
118. Filimonov, S. Base-induced transformations of ortho-nitrobenzylketones: intramolecular displacement of nitro group versus nitro-nitrite rearrangement / S. Filimonov, Z. Chirkova, I. Abramov, S. Firgang, G. Stashina, Y. Strelenko, D. Khakimov, T. Pivina, A. Samet, K. Suponitsky // *Tetrahedron* – 2012. – V. 68. – P. 5991-5997.
119. Alameda-Angulo, C. On the [2,3] sigmatropic rearrangement of allylic nitro compounds / C. Alameda-Angulo, B. Quiclet-Sire, E. Schmidt, S. Zard // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – P. 3489-3492.
120. Seymour, C. P. Photosensitization of Fluorofuroxans and Its Application to the Development of Visible Light-Triggered Nitric Oxide Donor / C. P. Seymour, R. Tohda, M. Tsubaki, M. Hayashi, R. Matsubara // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – P. 9647-9654.
121. Greco, C. V. Synthesis of Sydnones and Sydnone Imines / C. V. Greco, W. H. Nyberg, C. C. Cheng // *J. Med. Chem.* – 1962. – V. 5. – P. 861-865.
122. Kulikov, A. S. Synthesis of furoxan derivatives based on 4-aminofuroxan-3-carboxylic acid azide / A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, S. I. Molotov, N. N. Makhova // *Russ. Chem. Bull.* – 2003. – V. 52. – P. 1822-1828.

123. Final Report on the Safety Assessment of Benzyl Alcohol, Benzoic Acid, and Sodium Benzoate // *Int. J. Toxicol.* – 2001. – V. 20. – P. 23-50.
124. Osyanin, V. A. Potassium Trinitromethanide as 1,1-Ambiphilic Synthone Equivalent: Access to 2-nitroarenofurans / V. A. Osyanin, D. V. Osipov, M. R. Demidov, Yu. N. Klimochkin // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 1192-1198.
125. Liang, P. Tetranitromethane / P. Liang // *Org. Synth.* – 1941. – V. 21. – P. 105-107.
126. Boschi, D. Studies on Agents with Mixed NO-Dependent Vasodilating and β -Blocking Activities / D. Boschi, A. Di Stillo, C. Cena, M. Lolli, R. Fruttero, A. Gasco // *Pharm. Research* – 1997. – V. 14. – P. 1750-1758.
127. Fruttero, R. Unsymmetrically substituted furoxans. Part 11. Methylfuroxancarbaldehydes / R. Fruttero, B. Ferrarotti, A. Serafino, A. Di Stillo, A. Gasco // *J. Het. Chem.* – 1989. – V. 26. – P. 1345-1347.
128. Mu, L. Study of synthesis and cardiovascular activity of some furoxan derivatives as potential NO-donors / L. Mu, S. S. Feng, M. L. Go // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* – 2000. – V. 48. – P. 808-816.
129. Harding, K. E. Selective oxidation of allylic alcohols with chromic acid / K. E. Harding, L. M. May, K. F. Dick // *J. Org. Chem.* – 1975. – V. 40. – P. 1664-1665.
130. Zhilin, E. S. Renaissance of 1,2,5-Oxadiazolyl Diazonium Salts: Synthesis and Reactivity / E. S. Zhilin, L. L. Fershtat, D. M. Bystrov, A. S. Kulikov, A. O. Dmitrienko, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – P. 4248-4259.
131. Asahi, Y. Chemical and Kinetic Study on Stabilities of 3-Morpholinosydnimine and Its N-Ethoxycarbonyl Derivative / Y. Asahi, K. Shinozaki, M. Nagaoka // *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* – 1971. – V. 19. – P. 1079-1088.