

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

На правах рукописи



**Сидунец
Юрий Алексеевич**

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОНСТРУИРОВАНИЮ БИГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
ПРОИЗВОДНЫХ ФУРОКСАНА**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
д.х.н., проф. РАН Л.Л. Ферштат

Москва, 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1 Аналитический обзор литературы.....	6
1.1 Синтез аннелированных бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола.....	6
1.1.1 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1-оксидов	6
1.1.2 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4- <i>d</i>]пиридазин-1,5,6-триоксидов.....	9
1.1.3 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4- <i>d</i>]пиридазинов	10
1.1.4 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4- <i>d</i>]пиридазин-5,6-диоксидов	12
1.1.5 Синтез [1,2,5]оксадиазоло[3,4- <i>c</i>]пиридазин- <i>N</i> -оксидов.....	12
1.2 Синтез бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола, связанных линкерной группой –N=N–	15
1.2.1 Синтез 1,2,5-оксадиазолов с азогруппой.....	15
1.2.2 Синтез 1,2,5-оксадиазол- <i>N</i> -оксидов с азогруппой.....	26
1.2.3 Синтез 1,2,5-оксадиазолов с азоксигруппой	30
1.2.4 Синтез 1,2,5-оксадиазолов- <i>N</i> -оксидов с азоксигруппой.....	35
2 Обсуждение результатов	37
2.1 Синтез аннелированных бигетероциклических структур на основе 1,2,5-оксадиазола.....	37
2.2 Синтез азоксифуроксанов.....	55
2.3 Синтез энергоемких азоксифуроксанов	63
3 Экспериментальная часть.....	72
3.1 Синтез аннелированных бигетероциклов на основе 1,2,5-оксадиазола.....	73
3.1.1 Синтез амидов 4-амино-3-карбокси-1,2,5-оксадиазола-2-оксида	73
3.1.2 Синтез амидов 4-амино-3-карбокси-1,2,5-оксадиазола	75
3.1.3 Синтез аннелированных 1,2,5-оксадиазолов.....	77
3.2 Синтез бигетероциклических производных фуроксана с азоксигруппой	82
3.2.1 Синтез гидроксиламинофуроксанов	82
3.2.2 Синтез азоксифуроксанов	85
3.2.3 Синтез других азоксисоединений	90
3.3 Синтез энергоемких производных азоксифуроксана.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

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

Разработан метод получения ранее труднодоступных азоксифуроксанов на основе хемоселективного восстановления 4-нитрофуроксанов до соответствующих гидросиламинов с их последующим окислительным сочетанием под действием NaIO_4 . Эффективность метода дополнительно подтверждена на примерах других гетероциклических и алифатических гидросиламинов.

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

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

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

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

Положения, выносимые на защиту:

- 1) Метод синтеза ранее неизвестных [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*]триазинонов на основе тандема реакций диазотирования-азосочетания амидов фуроксан- и фуразанкарбоновых кислот;
- 2) Метод синтеза азоксифуроксанов, основанный на восстановлении 4-нитрофуроксанов с последующей окислительной конденсацией образующихся фуроксангидроксиламинов под действием NaIO₄;
- 3) Синтез новых энергоемких производных азоксифуроксанов и определение их ключевых физико-химических свойств.

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

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

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи в ведущих зарубежных журналах и 2 тезиса докладов на российских и международных научных конференциях.

Диссертационное исследование было выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (гранты 23-43-00090, 24-73-10151).

Структура и объем работы. Представленная работа состоит из введения, аналитического обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Материал диссертации изложен на 109 страницах машинописного текста, включает в себя 14 рисунков, 82 схемы, 10 таблиц. Библиографический список включает в себя 141 наименование.

Личный вклад автора заключается в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола и их реакциям с использованием современных систем сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier) и SciFinder (Chemical Abstracts Service), а также полных текстов научных статей, монографий и книг. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, в том числе выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. ЯМР-исследования синтезированных соединений проводились лично соискателем, сотрудниками Лаборатории азотсодержащих соединений №19, Лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов №30, к.х.н. Р. А. Новиковым. Регистрация ИК-спектров и масс-спектров высокого разрешения проводилась в Центре коллективного пользования Института органической химии РАН (ЦКП ИОХ РАН). Рентгеноструктурный анализ синтезированных соединений проводился в Отделе структурных исследований ФГБУН ИОХ РАН (к.х.н. Д. Б. Виноградов). Эксперименты по исследованию антиагрегационной способности синтезированных соединений *in vitro* проводились на базе Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М. Ф. Владимирского. Определение термической стабильности ряда синтезированных соединений методом дифференциально-сканирующей калориметрии и термогравиметрического анализа, а также их чувствительности к механическим воздействиям проводилось коллективом лаборатории энергетических материалов Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова РАН. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

1 Аналитический обзор литературы

Синтез аннелированных и N=N-линкер-связанных производных 1,2,5-оксадиазола

История развития химии 1,2,5-оксадиазолов берет свое начало в 19 веке, когда впервые были получены их производные. За прошедшее время были накоплены значительные знания по методам получения различных 1,2,5-оксадиазолов, а также возможностям их практического применения [1 – 6]. Среди всех полученных вариаций отдельно следует выделить бигетероциклические производные, перспективность разработки которых обусловлена возможностью комбинировать свойства различных составных элементов с целью получения конечных структур с наиболее перспективными характеристиками [7 – 10].

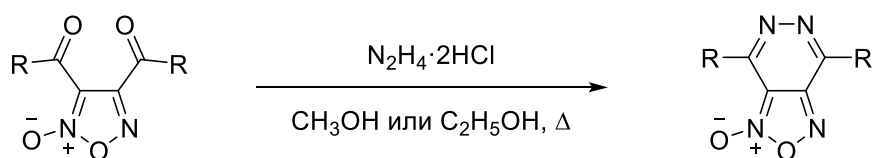
В соответствии с темой диссертации в настоящем обзоре рассмотрены синтетические подходы к синтезу бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола, как аннелированных и включающих –N=N– группу в конденсированном ядре, так и содержащих –N=N– структурный фрагмент, связывающий два гетероциклических ядра.

1.1 Синтез аннелированных бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола

1.1.1 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазин-1-оксидов

Первые бигетероциклические производные 1,2,5-оксадиазол-*N*-оксида с аннелированным пиридазиновым циклом **2a,b** были получены при добавлении дигидрохлорида гидразина к кипящему спиртовому раствору соответствующего 3,4-добензоил-1,2,5-оксадиазол-*N*-оксида **1a,b** (схема 1) [11, 12]. Таким образом при последовательной нуклеофильной атаке по двум карбонильным группам происходит внутримолекулярная циклизация с образованием пиридазинового цикла. Впоследствии этот подход был применен для расширения ряда 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазинов **2a,c-e** (схема 1). Целевые соединения выделяли экстракцией бензолом. Выходы составили от 70 до 86 % [13].

Обнаруженная для соединений **2** заметная антимикробная активность, в том числе против *Mycobacterium tuberculosis*, способствовала дальнейшему развитию методов их синтеза и расширению класса доступных соединений **2** [14]. При кипячении в этаноле смеси фуроксанов **1f-s** и дигидрохлорида гидразина была получена серия соединений **2f-s**, содержащих арильные фрагменты с заместителями различной природы в разных положениях (схема 1). Очистку проводили методом перекристаллизации. Выходы составили от 15 до 62 %. Производные с арильным фрагментом и заместителем в *орто*-положении получены не были в связи со стерическими затруднениями, которые делают образование пиридазинового кольца невозможным.

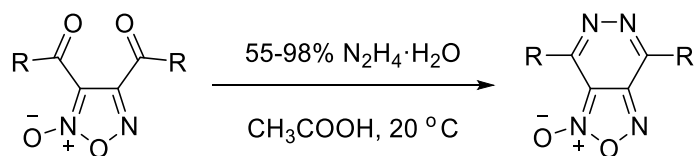


1a-s

R = C₆H₅ (**2a**, 70%), 4-CH₃C₆H₄ (**2b**), 4-NO₂C₆H₄ (**2c**, 80%), 3-NO₂C₆H₄ (**2d**, 86%), 4-ClC₆H₄ (**2e**, 85%), 3-BrC₆H₄ (**2f**, 30%), 3-ClC₆H₄ (**2g**, 48%), 3-IC₆H₄ (**2h**, 53%), 4-FC₆H₄ (**2i**, 20%), 4-IC₆H₄ (**2j**, 40%), 3,4-Cl₂C₆H₃ (**2k**, 49%), 3,4-Br₂C₆H₃ (**2l**, 40%), 3,4,5-I₃C₆H₂ (**2m**, 40%), 3-CH₃C₆H₄ (**2n**, 45%), 3-CH₃OC₆H₄ (**2o**, 31%), 3-CH₃OOCC₆H₄ (**2p**, 15%), 4-CH₃OOCC₆H₄ (**2q**, 62%), 4-C₃H₇OOCC₆H₄ (**2r**, 54%), 4-C₄H₉OOCC₆H₄ (**2s**, 36%)

Схема 1

Фуроксанопиридазин **2t** с *трет*-бутильным заместителем был получен при добавлении исходного 3,4-бис(пивалоил)фуроксана **1t** к раствору 98 % гидразин-гидрата в уксусной кислоте при комнатной температуре. Выход составил 81 % [15]. Фуроксанопиридазин **2u** с 5-метилизоксазольным заместителем был получен при перемешивании смеси исходного фуроксана **1u** и раствора 98 % гидразин-гидрата в уксусной кислоте при комнатной температуре. Выход составил 87 % [16]. Впоследствии аналогичный подход был использован для получения фуроксанопиридазина **2a**. Смесь фуроксана **1a** и 55 % гидразин-гидрата перемешивали в уксусной кислоте при комнатной температуре (схема 2). Целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход составил 34 %, что значительно ниже, чем описывалось ранее [17].

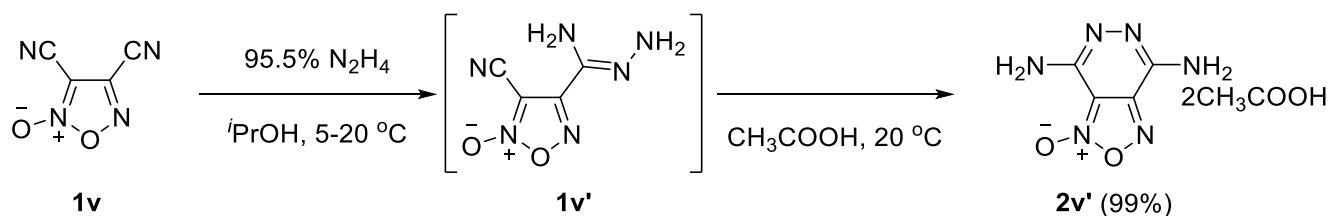


1a,t,u

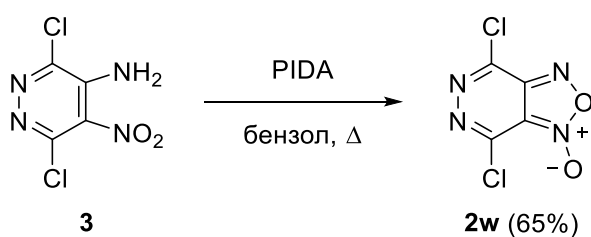
R = C₆H₅ (**2a**, 34%), *t*-Bu (**2t**, 81%), 5-methylisoxazole (**2u**, 87%)

Схема 2

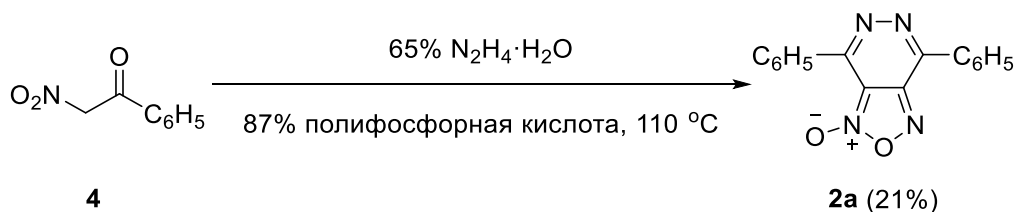
4,7-Диаминопиридазино[4,5-*c*]фуроксан **2v'** получали выдержкой смеси 3,4-дицианофуроксана **1v** и 95.5 % гидразина в изопропиловом спирте при охлаждении с последующим добавлением уксусной кислоты и выдержкой при комнатной температуре (схема 3). Выход составил 99 %. Поскольку выделенный осадок представляет собой соль целевого соединения и уксусной кислоты **2v'**, свободное основание **2v** получали обработкой диацетата **2v'** карбонатом натрия в воде с выходом 99 %. Синтез целевого соединения **2v** проходит через промежуточную стадию образования амидразона **1v'** [18, 19].



Если в вышеупомянутых подходах для получения фуроксанопиридазинов вначале формировался фуроксанный цикл, который затем подвергали дальнейшим преобразованиям, то альтернативный метод подразумевает обратную стратегию, где фуроксанный цикл образуется на последней стадии. 4,7-Дихлоро[1,2,5]оксадиаоло[3,4-*d*]пиридазин-1-оксид **2w** получают при кипячении 4-амино-3,6-дихлоро-5-нитропиридазина **3** и фенилиодозодиацетата (PIDA) в бензоле (схема 4). Целевое соединение выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход составил 65 % [20].



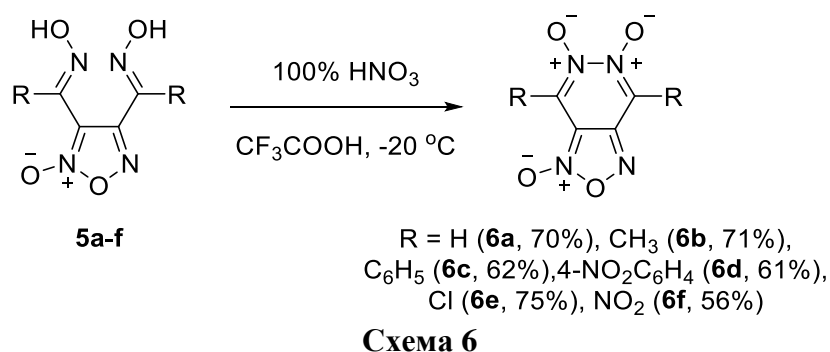
Другой альтернативный подход подразумевает сборку бигетероциклической структуры целиком в ходе одной технологической стадии (схема 5). 2-Нитроацетофенон **4** и 65 % гидразин-гидрат перемешивали в 87 % полифосфорной кислоте при 110 °С. Под действием полифосфорной кислоты происходит дегидратация 2-нитроацетофенона с генерацией соответствующего бензоилкарбонитрилоксида, димеризация которого приводит к формированию фуроксанового гетероцикла. Последующая конденсация гидразина по карбонильным группам дает аннелированный пиридазиновый фрагмент. Целевое соединение выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Выход составил 21 % [21].



1.1.2 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазин-1,5,6-триоксидов

Интерес к разработке методов синтеза 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазин-1,5,6-триоксидов основан на возможности получения на их основе перспективных биологически активных агентов и энергоемких материалов [22 – 24]. Подобные структуры могут быть получены при взаимодействии оксимов диацетил- или дибензоил-1,2,5-оксадиазолов с различными окислителями, такими как KMnO_4 , N_2O_4 , HNO_3 [25, 26].

Для получения триоксидов **6a-f** бис((гидроксимино)метил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксиды **5a-f** вносили при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ к смеси азотной и трифторуксусной кислот (схема 6). Выходы составили от 56 до 75 %. 4,7-Динитро[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазин-1,5,6-триоксид **6f** представляет собой высокоэнергетическое соединение с энтальпией образования около 611 кДж/моль, плотностью 1.98 г/см^3 , расчетной скоростью детонации 9.5 км/с, что делает его перспективным для использования в качестве компонента энергоемких составов. Однако низкая термическая стабильность может значительно ограничить его практическое применение [27].



Кроме использования смеси азотной и трифторуксусной кислот в качестве окислителя возможно применение PIDA. При перемешивании раствора диоксима **5e** и PIDA при комнатной температуре в ацетонитриле получали триоксид **6e** (схема 7). Целевое соединение выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход составил 75 % [28].

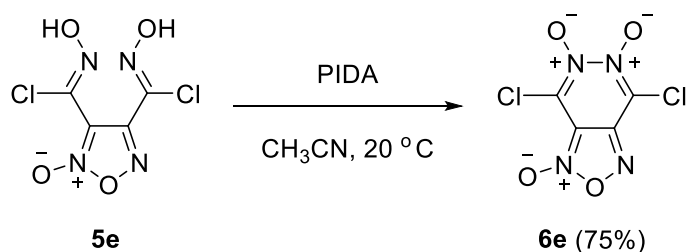


Схема 7

Образование триоксида **6b** также было зафиксировано при обработке раствора тетраоксида **7** в сухом эфире или хлористом метиле N_2O_4 при $15 - 17\text{ }^\circ\text{C}$. Окисление протекает

неселективно, и наравне с продуктом **6b** образуется дифуроксан **8** (схема 8). Триоксид **6b** образуется в виде осадка, дифуроксан **8** при этом остается в фильтрате и выделялся методом колоночной хроматографии на силикагеле. Соотношение продуктов варьировалось в зависимости от выбранного растворителя. Так, в эфире выходы продуктов **6b** и **8** составили 23 и 18% соответственно, в дихлорметане 40 и 35 % [29].

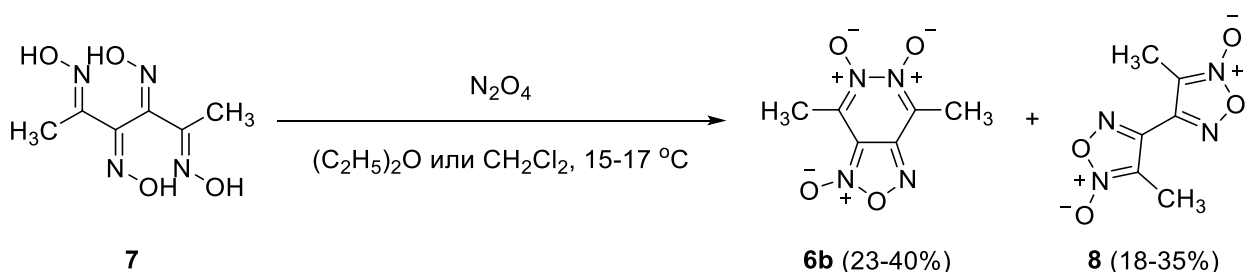


Схема 8

1.1.3 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазинов

Для получения 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазинов **10a,b** используют подход, описанный ранее для фуроксанов, когда 3,4-дibenзоил-1,2,5-оксадиазолы **9a,b** в спиртах при кипячении обрабатывают дигидрохлоридом гидразина (схема 9) [12, 30]. Также для получения **10a** в аналогичных условиях могут быть использованы [(α,α -дихлорбензоил)-фуразан-3-ил]фенилкетон **11** и бис-(α -гидроксиминобензил)фуразан **12** (рисунок 1) [12, 30].

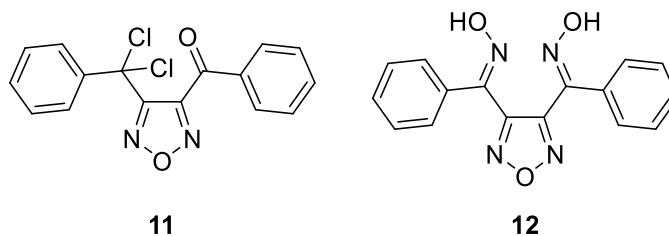
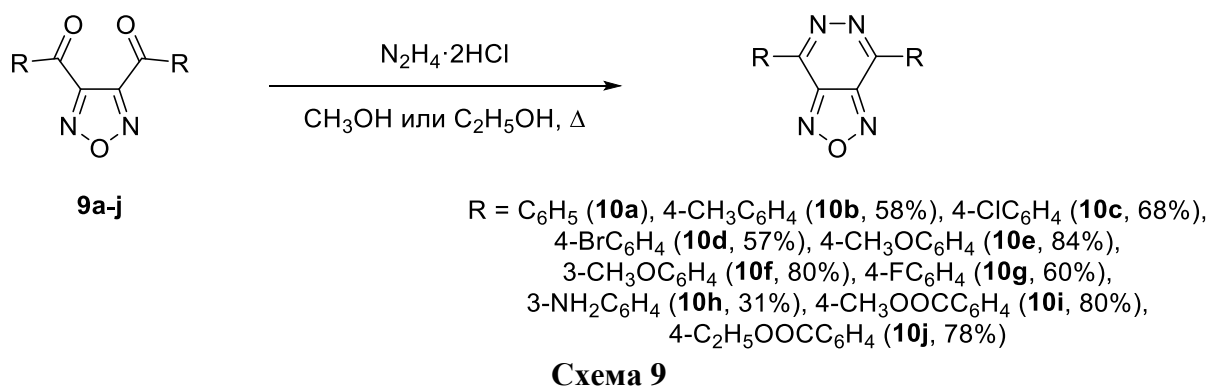
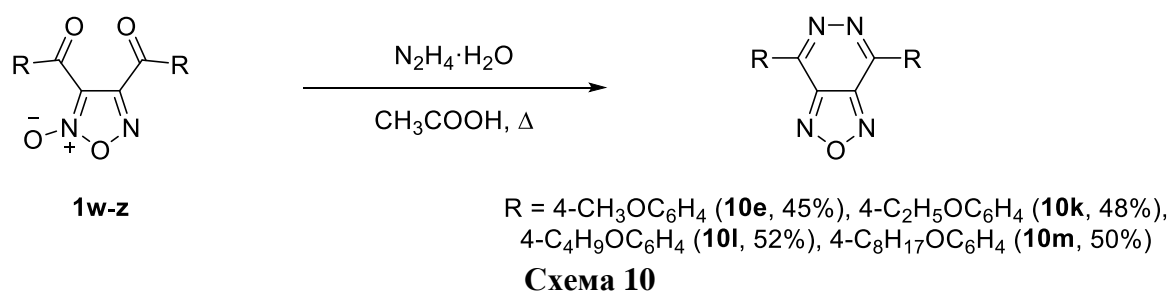


Рисунок 1 – Структуры соединений **11** и **12**

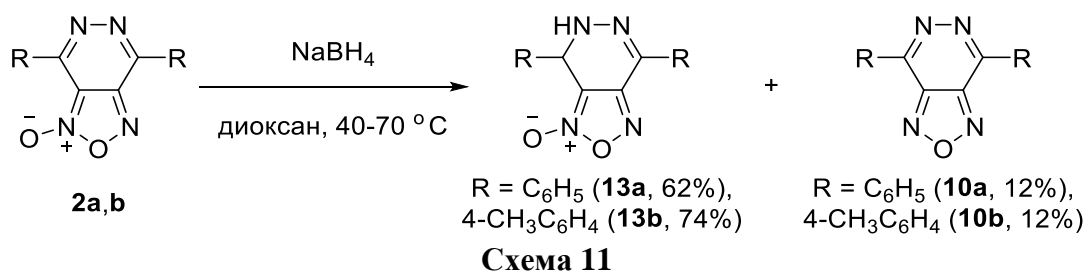
Антимикробная активность, продемонстрированная соединениями **2f-s**, способствовала дальнейшему расширению представителей класса 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазинов и получении серии соединений **10b-j** [31]. Для этого растворы фуразанов **9b-j** в горячем метаноле или этаноле смешивали с суспензией дигидрохлорида гидразина в соответствующем растворителе с последующим кипячением (схема 9). Целевые продукты выделяли методом перекристаллизации. Выходы составили от 31 до 80 %.



Способность 3,4-дibenзоилфуроксанов **1** претерпевать восстановительные трансформации делает возможным получение фуразано[3,4-*d*]пиридазинов **10e,k-m** напрямую из диароилфуроксанов **1w-z** [32]. Соединения **10e,k-m** были получены в результате кипячения фуроксанов **1w-z** с гидразин-гидратом в уксусной кислоте (схема 10). Выходы составили от 45 до 52 %.



Фуразано[3,4-*d*]пиридазины **10a,b** также образуются при обработке фуроксанопиридазинов **2a,b** боргидридом натрия [33]. Раствор фуроксанопиридазинов **2a,b** в диоксане обрабатывали раствором боргидрида натрия в диглиме при температуре реакционной массы 40 – 70 °C (схема 11). Образовавшийся осадок преимущественно содержал дигидропиридазины **13a,b**. После упаривания фильтрата сухой остаток представлял собой фуразанопиридазины **10a,b**. После перекристаллизации выходы **13a,b** составили 62 и 74 %, для **10a,b** – 12 %.



Использование обратной стратегии подразумевает получение 4,7-дифенилфуразано[3,4-*d*]пиридазина **10a** при кипячении 3,6-дифенил-4,5-динитрозопиридазина **14** и три-*n*-бутилфосфина в 95 % этаноле в атмосфере азота (схема 12). Очистку проводили методом перекристаллизации. Выход составил 36 % [34].

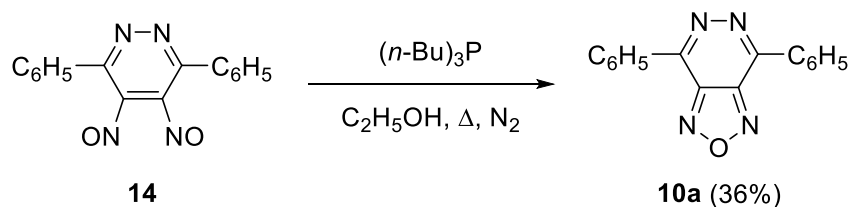


Схема 12

1.1.4 Синтез 1,2,5-оксадиазоло[3,4-*d*]пиридазин-5,6-диоксидов

4,7-Диметил- и 4,7-ди(циклопропил)фуразано[3,4-*d*]пиридазин-5,6-диоксиды **16a,b** были получены из диоксимов **15a,b** окислением с N_2O_4 (схема 13). Выходы составили 61 и 22 % соответственно [35].

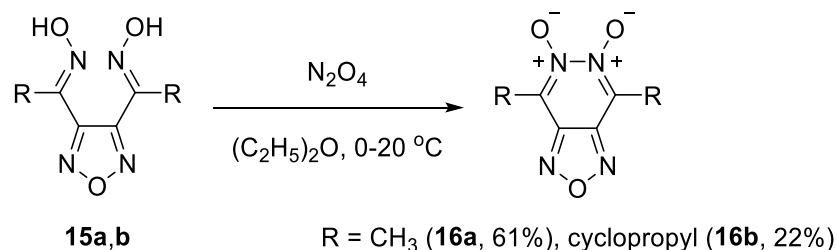


Схема 13

Аналогично для **6e** был получен фуразанопиридазин **16c** при перемешивании диоксима **15c** и PIDA в ацетонитриле (схема 14). Целевое соединение выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход составил 72 % [28].

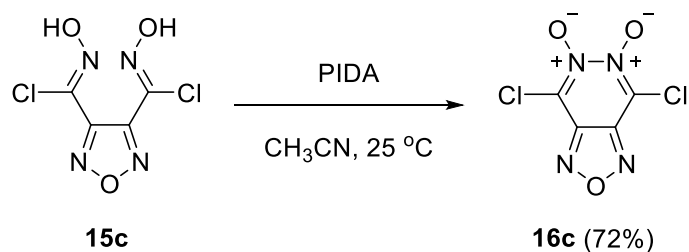
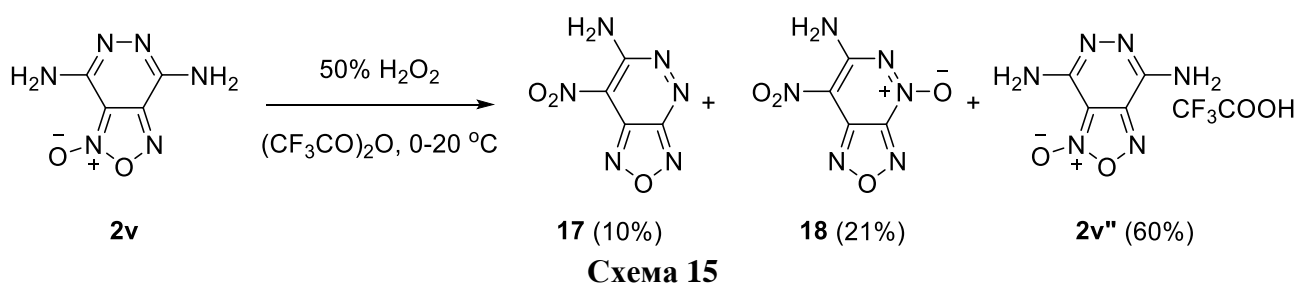


Схема 14

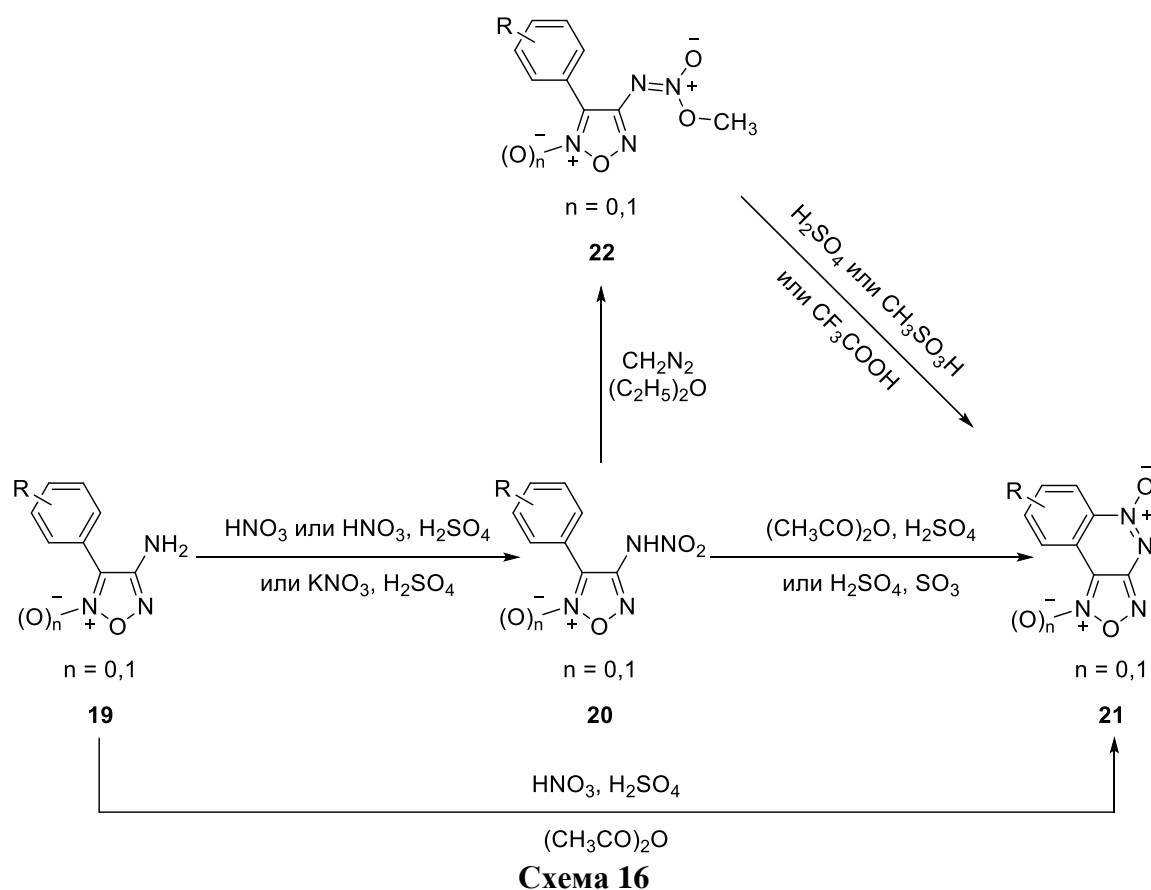
1.1.5 Синтез [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридазин-*N*-оксидов

При обработке свободного основания 4,7-диаминопиридазино[4,5-*c*]фуроксана **2v** 50 % перекисью водорода в трифторуксусном ангидриде наравне с образованием его соли **2v''** в

качестве побочных продуктов были зафиксированы [1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридазины **17** и **18** (схема 15). После экстракции реакционной массы продукты реакции **17** и **18** выделяли методом колоночной хроматографии. При медленном упаривании водной фазы образовывались кристаллы **2v''**. Выходы составили 10, 21 и 60 % соответственно [19].



Для получения [1,2,5]оксадиазоло[3,4-с]пиридазин-5-моно и -1,5-диоксидов **21** описано несколько синтетических подходов, в которых циклизация проходит через образование оксодиазониевого интермедиата (схема 16) [36 – 39]. После нитрования аминогруппы **19** циклизация инициируется действием водоотнимающих агентов на нитрамин **20**. Другой подход подразумевает отщепление в кислой среде метоксифрагмента в *O*-метилазоксисоединении **22**, полученного из нитрамина **20** обработкой диазометаном. Прямой метод включает в себя нитрование амина **19** в присутствии водоотнимающего агента.



На основе прямого метода синтеза [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридазиноксидов была получена серия [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*c*]пиридазин-1,5-диоксидов **21a-e** (схема 17). Целевые соединения выделяли методом колоночной хроматографии. Выходы составили от 29 до 76 % [40].

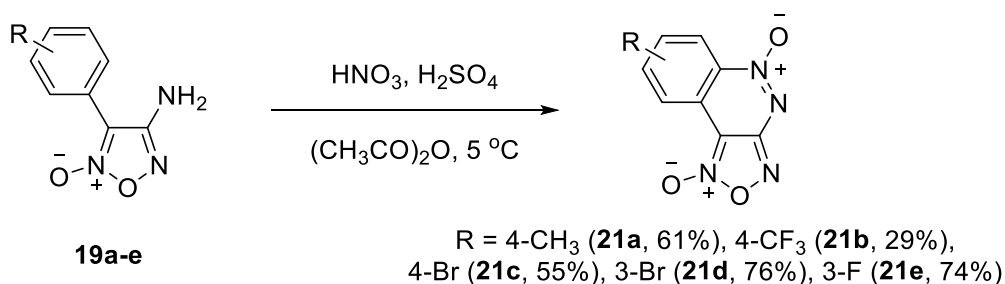


Схема 17

Получение [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*e*][1,2,3,4]тетразин-4,6-диоксидов основано на аналогичном принципе (схема 18). В качестве исходного соединения может выступать как нитрамин **24**, полученный из амина **23** действием N_2O_5 , так и сам амин **23**. Раствор нитрамина **24** в уксусном ангидриде вносили при 10 °C к суспензии P_4O_{10} в уксусном ангидриде. Целевое соединение выделяли методом колоночной хроматографии. Выход составил 60 % [41]. Пиросульфат нитрония вносили к перемешивающемуся раствору амина **23** в сухом ацетонитриле. Целевой продукт выделяли методом колоночной хроматографии. Выход составил 93 % [42].

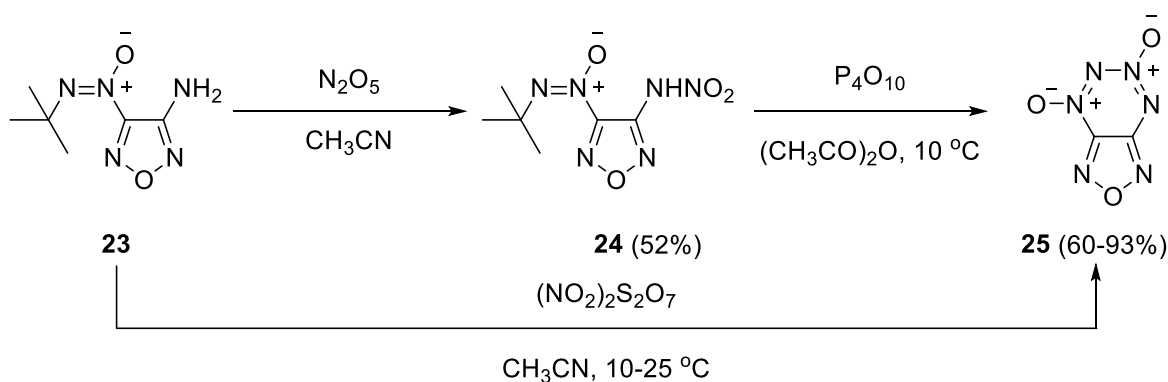


Схема 18

При этом следует отметить, что использование подобного подхода для получения диоксидов фуоксанотетразинов не было успешным [43]. Обработка изомерной смеси аминов **26a,b** не привела к образованию целевых продуктов, вместо этого было зафиксировано образование фуразанотетразина **25** и изомерной смеси азофуоксанов **27** (схема 19).

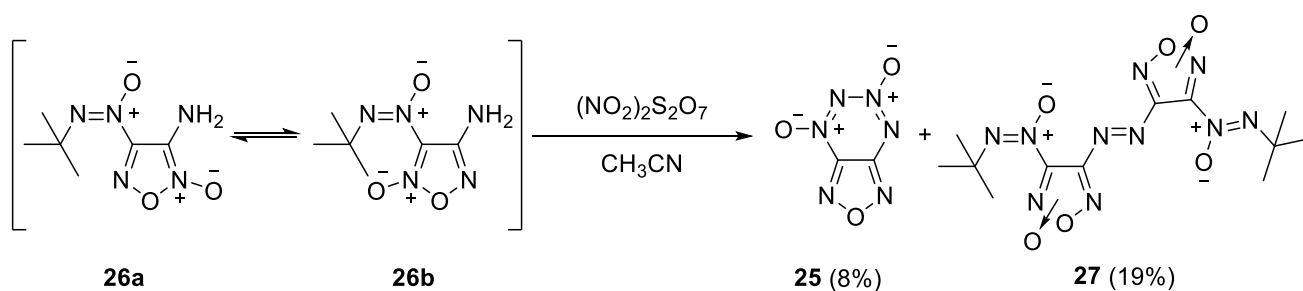


Схема 19

В то же время данный подход был успешно использован для получения фуразано[3,4-*d*][1,2,3]триазиновой системы **29** (схема 20). Фуразан **28a** добавляли к суспензии пиросульфата нитрония в сухом ацетонитриле при 20 °С. Целевое соединение выделяли методом колоночной хроматографии. Выход составил 68 % [44]. Соединение **29** представляет интерес как инициирующее взрывчатое вещество, так как обладает высокой чувствительностью к удару 1.8 Дж и трению < 5 Н, энтальпией образования 837 кДж/моль и скоростью детонации 9.1 км/с.

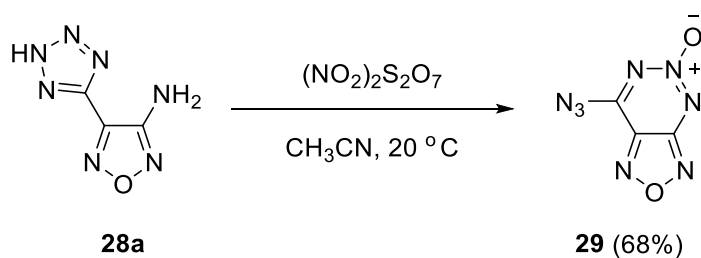


Схема 20

1.2 Синтез бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола, связанных линкерной группой –N=N–

1.2.1 Синтез 1,2,5-оксадиазолов с азогруппой

Принципиальная схема получения азофуразанов **V** из аминифуразанов **I** в окислительных условиях подразумевает двухступенчатое окисление аминифуразана **I** до нитрозофуразана **III** через промежуточную стадию образования гидроксиламинофуразана **II**. Далее происходит конденсация аминифуразана **I** и нитрозофуразана **III** с образованием азофуразана **V**. В качестве побочных продуктов в зависимости от условий протекания процесса могут образовываться нитрофуразан **IV** и азоксифуразан **VI** (схема 21) [45].

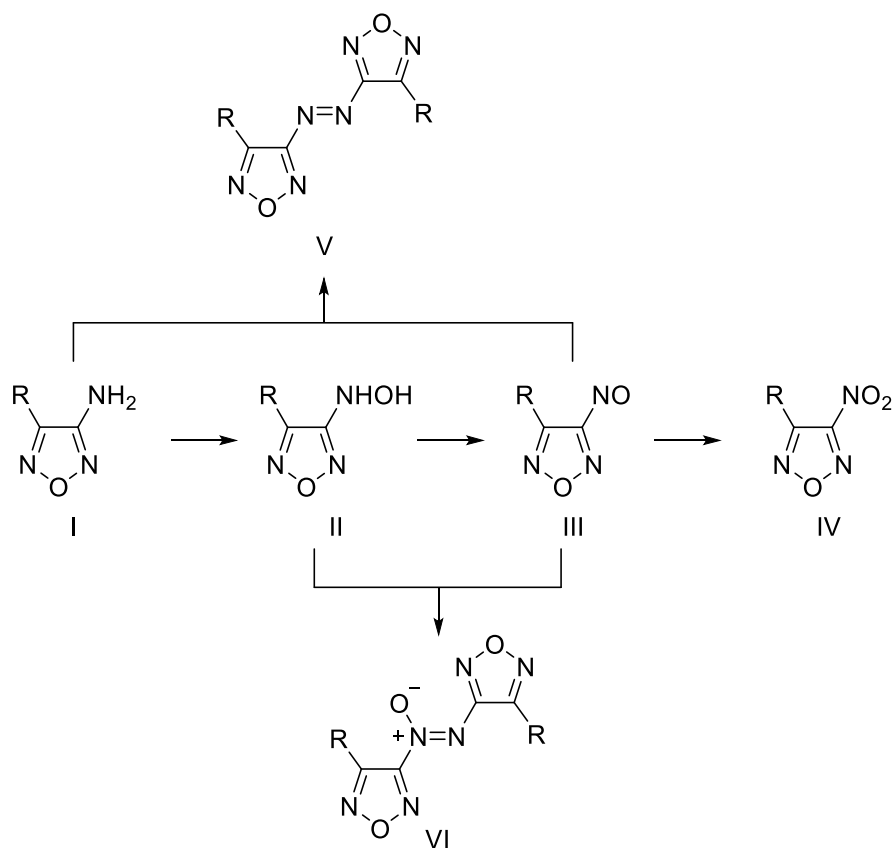


Схема 21

Впервые 4,4'-диметилазофуразан **31a** был получен окислением 3-амино-4-метилфуразана **30a** при добавлении к его раствору в 30 % серной кислоте перманганата калия при 60 – 70 °С (схема 22). Целевое соединение было выделено перегонкой с паром [46].

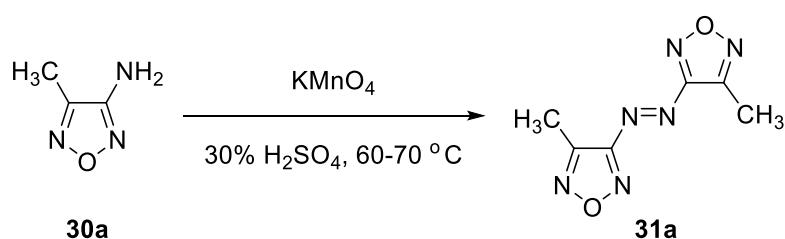


Схема 22

В качестве альтернативы перманганату калия может быть использована дибромизоциануровая кислота. Эквимольные количества амина **30a** и кислоты перемешивали в ацетонитриле при 20 °С. Выход составил 95 % [47].

Образование диметилазофуразана фиксировалось при нагревании 3-амино-4-метилфуразана **30a** в азотной кислоте, однако в этих условиях продукт разлагался на углекислый газ, цианистый водород, аммиак и другие соединения [46]. При использовании тетрафторбората нитрония диметилазофуразан **31a** образовывался как побочный продукт с выходом до 30 % при

повышенных температурах [48]. Взаимодействие аминифуразана **30a** с Cl_2O_7 в четыреххлористом углероде при 0 °C также приводило к образованию диметилазофуразана **31a** [49]. В случае твердофазного фторирования аминифуразана **30a** газообразным фтором в присутствии NaF при -20 °C и экстракцией хлористым метиленом выход азофуразана **31a** составил 9 % [50].

4,4'-Диметоксиазофуразан был получен из 3-амино-4-метоксифуразана окислением перманганатом калия в 20 % растворе соляной кислоты. Выход составил 58 % [51].

Интерес к синтезу 4,4'-диаминоазофуразана обусловлен не только возможностью использования его как компонента энергоемких составов, но и для создания на его основе других энергоемких веществ [52]. 4,4'-Диаминоазофуразан **31b** образуется при окислении диаминофуразана **30b** персульфатом аммония при 70 °C в водной среде (схема 23). Выход составил 54 % [45].

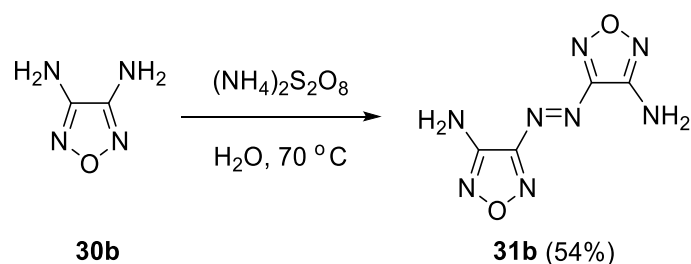


Схема 23

Использование Oxone® в качестве окислителя при 23 °C позволило повысить выход целевого 4,4'-диаминоазофуразана **31b** до 70 % [53]. Другим подходящим окислителем для данной реакции выступает гипохлорит натрия, выход **31b** при этом составил 85 % [54].

Кроме диаминофуразана **30b** в качестве исходного соединения для синтеза 4,4'-диаминоазофуразана **31b** может быть использован и 3,3'-диамино-4,4'-гидразофуразан **32** (схема 24). Воздух пропускали при комнатной температуре через метанольный раствор гидрофуразана **32** при перемешивании. Выход составил 92 % [55].

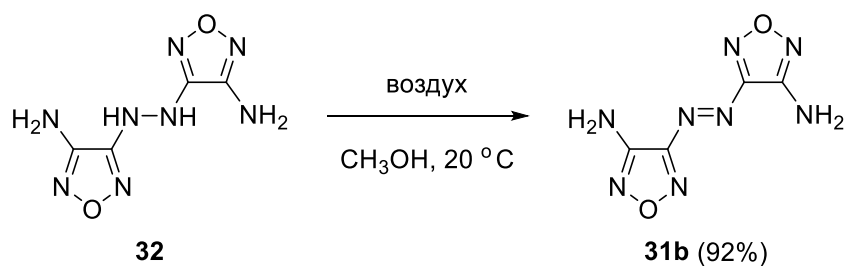


Схема 24

Электрохимическое окисление на никелевом аноде фуразана **32** позволило получить азофуразан **31b** с выходом 61 % [56]. Очистку проводили методом перекристаллизации.

При окислении аминифуразанов **33a,b** происходит окислительная деструкция триазольных циклов, которая приводит к образованию азофуразана **31b** (схема 25). Выходы **31b** составили 39 и 41 % для **33a,b** соответственно [57].

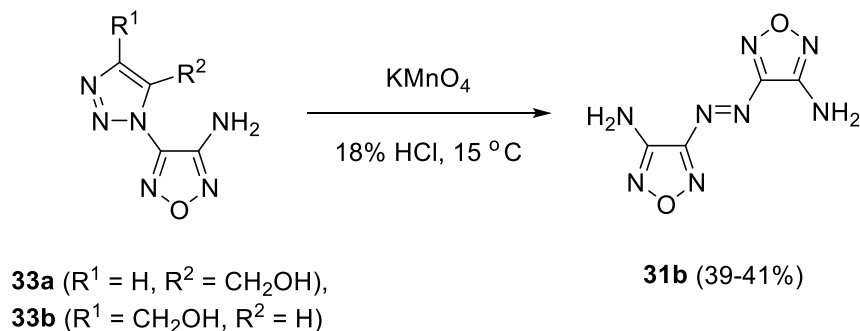


Схема 25

Использование в качестве окислителя перманганата калия в растворе соляной кислоты является универсальным методом, благодаря которому были получены многие азопроизводные фуразана. При этом в ряде случаев для повышения растворимости исходного аминифуразана в соляной кислоте реакцию проводили в смеси с полярными апротонными растворителями или другими кислотами.

Окислением перманганатом калия при 40 – 55 °С в концентрированной соляной кислоте был получен 4,4'-динитроазофуразан **31c** (схема 26). Выход составил 60 %. Соединение **31c** представляет интерес как компонент энергоемких составов с пикнометрической плотностью 1.84 г/см³, расчетными скоростью детонации 9.7 км/с и давлением взрыва 44.9 ГПа [58].

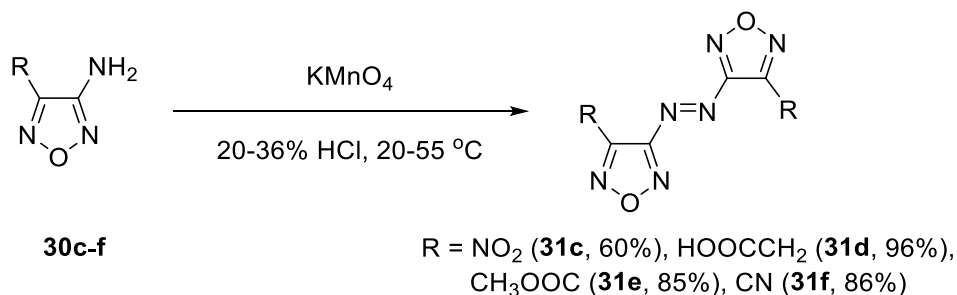


Схема 26

Аминонитрофуразан **30c** может быть окислен до 4,4'-динитроазофуразана **31c** с использованием в качестве окислителя гипохлорита натрия. Выход составил 62 % [59]. Твердофазное фторирование амина **30c** газообразным фтором в присутствии KF при -70 °С в

течение 6 ч и последующей экстракцией хлористым метиленом дало выход продукта **31c** 13 % [50].

Длительная выдержка 3-(перхлориламино)фуразана **34** в 1,2-дихлорэтано приводит к его самоконденсации с образованием азофуразана **31c** (схема 27). Также в качестве побочного продукта азофуразан **31c** образуется в синтезе полиазоксифуразанов при окислении смеси 3-(аминофуразанил-*ONN*-азокси)-4-нитрофуразана и аминонитрофуразана **30c** перманганатом калия в концентрированной соляной кислоте [60].

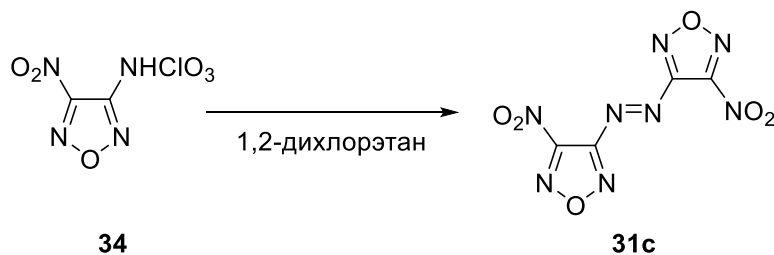


Схема 27

4,4'-Азоди(фуразан-3-карбоновую) кислоту **31d** получали добавлением к раствору субстрата **30d** в 20 % соляной кислоте раствора перманганата калия в воде при 20 °С (схема 26) [61]. Выход составил 96 % [62].

Окислением аминифуразана **30e** в концентрированной соляной кислоте перманганатом калия при 50 °С был получен диэтоксикарбонилазофуразан **31e** (схема 26). Выход составил 85 %. Метилловый эфир кислоты **31d** был получен в аналогичных условиях с выходом 89 % [63].

Получение 4,4'-дицианофуразана **31f** основано на общем принципе (схема 26). К раствору аминодифуразана **30f** в 20 % соляной кислоте вносили раствор перманганата калия в воде при комнатной температуре. Выход составил 86 % [64]. Альтернативный подход для получения 4,4'-дицианофуразана **31f** подразумевает использование амина **30g**, так как в условиях реакции происходит преобразование азидоксимной группы в цианогруппу (схема 28). Раствор перманганата калия в воде добавляли к раствору амина **30g** в 20 % соляной кислоте при 15 – 20 °С. Выход составил 39 % [65].

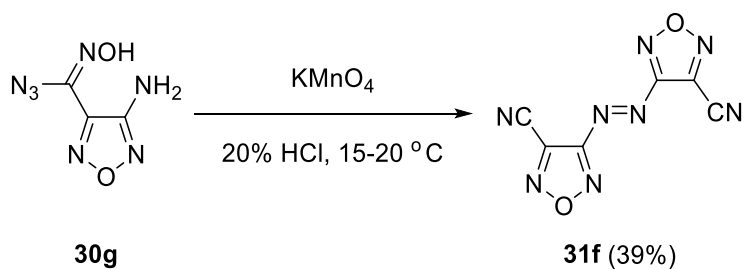


Схема 28

Азофуразан с тетразольными гетероциклами **35a** был получен из 3-амино-4-(тетразол-5-ил)фуразана **28a** окислением перманганатом калия (схема 29) [66 – 68]. К суспензии аминфуразана **35a** в ацетонитриле добавляли концентрированную соляную кислоту, затем прикапывали раствор перманганата калия в воде. Выход составил 80 %. Полученное соединение **35a** обладает высокой энтальпией образования 1118 кДж/моль, однако высокая чувствительность к внешним воздействиям значительно ограничивает возможности его практического применения [66].

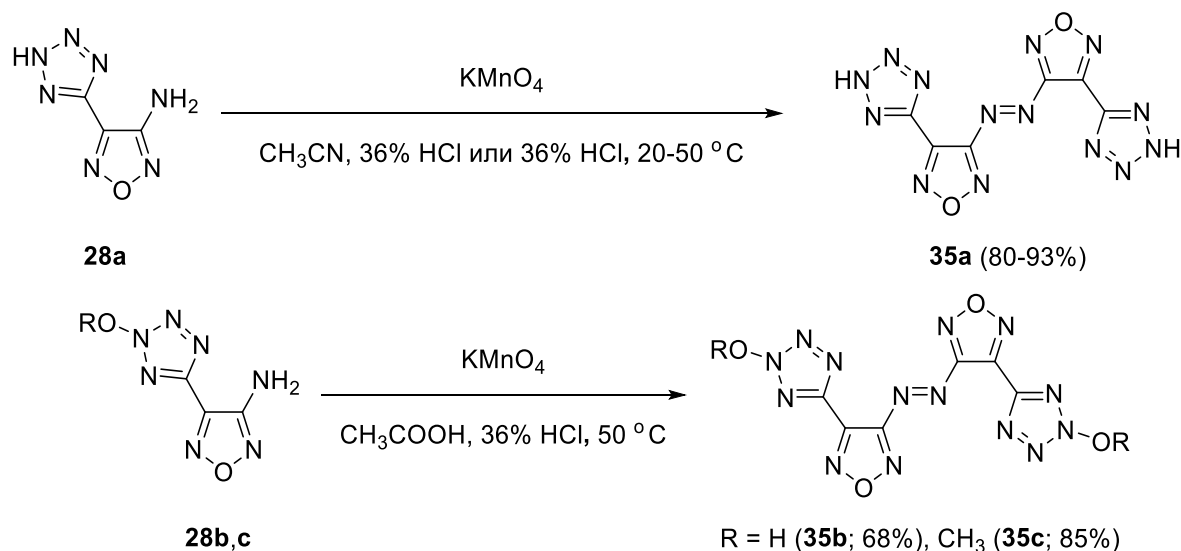


Схема 29

Проведение реакции без добавления ацетонитрила и выдержка реакционной массы после добавления перманганата калия при 50 °C в течение 5 часов позволили увеличить выход азофуразана **35a** до 93 % [67]. Азофуразан **35b** и его метоксипроизводное **35c** были получены окислением исходных аминов **28b,c** перманганатом калия при 50 °C в смеси уксусной и соляной кислот (схема 29). Выход **35c** составил 85 % [69].

Электрохимическое окисление в неразделенной ячейке на углеродном аноде может быть использовано для получения азофуразанов **35a,d** (схема 30). Выходы составили 94 и 98 % соответственно [70].

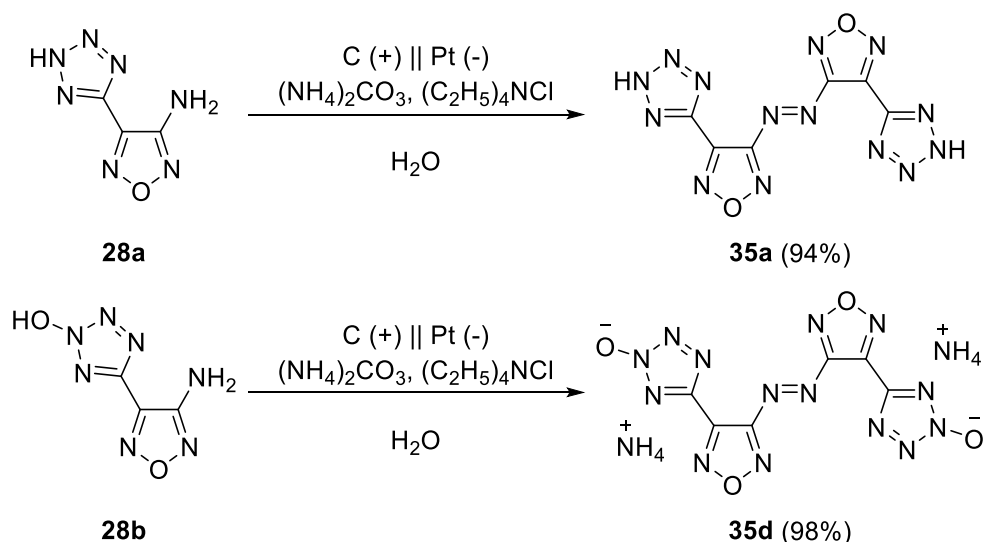


Схема 30

Использование перманганата калия в качестве окислителя позволило получить различные азофуразаны, содержащие в своей структуре 1,2,4-оксадиазольные циклы (схема 31). Окислением перманганатом калия в 10 % растворе соляной кислоты при 30 – 40 °С амина **36a** был получен азофуразан **37a**. Очистку проводили методом перекристаллизации. Выход составил 82 % [71]. Азофуразан **37b** получали окислением амина **36b** в смеси уксусной и соляной кислот при 30 – 50 °С перманганатом калия. Очистку проводили методом перекристаллизации. Выход составил 74 % [72]. Для получения азофуразана **37c** амин **36c** окисляли перманганатом калия при 50 °С в смеси хлороформа и концентрированной соляной кислоты. Выход составил 90 % [73, 74]. Обработкой амина **36d** перманганатом калия в смеси ацетонитрила и концентрированной соляной кислоты был получен азофуразан **37d**. Выход составил 87 % [75, 76]. Для получения азофуразанов **37e,f** окисляли амины **36e,f**. Раствор перманганата калия в воде добавляли к суспензии фуразанов **36e,f** в концентрированной соляной кислоте и перемешивании при 40 – 55 °С. Выходы составили 51 и 83 % соответственно [77].

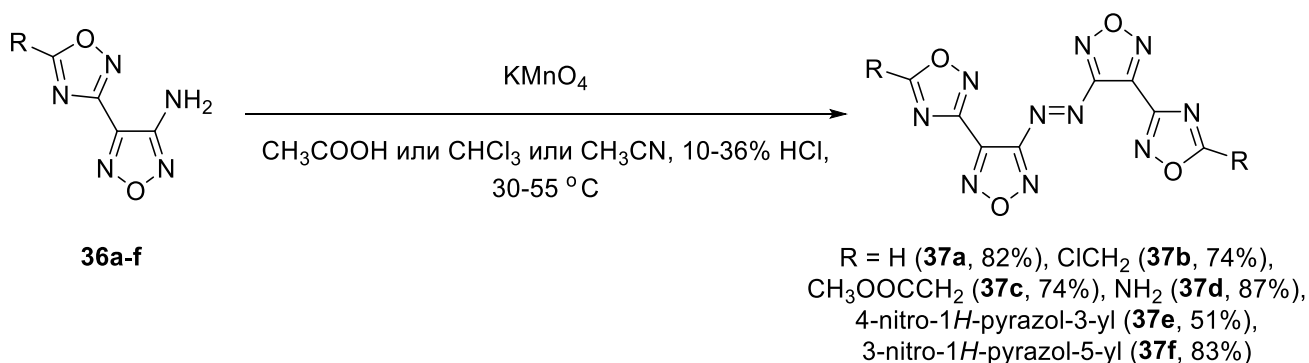


Схема 31

Для получения азофуразана **39** соединение **38** диспергировали в водном растворе карбоната натрия, затем 10 % водный раствор гипохлорита натрия медленно вносили в реакционную массу при комнатной температуре и перемешивали (схема 32). Выход составил 78 %. Низкая плотность соединения **39** (1.79 г/см³) по сравнению с амином **38** (1.87 г/см³) привела к снижению его основных детонационных характеристик: скорости детонации до 8.7 км/с, давления взрыва до 33.3 ГПа. Низкие детонационные свойства в совокупности со средней чувствительностью к удару 28 Дж и трению 252 Н затрудняют его практическое применение [78].

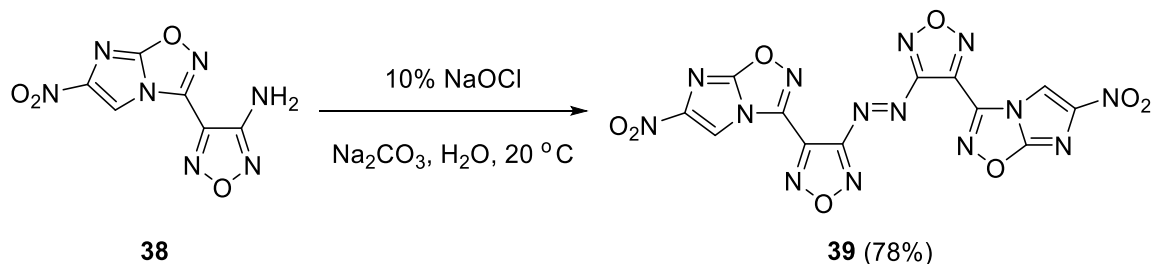


Схема 32

Для получения азофуразанов с триазольными гетероциклами **41a-f** были использованы несколько различных типов окислителей (схема 33) [57]. Так, азофуразан **41a** образуется при окислении амина **40a** перманганатом калия в кислой среде либо гипохлоритом натрия, полученного пропусканием газообразного хлора через водный раствор гидроксида натрия. Окисление аминов **40b,d** с применением перманганата калия или дибромизоцианурата натрия приводит к образованию азофуразанов **41b,d**. Азофуразан **41c** получали добавлением раствора брома в ацетонитриле к суспензии тригидрата ацетата натрия в ацетонитриле с последующим добавлением амина **40c**. Использование дихлоризоцианурата натрия позволило получить из аминов **40e,f** азофуразаны **41e,f**.

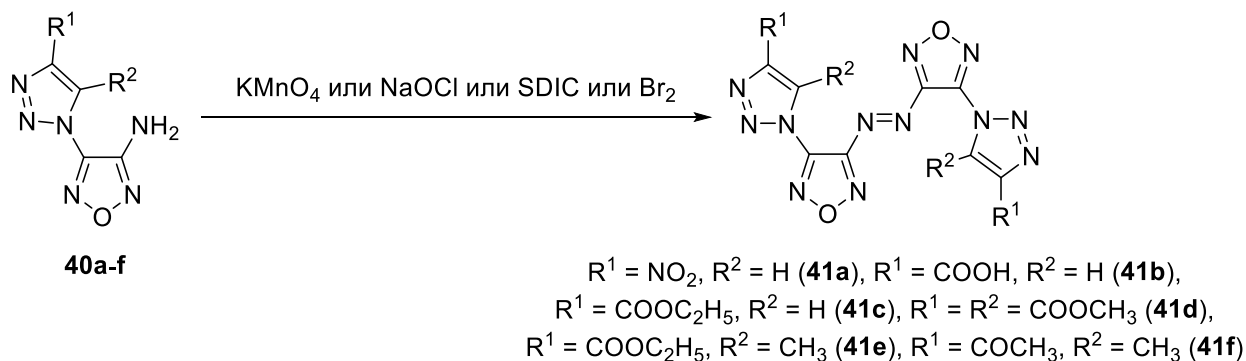
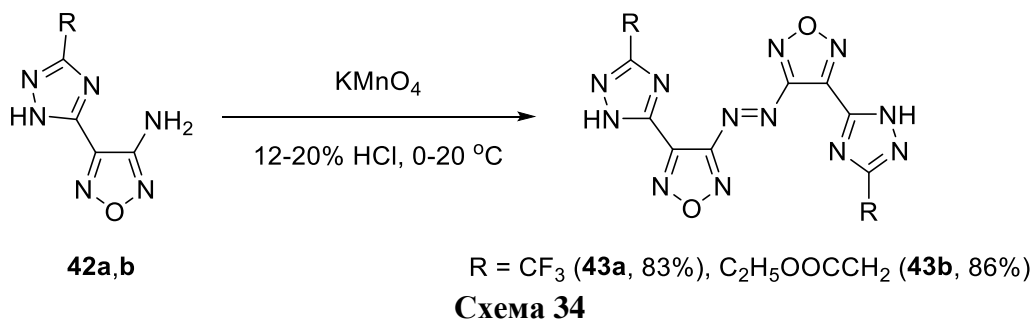


Схема 33

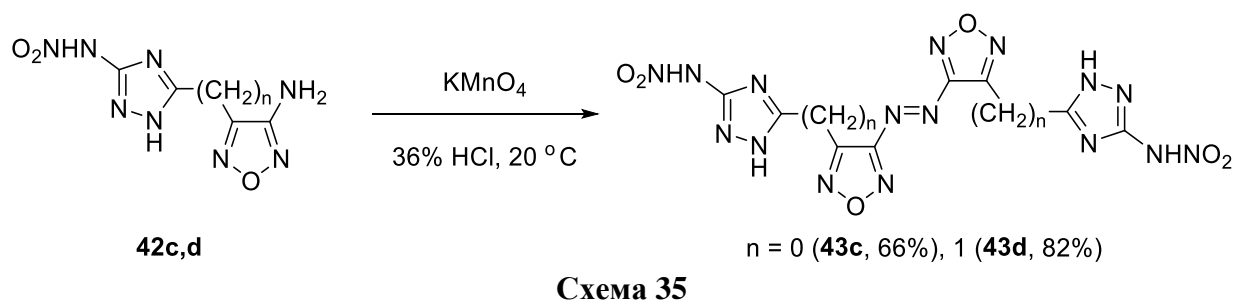
Окислением амина **42a** перманганатом калия при 0 – 20 °С в 20 % растворе соляной кислоты был получен азофуразан **43a** (схема 34). Выход составил 83 %. Для соединения **43a**

основные оцененные энергетические свойства ниже аналогичных значений, известных для тринитротолуола [79].



Азофуразан **43b** получали окислением амина **42b** перманганатом калия (схема 34) [80 – 82]. Раствор перманганата калия в воде добавляли к суспензии амина **42b** при комнатной температуре в 12 % растворе соляной кислоты. Выход составил 86 % [80].

Для окисления аминов **42c,d** до азофуразанов **43c,d** использовали перманганат калия (схема 35). К раствору аминов **42c,d** в концентрированной соляной кислоте добавляли раствор перманганата калия в воде. Выходы составили 66 и 82 %, соответственно. Плотность для соединений **43c,d** составила 1.87 и 1.70 г/см³, энтальпия образования 1273 и 1206 кДж/моль, скорость детонации 9.0 и 8.1 км/с, что вместе с низкой чувствительностью к удару > 28 Дж и трению > 280 Н делает их перспективными для использования в энергоемких составах, хотя их склонность к инициации коррозии из-за наличия кислотных нитраминных фрагментов не изучалась [63].



Азофуразан **45** образовывался при окислении амина **44** перманганатом калия (схема 36). Амин **44** растворяли в концентрированной соляной кислоте и добавляли насыщенный раствор перманганата калия. Выход составил 92 %, причем реакция протекала хемоселективно, не затрагивая аминогруппы при триазиновом цикле. Соединение **45** обладает высокой энтальпией образования 783 кДж/моль, низкой чувствительностью к удару > 40 Дж, к трению > 360 Н и плотностью 1.70 г/см³, однако его скорость детонации 7.4 км/с и давление взрыва 17.8 ГПа не превышают известных значений для тринитротолуола [83].

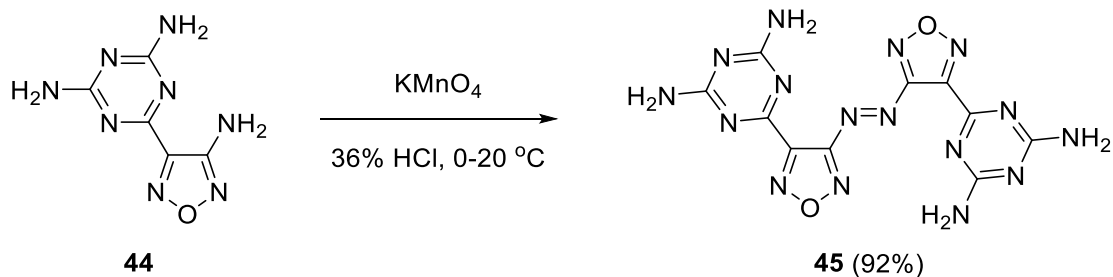


Схема 36

При окислении аминифуразана **46** образуется гетероциклический ансамбль **47** (схема 37). Соединение **46** вносили к смеси уксусной и соляной кислот и добавляли перманганат калия. Очистку проводили методом перекристаллизации. Выход составил 74 % [84].

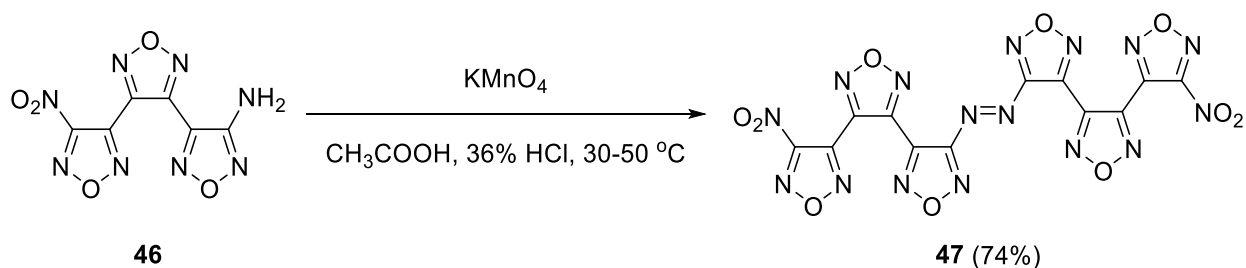


Схема 37

На основе метода окисления аминифуразанов перманганатом калия получена серия азофуразанов с различными гетероциклическими заместителями (схема 38). Аминифуразаны диспергировали в 20 % растворе соляной кислоты при перемешивании, к образовавшемуся раствору добавляли насыщенный раствор перманганата калия в воде. Выходы составили от 67 до 94 % [85]. Энтальпии образования полученных соединений находятся в интервале от -490 до 1223 кДж/моль, расчетные давления взрыва были в интервале 21.8 – 28.3 ГПа, скорости детонации 6.6 – 8.5 км/с. Чувствительности к удару и трению составили 4.7 – 80 Дж и 80 – 360 Н соответственно.

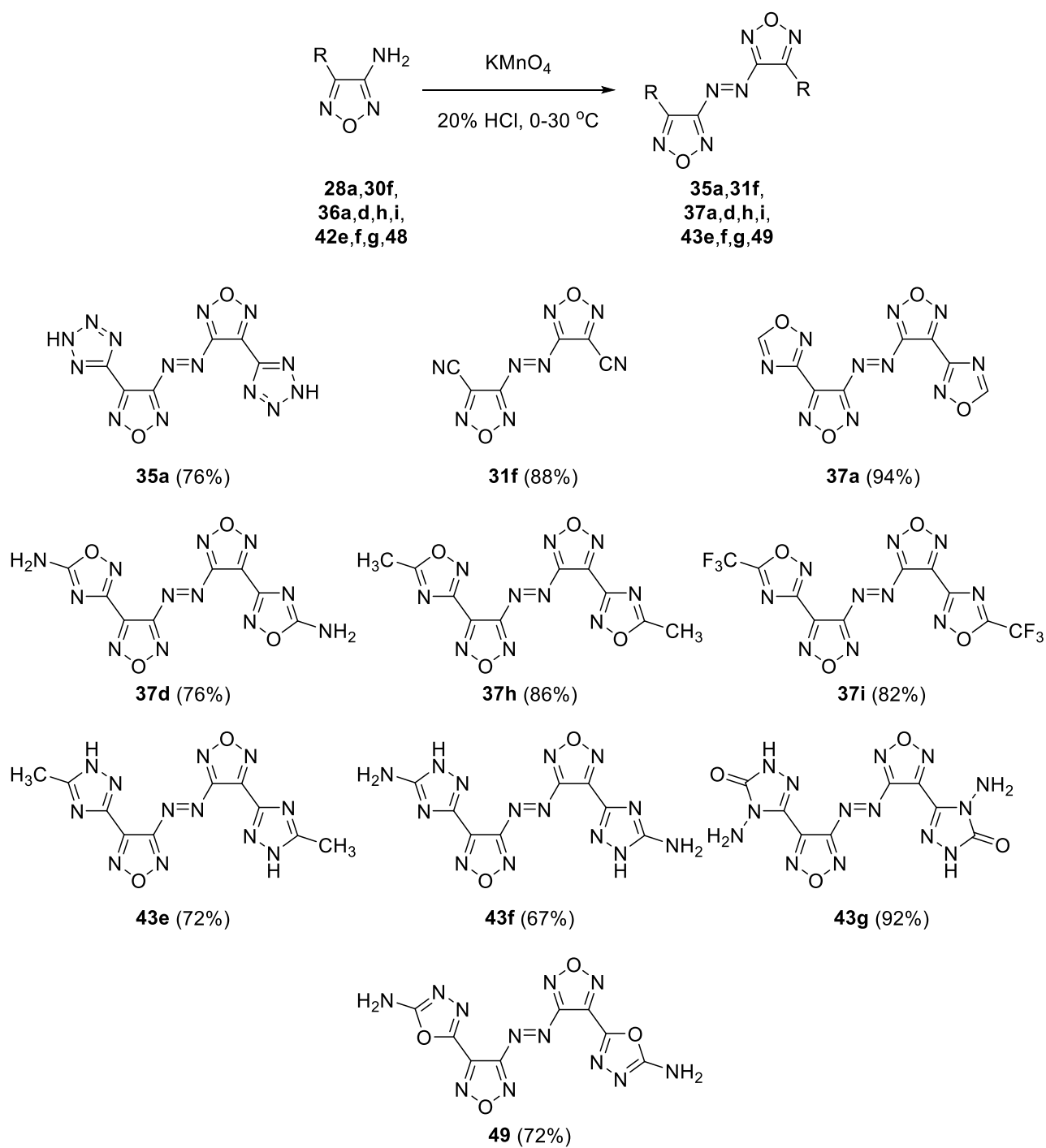
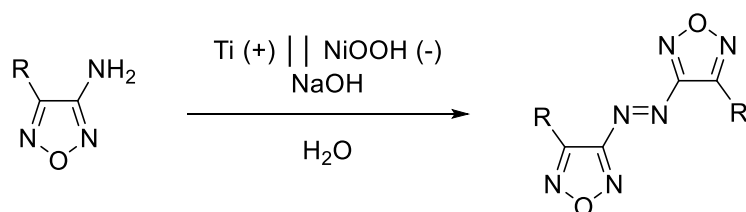


Схема 38

Электрохимическое окисление на никелевом аноде было успешно применено для получения серии азопроизводных фуразана (схема 39). Выходы составили от 42 до 100 % [56].



28a,30a,b,g-o

R = CH₃ (**31a**, 97%), NH₂ (**31b**, 42%), CH₃O (**31g**, 83%),
C₂H₅ (**31h**, 54%), C₃H₇ (**31i**, 91%), cyclopropyl (**31j**, 94%),
^tBu (**31k**, 86%), C₃H₇O (**31l**, 80%), HO (**31m**, 94%), C₆H₅ (**31n**, 89%),
N₃ (**31o**, 74%), 4-(1*H*-tetrazol-5-yl) (**35a**, 100%)

Схема 39

Использование дихлоризоцианурата натрия при окислении амина **30p** позволило получить азофуразан **31p** (схема 40). Дихлоризоцианурат натрия добавляли к суспензии амина **30p** в ацетонитриле и перемешивали при 25 °С. Выход составил 76 % [86].

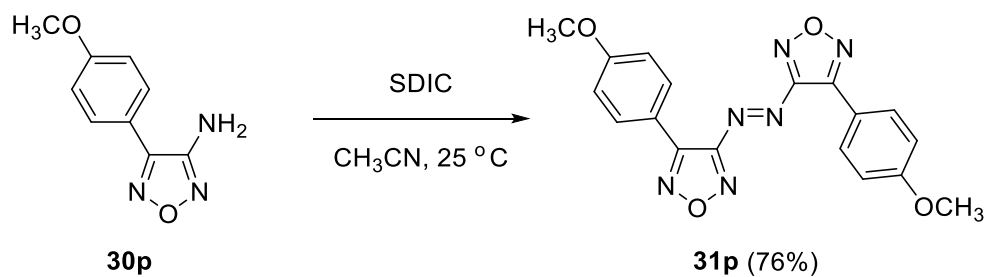


Схема 40

1.2.2 Синтез 1,2,5-оксадиазол-*N*-оксидов с азогруппой

Разработка методов окисления аминифуроксанов является менее тривиальной задачей вследствие их большей реакционной способности и склонности к раскрытию цикла, что приводит к образованию большого числа продуктов окисления [87]. Так, обработка 3-аминофуроксана **50a** смесью 95 % пероксида водорода и трифторуксусного ангидрида в хлористом метиле дает продукты **51a-d** с выходами от 2 до 20 % (схема 41). При этом азофуроксан **51d** образуется с выходом 2 %.

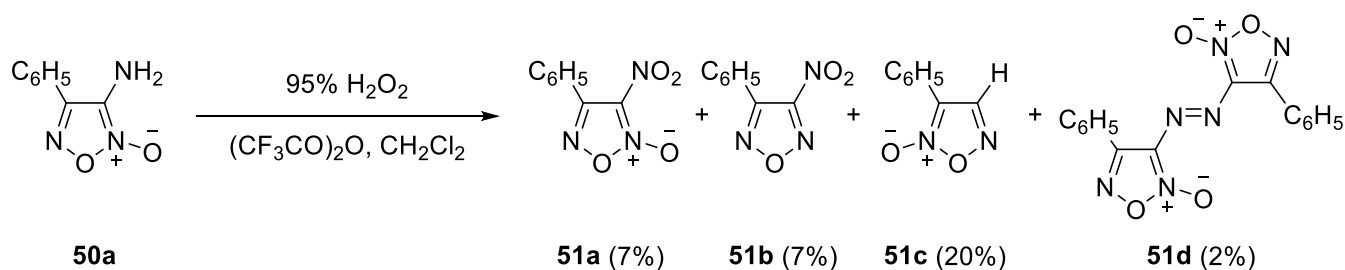


Схема 41

В то же время использование дибромизоциануровой кислоты для окисления амина **50a** позволяет получить целевой продукт **51d** селективно (схема 42). Дибромизоциануровую кислоту добавляли при 25 °С к суспензии амина **50a** в хлористом метиле. Выход составил 95 % [38].

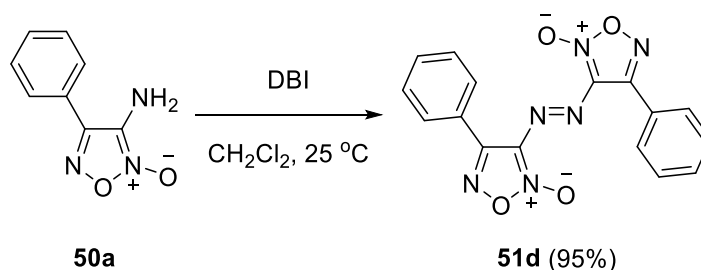


Схема 42

Использование в качестве окислителя перманганата калия позволило получить изомерные 3,3'- и 4,4'-азофуроксаны **51d,e** и **53a-d** (схема 43). Выходы составили от 22 до 96 % [88, 89].

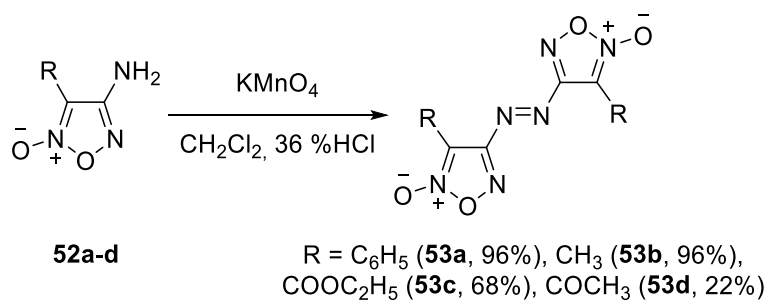
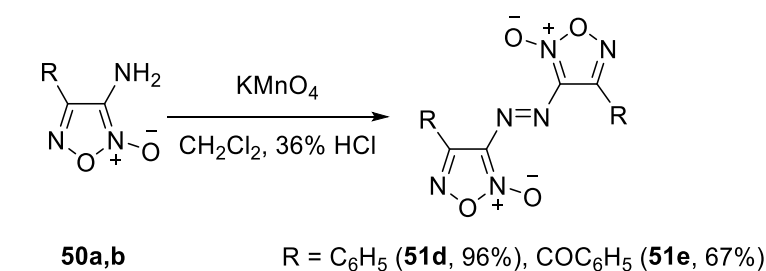


Схема 43

Азофуроксан **53e** был получен аналогично азофуразану **31p** (схема 44). Выход составил 77 % [86].

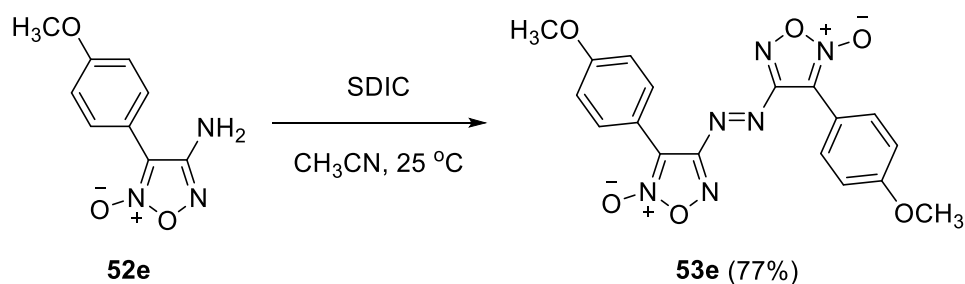


Схема 44

Азофуроксан **53a** получали окислением амина **52a** перманганатом калия в смеси ацетона и соляной кислоты (схема 45). Очистку проводили методом перекристаллизации. Выход составил 63 % [90].

На основе производных аминифуроксанов **52f-p** была получена серия азофуроксанов **53f-p** окислением перманганатом калия в смеси хлористого метилена и концентрированной соляной кислоты (схема 45) [89, 91, 92]. При необходимости для очистки полученных соединений **53f-m** применяли методы перекристаллизации или колоночной хроматографии. Выходы составили от 34 до 74 % [91]. Азофуроксаны **53n,o** были получены окислением аминов **52n,o** перманганатом калия в соляной кислоте. Выходы составили 62 и 79 % [93]. Окислением амина **52p** перманганатом калия в 18 % растворе соляной кислоты получали азофуроксан **53p**. Выход составил 50 % [94].

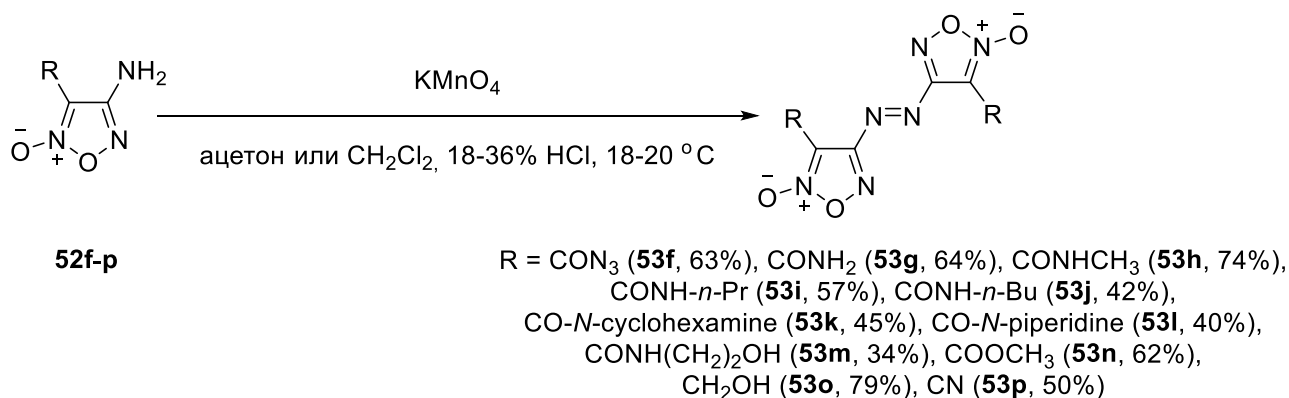


Схема 45

Перманганат калия использовали в качестве окислителя для получения азофуроксана **55** из амина **54** в смеси ацетона и соляной кислоты (схема 46). Выход составил 71 % [95].

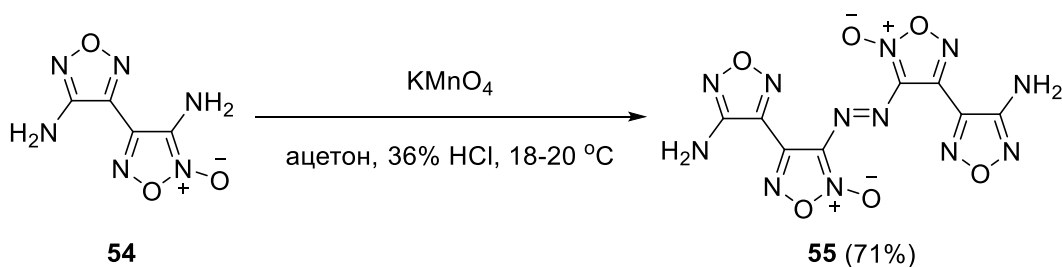


Схема 46

Для получения азофуроксанов **57a,b** защищенные амины **56a,b** окисляли в присутствии перманганата калия. При этом на первой стадии происходит снятие защитной группы 10 % соляной кислотой в ацетонитриле, после чего свободная аминогруппа окисляется перманганатом калия при добавлении 10 % раствора соляной кислоты с образованием азофрагмента (схема 47). Выходы составили 75 и 79 %. Полученные соединения характеризуются

высокой плотностью 1.88 – 1.90 г/см³, приемлемой термической стабильностью 130 – 165 °С, высокой энтальпией образования 1049 – 1073 кДж/моль, скоростью детонации 9.1 – 9.2 км/с [96].

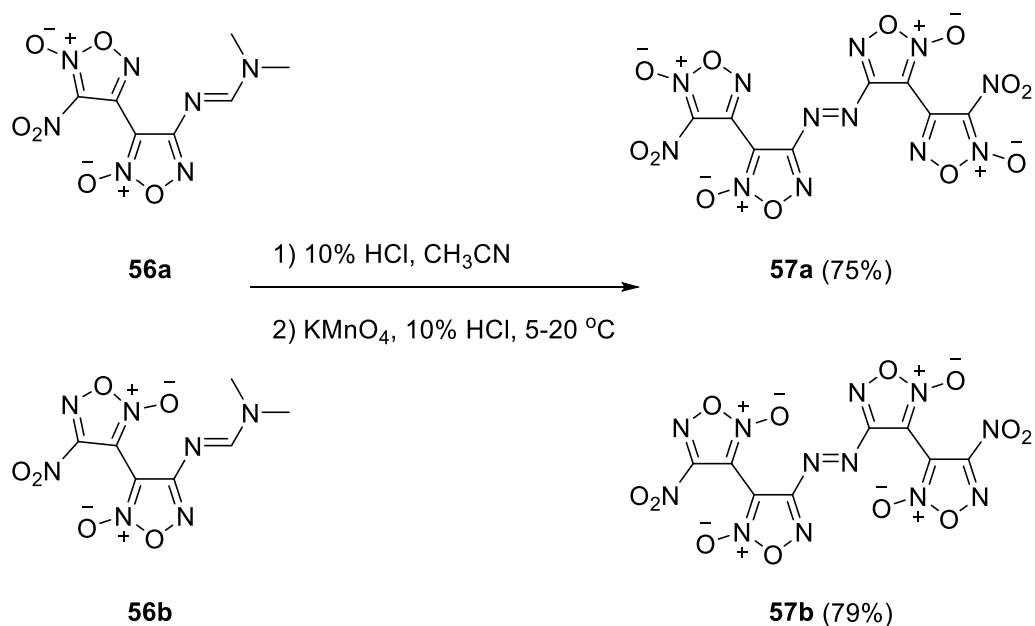


Схема 47

Азофуроксан **59** образовывался в результате окисления амина **58** перманганатом калия (схема 48). К раствору амина **58** в концентрированной соляной кислоте добавляли раствор перманганата калия в воде и выдерживали при 50 °С. Выход составил 68 % [97].

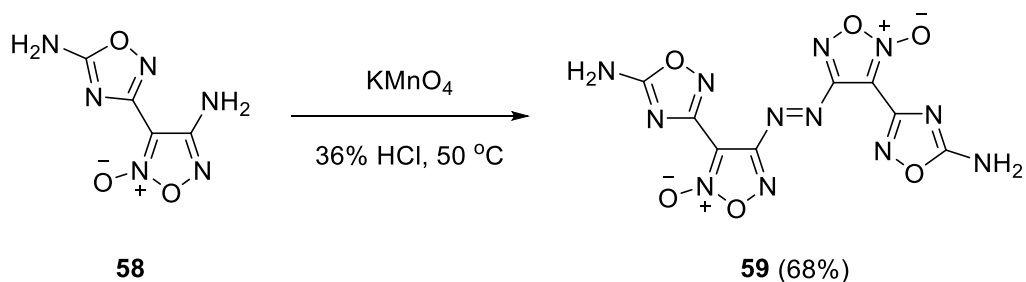


Схема 48

Амин **60** окисляли гипохлоритом натрия с образованием азофуроксана **61** (схема 49). К раствору соединения **60** в уксусной кислоте при 25 °С добавляли раствор гипохлорита натрия. Целевое соединение выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выход составил 79 % [98]. Энтальпия образования соединения **61** составляет 1213 кДж/моль, плотность 1.79 г/см³, скорость детонации 8.2 км/с, давление взрыва 28.6 ГПа, что делает его близким по своим параметрам к циклотриметилентринитрамину, однако обладает большей чувствительностью к удару 3 Дж и к трению 84 Н.

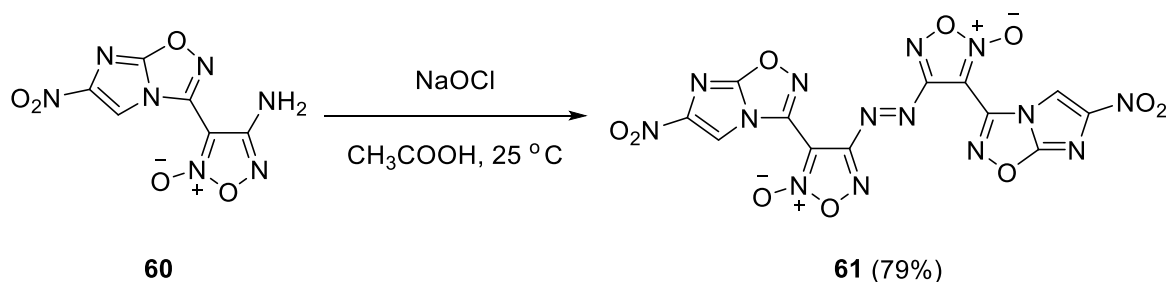


Схема 49

Образование азофуроксанов **53b,p** в качестве побочных продуктов наблюдалось в ходе реакции Ковачича при взаимодействии аминов **52b,p** с геминальными нитронитрозо соединениями в присутствии дибромизоцианурата в хлористом метиле (схема 50) [99, 100]. Выходы составили от 20 до 28 %.

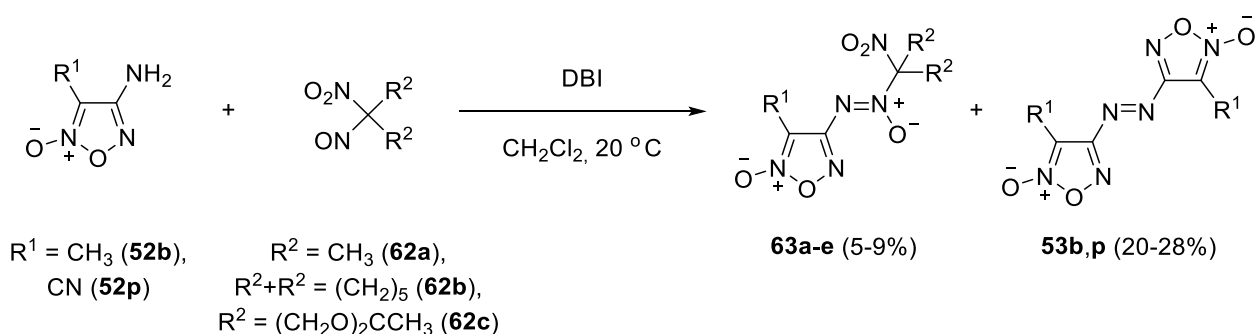


Схема 50

1.2.3 Синтез 1,2,5-оксадиазолов с азоксигруппой

Образование азоксифрагмента для бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола при окислении аминогруппы имеет большие ограничения по сравнению с формированием азофрагмента и значительно менее широко представлено в литературе. Основной причиной меньшей распространенности азокси-1,2,5-оксадиазолов является сложность их направленного синтеза, который требует конденсации двух промежуточных продуктов, образующихся в результате окисления аминогруппы, фуразанов с гидроксиламиногруппой **II** и нитрозогруппой **III** (схема 21) [45].

Так, окисление аминифуразанов **30a,g,n,q** персульфатом аммония в концентрированной серной кислоте приводит к образованию азоксифуразанов **66a-d** с выходами не выше 5 % (схема 51). Основным продуктом в данном случае являются соответствующие нитрозофуразаны **64a-d** с выходами от 55 до 85 % [101]. В качестве второго побочного продукта образуются соответствующие нитрофуразаны **65a-d**. При этом наблюдение среди продуктов реакции азоксифуразанов **66a-d** также может быть связано с конденсацией в окислительных условиях основного продукта реакции **64** с исходным амином **30** [48].



Схема 52

При окислении диаминофуразана **30b** комплексом фторноватистой кислоты и ацетонитрила образуется азофуразан **66f** (схема 53). Выход составил 85 % [105]. Соединение **66f** обладает высокой кристаллической плотностью 1.91 г/см³ и расчетными значениями скорости детонации 9.8 км/с и давления взрыва 45.6 ГПа [58].

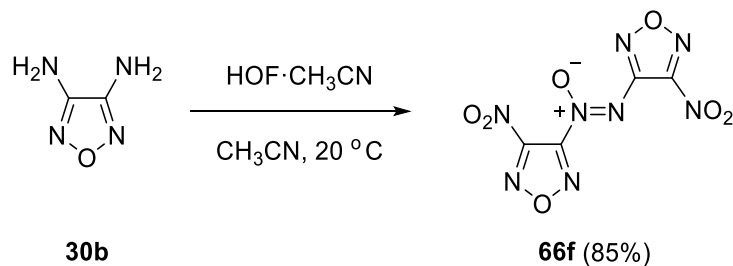


Схема 53

Твердофазное фторирование 3-амино-4-нитрофуразана **30c** газообразным фтором в присутствии KF при -70 °C и последующей экстракцией хлористым метиленом приводит к образованию смеси продуктов. Выход продукта **66f** составил 63 % [50].

Азоксифуразан **66g** был получен из фуразана **30g** окислением 30 % раствором пероксида водорода в трифторуксусной кислоте (схема 54). Выход составил 42 % [51].

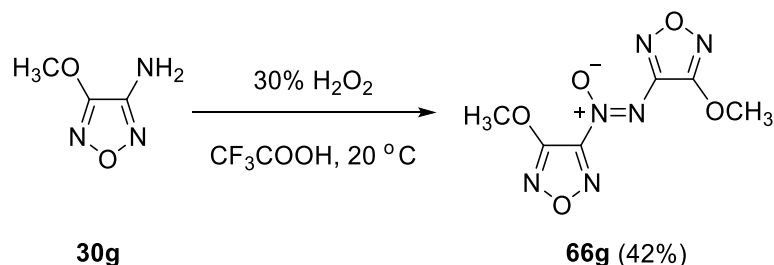


Схема 54

При окислении 4-аминофуразан-3-карбоновой кислоты **30d** смесью 30 % перекиси водорода и серной кислоты в присутствии вольфрамата натрия азоксифуразан **66h** образовывался в качестве побочного продукта с выходом 27 % (схема 55). Основным продуктом реакции – 4-нитрофуразанкарбоновая кислота **65e** с выходом 72 % [62].

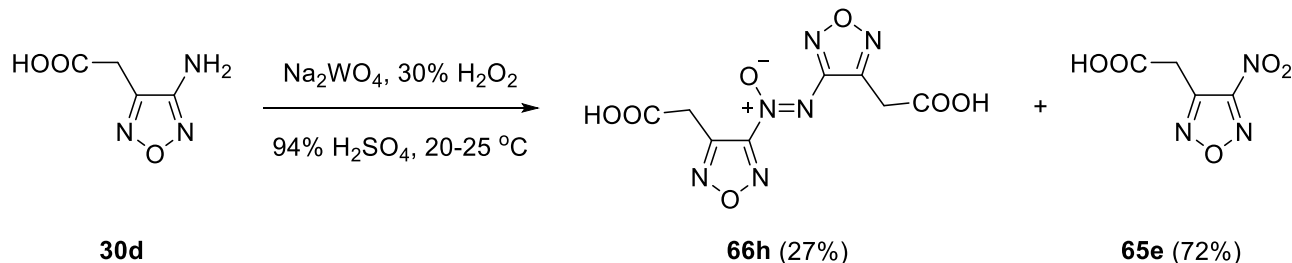


Схема 55

Прямое окисление амина **30r** смесью 90 % пероксида водорода и трифторуксусного ангидрида в хлористом метиле привело к образованию нитрофуразана **65f** и азоксифуразана **66i** с выходами 11 % и 32 % соответственно (схема 56). Альтернативный путь подразумевает получение из амина **30r** фосфинимина **30r'**, который затем окисляется *m*-хлорпербензойной кислотой. Очистку целевого продукта проводили методом перекристаллизации. Выход составил 60 % [106].

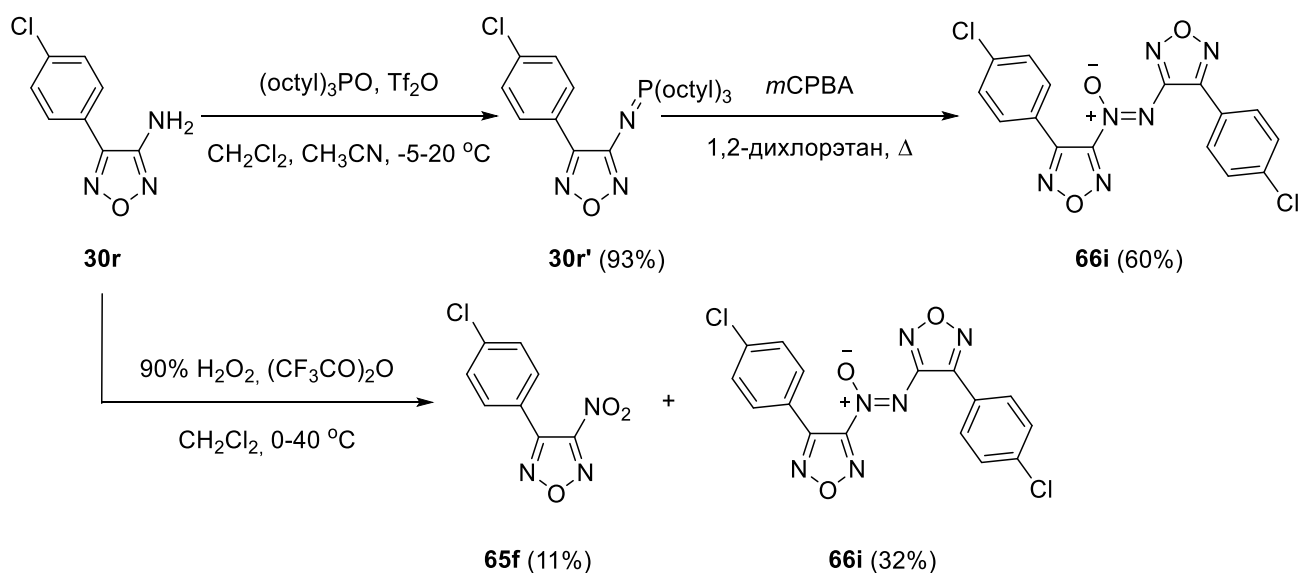


Схема 56

Использование вольфрамата натрия в смеси с пероксидом водорода и метансульфоновой кислотой позволило селективно окислить амин **36d** до азоксифуразана **67** с выходом 49 % (схема 57). Соединение **67** характеризуется плотностью 1.80 г/см³, энтальпией образования 1108 кДж/моль, скоростью детонации 8.6 км/с, давлением взрыва 30.8 ГПа, чувствительностью к удару 24 Дж, к трению 220 Н, что делает его перспективным при использовании в качестве компонента энергоемких составов [107]. Смена метансульфоновой кислоты на смесь трифторуксусной кислоты и хлористого метилена позволила получить азоксифуразан **66j** из амина **30p**. Выход составил 49 % [86].

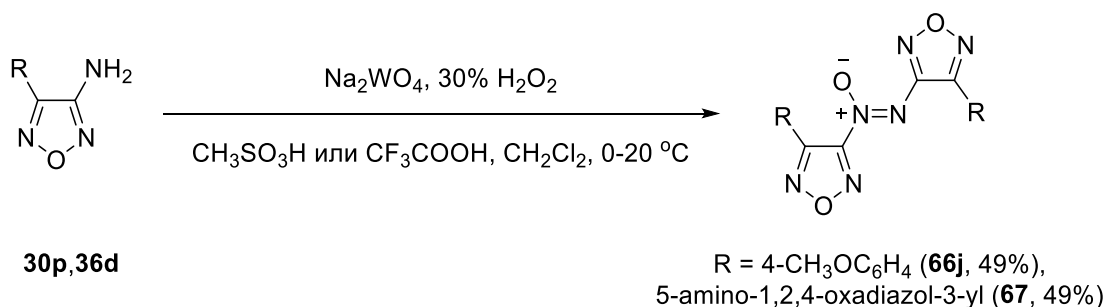


Схема 57

Окислением амина **42a** смесью 30 % перекиси водорода и серной кислоты был получен азоксифуразан **68** (схема 58). Выход составил 73 %. Для азоксифуразана **68** плотность составляет 1.84 г/см³, энтальпия образования отрицательна (-414 кДж/моль), скорость детонации 6.5 км/с, давление взрыва 21.2 ГПа, чувствительность к удару > 40 Дж, к трению > 360 Н, что лишь незначительно отличает его от азофуразана **43a** [79].

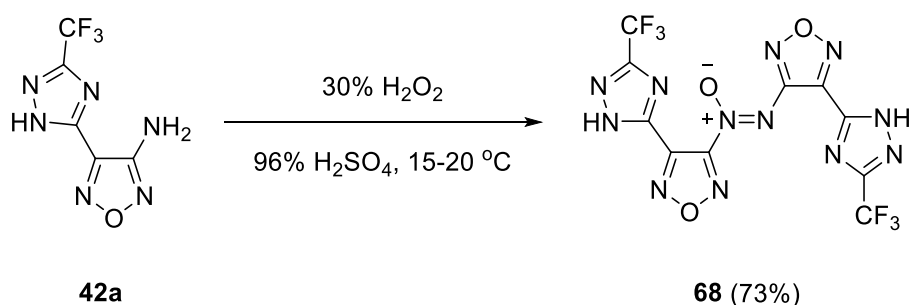


Схема 58

Другим возможным подходом для получения азоксифуразанов является конденсация amino- и нитрозофрагментов в окислительной среде (схема 59). Смесь аминонитротриазола **69** и фуразана **70** выдерживали с дибромизоциануровой кислотой в ацетонитриле. Снятие трифторацетильной защиты проводили в метаноле добавлением водного раствора трифторуксусной кислоты. Выход азоксисоединения **71** составил 58 % [108].

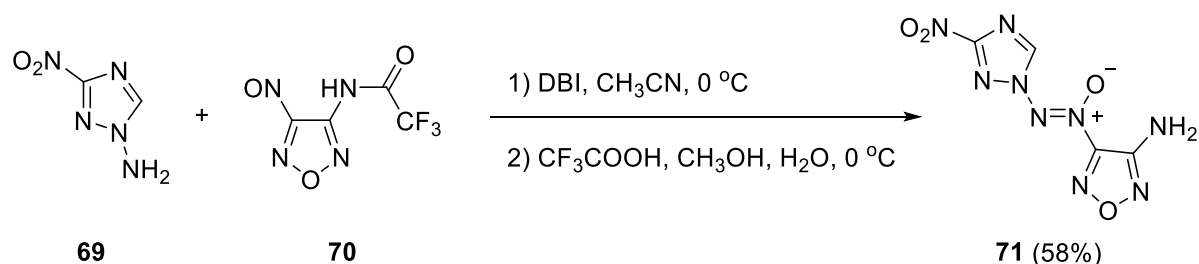


Схема 59

Известно, что азоксифрагмент можно получить путем окисления азофрагмента [109]. Данный подход был применен и для получения азоксифуразанов (схема 60). Окисление диаминоазофуразана в системе персульфата аммония и 30 % перекиси водорода в концентрированной серной кислоте при варьировании температуры реакционной массы позволило получить азоксифуразаны **66f** и **66f'** или их смесь. Однако при этом выходы не превышали 15 % для **66f** и 25 % для **66f'** [58].

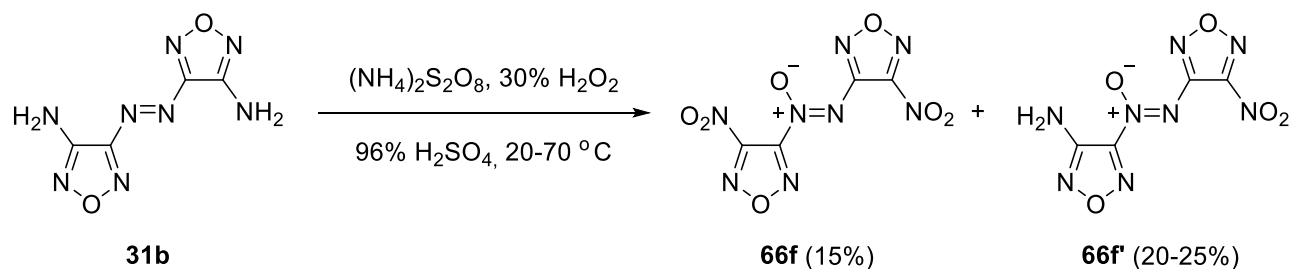


Схема 60

Окислением азофуразана **37d** 30 % перекисью водорода в концентрированной серной кислоте был получен азоксифуразан **72** (схема 61). Выход составил 43 % [107].

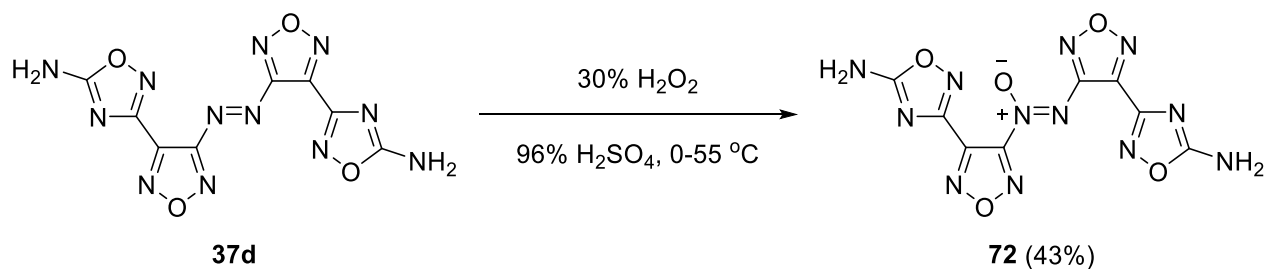


Схема 61

1.2.4 Синтез 1,2,5-оксадиазолов-*N*-оксидов с азоксигруппой

Впервые для получения азоксифуроксанов **73a,b** был использован подход, описанный для получения азоксифуразана **66i** с промежуточным образованием фосфиниминнов **52a',b'** (схема 62). Целевые продукты выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. Выходы составили 79 и 82 % соответственно [110].

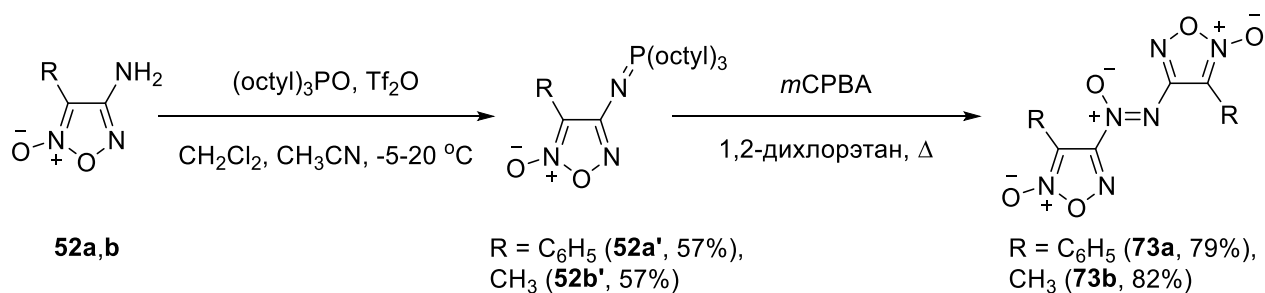


Схема 62

Окисление аминифуроксанов **52b,f,g,o** смесью 85 % пероксида водорода и серной кислоты приводит к образованию азоксифуроксанов **73b-e** и нитрофуроксанов **74a-d** (схема 63). В случае амина **52g** дополнительно в реакционную массу добавляли четыреххлористый углерод. Выходы составили от 12 до 33 % для азоксифуроксанов, от 12 до 65 % для нитрофуроксанов [88, 93].

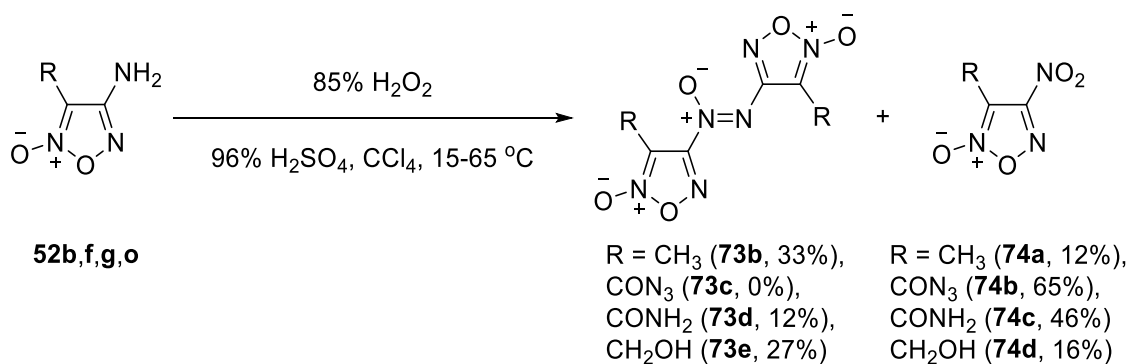


Схема 63

Восстановительная конденсация 4-нитрофуроксанов **74a,e-g** также проходит неселективно (схема 64). Целевые азоксифуроксаны образуются с низкими выходами 17 – 58 %, а в случае нитрофуроксана **74g** образуется азофуроксан **53q** [88].

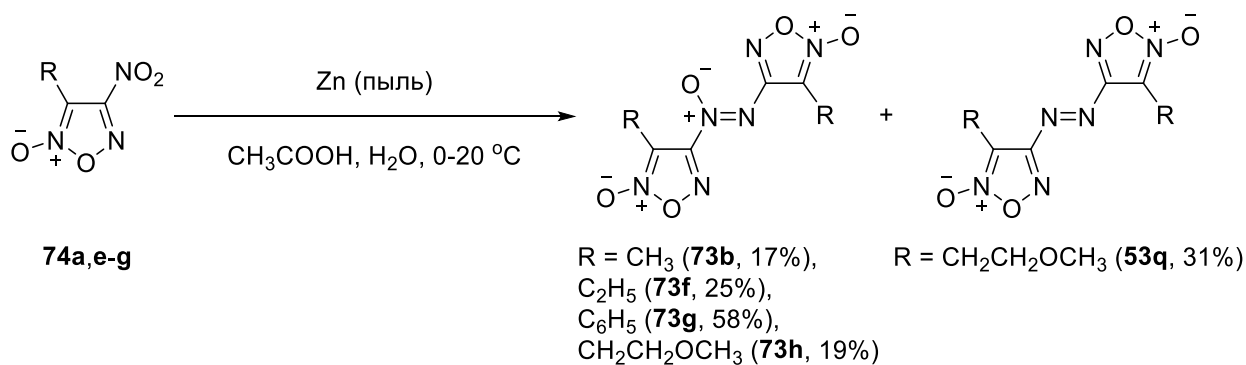


Схема 64

Для азофуроксанов известны различные преобразования, происходящие в окислительной среде [91], в том числе и окисление азофуроксана **53a** до азоксипроизводного **73a**, осуществить которое, однако, удалось только в единственном случае (схема 65). Выход составил 52 % [88].

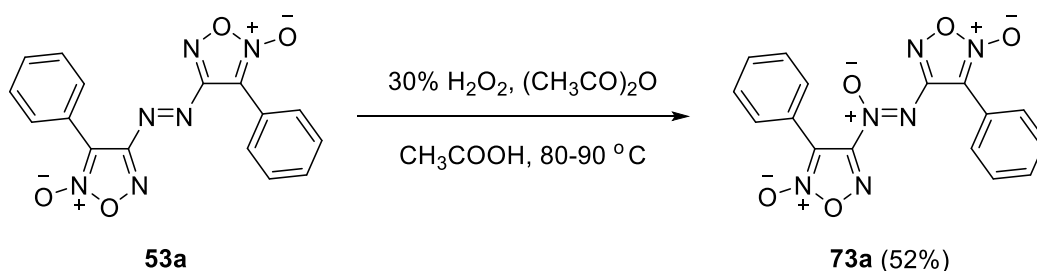


Схема 65

На основе проведенного обзора литературы можно сделать вывод о том, что $-\text{N}=\text{N}-$ структурный фрагмент широко представлен в различных производных 1,2,5-оксадиазола. Он используется как при создании различных аннелированных фрагментов, так и в качестве линкерной группы, связывающей несколько гетероциклов. Включение $-\text{N}=\text{N}-$ фрагмента в конечную структуру позволяет получить практически значимые соединения, в том числе обладающие биологической активностью и перспективными энергоемкими характеристиками. В то же время развитие новых методов синтеза бигетероциклических производных фуроксана, связанных $-\text{N}=\text{N}-$ структурным фрагментом, остается актуальной задачей. До наших исследований в литературе полностью отсутствовали данные по получению 1,2,5-оксадиазолов, содержащих аннелированный 1,2,3-триазиновый фрагмент. Кроме того, анализ литературных данных показывает отсутствие общего метода синтеза производных азоксифуроксанов – перспективных энергонасыщенных структур, что объясняет целеполагание данной работы.

2 Обсуждение результатов^а

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

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

1,2,3-Триазин-4-он – один из известных азотистых гетероциклов, структурный фрагмент которого широко представлен в биологически активных молекулах, обладающих противоопухолевыми, противосудорожными, мочегонными, обезболивающими и седативными свойствами [111 – 114]. Получение бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола, содержащих данный фрагмент, интересно с точки зрения разработки новых биологически активных молекул с улучшенным фармакологическим профилем как компонентов перспективных лекарственных средств нового поколения. Один из возможных синтетических подходов для формирования триазинонового фрагмента подразумевает использование в качестве исходных соединений 2-аминокарбоксамидов, которые вовлекаются в реакцию диазотирования и последующего внутримолекулярного азосочетания [115]. Для синтеза 1,2,5-оксадиазолотриазинонов на основе данного подхода в качестве исходных соединений были использованы ранее описанные функциональные производные 1,2,5-оксадиазолов **2** и **4** (схема 1) [93, 116]. При нитровании в кислой среде моногидразида калиевой соли **1** был получен нестабильный ди(азидокарбонил)фуроксан, который затем в ходе перегруппировки Курциуса образует целевой аминифуроксан **2**. Последовательность реакций нуклеофильного присоединения свободного гидроксилamina по цианогруппе метилового эфира **3** и последующей циклизации двух оксимных фрагментов приводит к образованию фуразана **4**.

^а В этом разделе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков.

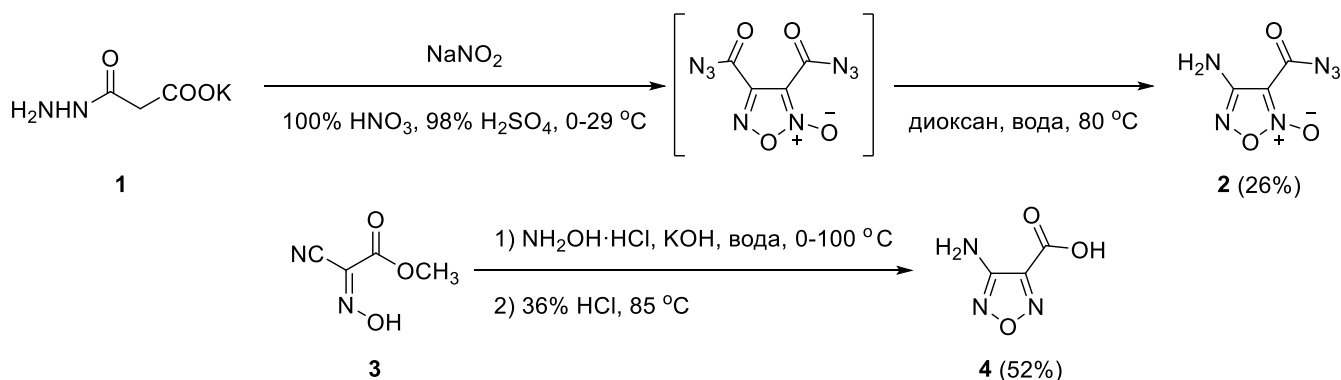


Схема 1

Дальнейшая модификация субстратов **2** и **4** для выхода к целевым структурам подразумевала двухстадийный подход. На первой стадии в ходе нуклеофильного замещения у карбонильного атома углерода были получены соответствующие амиды **5a-h** и **6a-h** с выходами от 35 до 93 % (схема 2). Нуклеофильное замещение проводили при комнатной температуре в ацетонитриле, используя триэтиламин в качестве основания. Реакционная способность азиδοкарбонильного производного **2** сопоставима с аналогичными хлорангидридами, что позволяет получать целевые амиды напрямую. В случае оксадиазола **4** дополнительно был использован известный реагент TBUTU, используемый в пептидном синтезе для активации карбоксильной группы. Ограниченное число полученных амидов обусловлено инертностью исходных карбоксильных производных 1,2,5-оксадиазола к аминам с низкой нуклеофильностью, что приводит к их деструкции в условиях реакции. Так, например, отрицательный индуктивный эффект атома хлора в *орто*-хлоранилине не позволяет получить соответствующий амид в отличие от *пара*-хлоранилина, в котором индуктивный эффект хлора не оказывает значительного влияния на нуклеофильность, и больший вклад носит положительный мезомерный эффект.

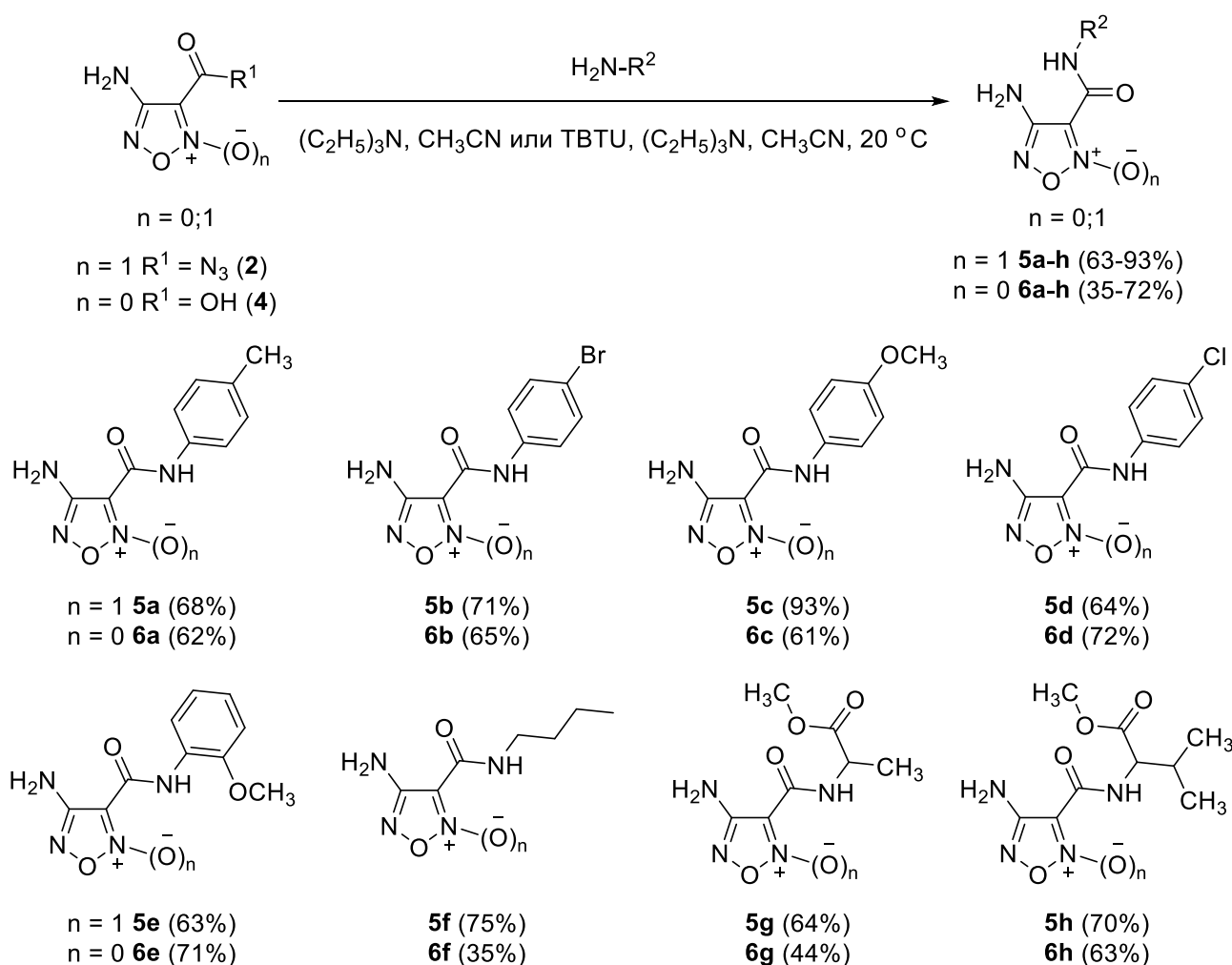
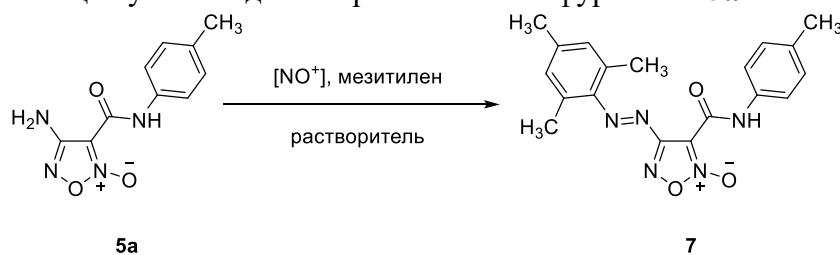


Схема 2

Следующая стадия основана на использовании тандемной реакции диазотирования аминогруппы 1,2,5-оксадиазола с последующим внутримолекулярным азосочетанием образующейся диазониевой группы с амидным фрагментом. Для оптимизации условий тандемной реакции была проведена серия экспериментов, включающих варьирование диазотирующих реагентов, растворителя и температуры. Поскольку реакция азосочетания диазониевых солей с электронодонорными аренами, например, мезитиленом, происходит количественно, эта реакция была использована для оценки полноты протекания реакции диазотирования [117].

К суспензии амида **5a** в соответствующем растворителе вносили диазотирующий реагент и выдерживали при охлаждении, после чего добавляли мезитилен и снимали охлаждение. Результаты оптимизации представлены в таблице 1. В качестве диазотирующих реагентов были выбраны нитрит натрия и тетрафторборат нитрозония.

Таблица 1 – Оптимизация условия диазотирования аминоксуксина **5a**^a

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

^a Условия реакции: **5a** (0.5 ммоль) и нитрозирующий реагент (0.53 ммоль) в растворителе (3 мл) перемешивали при соответствующей температуре в течение 1 ч. Затем вносили мезитилен (0.07 мл, 0.5 ммоль), снимали охлаждение и выдерживали реакционную смесь при перемешивании в течение еще 20 мин.

Использование в качестве растворителя трифторуксусной кислоты (строки 1 – 4) привело к образованию целевого продукта, однако выход не превышал 33 %. Низкие выходы, вероятно, связаны с низкой растворимостью исходного амида в трифторуксусной кислоте, поэтому далее (строки 5 – 8) в качестве растворителя нами были использованы смеси кислот. Добавление уксусной кислоты позволило увеличить выход до 49 % (строка 6). Замена трифторуксусной кислоты на метансульфоновую и использование ее в смеси с уксусной кислотой позволило добиться наилучшего выхода соединения **7** в 86 % (строка 7).

Оптимизированная методика была использована для получения серии аннелированных 1,2,5-оксадиазолов **8a-h** и **9a-h** (схема 3). Продукты с *пара*-замещенными арильными фрагментами **8a-d** и **9a-d** были выделены с высокими выходами 80 – 95 %, при этом ввиду стерической загруженности выходы соединений **8e** и **9e** с арильным фрагментом, содержащим метоксизаместитель в *орто*-положении, были ниже и составили 63 %. Выходы соединений с алифатическим и аминокислотными фрагментами **8f-h** и **9f-h** также были ниже и составили 34 – 77 %, что связано с большей чувствительностью этих заместителей к условиям реакции диазотирования в сильноокислых средах.

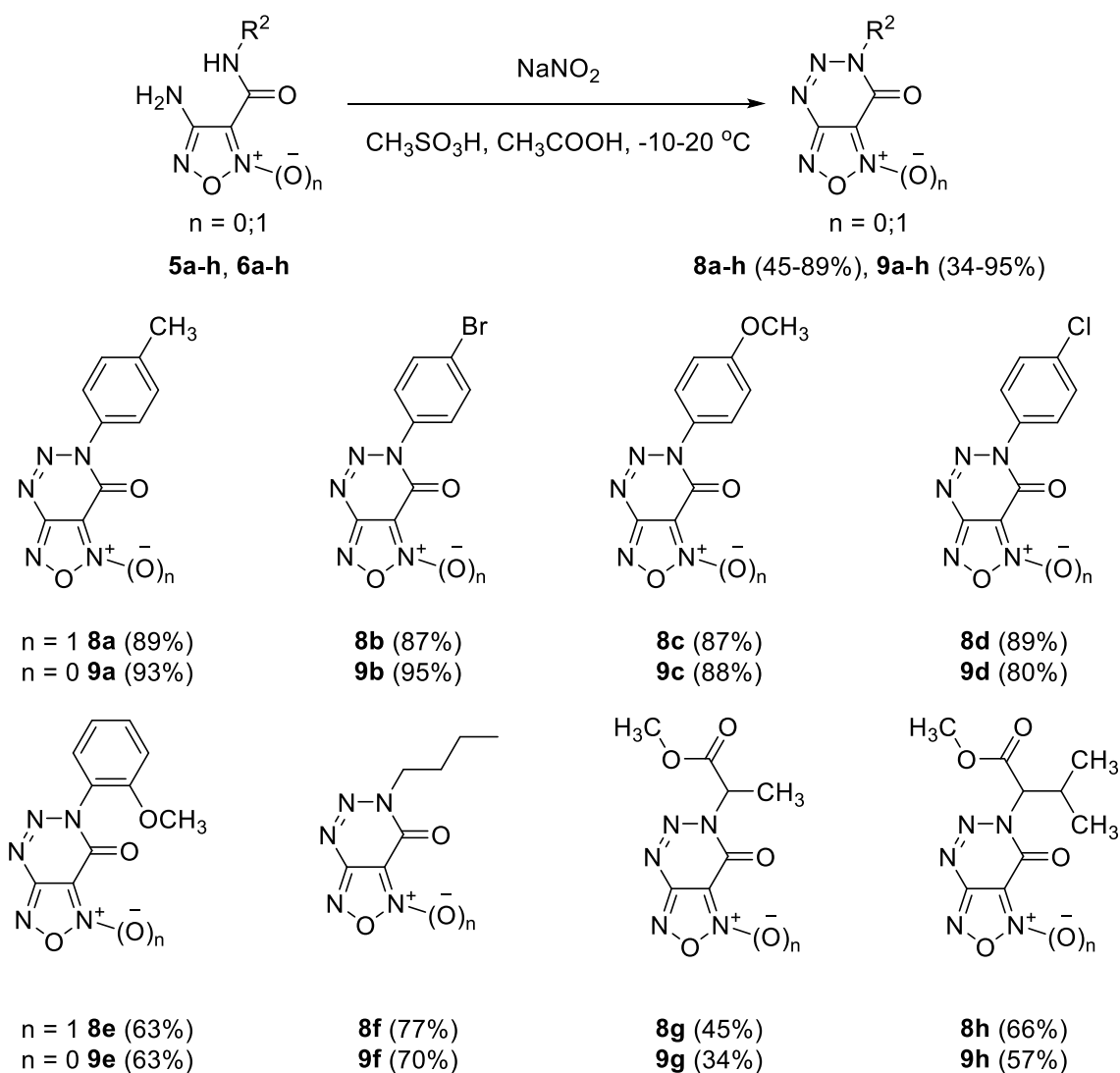


Схема 3

Наличие в молекуле активированных атомов водорода, находящихся в α -положении к электроноакцепторным заместителям, таким как бензольному кольцу или цианогруппе, делает невозможным получение целевого продукта в оптимизированных условиях в связи с протеканием побочных процессов по альтернативному реакционному центру и образованию сложной смеси неидентифицируемых продуктов (схема 4).

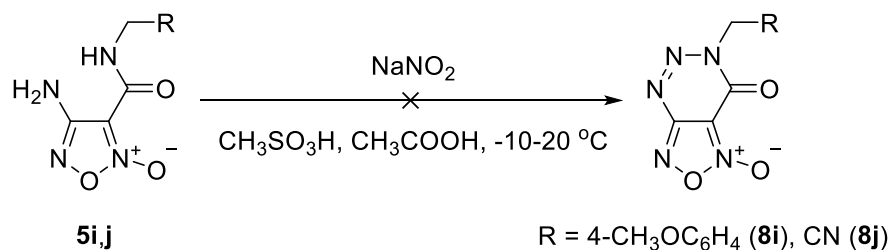


Схема 4

Для подтверждения механизма реакции диазотирования/азосочетания был проведен эксперимент с использованием меченого $\text{Na}^{15}\text{NO}_2$ в качестве нитрозирующего агента (схема 5).

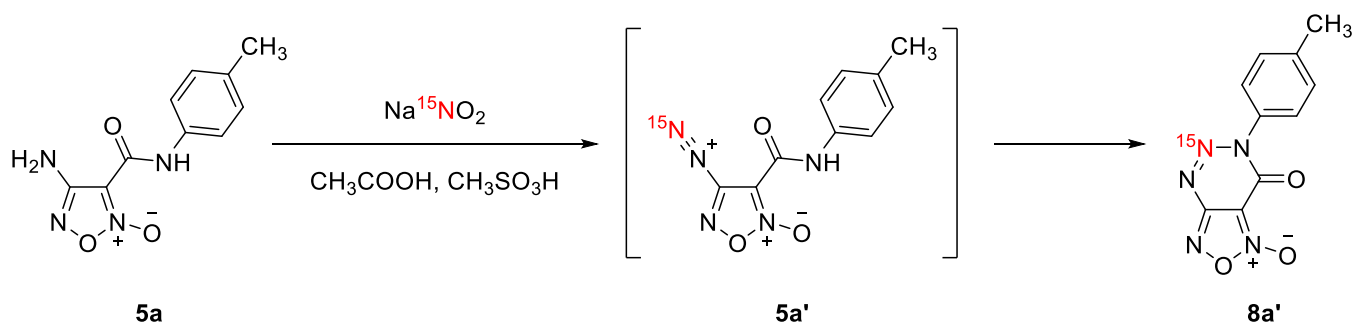


Схема 5

В результате реакции был получен меченый изотопом ^{15}N триазинон **8a'**. Таким образом было показано, что терминальный атом азота в диазониевом фрагменте интермедиата **5a'** становится центральным атомом азота в формируемом триазиноновом кольце соединения **8a'**. Сравнение спектров ЯМР ^{15}N для исходного амида **5a**, триазинона **8a** и изотопно меченного продукта **8a'** подтверждают данный факт (рисунок 1).

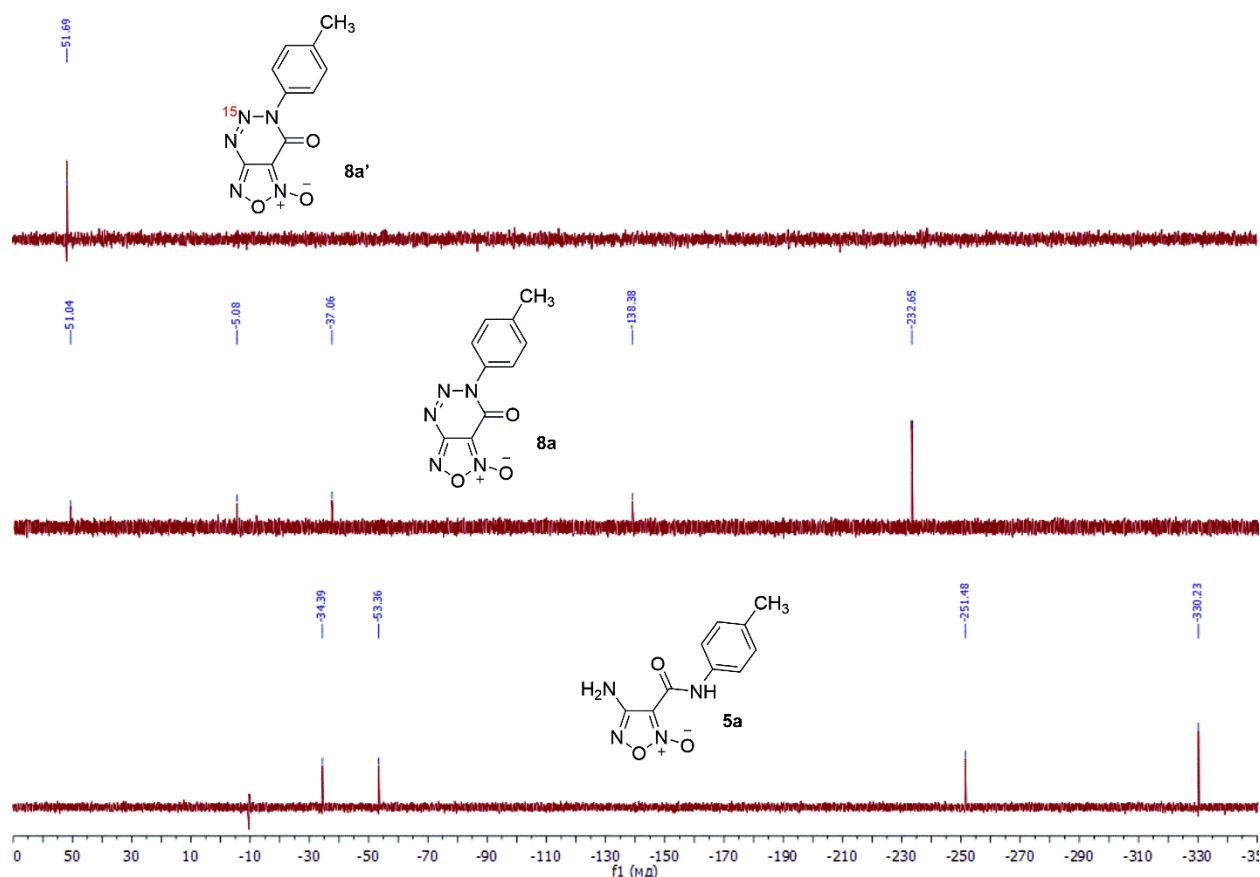


Рисунок 1 – ^{15}N ЯМР спектры соединений **5a**, **8a** и **8a'**

Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью современных методов физико-химического анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию и масс-спектрометрию высокого разрешения. Строение соединений **8b** и **9h** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 2). На основе данных рентгеноструктурного исследования было показано, что несмотря на наличие сопряжения в аннелированном фрагменте, образующиеся [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*][1,2,3]триазины не обладают свойством ароматичности. На это указывают наличие угла между двумя плоскостями гетероциклов $3.28(8)^\circ$ для **8b** и $2.57(15)^\circ$ для **9h**, а также значительная разница в длинах связей в триазиновом фрагменте, которые варьируются от 1.2 до 1.5 Å. Отсутствие подобной стабилизации сделало невозможным вовлечение данных продуктов в характерную для бензофуроксанов Бейрутскую реакцию [118].

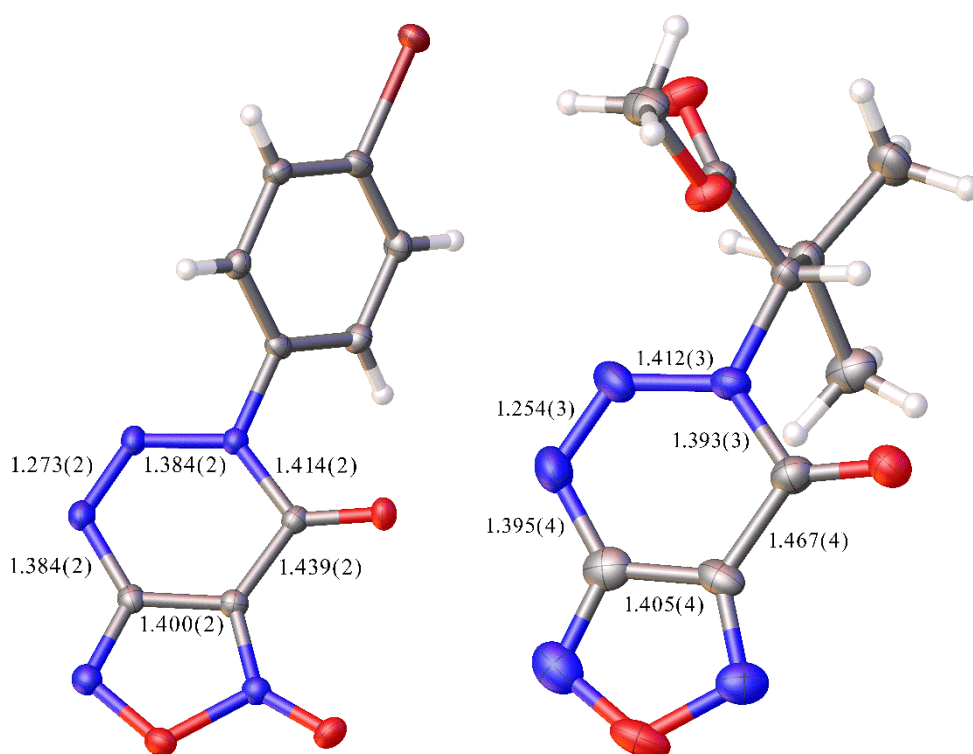


Рисунок 2 – Общий вид молекул **8b** и **9h**

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

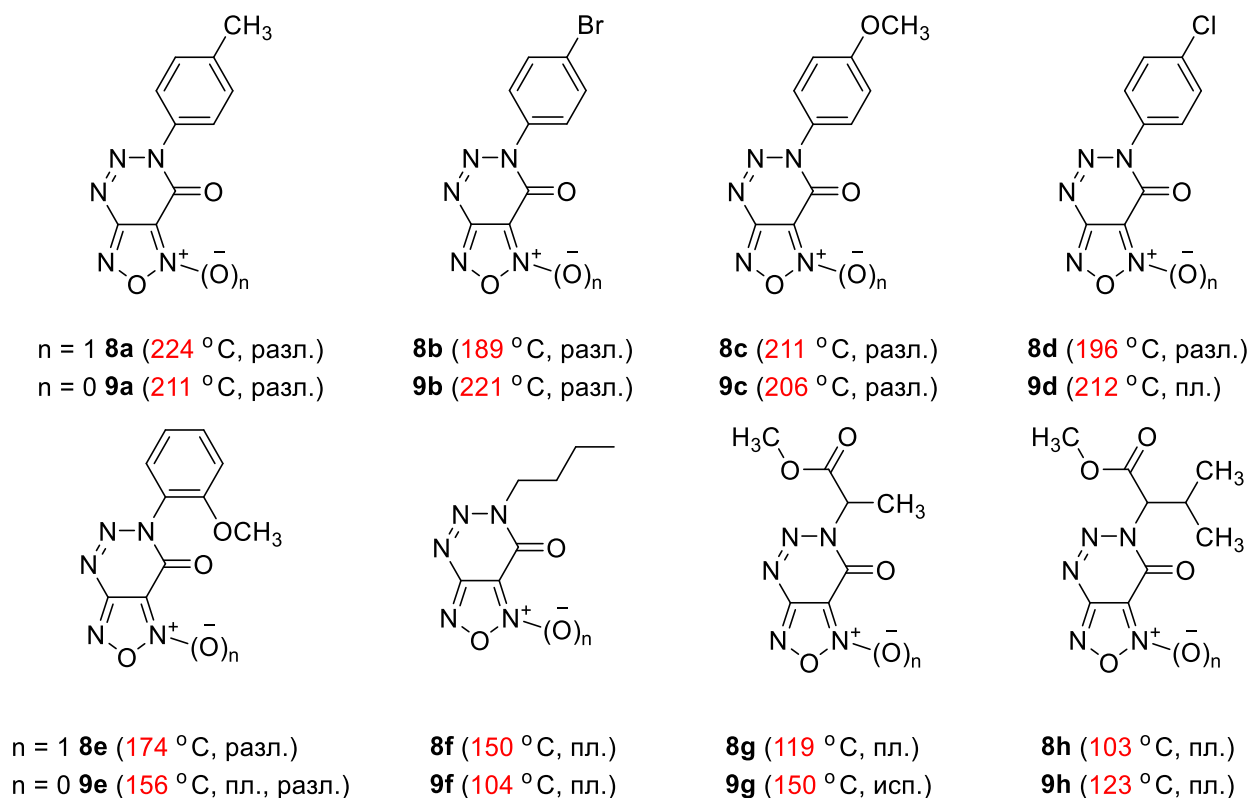


Рисунок 3 – Данные по термической стабильности синтезированных триазинов

Наибольшей термической стабильностью в ряду фуроксанов обладает соединение **8a** с *para*-толильным заместителем, в ряду фуразанов – соединение **9b** с *para*-бромфенильным заместителем (рисунок 4).

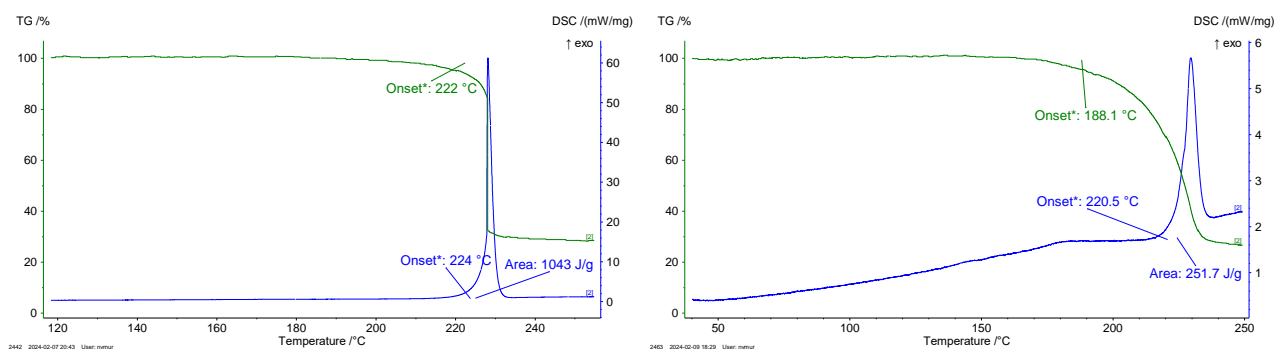


Рисунок 4 – Данные ДСК-ТГА для соединений **8a** (слева) и **9b** (справа)

Для исследования потенциала практического применения синтезированных соединений в качестве фармакологически активных веществ для фуроксанотриазинов **8a-h** была оценена их способность к генерации оксида азота NO в условиях, близких к физиологическим (рисунок 5).

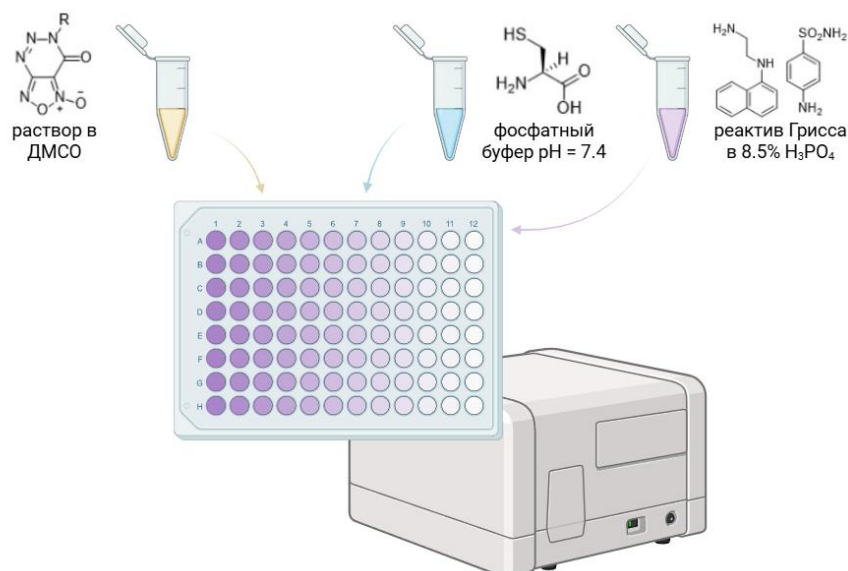


Рисунок 5 – Спектрофотометрический модуль для исследования степени генерации оксида азота (II) с использованием реактива Грисса

Смеси растворов целевых соединений в присутствии *L*-цистеина инкубировали в фосфатном буфере (pH = 7.4) в течение 1 ч при 37 °С. Затем к инкубированным растворам добавляли реактив Грисса, полученный растворением сульфаниламида и дигидрохлорида *N*-нафтилэтилендиамина в 8.5 % растворе фосфорной кислоты. После этого инкубацию продолжали еще в течение 10 мин. Инкубация фуроксанов с цистеином приводит к раскрытию фуроксанового цикла с высвобождением свободной [NO] частицы, которая в условиях инкубации окисляется до [NO₂⁻] через ряд элементарных стадий. После добавления реактива Грисса накопленный в растворе NO₂-анион вступает в реакцию диазотирования сульфаниламида с его последующим азосочетанием с *N*-нафтилэтилендиамин (схема 6) [119]. Степень генерации NO оценивали по оптической плотности исследуемых растворов при 540 нм, что соответствует основной полосе поглощения продукта азосочетания. Значения оптических плотностей сравнивали по градуировочному графику, полученному для стандартных растворов нитрита натрия различных концентраций.

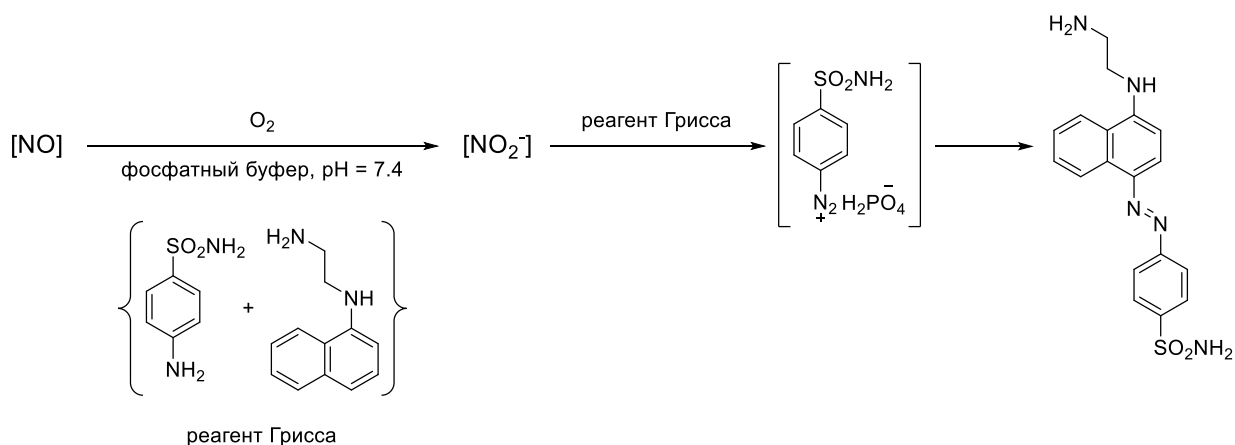


Схема 6

На основе полученных данных обнаружено, что фуроксанотриазиноны с арильными заместителями **8a-e** проявили наименьшую способность к генерации NO (0.3 – 4.5 %), в то время как соединения с алифатическими заместителями **8f-h** генерируют NO в диапазоне от 9.1 до 36.9 % (рисунок 6). Наибольшую активность проявил фуроксанотриазинон **8f** с *n*-бутильным заместителем.

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

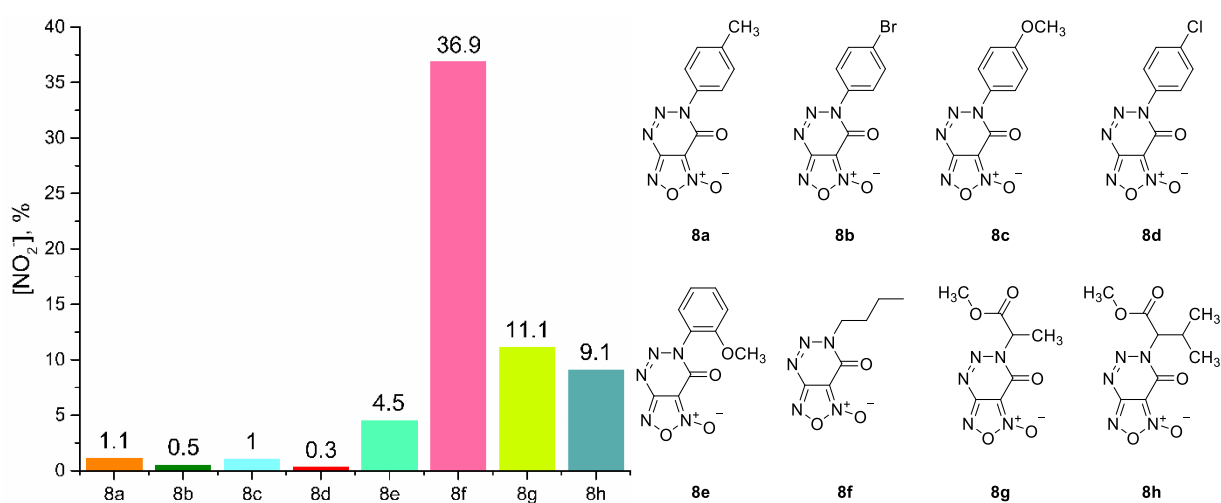


Рисунок 6 – Данные NO донорной активности для фуроксанов 8a-h

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

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

При сравнении показателей для соединения **8с** с известными данными для широко используемой в медицинской практике ацетилсалициловой кислоты видно, что оба препарата снижают агрегацию тромбоцитов на сопоставимом уровне (таблица 2). Соединение **8с** демонстрирует выраженное антиагрегантное действие, близкое по эффективности к аспирину, с заметным снижением доли крови, занятой тромбоцитами, и степени агрегации с АДФ, а также снижением активных форм факторов свертывания.

Таблица 2 – Сравнение антиагрегационных свойств соединения **8с** и ацетилсалициловой кислоты [120 – 126]

№	Показатель	Соединение 8с	Ацетилсалициловая кислота
1	Снижение доли объёма цельной крови, занятой тромбоцитами	В среднем 39 %	Снижение функциональной активности тромбоцитов около 50 %, без изменения их числа
2	Изменение общего количества тромбоцитов	Увеличение на 8 %	Незначительное изменение
3	Снижение значений активных форм факторов свертывания	35 %	Незначительное изменение
4	Снижение больших и малых агрегатов	61 % и 70 % соответственно	На 60 – 70%
5	Снижение агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом	С 37 до 55 %	На \approx 50 %
6	Влияние на время свертывания	Увеличение на 30 – 60 %	Незначительное увеличение, в пределах нормы
7	Протромбиновая активность	Снижение с 116 до 66 %	Снижение, но МНО остается в норме
8	Риск кровотечений	Не увеличивается	Риск минимален при терапевтических дозах

Помимо исследования способности фуроксанотриазинонов к генерации NO, также была изучена возможность получения на их основе энергоемких производных. Применение фуроксанотриазинонов в качестве компонентов энергоемких составов подразумевает наличие в их структуре эксплозифорных групп, таких как, например, тринитрофенильный заместитель, который можно получить на основе *para*-метоксифенильного путем последовательных реакций нитрования, замещения метоксигруппы на аминогруппу и ее последующее окисление [86].

Нитрование фуроксанотриазинона **8c** было проведено в дымящей азотной кислоте, выход целевого производного **10** составил 73 % (схема 7). Примечательно, что при использовании для нитрования стандартной нитрующей смеси (67 % HNO₃, 93 % H₂SO₄) происходит самовоспламенение исходного триазинона **8c** с его полным разложением.

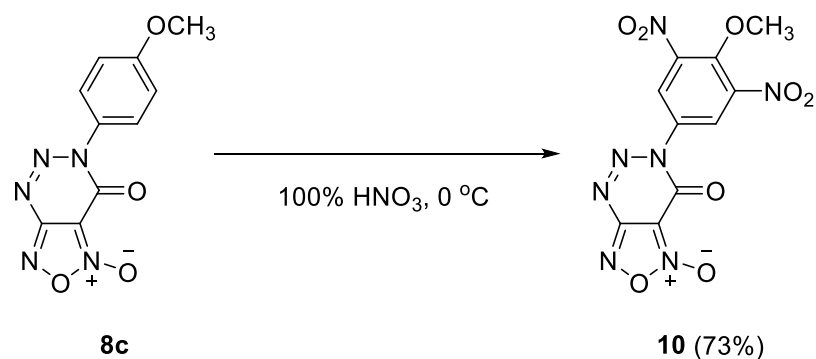
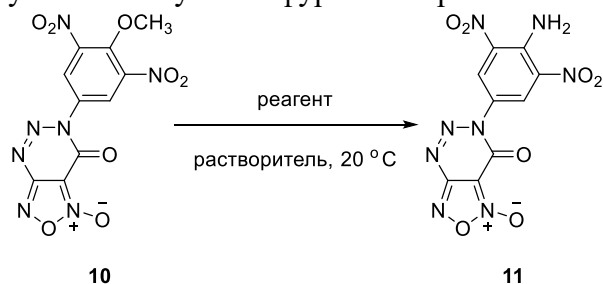


Схема 7

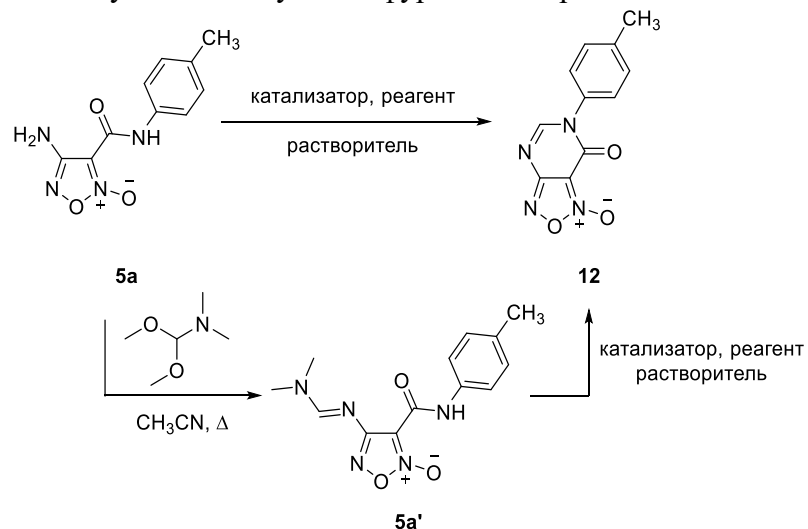
Несмотря на успешное нитрование фенильного фрагмента, осуществить последующее замещение метоксигруппы не удалось в связи наличием в молекуле более реакционноспособных нуклеофильных центров, атака по которым приводит к разрушению исходной структуры (таблица 3).

Таблица 3 – Оптимизация условия получения фуросанотриазинона **11**

№	Реагент (1.1 экв)	Растворитель	Выход 11 , %
1	25% NH ₄ OH	диоксан	-
2	25% NH ₄ OH	CH ₃ CN	-
3	25% NH ₄ OH	CH ₃ OH	-
4	25% NH ₄ OH	C ₂ H ₅ OH	-
4	25% NH ₄ OH	ТГФ	-
5	25% NH ₄ OH	ДМСО	-
6	25% NH ₄ OH	ДМФ	-
7	NH ₄ HCO ₃	CH ₃ OH	-
8	NH ₄ HCO ₃	ДМФ	-

Для расширения класса аннелированных бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазола на основе синтезированного ранее амида **5a** была проведена серия опытов по получению соответствующего производного фуросанопиримидона **12** (таблица 4). Пиримидон – другой известный азотистый гетероцикл, представленный в ряде лекарственных препаратов с десенсибилизирующими, противовирусными и антипсихотическими свойствами [127 – 131]. Были использованы два подхода. Первый объединял стадии конденсации электрофильного реагента по аминогруппе фуросанового цикла и последующую циклизацию (строки 1 – 11). Второй подход подразумевал разделение этих стадий с выделением промежуточного продукта **5a'** с защитной группой (строки 12 – 20).

В результате серии опытов было показано, что в случае первого подхода целевой продукт образуется лишь в следовых количествах, при этом полная конверсия исходного соединения не достигается. В случае второго подхода целевой продукт образуется с выходами до 40 %, однако образующиеся неидентифицируемые побочные продукты не позволяют получать продукт в индивидуальном виде.

Таблица 4 – Оптимизация условия получения фуросанопиримидона **12**

№	Катализатор, экв	Реагент, экв	Растворитель	T, °C	Выход 12 , %
1	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5)	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{CH}$ (10)	CH_3CN	82	-
2	$\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ (0.01)	N,N-диметилформамид диметилацеталь (2)	CH_3CN	82	-
3	CH_3COOH (10)	N,N-диметилформамид диметилацеталь (2)	CH_3CN	82	Следы
4	$\text{C}_2\text{H}_5\text{COOH}$ (10)	N,N-диметилформамид диметилацеталь (2)	CH_3CN	82	Следы
5	$\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ (0.01)	$(\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_3\text{CH}$ (28)	-	54	-
6	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.5)	N,N-диметилформамид диметилацеталь (2)	диоксан	101	-
7	CH_3COOH (10)	N,N-диметилформамид диметилацеталь (3)	диоксан	101	-
8	-	N,N-диметилформамид диметилацеталь (2)	$\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$	78	-
9	$\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4)	N,N-диметилформамид диметилацеталь (2)	ДМФ	100	-
10	$\text{BF}_3 \cdot (\text{C}_2\text{H}_5\text{O})_2$ (0.01)	-	HCOOH	101	Следы
11	-	SOCl_2	ДМФ	(-10)-75	-
12	-	-	HCOOH	101	Следы
13	-	-	CH_3COOH	120	39
14	-	-	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COOH}$	100	40
15	-	-	<i>n</i> PrCOOH	100	33

Продолжение таблицы 4

№	Катализатор, экв	Реагент, экв	Растворитель	T, °C	Выход 12 , %
16	-	-	<i>n</i> BuCOOH	100	24
17	-	-	CH ₃ SO ₃ H	100	-
18	-	-	CH ₃ SO ₃ H: CH ₃ COOH [1:1]	100	-
19	-	-	толуол: CH ₃ COOH [7:3]	65	-
20	TsOH·H ₂ O (0.5)	-	мезитилен	165	-

Комбинация фуроксанового кольца и диазенди-*N*-оксидной группы, как двух различных источников NO, в одной молекуле может значительно улучшить ее биологический профиль по сравнению с исходными соединениями [22]. В качестве гетероциклического и гидролитически стабильного эквивалента диазенди-*N*-оксидной группы можно рассматривать пиридазиндиоксидный фрагмент. Описанные ранее в литературе пиридазиндиоксиды, аннелированные с фуроксановым циклом, были рассмотрены с точки зрения применения их в качестве компонентов энергоемких составов [27]. Однако перспективность использования аннелированных бигетероциклов на основе 1,2,5-оксадиазола в качестве новых кроворазжижающих препаратов позволяет рассматривать их и с этой стороны. Получение пиридазиндиоксидов **16** осуществляется в соответствии со следующим подходом (схема 8). Замещенные метилкетоны **13** в условиях окислительного нитрования димеризуются и образуют диароилфуроксаны **14**, которые в ходе конденсации с гидроксиламином дают соответствующие диоксимы **15**. Действие окислителя приводит к циклизации оксимных фрагментов с образованием пиридазиндиоксидов **16** [27].

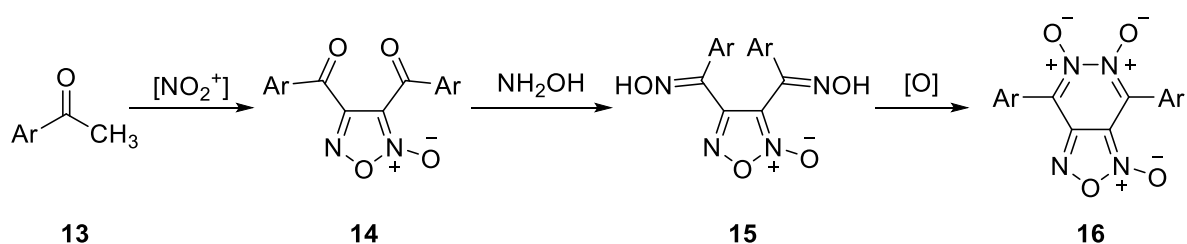
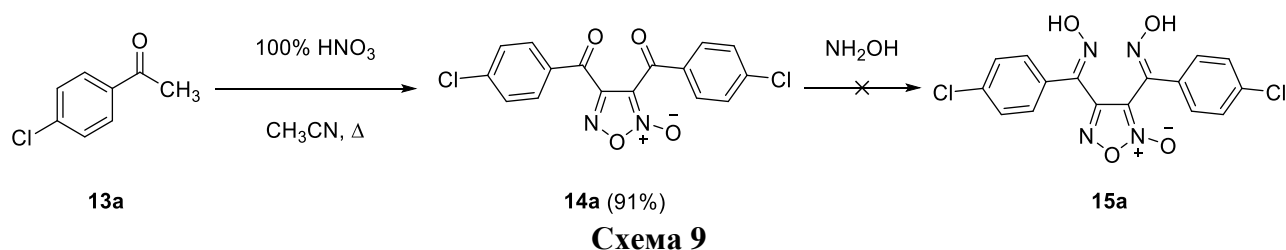


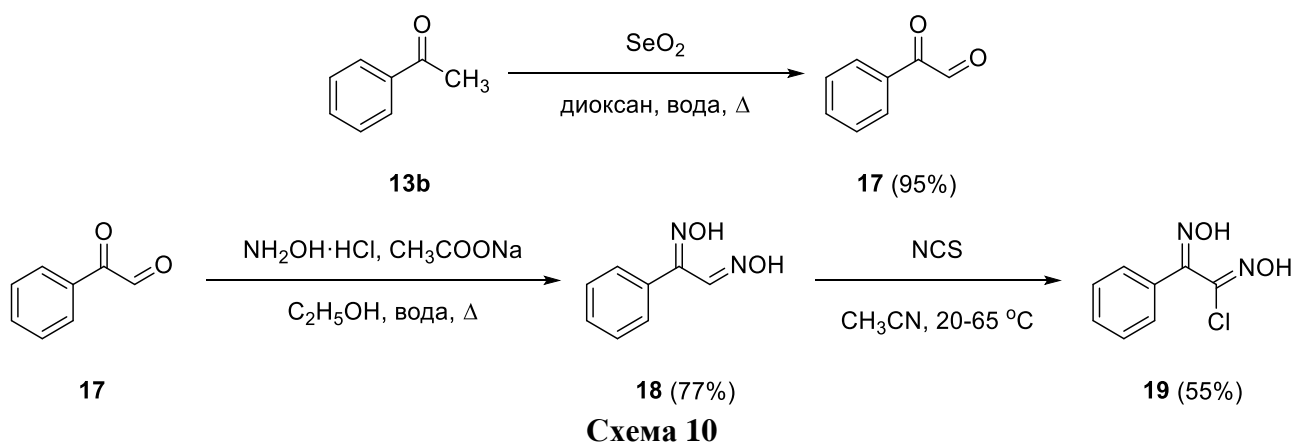
Схема 8

С целью разработки общего метода синтеза фуроксанопиридазиндиоксидов для оптимизации условий в качестве исходного соединения был выбран *para*-хлорацетофенон **13a**, обработка которого дымящей азотной кислотой в ацетонитриле при кипячении позволила получить фуроксан **14a** с выходом 91 %. Известные литературные методы получения соединения **14** в данном случае позволяли получать целевой продукт с меньшим выходом (не более 60 %), а

также приводили к образованию побочных продуктов, основным из которых является *para*-хлорбензойная кислота [13]. Однако дальнейшая стадия конденсации приводила либо к сложной смеси продуктов неустановленного состава (в случае кипячения фуроксана **14a** в этиловом спирте в присутствии гидрохлорида гидроксиламина), либо к образованию гидроксамовой кислоты (при действии гидроксиламина в виде свободного основания в ацетонитриле) (схема 9).



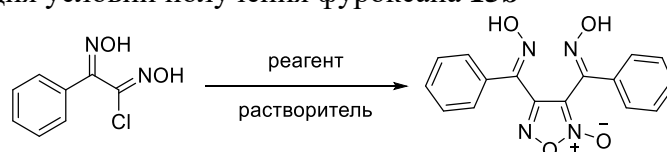
В связи с невозможностью получения диоксима **15a** реакцией конденсации нами был использован альтернативный подход (схема 10). Ацетофенон **13b** был окислен оксидом селена (IV) в смеси диоксана с водой при кипячении до монозамещенного глиоксаля **17**. Затем глиоксаль был введен в реакцию конденсации с гидроксиламином с образованием диоксима **18**. Последующее хлорирование соединения **18** позволило получить соответствующий хлорглиоксим **19**. Из литературных данных известно, что обработка хлороксимов основанием приводит к генерации нитрилоксидного фрагмента, димеризация которого в условиях реакции дает фуроксановый цикл [132].



Оптимизация условий образования фуроксана **15b** из хлорглиоксима **19** подразумевало варьирование основания, растворителя, температуры и времени реакции (таблица 5). В водной среде (строки 1, 3) хлорглиоксим **19** не вступал в реакцию с основанием и оставался в неизменном виде, при этом в ряде случаев (строки 7, 10, 11, 13) происходила его полная деструкция. В большинстве случаев реакция проходила не полностью, либо приводила к образованию неидентифицируемых побочных продуктов (строки 2, 4, 6, 9, 12, 14). При этом увеличение

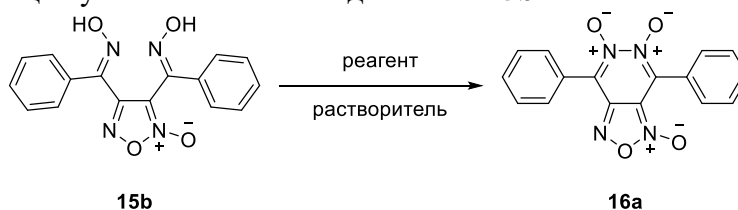
температуры способствовало достижению полноты конверсии, но в то же время снижало выход целевого соединения (строка 5). Наилучшим из исследованных условий оказалось использование в качестве основания гидрокарбоната натрия в метаноле при повышенной температуре (строка 15). Повышение температуры позволило снизить время реакции в 24 раза, что также способствовало и увеличению выхода, благодаря меньшему времени пребывания образовавшегося целевого продукта в основной среде, что в случае фуруксанов приводит к их разложению.

Таблица 5 – Оптимизация условий получения фуруксана **15b**



№	Реагент, экв	Растворитель	Т, °С	τ, ч	Выход 15b , %
1	NaHCO ₃ (1.05)	вода	20	16	-
2	(C ₂ H ₅) ₃ N (1.05)	CH ₃ CN	20	24	35
3	NaHCO ₃ (1.05)	вода:эфир [1:1]	20	21	-
4	DIPEA (1.05)	ТГФ	20	20	40
5	DIPEA (1.05)	ТГФ	66	6	34
6	DIPEA (4)	ТГФ	20	4	42
7	DBU (1.05)	ТГФ	20	1	-
8	NaHCO ₃ (4)	CH ₃ OH	20	24	63
9	(C ₂ H ₅) ₃ N (4)	эфир	20	5	36
10	(C ₂ H ₅) ₃ N (4)	CH ₃ OH	20	0.5	-
11	K ₂ CO ₃ (4)	ДМФ	20	24	-
12	(C ₂ H ₅) ₃ N (4)	толуол	20	24	43
13	(C ₂ H ₅) ₃ N (4)	CHCl ₃	20	1	-
14	(C ₂ H ₅) ₃ N (10)	эфир	20	6	59
15	NaHCO ₃ (2)	CH ₃ OH	50	1	80

Несмотря на наличие литературных методик получения пиридазиндиоксидов (строки 1, 3), выделить целевой продукт удалось лишь с выходом в 7 % (таблица 6). Дальнейшая вариация условий реакции не позволила получить целевой продукт. Во всех случаях образовывалась неидентифицируемая смесь побочных продуктов окисления.

Таблица 6 – Оптимизация условия окисления диоксима **15b**

№	Реагент, экв	Растворитель	T, °C	Выход 16a , %
1	N ₂ O ₄ (2)	эфир	20	7
2	PIDA (2)	CH ₃ CN	20	-
3	100 % HNO ₃ (200)	CF ₃ COOH	-20	-
4	NaIO ₄ (2)	CH ₃ OH	20	-
5	N ₂ O ₄ (2)	CH ₂ Cl ₂	20	-
6	100 % HNO ₃ (200)	-	5	-
7	Pb(OOCCH ₃) ₄ (2)	CH ₂ Cl ₂	20	-
8	CAN (2)	80 % CH ₃ COOH	20	-
9	PbO ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	20	-
10	MnO ₂ (2)	CH ₂ Cl ₂	20	-
11	37 % H ₂ O ₂ (180)	-	20	-
12	PbO ₂ (2)	CH ₃ CN	20	-
13	N ₂ O ₄ (2)	CH ₃ CN	20	Следы
14	N ₂ O ₄ (2)	бензол	20	-
15	N ₂ O ₄ (2)	ТГФ	20	Следы
16	N ₂ O ₄ (2)	CH ₃ COOH	20	-
17	N ₂ O ₄ (2)	C ₂ H ₅ OH	20	-
18	N ₂ O ₄ (2)	CF ₃ COOH	20	-
19	KMnO ₄ (2)	18 % HCl	20	-
20	K ₃ [Fe(CN) ₆] (2)	вода	20	-
21	Br ₂ (2)	36 % HCl	20	-
22	Mn(OOCH ₃) ₃ ·2H ₂ O (2)	CH ₃ CN	20	-
23	Cu(OTf) ₂ (2)	CH ₃ CN	20	-
24	Br ₂ (2)	CH ₃ COOH	20	-
25	Mn(OOCCH ₃) ₃ ·2H ₂ O (2)	CH ₃ COOH	20	-
26	100 % HNO ₃ (400)	-	-20	-

В результате проделанной работы было показано, что использование тандемного подхода диазотирования/азосочетания для синтеза аннелированных производных 1,2,5-оксадиазолов с триазиноновым фрагментом позволяет получить целевые соединения с хорошими выходами.

Полученные производные фуроксана демонстрируют NO-донорную способность, позволяющую рассматривать их в качестве потенциальных кроворазжижающих средств, обладающих свойствами, наравне с препаратами, используемыми в терапевтической практике. Однако синтетические возможности по получению других бигетероциклических производных 1,2,5-оксадиазолов все еще остаются крайне ограниченными и требуют дальнейшего изучения.

2.2 Синтез азоксифуроксанов

Примеры синтеза 1,2,5-оксадиазолов и их *N*-оксидов, связанных азомостиком, широко представлены в литературе. Введение данной эксплозифорной группы позволяет оказывать позитивное влияние на конечные энергетические характеристики синтезированных соединений и получать продукты с целевыми свойствами. Формирование азофрагмента основано на окислении аминогруппы, однако использование аналогичного подхода для окисления аминогруппы до азоксифрагмента проходит неселективно с низкими выходами и приводит к образованию в качестве побочных продуктов нитрофуроксанов [88, 93]. Восстановление нитрогруппы также идет неселективно с образованием смеси азокси- и азофуроксанов [88]. Из литературных данных известно, что азоксигруппа образуется в ходе конденсации гидроксиламино- и нитрозогрупп [45]. В то же время получение гидроксиламинофуроксанов остается мало изученным, что связано с образованием их исключительно в качестве промежуточных продуктов *in situ*.

Ранее в нашей научной группе было показано, что $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в концентрированной соляной кислоте восстанавливает 4-нитрофуроксаны **20** до соответствующих 4-аминофуроксанов **21**, в то время как введение в аналогичную реакцию 3-нитрофуроксанов **20'** приводит к образованию аминифуранов **22** (схема 11) [133].

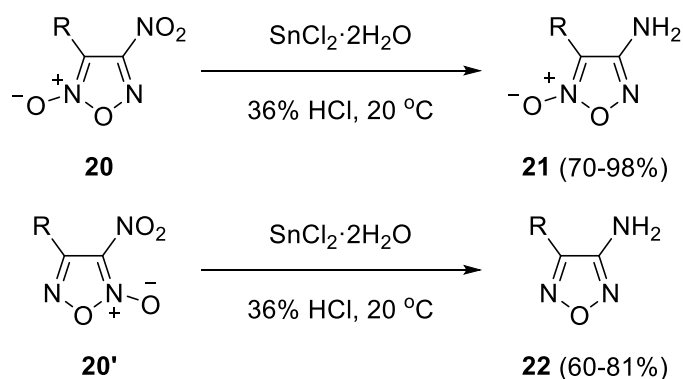


Схема 11

При этом смена растворителя на 50 % водный раствор серной кислоты позволила восстановить нитрогруппу в 4-нитрофуроксане до гидроксилламинной. При детальном исследовании процесса восстановления были использованы растворы серной кислоты с концентрациями от 15 до 75 %. В данной работе установлено, что восстановление происходит в пределах концентраций 20 – 50 %, при этом в случае концентраций 25 и 50 % происходит побочное образование аминифуроксана с выходами 7 и 15 %, соответственно. Наилучший результат был получен в 20 % растворе серной кислоты, где аминифуроксан был зафиксирован только в следовых количествах. Также было отмечено, что в ходе экстракции этилацетатом происходит контаминация целевых соединений неорганическими оловосодержащими продуктами. Во избежание этого дополнительно была добавлена стадия промывки экстракта 1 М раствором NaHCO_3 .

Для исследования процесса восстановления нитрофуроксанов под действием $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в серной кислоте была получена серия соответствующих нитрофуроксанов по известному синтетическому подходу, основанному на взаимодействии хлороксимов **23** с натриевой солью динитрометана (NaDNM) с последующим нитрозированием образующегося промежуточного продукта и региоселективной внутримолекулярной циклизации, приводящей к образованию фуроксанового цикла. При этом происходит образование 3-нитрофуроксанов **20'**, которые при кипячении в толуоле изомеризуются в термодинамически более стабильные 4-нитрофуроксаны **20** (схема 12) [133].

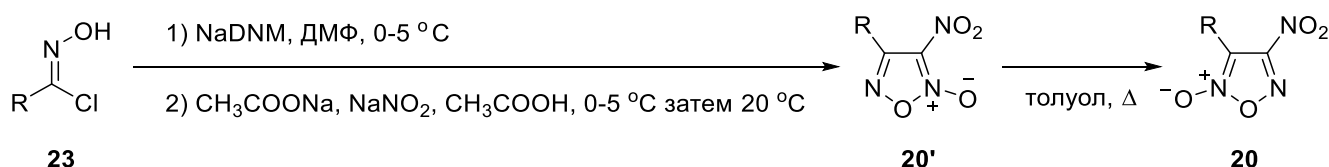


Схема 12

Таким образом, при использовании избытка $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 20 % растворе серной кислоты была синтезирована серия гидроксилламинофуроксанов с различными ароматическими, алифатическим и гетероароматическим заместителями (схема 13). Следует отметить, что в данных условиях восстановление происходит регио- и хемоселективно, не затрагивая нитрогруппы бензольных колец и сам фуроксанный цикл.

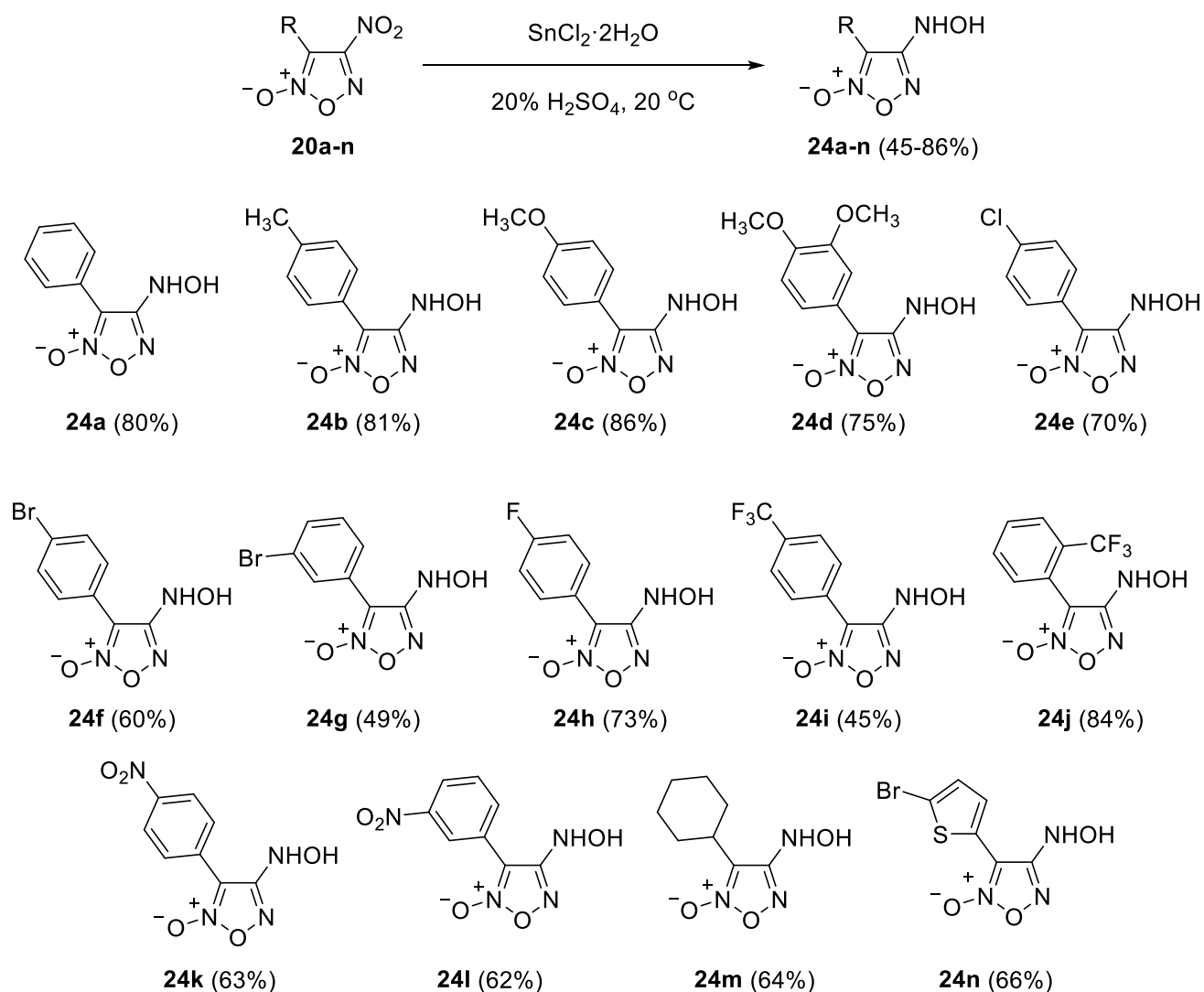


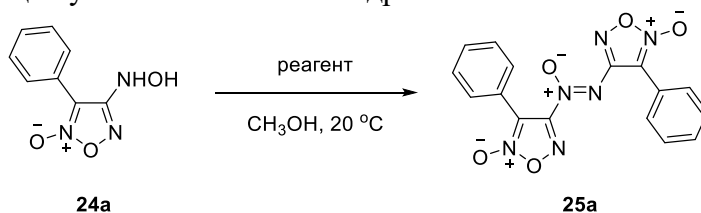
Схема 13

Выходы целевых соединений составили от 45 до 86 %. Значительное снижение выходов для соединений **24g,i** обусловлено большими потерями на стадии промывки экстракта 1 М раствором NaHCO_3 , которая приводит к выпадению объемного белого хлопьевидного осадка оловосодержащих соединений, что отрицательно сказывается на разделении водного и органического слоев. Распространение данного подхода на 3-нитрофуроксаны по аналогии с восстановлением до 3-аминофуразана приводит к образованию 3-гидроксиламинофуразана, но протекает неселективно: целевой 3-гидроксиламино-4-фенилфуразан был выделен с выходом не более 27 %.

Оптимизация условий окисления гидроксиламинофуроксанов до азоксифуроксанов подразумевала варьирование типа окислителя, его количества и времени выдержки (таблица 7). К гидроксиламину **24a** в метаноле вносили соответствующее количество окислителя и перемешивали при комнатной температуре. Использование PbO_2 и MnO_2 приводит к полной конверсии исходного субстрата, но при этом в результате окисления образуется неидентифицируемая смесь побочных продуктов (строки 1, 2). С другой стороны, ацетат

марганца (III) не вступает в реакцию с гидроксиламином **24a**, оставляя его в исходном виде (строка 3). Применение *t*-BuOOH и H₂O₂ позволяет получить целевой азоксифуроксан **25a**, но характеризуется низкими выходами и неполной конверсией даже по истечении 7 ч (строки 4, 5). *m*CPBA и DDQ дают полную конверсию исходного соединения уже в течение 30 мин, в то же время выделение продукта осложняется присутствием в реакционной смеси продуктов их восстановления (строки 6, 7).

Таблица 7 – Оптимизация условия окисления гидроксиламина **24a**^a



№	Реагент	n, экв	τ, ч	Выход 25a , %	Конверсия 24a , %
1	PbO ₂ ^b	1.5	4	-	100
2	MnO ₂ ^b	1.5	3	-	100
3	Mn(OOCH ₃) ₃ ·2H ₂ O	1.5	7	-	-
4	70 % <i>t</i> -BuOOH	1.5	7	19	79
5	30 % H ₂ O ₂	1.5	7	31	98
6	<i>m</i> CPBA	1.5	0.5	69	100
7	DDQ	1.5	0.5	57	100
8	PIDA	1.5	0.5	-	100
9	NaIO ₄	1.5	0.5	63	100
10	NaIO ₄	1	0.5	66	100
11	NaIO ₄	0.5	0.5	85	100

^a К гидроксиламину **24a** (0.097 г, 0.5 ммоль) в метаноле (2 мл) вносили соответствующее количество окислителя, затем перемешивали при комнатной температуре. ^b В качестве растворителя использовали CH₂Cl₂.

PIDA привел к разложению исходного гидроксиламина **24a** без образования азоксифуроксана **25a** (строка 8). Использование периодата натрия позволило получить целевое соединение с высоким выходом и возможностью избежать трудоемкого процесса удаления побочных продуктов восстановления окислителя (строка 9). Исходя из стехиометрического соотношения для полного протекания реакции достаточно использовать 0.5 эквивалентов окислителя, уменьшение количества окислителя позволило повысить выход азоксифуроксана **25a** за счет снижения вероятности протекания побочных реакций (строки 10, 11). Наибольший выход был получен при использовании 0.5 эквивалентов периодата натрия (строка 11).

Введение синтезированных гидроксиламинофуроксанов **24a-n** в целевую реакцию в оптимизированных условиях позволило получить серию азоксифуроксанов **25a-n** с выходами от 76 до 94 % (схема 14). Значительных различий в реакционной способности гидроксиламинов не наблюдалось, разница в выходах целевых соединений в первую очередь определяется их растворимостью.

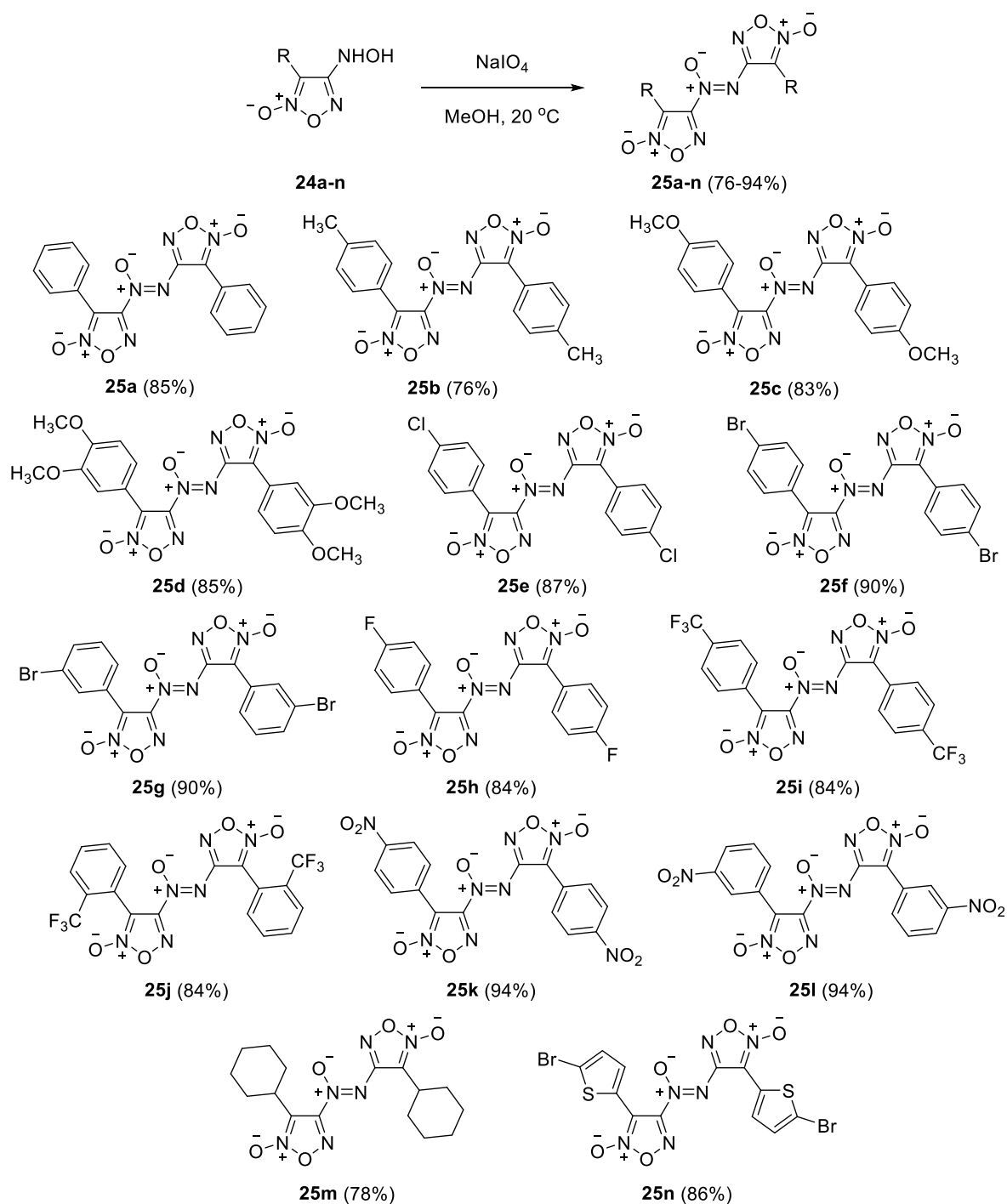


Схема 14

Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью современных методов физико-химического анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию и масс-

спектрометрию высокого разрешения. Строение соединения **25f** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 7). Фуроксановые циклы находятся в *транс*-положении по отношению к азоксигруппе, что соответствует данным, полученным ранее [134].

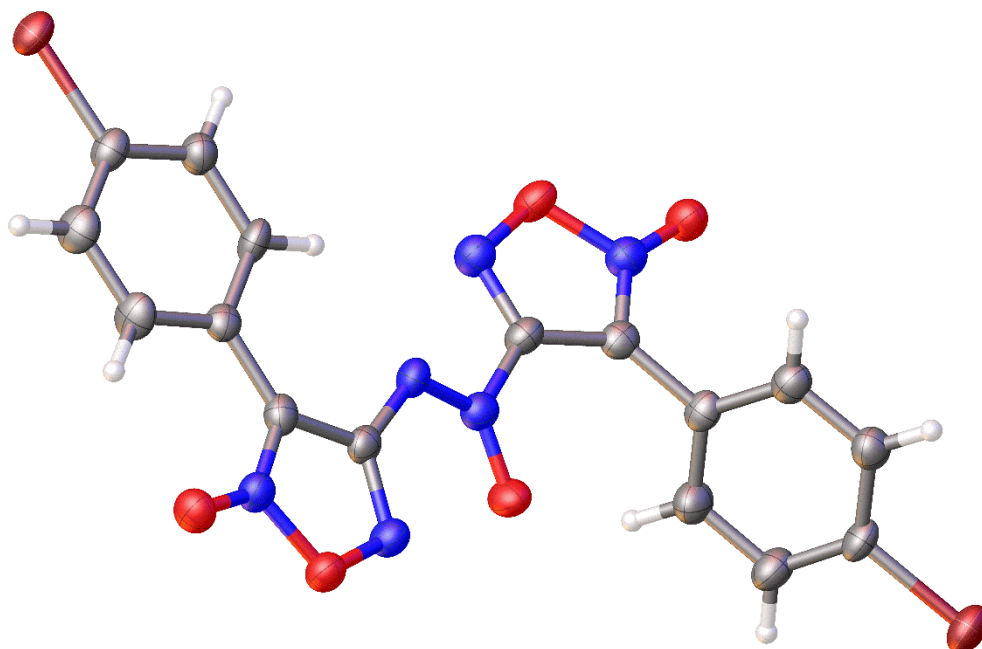


Рисунок 7 – Общий вид молекулы **25f**

В связи с успешностью приложения метода для различных производных фуроксана была исследована возможность применимости метода на других субстратах. С этой целью на основе доступных 3-амино-4-нитрофуразана **26** и 2-хлор-3-нитропиридина **29** были получены соответствующие гидроксиламины **27** и **30**. Восстановление проводили в тетрагидрофуране гидразин-гидратом в присутствии каталитических количеств палладия, нанесенного на уголь (схема 15). Полученные гидроксиламины далее окисляли в оптимизированных условиях. Целевые азоксипроизводные **28**, **31** образуются с выходами 41 – 77 %. Окисление бензилгидроксилamina **32** периодатом натрия дает соответствующее азоксипроизводное **33** с выходом 24 %. Низкий выход обусловлен образованием ряда побочных продуктов неизвестного строения. Таким образом, можно сделать вывод о возможности использования разработанного подхода для получения азоксипроизводных на основе широкого ряда субстратов различной природы.

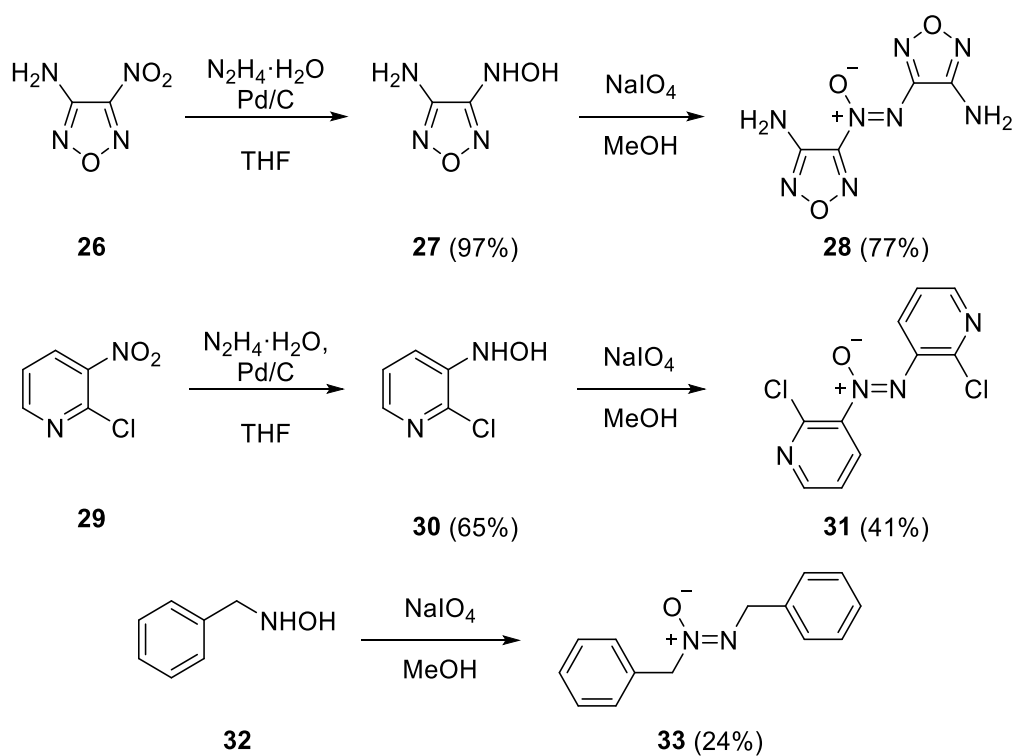


Схема 15

Исследование термической стабильности синтезированных азоксифуроксанов методами ДСК и ТГА показало, что полученные соединения стабильны в температурном интервале 160 – 201 °С (рисунок 8). Для азоксипиридина **31** температура плавления составила 165 °С, разложения 176 °С.

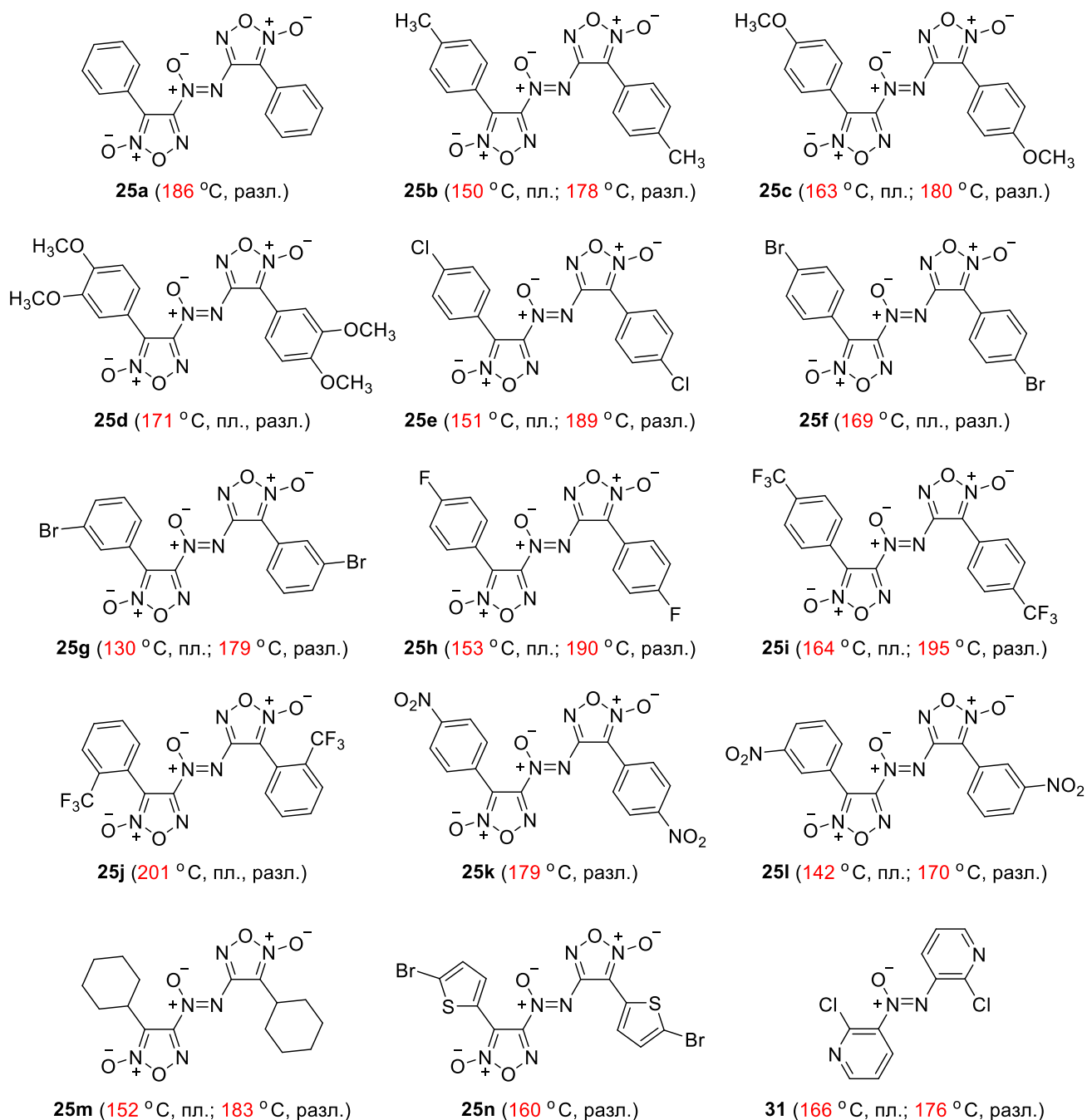


Рисунок 8 – Данные по термической стабильности синтезированных азоксисоединений

Наибольшей термической стабильностью обладает азоксифуроксан **25j** (рисунок 9).

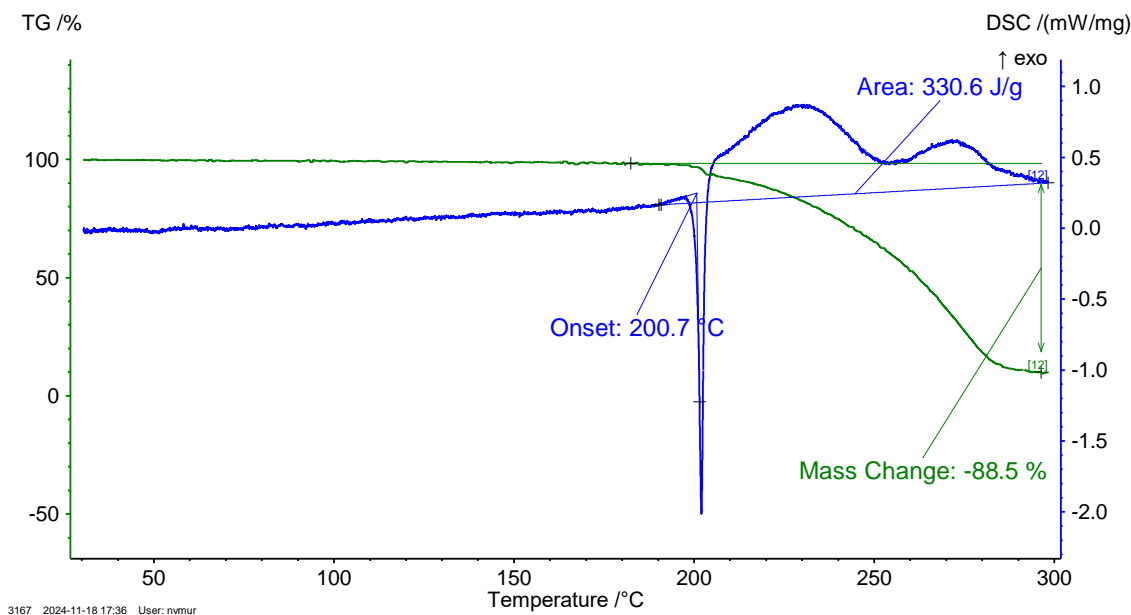


Рисунок 9 – Данные ДСК-ТГА для соединения **25j**

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

2.3 Синтез энергоемких азоксифуроксанов

На следующем этапе работы ранее недоступный азоксифуроксан **25c** был использован для создания на его основе ряда энергоемких производных. Для этого фенильные фрагменты дополнительно насыщали эксплозифорными нитро- и аминогруппами. В результате нитрования соединения **25c** в нитрующей смеси было получено соединение **34** с выходом 78 % (схема 16).

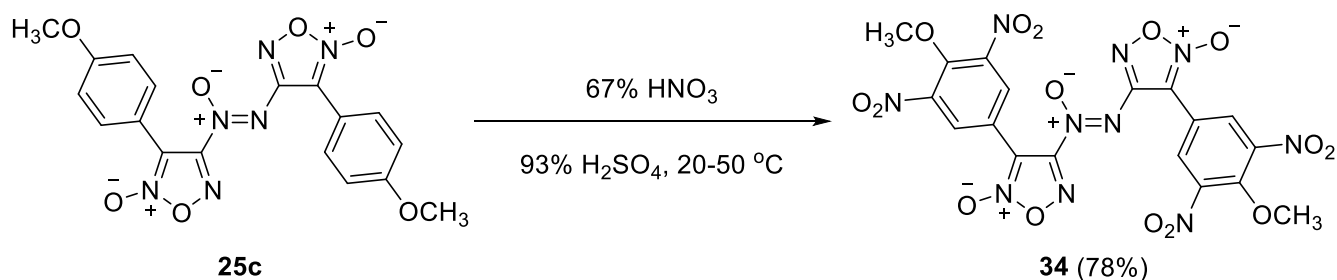
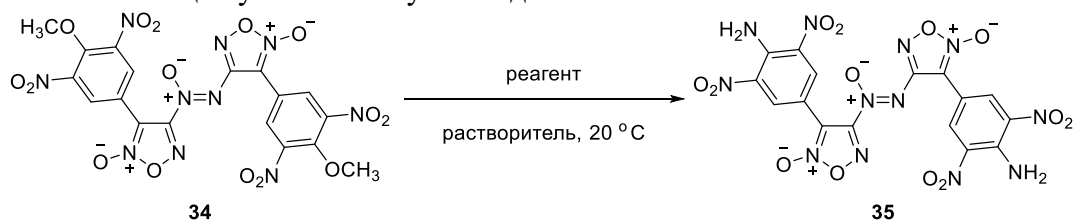


Схема 16

Следующая стадия подразумевала замещение активированной метоксигруппы на аминогруппу. Для этого был проведен подбор наилучших условий замещения (таблица 8). Было показано, что целевое соединение **35** образуется при использовании 25 % раствора гидроксида аммония в ТГФ и диоксане (строки 5, 7). В остальных случаях образования целевого продукта зафиксировано не было (строки 1 – 4, 6). Растворимость диамина **35** в ТГФ выше, что сказывается на его конечном выходе.

Таблица 8 – Оптимизация условий получения диамина **35**



№	Реагент	Растворитель	Выход 35 , %
1	NH ₄ HCO ₃ ^a	CH ₃ OH	-
2	NH ₃	CH ₃ OH	-
3	25 % NH ₄ OH	ацетон	-
4	NH ₄ HCO ₃	ацетон + вода [3:1]	-
5	25 % NH ₄ OH	ТГФ	53
6	NH ₄ HCO ₃	ТГФ + вода [3:1]	-
7	25 % NH ₄ OH	диоксан	75

^a Синтез проводили при 40 °С

Получение тринитрофенильного фрагмента строится на окислении аминогруппы. В рамках оптимизации были исследованы различные окислительные условия (таблица 9). Было показано, что образование тринитрофенильного фрагмента происходит только в 100 % азотной кислоте при комнатной температуре (строка 7). Выход целевого соединения составил всего 35 %, так как также происходит образование побочных продуктов неизвестного строения. Выделить соединение **36** в аналитическом виде не удалось в виду его высокой лабильности и склонности к разложению. При снижении температуры реакции с комнатной до 0 °С удалось изменить направление реакции. Вместо окисления аминогруппы происходит ее нитрование с образованием нитрамина **37** (строка 8). Аналогичным путем идет реакция и в нитрующей смеси, но уже при комнатной температуре (строка 12). За счет снижения температуры реакции в нитрующей смеси удалось повысить выход нитрамина **37** до 77 % (строка 15).

Таблица 9 – Оптимизация условий окисления/нитрования диамина **35**

№	Реагент, экв	Растворитель	T, °C	Выход 36 , %	Выход 37 , %
1	78 % H ₂ O ₂ (10)	93 % H ₂ SO ₄	5 – 20	-	-
2	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (4.2), 78 % H ₂ O ₂ (150)	93 % H ₂ SO ₄	(-5) – 20	-	-
3	78 % H ₂ O ₂ (5)	(CF ₃ CO) ₂ O	0 – 20	-	-
4	78 % H ₂ O ₂ (50)	5 % олеум	0 – 20	-	-
5	78 % H ₂ O ₂ (50)	CH ₃ SO ₃ H	0 – 20	-	-
6	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈ (4), 78 % H ₂ O ₂ (150)	5 % олеум	0 – 20	-	-
7	-	100 % HNO ₃	20	35	-
8	-	100 % HNO ₃	(-5) – 0	-	62
9	-	100 % HNO ₃	0 – 20	-	-
10	100 % HNO ₃ (10)	93 % H ₂ SO ₄	20	-	-
11	100 % HNO ₃ (10)	(CH ₃ CO) ₂ O	20	-	-
12	67 % HNO ₃ (32)	93 % H ₂ SO ₄	20	-	57
13	100 % HNO ₃ (10)	диоксан	20	-	-
14	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O (0.6), 78 % H ₂ O ₂ (200)	93 % H ₂ SO ₄	0 – 20	-	-
15	67 % HNO ₃ (32)	93 % H ₂ SO ₄	0 – 20	-	77
16	P ₂ O ₅ (2)	100 % HNO ₃	0 – 20	-	-
17	N ₂ O ₄ (25)	CH ₃ CN	(-5) – 20	-	-
18	N ₂ O ₄ (25)	100 % HNO ₃	(-5) – 20	-	-
19	N ₂ O ₄ (250)	100 % HNO ₃	(-5) – 20	-	-
20	-	80 % HNO ₃	20	-	-
21	-	67 % HNO ₃	20	-	-

Полученный нитрамин **37** был в дальнейшем использован в качестве анионной части при синтезе энергоемких солей **38a-g** (схема 17). Соли **38a-d** были получены прямой нейтрализацией нитрамина **37**, используя в качестве оснований NH₄HCO₃, 3-амино-1,2,4-триазол, 3,5-диамино-1,2,4-триазол и 5-аминотетразол. Для синтеза соединений **38e-g** была предварительно получена серебряная соль нитрамина **37**, которая затем вводилась в реакцию метатезиса катиона с гидрохлоридами гуанидина, аминогуанидина и семикарбазида. Выходы синтезированных солей были близки к количественным за исключением аммонийной соли **38a**,

в случае которой высокая основность гидрокарбоната аммония приводит к частичной деструкции исходного нитрамина **37**.

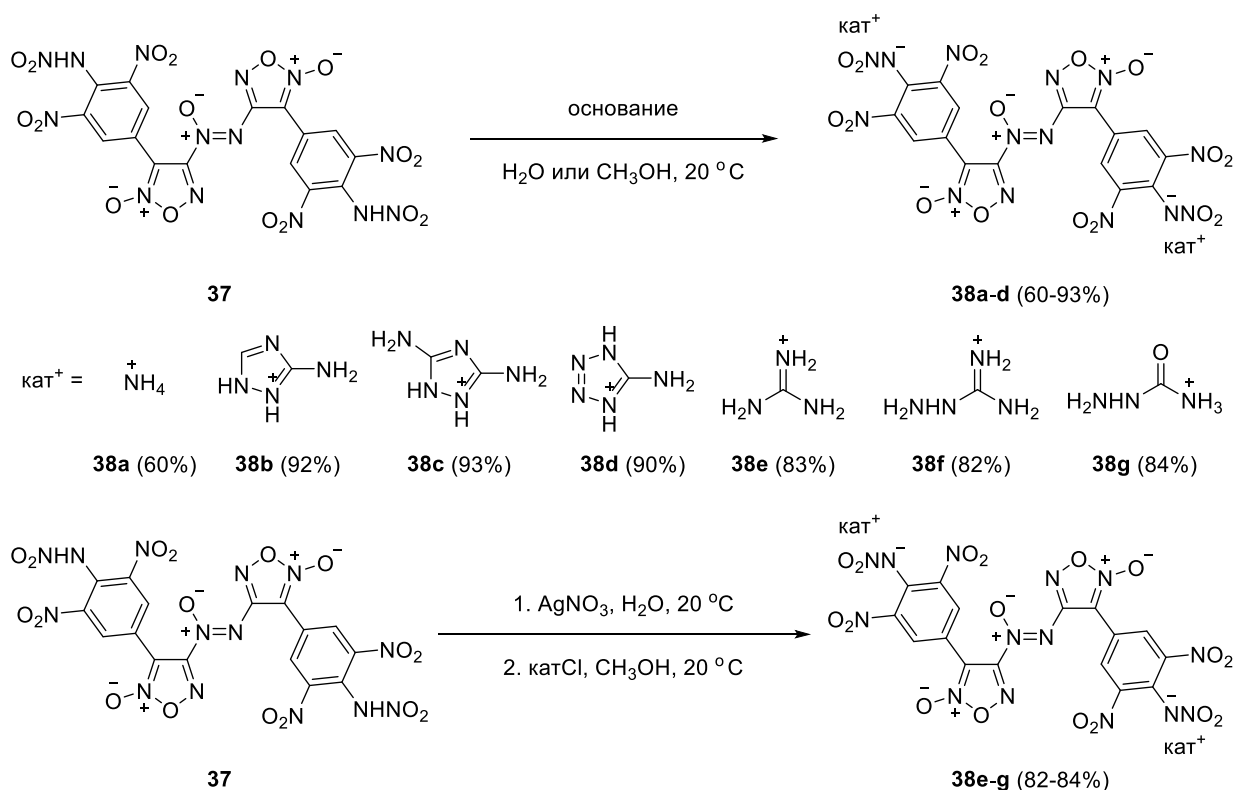


Схема 17

Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью современных методов физико-химического анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию, элементный анализ и масс-спектрометрию высокого разрешения. Строение соединения **38a** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 10). Соединение **38a** было кристаллизовано из смеси $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ методом диффузии жидкость-жидкость. Оно кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $P2_1/c$ и обладает кристаллической плотностью $1.714 \text{ г} \cdot \text{см}^{-3}$. Размеры элементарной ячейки составляют $a = 12.59580(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$, $b = 14.85600(10) \text{ \AA}$, $\beta = 100.2810(10)^\circ$, $c = 16.08630(10) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$, каждая ячейка состоит из четырех молекул. Молекула **38a** не планарная. Угол поворота фуросановых колец относительно друг друга составляет $32.20(6)^\circ$. Бензольные кольца повернуты относительно фуросановых колец на $32.16(5)^\circ$ и $44.74(5)^\circ$. Как и ожидалось, фуросановые циклы расположены в *транс*-положении относительно азоксигруппы.

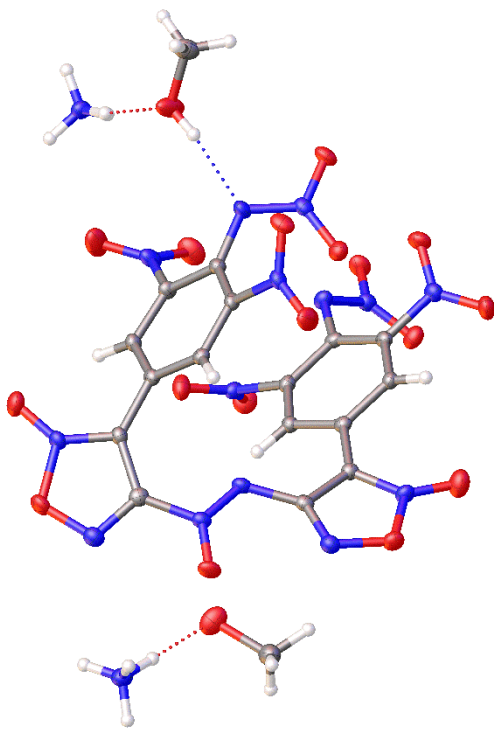


Рисунок 10 – Общий вид молекулы **38a**

Молекулы **38a** ориентируются в кристалле путем последовательного чередования гидрофобных и гидрофильных слоев (рисунок 11). При этом фуроксановые и бензольные кольца образуют гидрофобный слой, а положительно заряженные аммонийные катионы формируют заряженную область с отрицательно заряженными нитраминовыми фрагментами, образуя водородные связи N(50)-H(50B)...N(44) 3.0120(19) Å. Молекулы метанола также принимают участие в образовании связи между катионами аммония и нитраминовыми фрагментами, давая водородные связи N(50)-H(50A)...O(48) 2.837(2) Å, N(53)-H(53D)...O(51) 2.7289(18) Å and O(51)-H(51)...N(4) 2.8009(18) Å. Дополнительно молекулы метанола образуют водородные связи с нитрогруппой бензольного кольца O(48)-H(48)...O(15) 3.0873(19) Å. Кроме связывания с нитроаминовым остатком катионы аммония координируются по нитрогруппе с водородными связями N(50)-H(50C)...O(1) 2.9786(18) Å, N(50)-H(50D)...O(46) 2.9539(18) Å, N(53)-H(53B)...O(1) 2.8695(17) Å и N(53)-H(53C)...O(46) 2.8674(18) Å. Хотя азоксигруппы и фуроксановые циклы не формируют заряженные области, они координируют катионы аммония с водородными связями N(53)-H(53A)...O(24) 2.7959(17) Å и N(53)-H(53A)...N(27) 3.1663(18) Å.

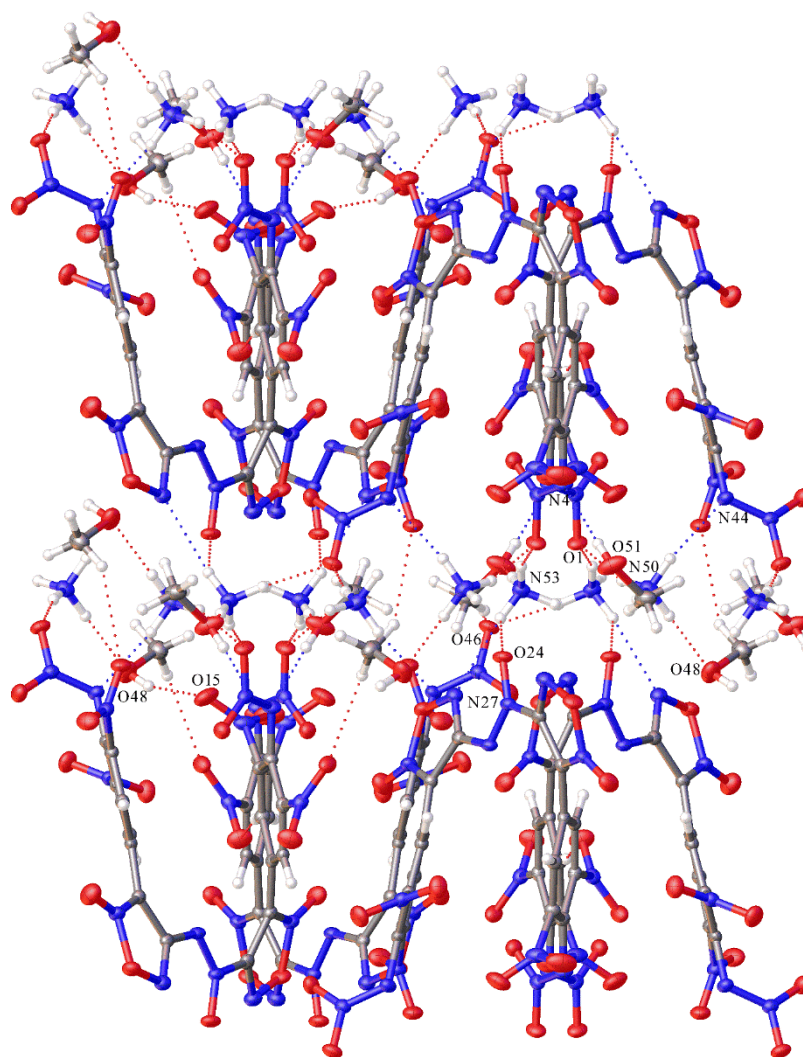


Рисунок 11 – Упаковка молекул **38a** в кристалле

Строение соли **38g** было также охарактеризовано с помощью ^{15}N ЯМР спектроскопии (рисунок 12). Сигналы семикарбазида были зафиксированы в сильноотрицательной области. Химические сдвиги сигналов атомов азота N4 и N5 находятся в области -69 – (-79) м.д. Сигналы, соответствующие азоксигруппе, расположены при -28 и -20 м.д. Атомы азота фуроксановых гетероциклов N8 и N9 резонируют при -19 – (-16) м.д., для N15 при -8 м.д., при этом сигнал азота N14 не был детектирован в связи с его перекрытием сигналами нитрогрупп в области -11 м.д.

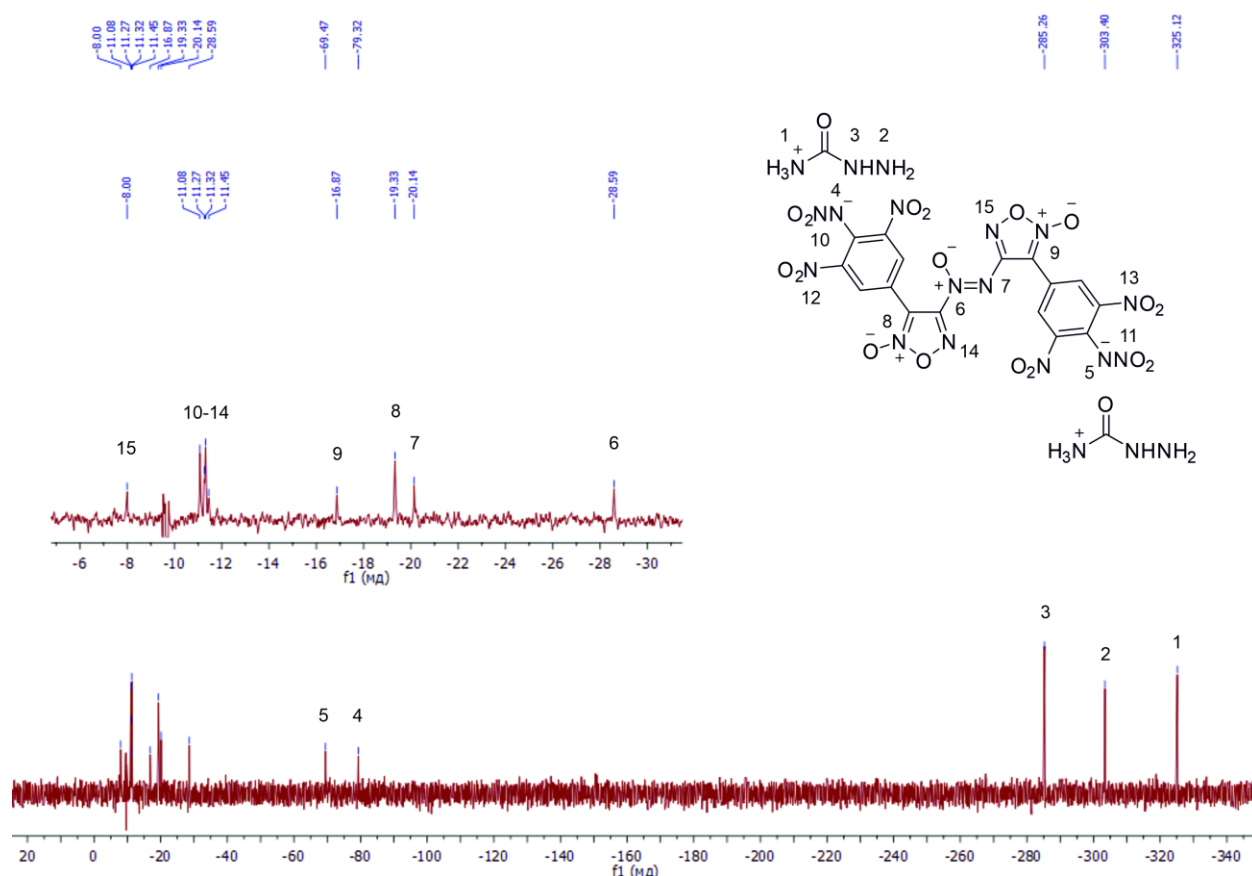
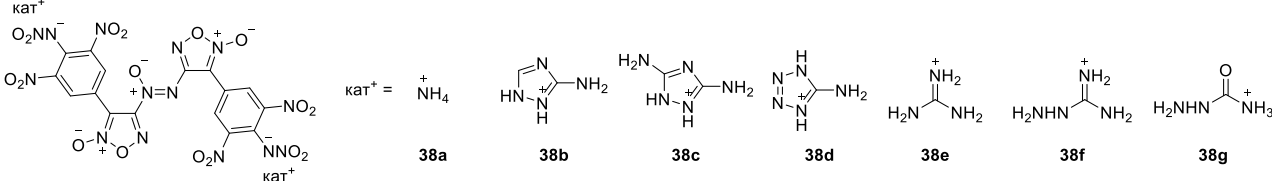


Рисунок 12 – ^{15}N ЯМР спектр соединения **38g**

Для синтезированных энергоемких соединений **35**, **37** и солей **38a-g** были определены термическая стабильность, физические свойства и детонационные параметры (таблица 10). Эти показатели непосредственно определяют эксплуатационные характеристики конечного материала. Так, термическая стабильность и чувствительность к механическим воздействиям определяют режим работы оборудования, в котором данный материал используется. На основе плотности и атомного состава определяются габариты конечного изделия и количества сопутствующих компонентов. Расчет энтальпий и основных детонационных характеристик также производится на основе экспериментальных показателей температуры разложения и плотности, что в конечном счете является ключевым при оценке перспективности нового материала [1, 135 – 138].

Таблица 10 – Термическая стабильность, физические свойства и детонационные параметры синтезированных энергоемких соединений и известных веществ

								
Соединение	$T_{\text{разл}}^a, ^\circ\text{C}$	$\rho^b, \text{г}\cdot\text{см}^{-3}$	$\Omega_{\text{CO}}^c, \%$	$\text{N} + \text{O}^d, \%$	$\Delta_f H^\circ_{\text{ТВ}}^e, \text{кДж}\cdot\text{моль}^{-1}$	$\text{IS}^f, \text{Дж}$	$V_{\text{дет}}^g, \text{км}\cdot\text{с}^{-1}$	$P_{\text{СД}}^h, \text{ГПа}$
35	204	1.74	-19.4	65.3	331	5.3	7.4	27
37	99	1.74	-4.8	70.3	505	2.8	7.8	29
38a	162	1.72	-11.4	70.9	117	3.3	7.6	27
38b	127	1.72	-19.2	69.5	430	2.2	7.5	26
38c	155	1.70	-20.4	70.4	346	3.7	7.4	25
38d	130	1.73	-13.4	72.7	785	1.7	7.8	28
38e	147	1.65	-18.4	70.4	-10	3.8	7.3	24
38f	120	1.69	-19.7	71.3	350	1.6	7.6	26
38g	140	1.70	-13.7	71.6	-87	4.2	7.5	26
TNT	275	1.65	-24.7	60.8	-67	30	6.9	23
PETN	181	1.78	+15.2	78.5	-561	3.3	8.4	32
Pb(N₃)₂	315	4.80	-11.0	28.9	450	≈ 1	5.9	33

^a Температура разложения (ДСК, 5 К·мин⁻¹). ^b Плотность, определенная газовой пикнометрией (298 К).

^c Кислородный баланс (основанный на CO) для $\text{C}_a\text{H}_b\text{O}_c\text{N}_d$, $1600(c-a-b/2)/\text{MW}$. ^d Общее содержание азота и кислорода. ^e Энтальпия образования в твердом состоянии $\Delta_f H^\circ_{\text{ТВ}}$, рассчитанная с помощью метода CBS-4М [139]. ^f Чувствительность к удару. ^g Скорость детонации, рассчитанная с помощью программного комплекса PILEM [138]. ^h Давление детонации, рассчитанное с помощью программного комплекса PILEM [138].

Температура начала разложения для амина **35** составила 204 °С, для нитрамина **37** – 99 °С. Для солей **38a-g** температуры начала разложения находятся в диапазоне от 120 до 162 °С (рисунок 13). Синтезированные соединения обладают плотностями от 1.65 до 1.74 г/см³, также они характеризуются отрицательным кислородным балансом, высоким содержанием азота и кислорода, энтальпиями образования от -87 до 785 кДж/моль, сравнительно высокой чувствительностью к удару и хорошими детонационными свойствами, превосходящими свойства TNT.

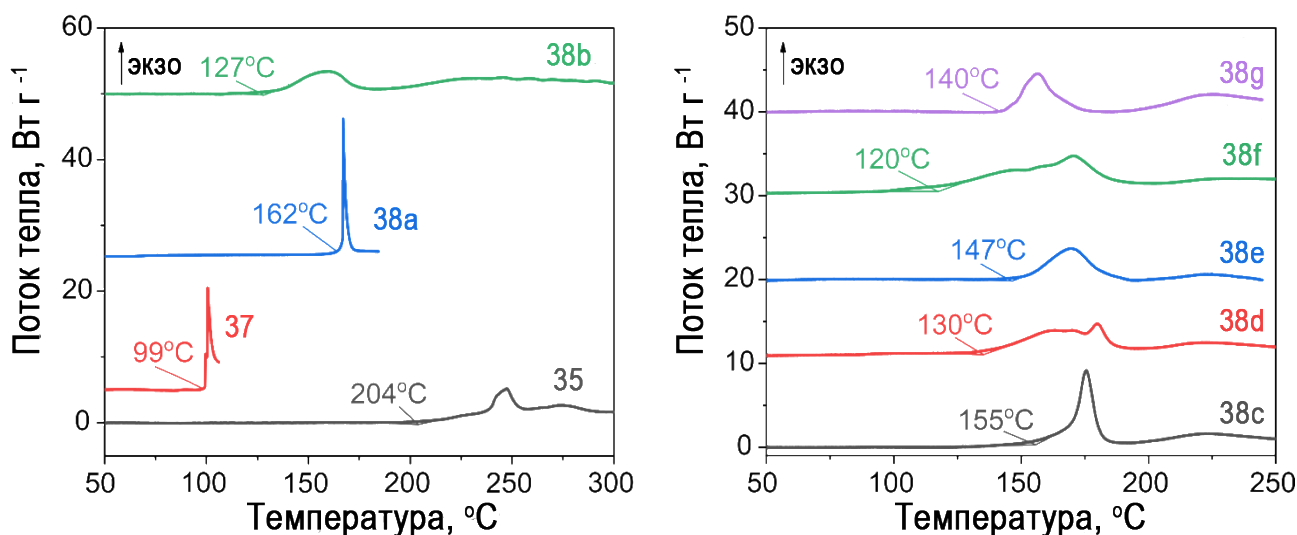


Рисунок 13 – Данные по термической стабильности энергоемких производных азоксифуранов **35**, **37** и **38a-g**

Таким образом, в результате проделанной работы были получены энергоемкие соли на основе ранее недоступного азоксифурансана, содержащего 4-нитрамино-3,5-динитрофенильные фрагменты. Синтезированные соединения открывают новый класс энергоемких, термически стабильных материалов в ряду производных фурансана, содержащих азоксигруппу. Благодаря наличию азокси- и нитраминового структурных фрагментов синтезированные соединения обладают хорошими энтальпиями образования, что обеспечивает хорошие скорости детонации ($7.3 - 7.8 \text{ км} \cdot \text{с}^{-1}$) и давления детонации (24 – 29 ГПа). Проведенное исследование вносит существенный вклад в развитие новых синтетических подходов для получения энергоемких материалов на основе фурансана.

3 Экспериментальная часть

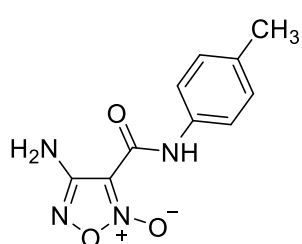
ЯМР-спектры были зарегистрированы на спектрометрах «Bruker AV300» (^1H , 300.13 МГц); «Bruker AM300» (^1H , 300.13 МГц; ^{13}C , 75.47 МГц), «Bruker DRX500» (^1H , 500.13 МГц; ^{13}C , 125.76 МГц) и «Bruker AV600» (^1H , 600.13 МГц; ^{13}C , 150.90 МГц) в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$. В качестве внутреннего стандарта для съемки ^1H и ^{13}C ЯМР спектров использовали химические сдвиги сигналов остаточных протонов и атомов углерода дейтерированного растворителя (CDCl_3 : δ_{H} 7.26 м.д., δ_{C} 77.16 м.д.; $\text{DMSO}-d_6$: δ_{H} 2.50 м.д., δ_{C} 39.52 м.д.). В качестве внешнего стандарта для съемки ^{15}N ЯМР спектров применялся CH_3NO_2 , для съемки ^{19}F ЯМР спектров применялся CCl_3F (δ_{F} = 0.0 м.д.). Температуры плавления определяли на приборе «Stuart SMP20» без уточнения. ИК-спектры регистрировали на спектрометре «Bruker «Alpha» в диапазоне 400 – 4000 cm^{-1} (разрешение 2 cm^{-1}). Спектры НПВО регистрировались на спектрометре ИнфралЮМ ФТ-08 в диапазоне 400 – 4000 cm^{-1} (разрешение 2 cm^{-1}). Масс спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе «Bruker micrOTOF II» методом электрораспылительной ионизации (ESI). Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре – 3200 В) ионах. Диапазон сканирования масс (m/z) – 50 – 3000 Д, калибровка – внешняя или внутренняя («Electrospray Calibrant Solution, Fluka»). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в CH_3CN , скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180 °С. Элементный анализ выполнен на приборе «EuroVector EA». Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах «Merck 60 F-254» (визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм). Для очистки продуктов методом колоночной хроматографии использовали силикагель 0.060 – 0.200 мм, 60 Å («Acros Organics»). Оптические плотности, необходимые для определения количества высвободившего NO , были получены с помощью спектрофотометра «Multiskan GO» при длине волны 540 нм. Коммерчески доступные реагенты и растворители использовались без дополнительной очистки. Термический анализ веществ оценивают с помощью аппарата «Netzsch STA449F3». Образцы (0.2 – 3 мг, в зависимости от скорости их тепловыделения) помещают в алюминиевые тигли с проколотыми крышками. Исследованные образцы нагревают до 600 °С с постоянной скоростью нагрева 5 $\text{K}\cdot\text{мин}^{-1}$. Испытания чувствительности к удару были выполнены с использованием машины ВАМ-типа согласно STANAG 4489 [140]. Полученные значения чувствительности к удару (IS) – это энергия каплей, соответствующая 50 % вероятности взрыва, полученной с помощью анализа Брюсетона. Рентгеноструктурные исследования проводились на четырёх-осевом дифрактометре «Rigaku Synergy S» с детектором HyPix6000HE ($\text{Cu K}\alpha$ -излучение, 100К, каппа-геометрия, графитовый монохроматор, ω -сканирование).

3.1 Синтез аннелированных бигетероциклов на основе 1,2,5-оксадиазола

3.1.1 Синтез амидов 4-амино-3-карбокси-1,2,5-оксадиазола-2-оксида

3.1.1.1 Синтез амидов 5a-e

Общая методика. К раствору 4-амино-3-(азидокарбонил)фуросана **2** (0.170 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли $(C_2H_5)_3N$ (0.15 мл, 1.1 ммоль). Затем в реакционную массу вносили соответствующий амин (1.1 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Далее реакционную массу выливали в 3.5 % раствор соляной кислоты (45 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (3×10 мл), сушили на воздухе.



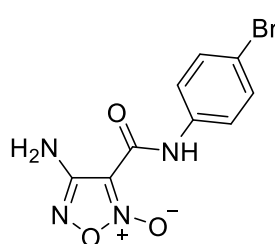
4-Амино-3-(*p*-толилкарбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **5a**

Бежевый порошок. Выход 0.16 г (68 %). $T_{пл} = 210\text{ }^{\circ}C$ (с разложением).

ИК (KBr), ν : 3441, 3325, 1685, 1624, 1603, 1583, 1547, 1510, 1497, 1201, 996, 816, 754 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 2.28 (с, 3H), 6.62 (с, 2H), 7.19 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 7.54 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 9.93 (с, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 20.5, 105.6, 120.6, 129.3, 134.2, 134.3, 153.7, 156.9.

^{15}N ЯМР (61 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_N : -330.2, -251.5, -53.4, 34.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ рассчитано для $C_{10}H_{10}N_4NaO_3$: 257.0645; найдено: 257.0637.

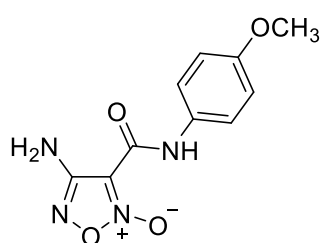


4-Амино-3-((4-бромфенил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **5b**

Светло-розовый порошок. Выход 0.21 г (71 %). $T_{пл} = 214\text{ }^{\circ}C$

(с разложением). ИК (KBr), ν : 3456, 3337, 3296, 1675, 1621, 1605, 1578, 1548, 1490, 1205, 1073, 994, 829, 757 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 6.62 (с, 2H), 7.58 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 10.15 (с, 1H).

$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 105.6, 117.0, 122.8, 131.7, 136.2, 154.0, 156.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ рассчитано для $C_9H_7^{79}BrN_4NaO_3$: 320.9594; найдено: 320.9597.

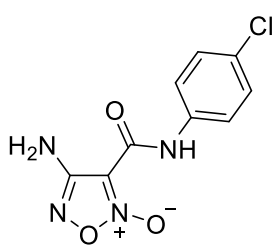


4-Амино-3-((4-метоксифенил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **5c**

Светло-зеленый порошок. Выход 0.24 г (95 %). $T_{пл} = 186\text{ }^{\circ}C$

(с разложением). ИК (KBr), ν : 3412, 3315, 1685, 1617, 1582, 1559, 1507, 1494, 1248, 1235, 1030, 829, 756 cm^{-1} . 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 3.75 (с, 3H), 6.61 (с, 2H), 6.96 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.58 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 9.92 (с, 1H).

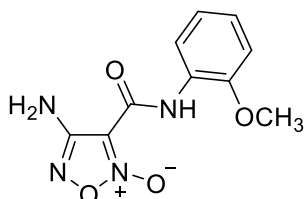
$^{13}C\{^1H\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 55.3, 105.5, 114.0, 122.4, 129.7, 153.6, 156.5, 156.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ рассчитано для $C_{10}H_{10}N_4NaO_4$: 273.0594; найдено: 273.0599.



4-Амино-3-((4-хлорфенил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 5d

Светло-оранжевый порошок. Выход 0.16 г (64 %). $T_{пл} = 206\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 3462, 3340, 3296, 1674, 1624, 1607, 1582, 1551, 1492, 1206, 1091, 995, 836, 757 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 6.61 (с, 2H), 7.45 (д, $J = 8.8$ Гц), 7.69 (д, $J = 8.8$ Гц), 10.16 (с, 1H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 105.6, 122.5, 128.8, 135.8, 154.0, 156.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_7^{35}\text{ClN}_4\text{NaO}_3$: 277.0099; найдено: 277.0107.



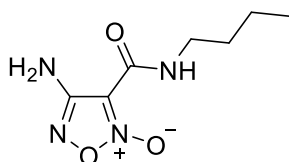
4-Амино-3-((2-метоксифенил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 5e

Розовый порошок. Выход 0.16 г (63 %). $T_{пл} = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3434, 3324, 3298, 1683, 1610, 1582, 1551, 1505, 1256, 1028, 1110, 999, 849, 754 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 3.91 (с, 3H), 6.68 (с, 2H), 6.96 – 7.03 (м, 1H), 7.12 – 7.20 (м, 2H), 8.28 (д, $J = 7.4$ Гц, 1H), 10.12 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 56.2, 105.9, 111.2, 119.5, 120.7, 125.2, 125.9, 148.2, 153.6, 157.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 273.0594; найдено: 273.0589.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 56.2, 105.9, 111.2, 119.5, 120.7, 125.2, 125.9, 148.2, 153.6, 157.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 273.0594; найдено: 273.0589.

3.1.1.2 Синтез амида 5f

К раствору 4-амино-3-(азидокарбонил)фуроксана **2** (0.170 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) вносили *n*-бутиламин (0.20 мл, 2 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную массу выливали в 3.5 % раствор соляной кислоты (45 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (3×10 мл), сушили на воздухе.



4-Амино-3-(бутилкарбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 5f

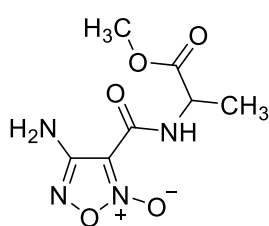
Белый порошок. Выход 0.15 г (75 %). $T_{пл} = 98\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3440, 3347, 3318, 3220, 2958, 2928, 2873, 2861, 1679, 1614, 1583, 1568, 1228, 1177, 992, 832, 746 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 0.87 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.29 (секстет, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.48 (пентет, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.25 – 3.31 (м, 2H), 6.55 (с, 2H), 8.29 (т, $J = 6.0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 13.6, 19.5, 30.8, 38.4, 104.5, 155.6, 157.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 223.0802; найдено: 223.0800.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 13.6, 19.5, 30.8, 38.4, 104.5, 155.6, 157.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 223.0802; найдено: 223.0800.

3.1.1.3 Синтез амидов 5g,h

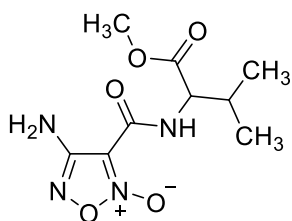
Общая методика. К раствору 4-амино-3-(азидокарбонил)фуроксана **2** (0.170 г, 1 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавляли $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (0.31 мл, 2.2 ммоль). Затем в реакционную массу вносили соответствующий гидрохлорид амина (1.1 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную массу выливали в воду (12 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органические слои промывали водой и сушили над безводным MgSO_4 . Полученный раствор

концентрировали в вакууме, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан:этилацетат 14:1 → 1:2).



4-Амино-3-((1-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **5g**

Желтоватый порошок. Выход 0.15 г (64 %). $T_{пл} = 109\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3440, 3330, 1740, 1654, 1611, 1574, 1554, 1498, 1451, 1380, 1361, 1322, 1308, 1227, 1210, 1188, 1124, 1006, 859, 759, 750 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 1.41 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 3.68 (с, 3H), 4.51 – 4.60 (м, 1H), 6.58 (с, 2H), 8.56 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 16.8, 47.8, 52.3, 104.5, 155.3, 156.9, 171.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_5$: 253.0543; найдено: 253.0550.

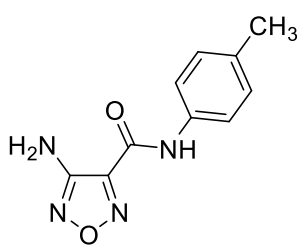


4-Амино-3-((1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамоил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **5h**

Желто-зеленое масло. Выход 0.18 г (70 %). $T_{пл} = 158\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 3460, 3350, 2966, 2938, 2878, 1743, 1711, 1677, 1616, 1587, 1552, 1372, 1268, 1214, 1185, 1002, 922, 769, 752 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 0.90 (д, $J = 3.5$ Гц, 3H), 0.92 (д, $J = 3.5$ Гц, 3H), 2.13 – 2.27 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 4.45 (дд, $J = 8.1, 5.3$ Гц, 1H), 6.58 (с, 2H), 8.27 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 17.7, 18.7, 30.3, 52.3, 56.8, 105.0, 155.5, 156.9, 170.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_5$: 281.0856; найдено: 281.0864.

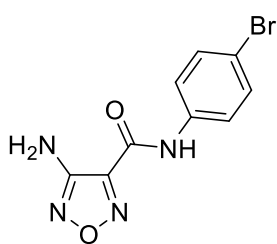
3.1.2 Синтез амидов 4-амино-3-карбокси-1,2,5-оксадиазола

Общая методика. Смесь 4-амино-3-фуразанкарбоновой кислоты **4** (0.170 г, 1 ммоль) и ТВТУ (0.35 г, 1.1 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли соответствующий амин (1.1 ммоль) и $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (0.15 мл, 1.1 ммоль), выдерживали при перемешивании 2 – 7 ч. Далее реакционную массу концентрировали в вакууме, к образовавшемуся влажному остатку приливали 3.5 % раствор соляной кислоты (10 мл). В случаях **6a-e** образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Для соединений **6f-h** раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и сушили над безводным MgSO_4 . Полученный раствор концентрировали в вакууме, сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан:этилацетат 14:1 → 1:2).



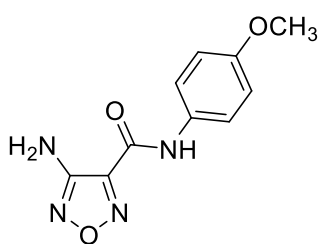
4-Амино-N-(*p*-толил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид 6a

Бежевый порошок. Выход 0.14 г (62 %). $T_{пл} = 181\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3449, 3394, 3325, 1690, 1618, 1602, 1543, 1512, 1407, 1131, 1008, 816, 601 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_H : 2.28 (с, 3H), 6.43 (уш.с, 2H), 7.17 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.64 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 10.87 (уш.с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_C : 20.5, 120.7, 129.2, 133.8, 135.2, 141.1, 156.2, 156.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_2$: 241.0696; найдено: 241.0704.



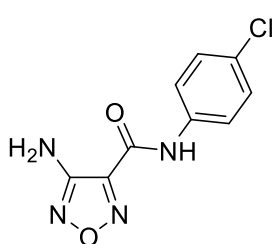
4-Амино-N-(4-бромфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид 6b

Желтоватый порошок. Выход 0.18 г (65 %). $T_{пл} = 193\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3463, 3358, 3282, 1682, 1621, 1590, 1560, 1530, 1490, 1399, 1239, 1138, 1070, 1001, 897, 809 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_H : 6.43 (с, 2H), 7.57 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.75 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 11.09 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_C : 116.5, 122.6, 131.6, 137.1, 141.0, 156.2, 156.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_7^{79}\text{BrN}_4\text{NaO}_2$: 304.9645; найдено: 304.9651.



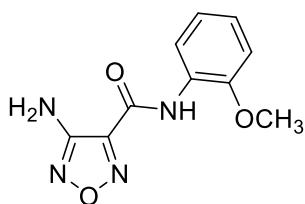
4-Амино-N-(4-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид 6c

Фиолетовый порошок. Выход 0.14 г (61 %). $T_{пл} = 152\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3468, 3331, 1666, 1642, 1618, 1559, 1507, 1413, 1304, 1252, 1034, 889, 827, 719 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_H : 3.75 (с, 3H), 6.42 (с, 2H), 6.94 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 7.67 (д, $J = 9.0$ Гц, 2H), 10.85 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_C : 55.2, 113.9, 122.3, 130.7, 141.1, 156.1, 156.2, 156.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 257.0645; найдено: 257.0653.



4-Амино-N-(4-хлорфенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид 6d

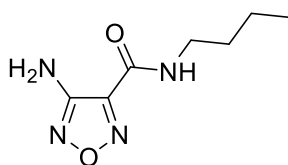
Фиолетовый порошок. Выход 0.17 г (72 %). $T_{пл} = 191\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3470, 3367, 3284, 1683, 1623, 1596, 1560, 1539, 1494, 1404, 1240, 1140, 1090, 1001, 897, 813 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_H : 6.45 (с, 2H), 7.43 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.80 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 11.10 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_C : 122.3, 128.4, 128.7, 136.7, 140.9, 156.2, 156.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_7^{35}\text{ClN}_4\text{NaO}_2$: 261.0150; найдено: 261.0146.



4-Амино-N-(2-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид 6e

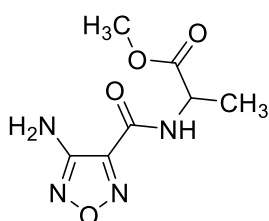
Темно-бежевый порошок. Выход 0.17 г (71 %). $T_{пл} = 141\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3446, 3387, 3323, 1687, 1625, 1606, 1542, 1513, 1462, 1250, 1138, 1019, 888, 744 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_H : 3.86 (с, 3H), 6.42 (с, 2H), 6.99 (тд, $J = 7.6, 1.4$ Гц, 1H), 7.13 (дд, $J = 8.3, 1.4$ Гц, 1H), 7.22 (тд, $J = 7.9, 7.4, 1.7$ Гц,

1H), 7.87 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 9.76 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}} = 55.9, 111.5, 120.4, 123.0, 125.4, 126.3, 140.7, 150.7, 156.1, 156.2$. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_3$: 257.0645; найдено: 257.0651.



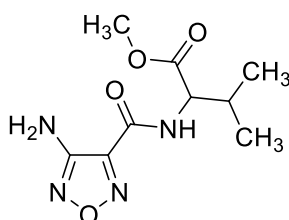
4-Амино-N-бутил-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид 6f

Желтоватый порошок. Выход 0.06 г (35 %). $T_{\text{пл}} = 69$ °С. ИК (KBr), ν : 3459, 3342, 2956, 2928, 2862, 1650, 1623, 1572, 1508, 1427, 1337, 1197, 1149, 1005, 839, 787 см^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 0.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.23 – 1.38 (м, 2H), 1.50 (пентет, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.20 – 3.28 (м, 2H), 6.32 (с, 2H), 9.03 (т, $J = 5.0$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}} = 13.6, 19.5, 30.8, 38.5, 140.5, 156.1, 157.8$. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_4\text{NaO}_2$: 207.0852; найдено: 207.0858.



Метил (4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)аланинат 6g

Желтоватый порошок. Выход 0.09 г (44 %). $T_{\text{пл}} = 91$ °С. ИК (KBr), ν : 3436, 3340, 3236, 2961, 1735, 1677, 1632, 1545, 1505, 1460, 1435, 1360, 1229, 1196, 1181, 1009, 976, 861, 840 см^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 1.40 (д, $J = 7.3$ Гц, 3H), 3.66 (с, 3H), 4.50 (пентет, $J = 7.2$ Гц, 1H), 6.36 (с, 2H), 9.48 (д, $J = 7.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}} = 16.4, 47.9, 52.1, 140.0, 156.1, 157.9, 172.2$. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 237.0594; найдено: 237.0599.



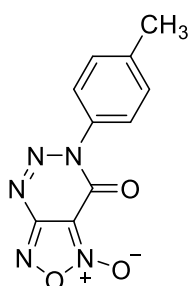
Метил (4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонил)валинат 6h

Белый порошок. Выход 0.15 г (63 %). $T_{\text{пл}} = 85$ °С. ИК (KBr), ν : 3451, 3434, 3349, 3324, 2963, 2930, 1727, 1669, 1629, 1619, 1563, 1464, 1431, 1296, 1278, 1251, 1198, 1176, 1008, 905, 805 см^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 0.92 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 0.95 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.15-2.27 (м, 1H), 3.67 (с, 3H), 4.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.33 (с, 2H), 9.30 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}} = 18.9, 19.0, 29.3, 51.9, 58.2, 140.2, 156.0, 158.4, 171.2$. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_4$: 265.0907; найдено: 265.0911.

3.1.3 Синтез аннелированных 1,2,5-оксадиазолов

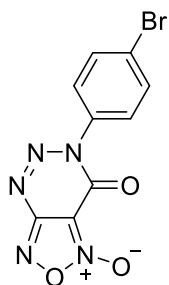
Общая методика. Амид **5** или **6** (1 ммоль) вносили в смесь $\text{CH}_3\text{COOH} + \text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ [1:1] (3 мл) и охлаждали до $(-10) - 0$ °С, затем добавляли NaNO_2 (0.072 г, 1.05 ммоль). Реакционную массу выдерживали при данной температуре в течение 1 ч. После чего снимали охлаждение и перемешивали в течение 40 – 150 мин. По окончании выдержки к реакционной массе приливали воду (10 мл). Для **8a,b,d,f** и **9c** образовавшийся осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ [1:1]. В случае соединений **8c** и **9a,b,d** осадок

отфильтровывали и промывали водой. Отфильтрованный осадок для **7e** и **8e**, затем очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан:этилацетат 19:1 → 1:1). Образовавшийся в случае соединений **8g,h** и **9f,g,h** раствор экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Экстракт сушили над безводным MgSO₄. После концентрирования в вакууме сухой остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан:этилацетат 24:1 → 1:1).



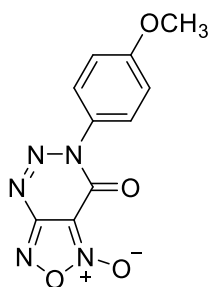
8a 7-Оксо-6-(*p*-толил)-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид

Желтый порошок. Выход 0.22 г (89 %). $T_{пл} = 224\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1731, 1641, 1508, 1465, 1285, 1167, 1101, 1036, 1019, 1004, 940, 814, 754 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_H : 2.41 (с, 3H), 7.41 (с, 4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_C : 20.8, 100.4, 126.3, 129.9, 134.5, 139.7, 147.2, 155.6. ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_N : -232.6, -138.4, -37.1, -5.1, 51.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}]^+$ рассчитано для C₁₁H₁₂N₅O₄: 278.0884; найдено: 278.0882.



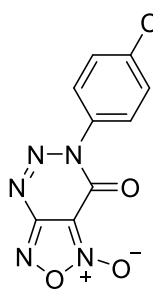
8b 6-(4-Бромфенил)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид

Желтый порошок. Выход 0.27 г (87 %). $T_{пл} = 189\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1744, 1721, 1651, 1487, 1470, 1284, 1106, 1024, 1016, 998, 939, 819, 755 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_H : 7.50 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.85 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_C : 100.3, 123.1, 128.6, 132.5, 136.1, 147.1, 155.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для C₁₀H₈⁷⁹BrN₅NaO₄: 363.9652; найдено: 363.9645.



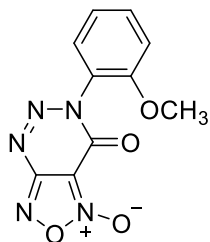
8c 6-(4-Метоксифенил)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид

Зелено-желтый порошок. Выход 0.23 г (87 %). $T_{пл} = 211\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1731, 1641, 1610, 1514, 1460, 1285, 1260, 1170, 1106, 1026, 1009, 940, 820, 754 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_H : 3.84 (с, 3H), 7.15 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.44 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_C : 55.6, 100.4, 114.6, 127.9, 129.6, 147.2, 155.6, 160.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для C₁₁H₁₁N₅NaO₅: 316.0652; найдено: 316.0656.



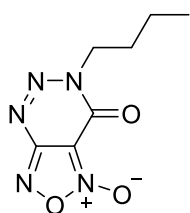
6-(4-Хлорфенил)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид **8d**

Желтый порошок. Выход 0.24 г (89 %). $T_{пл} = 196\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1723, 1654, 1488, 1464, 1288, 1107, 1027, 1000, 940, 824, 756 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 7.56 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.71 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 100.3, 128.4, 129.6, 134.5, 135.7, 147.1, 155.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{ClN}_5\text{NaO}_4$: 320.0157; найдено: 320.0164.



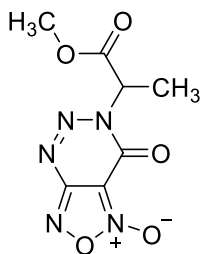
6-(2-Метоксифенил)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид **8e**

Желтый порошок. Выход 0.1 г (38 %). $T_{пл} = 174\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1750, 1652, 1638, 1600, 1499, 1462, 1301, 1282, 1246, 1094, 1040, 1024, 998, 938, 757 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 3.81 (с, 3H), 7.17 (тд, $J = 7.6, 1.2$ Гц, 1H), 7.32 (дд, $J = 8.5, 1.2$ Гц, 1H), 7.42 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.55 – 7.64 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 56.0, 100.4, 112.9, 120.9, 125.2, 129.0, 132.1, 146.5, 154.6, 155.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{NaO}_4$: 284.0390; найдено: 284.0394.



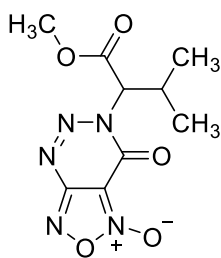
6-Бутил-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид **8f**

Желтоватый порошок. Выход 0.16 г (77 %). $T_{пл} = 150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 2961, 1727, 1653, 1471, 1318, 1254, 1234, 1040, 1012, 979, 920, 758 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 0.92 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.37 (секстет, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.73 (пентет, $J = 7.3$ Гц, 2H), 4.30 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 13.4, 19.0, 30.2, 48.9, 100.3, 147.2, 155.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_5\text{NaO}_4$: 266.0860; найдено: 266.0871.



6-(1-Метокси-1-оксопропан-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид **8g**

Желтоватый порошок. Выход 0.11 г (45 %). $T_{пл} = 119\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 2966, 1749, 1734, 1668, 1640, 1473, 1459, 1301, 1244, 1102, 1060, 981, 963, 758 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 1.65 (д, $J = 7.2$ Гц, 3H), 3.71 (с, 3H), 5.78 (пентет, $J = 7.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMCO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 15.6, 52.8, 56.4, 100.1, 146.7, 155.4, 169.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_6$: 296.0602; найдено: 296.0592.

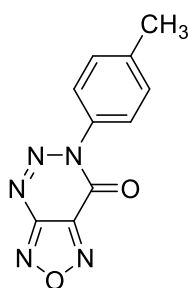


6-(1-Метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-

*[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-1-оксид **8h***

Желтый порошок. Выход 0.18 г (66 %). $T_{пл} = 103\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 2975, 2958, 1744, 1659, 1639, 1468, 1293, 1215, 1148, 1042, 1011, 984, 775, 754 cm^{-1} .

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 0.92 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.07 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 2.58 – 2.72 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 5.37 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 18.6, 19.3, 29.4, 52.6, 64.2, 100.2, 147.3, 155.1, 168.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_5$: 292.0652; найдено: 292.0639.

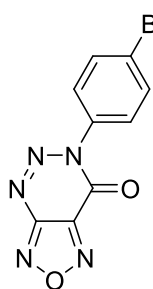


*6-(*p*-Толил)-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-7(6H)-он **9a***

Светло-оранжевый порошок. Выход 0.23 г (93 %). $T_{пл} = 211\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1770, 1735, 1697, 1511, 1464, 1296, 1232, 1113, 1099, 1016, 954, 814, 601 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 2.43 (с, 3H), 7.45 (с, 4H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 20.8, 126.5, 129.8, 135.0, 139.6, 141.0, 148.9, 157.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :

$[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_3$: 284.0754; найдено: 284.0741.

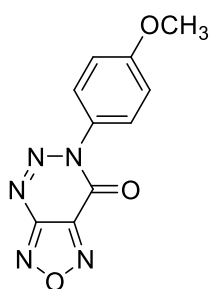


*6-(4-Бромфенил)-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-7(6H)-он **9b***

Бежевый порошок. Выход 0.29 г (95 %). $T_{пл} = 221\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1762, 1741, 1489, 1468, 1301, 1236, 1101, 1029, 1011, 953, 826, 780 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 7.54 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.87 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 123.0, 128.8, 132.5, 136.6, 140.9, 148.7, 157.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{H}]^+$ рассчитано

для $\text{C}_{10}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_5\text{O}_3$: 325.9883; найдено: 325.9875.

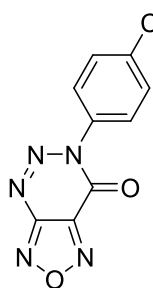


*6-(4-Метоксифенил)-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-7(6H)-он **9c***

Зелено-желтый порошок. Выход 0.22 г (88 %). $T_{пл} = 206\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (KBr), ν : 1735, 1610, 1514, 1461, 1313, 1295, 1263, 1172, 1101, 1033, 954, 837, 822 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 3.86 (с, 3H), 7.18 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.49 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 55.6, 114.5, 128.1, 130.1, 141.0, 149.0,

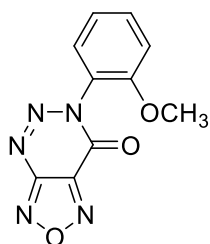
157.6, 160.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{NaO}_3$: 268.0441; найдено: 268.0446.



6-(4-Хлорфенил)-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-7(6H)-он 9d

Бежевый порошок. Выход 0.2 г (80 %). $T_{пл} = 212\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 1764, 1734, 1697, 1491, 1470, 1301, 1236, 1103, 1032, 1014, 955, 833, 783 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_H : 7.60 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.73 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_C : 128.6, 129.5, 134.5, 136.2, 140.9, 148.8, 157.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :

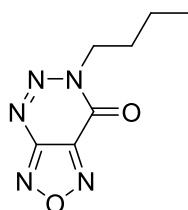
$[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_8^{35}\text{ClN}_5\text{NaO}_3$: 304.0208; найдено: 304.0215.



6-(2-Метоксифенил)-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-7(6H)-он 9e

Оранжевый порошок. Выход 0.15 г (63 %). $T_{пл} = 156\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 1746, 1599, 1499, 1456, 1304, 1284, 1255, 1088, 1043, 1022, 952, 754 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_H : 3.82 (с, 3H), 7.19 (тд, $J = 7.6, 1.2$ Гц, 1H), 7.33 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.47 (дд, $J = 7.8, 1.7$ Гц, 1H), 7.61 (тд, $J = 8.1, 7.6, 1.8$ Гц, 1H).

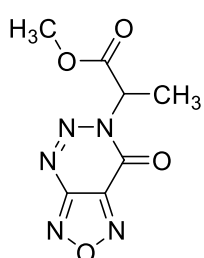
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_C : 56.0, 112.9, 120.8, 125.7, 129.0, 132.0, 140.5, 148.1, 154.5, 157.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_4$: 300.0703; найдено: 300.0699.



6-Бутил-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-7(6H)-он 9f

Желтоватый порошок. Выход 0.14 г (70 %). $T_{пл} = 104\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 2960, 2934, 2875, 1734, 1575, 1467, 1277, 1172, 1060, 1018, 922, 826 cm^{-1} .

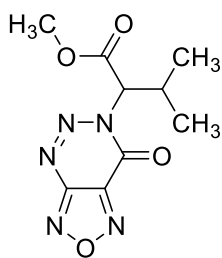
^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_H : 0.93 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H), 1.41 (секстет, $J = 7.3$ Гц, 2H), 1.79 (пентет, $J = 7.3$ Гц, 2H), 4.38 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_C : 13.5, 19.1, 30.2, 49.1, 140.2, 149.0, 157.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}_5\text{NaO}_3$: 250.0911; найдено: 250.0911.



Метил 2-(7-оксо-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-6(7H)-ил)пропаноат 9g

Желто-зеленое масло. Выход 0.08 г (34 %). $T_{пл} = >150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (испарение). ИК (KBr), ν : 3005, 2958, 1730, 1575, 1461, 1439, 1345, 1304, 1275, 1241, 1205, 1148, 1098, 1068, 994, 964, 811, 785 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.)

δ_H : 1.68 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 3.71 (с, 3H), 5.88 (кв, $J = 7.1$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_C : 15.7, 52.8, 56.6, 140.0, 148.4, 157.6, 169.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_5\text{NaO}_5$: 280.0652; найдено: 296.0660.



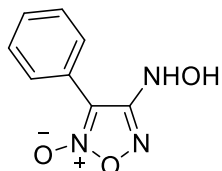
Метил 3-метил-2-(7-оксо-[1,2,5]оксадиазол[3,4-*d*][1,2,3]триазин-6(7H)-ил)бутаноат **9h**

Белый порошок. Выход 0.14 г (57 %). $T_{пл} = 123\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 2988, 2974, 2962, 2925, 1741, 1575, 1469, 1438, 1338, 1275, 1217, 1140, 1066, 1039, 1006, 989, 935, 899, 788 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 0.95 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 1.09 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 2.61 – 2.80 (м, 1H), 3.69 (с, 3H), 5.46 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 18.7, 19.2, 29.5, 52.5, 64.4, 139.9, 149.0, 157.3, 168.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{NaO}_5$: 308.0965; найдено: 308.0970.

3.2 Синтез бигетероциклических производных фуроксана с азоксигруппой

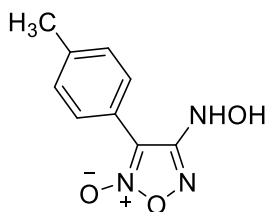
3.2.1 Синтез гидроксиламинофуроксанов

Общая методика. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4.51 г, 20 ммоль) добавляли к суспензии 4-нитрофуроксана **20** (2 ммоль) в 20 % растворе серной кислоты (5 мл) и перемешивали в течение 2.5 – 10 ч. Затем реакционную массу разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), 1 М NaHCO_3 (3×10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл) и сушили над безводным MgSO_4 . Полученный раствор концентрировали в вакууме. Если после концентрирования образовывалось масло, приливали воду (10 мл). Образовавшийся осадок фильтровали и промывали водой (3×5 мл).



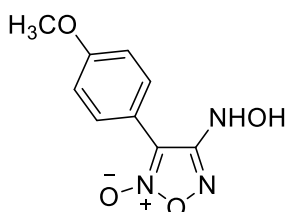
4-(Гидроксиламино)-3-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24a**

Желтовато-бежевый порошок. Выход 0.31 г (80 %). $T_{пл} = 188 - 189\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3283, 1577, 1493, 1422, 1378, 1148, 1104, 1026, 999, 964, 761 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 7.50 – 7.60 (м, 3H), 7.80 – 7.83 (м, 2H), 9.02 (д, $J = 1.3$ Гц, 1H), 9.48 (д, $J = 0.8$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 108.6, 122.4, 127.3, 128.9, 130.5, 159.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{NaO}_3$: 216.0380; найдено: 216.0372.



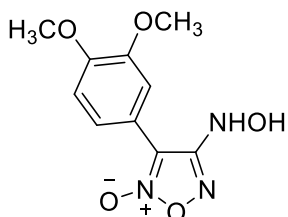
4-(Гидроксиламино)-3-(*p*-толил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24b**

Светло-оранжевый порошок. Выход 0.334 г (81 %). $T_{пл} = 96 - 97\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3392, 3268, 1592, 1481, 1385, 1359, 1324, 1154, 1122, 1096, 1027, 964, 803, 761 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{H} : 2.37 (с, 1H), 7.38 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.72 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 9.01 (с, 1H), 9.45 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$, м.д.) δ_{C} : 21.0, 108.6, 119.4, 127.1, 129.5, 140.4, 159.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_3$: 230.0536; найдено: 230.0529.



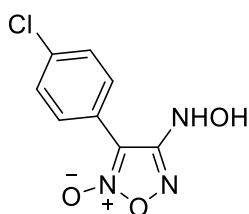
4-(Гидроксиламино)-3-(4-метоксифенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24c**

Бежевый порошок. Выход 0.385 г (86 %). $T_{пл} = 100 - 101\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3465, 3260, 3140, 2900, 1588, 1464, 1399, 1257, 1194, 1156, 1117, 1097, 1017, 965, 889, 835, 768 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 3.83 (с, 1H), 7.12 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 7.79 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 9.00 (с, 1H), 9.44 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 55.5, 108.5, 114.5, 128.9, 159.9, 160.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_4$: 246.0485; найдено: 246.0477.



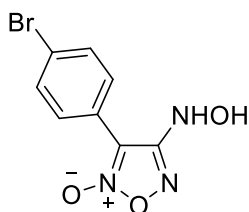
3-(3,4-Диметоксифенил)-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24d**

Бежевый порошок. Выход 0.381 г (75 %). $T_{пл} = 103 - 104\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3475, 3236, 3139, 2977, 1598, 1523, 1492, 1416, 1259, 1139, 1104, 1011, 994, 816, 722 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 3.80 (с, 3H), 3.83 (с, 3H), 7.15 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.36 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 7.44 (дд, $J = 8.6, 2$ Гц, 1H), 9.02 (с, 1H), 9.49 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 55.5, 55.7, 108.5, 110.3, 111.8, 114.3, 120.6, 148.6, 150.4, 159.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_5$: 276.0591; найдено: 276.0584.



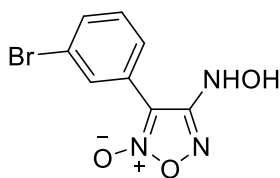
3-(4-Хлорфенил)-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид **24e**

Оранжевый порошок. Выход 0.318 г (70 %). $T_{пл} = 80 - 81\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3321, 3217, 1592, 1494, 1395, 1092, 1014, 964, 824, 797 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.66 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.84 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 9.06 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 9.51 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 108.2, 121.4, 129.0, 129.2, 135.0, 159.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6^{35}\text{ClN}_3\text{NaO}_3$: 249.9990; найдено: 249.9985.



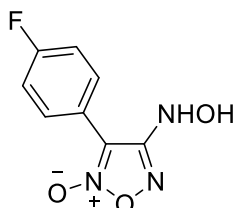
3-(4-Бромфенил)-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24f**

Оранжевый порошок. Выход 0.326 г (60 %). $T_{пл} = 74 - 75\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3328, 3210, 1587, 1490, 1389, 1072, 1034, 1009, 963, 821, 794 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.79 – 7.84 (м, 4H), 9.06 (с, 1H), 9.50 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 108.2, 121.7, 123.8, 129.3, 132.0, 159.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6^{79}\text{BrN}_3\text{NaO}_3$: 293.9485; найдено: 293.9494.



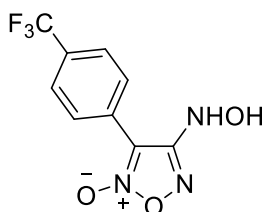
3-(3-Бромфенил)-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 24g

Светло-оранжевый порошок. Выход 0.267 г (49 %). $T_{пл} = 94 - 95\text{ }^{\circ}\text{C}$. Нестабилен на воздухе. ИК (НПВО), ν : 3384, 3253, 1583, 1478, 1374, 1149, 1101, 1030, 971, 887, 813, 783 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.53 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.73-7.76 (м, 1H), 7.79 – 7.84 (м, 1H), 7.97 (т, $J = 1.7$ Гц, 1H), 9.08 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H), 9.56 (д, $J = 1.2$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 107.8, 122.9, 124.7, 126.4, 129.7, 131.0, 133.2, 159.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6^{79}\text{BrN}_3\text{NaO}_3$: 293.9485; найдено: 293.9483.



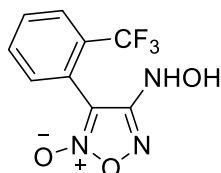
3-(4-Фторфенил)-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 24h

Оранжевый порошок. Выход 0.309 г (73 %). $T_{пл} = 94 - 95\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3311, 3248, 1595, 1510, 1487, 1401, 1242, 1150, 1103, 1035, 975, 836, 810 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.40 – 7.46 (м, 2H), 7.85 – 7.90 (м, 2H), 9.05 (с, 1H), 9.49 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 108.2, 116.1 (д, $J_{C-F} = 22.2$ Гц), 118.9 (д, $J_{C-F} = 3.2$ Гц), 130.1 (д, $J_{C-F} = 8.9$ Гц), 159.8, 162.8 (д, $J_{C-F} = 249.3$ Гц). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_3\text{NaO}_3$: 234.0285; найдено: 234.0290.



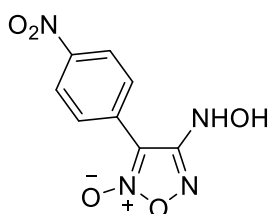
4-(Гидроксиламино)-3-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 24i

Светло-желтый порошок. Выход 0.233 г (44 %). $T_{пл} = 91 - 92\text{ }^{\circ}\text{C}$. Нестабилен на воздухе. ИК (НПВО), ν : 3322, 3254, 1596, 1517, 1488, 1403, 1323, 1131, 1111, 1067, 1017, 975, 846, 772 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.43 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 8.04 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 9.09 (с, 1H), 9.56 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 108.1, 123.8 (кв, $J_{C-F} = 271.5$ Гц), 125.8 (кв, $J_{C-F} = 3.8$ Гц), 126.7 (кв, $J_{C-F} = 1.4$ Гц), 128.3, 130.1 (кв, $J_{C-F} = 32.2$ Гц), 159.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 262.0434; найдено: 262.0436.



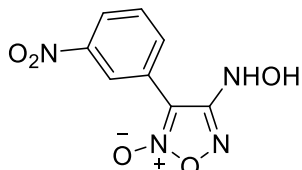
4-(Гидроксиламино)-3-(2-(трифторметил)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид 24j

Светло-желтый порошок. Выход 0.406 г (78 %). $T_{пл} = 99 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Нестабилен на воздухе. ИК (НПВО), ν : 3284, 1606, 1514, 1487, 1402, 1316, 1105, 1034, 962, 876, 768, 718 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.70 – 7.73 (м, 1H), 7.80 – 7.89 (м, 2H), 7.93 – 7.96 (м, 1H), 8.93 (с, 1H), 9.28 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 107.6, 120.1 (кв, $J_{C-F} = 2.0$ Гц), 123.4 (кв, $J_{C-F} = 273.8$ Гц), 127.1 (кв, $J_{C-F} = 4.6$ Гц), 129.3 (кв, $J_{C-F} = 30.8$ Гц), 131.9, 133.2, 133.2, 160.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$: 262.0434; найдено: 262.0444.



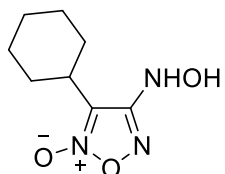
4-(Гидроксиламино)-3-(4-нитрофенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24k**

Светло-красный порошок. Выход 0.302 г (63 %). $T_{пл} = 122 - 123\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (НПВО), ν : 3421, 3274, 1587, 1501, 1474, 1404, 1338, 1315, 1111, 1028, 955, 858, 784, 743 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 8.09 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 8.41 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 9.13 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H), 9.62 (д, $J = 1.4$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 108.1, 123.9, 128.7, 129.0, 147.8, 159.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{NaO}_5$: 261.0230; найдено: 261.0240.



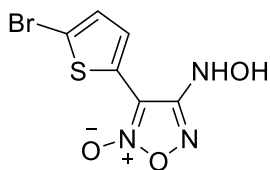
4-(Гидроксиламино)-3-(3-нитрофенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24l**

Желто-бежевый порошок. Выход 0.294 г (62 %). $T_{пл} = 114 - 115\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (НПВО), ν : 3380, 3256, 3118, 1586, 1527, 1487, 1386, 1349, 1031, 981, 872, 801, 733 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.87 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 8.23 (ддд, $J = 1.6, 1.0$ Гц, 1H), 8.37 (ддд, $J = 2.3, 0.9$ Гц, 1H), 8.64 (т, $J = 2.3$ Гц, 1H), 9.14 (уш.с, 1H), 9.64 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 107.9, 122.2, 124.2, 124.9, 130.6, 133.6, 147.8, 159.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_4\text{NaO}_5$: 261.0230; найдено: 261.0231.



3-Циклогексил-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24m**

Светло-желтый порошок. Выход 0.256 г (64 %). $T_{пл} = 94 - 95\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3321, 3277, 3118, 2929, 2854, 1608, 1487, 1448, 1306, 1014, 984, 892, 828, 759 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , м.д.) δ_{H} : 1.18–1.40 (м, 2H), 1.63–1.89 (м, 8H), 2.64–2.75 (м, 1H), 5.65 (с, 1H), 6.93 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 25.4, 25.8, 26.0, 27.6, 30.9, 33.8, 34.1, 113.9, 159.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$: 200.1030; найдено: 200.1031.

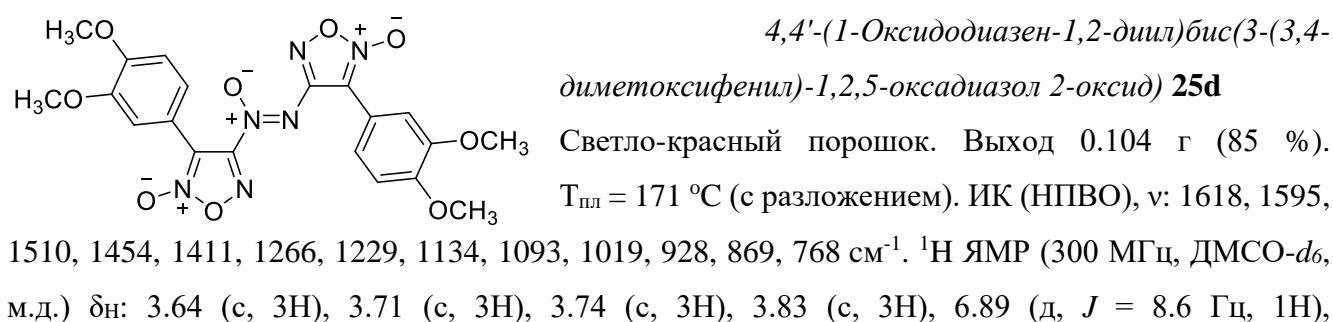
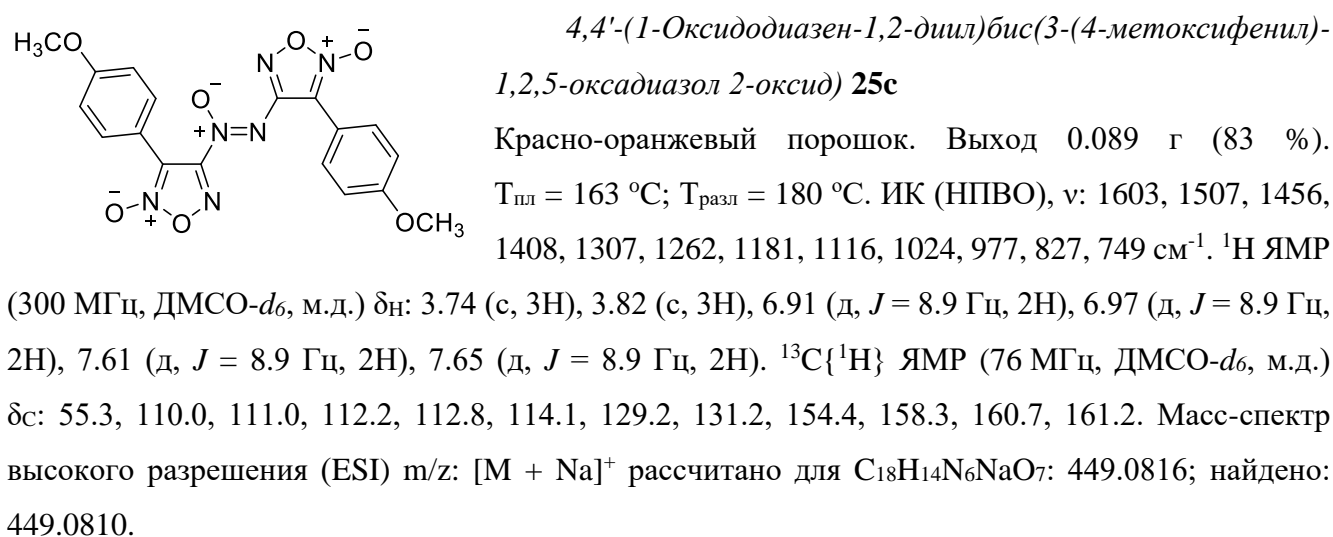
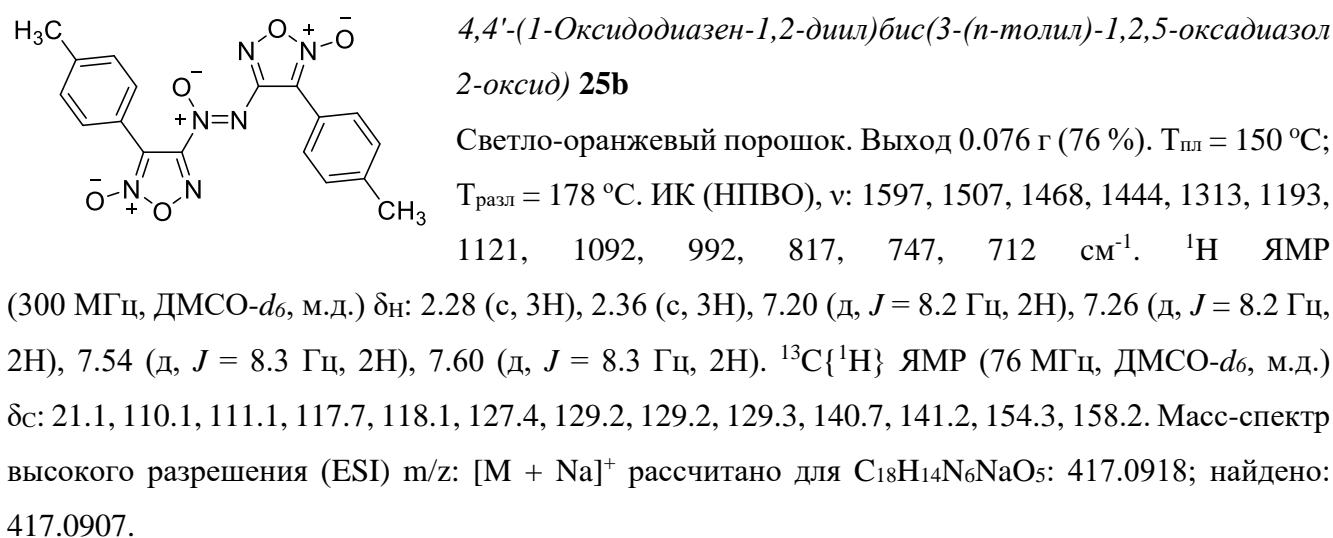
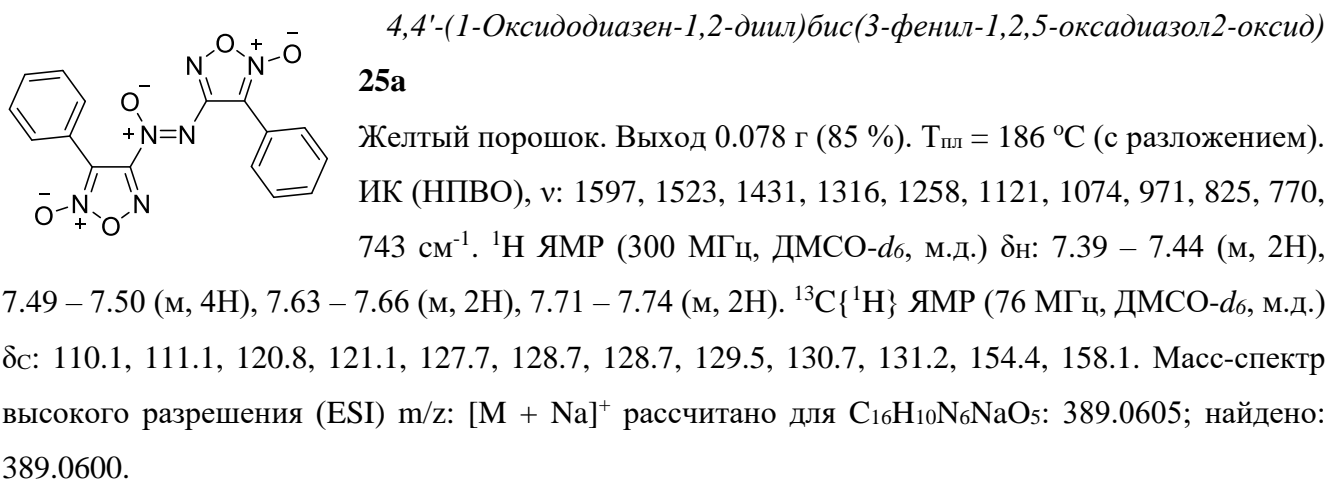


3-(5-Бромтиофен-2-ил)-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид **24n**

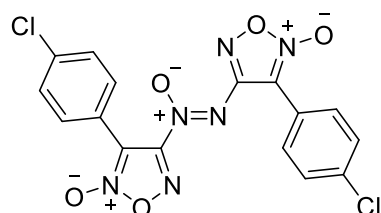
Темно-красный порошок. Выход 0.367 г (66 %). $T_{пл} = 124 - 125\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3334, 3291, 3104, 1607, 1520, 1479, 1428, 1344, 1167, 1023, 973, 917, 881, 801, 763, 727 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.46 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J = 4.1$ Гц, 1H), 9.23 (с, 1H), 9.72 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 107.6, 116.1, 124.5, 129.1, 131.1, 158.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_6\text{H}_5^{79}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{S}$: 277.9230; найдено: 277.9234.

3.2.2 Синтез азоксифуроксанов

Общая методика. Периодат натрия (0.053 г, 0.25 ммоль) добавляли к гидроксиламину **24** (0.5 ммоль) в метаноле (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 30 – 45 мин, затем к реакционной массе приливали 3.5 % раствор соляной кислоты (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой (3×5 мл), горячим метанолом (3×5 мл) и сушили на воздухе.

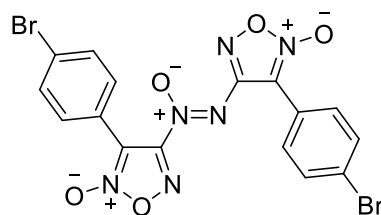


6.95 (д, $J = 8.9$ Гц, 1H), 7.20 (дд, $J = 8.5, 1.7$ Гц, 2H), 7.25 (д, $J = 1.6$ Гц, 1H), 7.28 (с, 1H), 7.38 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}}$: 55.4, 55.4, 55.5, 55.6, 110.1, 110.5, 111.1, 111.3, 112.0, 112.4, 112.6, 121.2, 123.0, 148.3, 148.4, 150.6, 150.9, 154.3, 158.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{NaO}_9$: 509.1027; найдено: 509.1024.



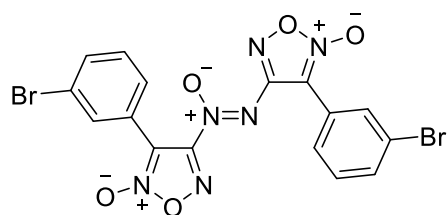
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-хлорфенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) 25e

Оранжевый порошок. Выход 0.095 г (87 %). $T_{\text{пл}} = 151$ °С; $T_{\text{разл}} = 189$ °С. ИК (НПВО), ν : 1615, 1595, 1523, 1491, 1450, 1304, 1256, 1180, 1090, 1015, 978, 837, 826, 757 см^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.42 (д, $J = 3.4$ Гц, 2H), 7.45 (д, $J = 3.3$ Гц, 2H), 7.60 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.72 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}}$: 109.7, 110.7, 119.9, 128.7, 128.7, 129.4, 131.6, 135.6, 136.1, 154.1, 158.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2\text{N}_6\text{NaO}_5$: 456.9825; найдено: 456.9826.



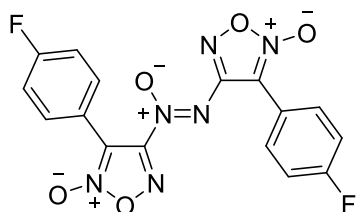
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-бромфенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) 25f

Светло-оранжевый порошок. Выход 0.118 г (90 %). $T_{\text{пл}} = 169$ °С (с разложением). ИК (НПВО), ν : 1609, 1592, 1521, 1491, 1472, 1472, 1447, 1389, 1305, 1070, 1015, 978, 822, 754 см^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.53 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 7.57 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 7.60 (д, $J = 4.9$ Гц, 2H), 7.65 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}}$: 109.8, 110.7, 120.2, 124.5, 125.0, 129.4, 131.6, 131.7, 154.0, 158.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8^{79}\text{Br}_2\text{N}_6\text{NaO}_5$: 546.8796; найдено: 546.8781.



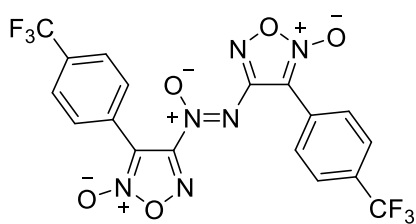
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3-бромфенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) 25g

Желтый порошок. Выход 0.118 г (90 %). $T_{\text{пл}} = 130$ °С; $T_{\text{разл}} = 179$ °С. ИК (НПВО), ν : 1592, 1465, 1403, 1326, 1302, 1152, 1075, 997, 918, 884, 802, 715 см^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.36 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.59–7.63 (м, 2H), 7.71 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 7.92 (с, 1H), 7.96 (с, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) $\delta_{\text{с}}$: 109.5, 110.4, 121.4, 121.8, 123.1, 123.3, 126.9, 128.9, 130.2, 130.6, 130.7, 132.0, 133.5, 133.9, 154.1, 158.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8^{79}\text{Br}_2\text{N}_6\text{NaO}_5$: 546.8796; найдено: 546.8785.



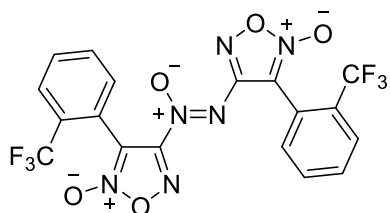
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-фторфенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) 25h

Ярко-оранжевый порошок. Выход 0.085 г (84 %). $T_{пл} = 153\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{разл} = 190\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 1616, 1602, 1507, 1486, 1455, 1397, 1308, 1250, 1167, 1125, 1091, 976, 916, 841, 812, 719 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.18 – 7.26 (м, 4H), 7.64 – 7.69 (м, 2H), 7.73 – 7.78 (м, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 109.80, 110.72, 115.7 (д, $J_{\text{C-F}} = 7$ Гц), 116.0 (д, $J_{\text{C-F}} = 6.9$ Гц), 117.3 (д, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Гц), 117.5 (д, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Гц), 130.5 (д, $J_{\text{C-F}} = 9$ Гц), 132.5 (д, $J_{\text{C-F}} = 9.2$ Гц), 154.24, 158.25, 161.5 (д, $J_{\text{C-F}} = 28$ Гц), 164.8 (д, $J_{\text{C-F}} = 28$ Гц). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_6\text{NaO}_5$: 425.0416; найдено: 425.0419.



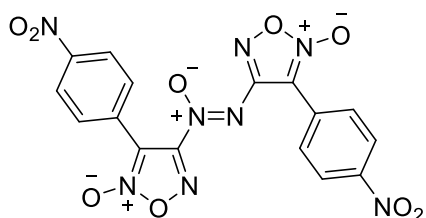
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-(трифторметил)фенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) 25i

Зелено-желтый порошок. Выход 0.106 г (84 %). $T_{пл} = 164\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{разл} = 195\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 1633, 1535, 1492, 1465, 1407, 1318, 1272, 1160, 1116, 1067, 976, 844, 754, 733 cm^{-1} . ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.67 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.70 (д, $J = 7.9$ Гц, 2H), 7.80 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.96 (д, $J = 7.7$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 109.4, 110.6, 123.4 (кв, $J_{\text{C-F}} = 272.9$ Гц), 123.6 (кв, $J_{\text{C-F}} = 272.6$ Гц), 125.2 (кв, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Гц), 125.2, 125.3 (кв, $J_{\text{C-F}} = 3.5$ Гц), 125.3, 125.4, 128.3, 130.3 (кв, $J_{\text{C-F}} = 32.2$ Гц), 130.8 (кв, $J_{\text{C-F}} = 32.2$ Гц), 130.8, 153.9, 158.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_6\text{NaO}_5$: 525.0353; найдено: 525.0364.



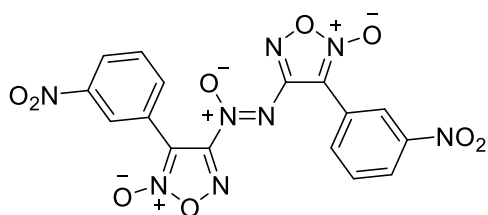
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(2-(трифторметил)фенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) 25j

Зеленоватый порошок. Выход 0.106 г (84 %) в виде смеси двух изомеров. $T_{пл} = 201\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (НПВО), ν : 1619, 1530, 1482, 1441, 1316, 1265, 1112, 1060, 1036, 980, 829, 768, 729 cm^{-1} . ^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.42 (д, $J = 7.80$ Гц, 0.6H), 7.48 (д, $J = 7.9$ Гц, 0.6H), 7.50 (д, $J = 6.6$ Гц, 0.4H), 7.57 – 7.59 (м, 2H), 7.61 (д, $J = 11.3$ Гц, 0.4H), 7.64 (т, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J = 7.7$ Гц, 0.6H), 7.76 – 7.80 (м, 1H), 7.82 – 7.89 (м, 1.4H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 108.5, 108.6, 109.2, 109.3, 118.3, 118.3, 118.4, 118.4, 118.5, 122.8 (кв, $J_{\text{C-F}} = 273.8$ Гц), 122.9 (кв, $J_{\text{C-F}} = 274.0$ Гц), 122.9 (кв, $J_{\text{C-F}} = 273.7$ Гц), 123.0 (кв, $J_{\text{C-F}} = 273.5$ Гц), 126.5 (кв, $J_{\text{C-F}} = 4.5$ Гц), 126.6 (кв, $J_{\text{C-F}} = 4.5$ Гц), 127.1 (кв, $J_{\text{C-F}} = 4.6$ Гц), 127.2 (кв, $J_{\text{C-F}} = 4.5$ Гц), 127.7 (кв, $J_{\text{C-F}} = 30.8$ Гц), 128.5 (кв, $J_{\text{C-F}} = 30.8$ Гц), 133.0, 132.3, 132.5, 132.6, 132.8, 133.1, 133.2, 133.5, 154.8, 154.8, 157.5, 157.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_6\text{NaO}_5$: 525.0353; найдено: 525.0342.



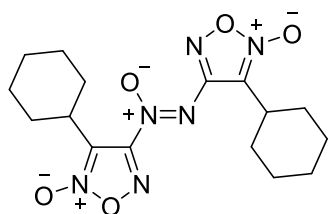
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-нитрофенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) **25k**

Темно-бежевый порошок. Выход 0.107 г (94 %). $T_{пл} = 179\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (НПВО), ν : 1604, 1522, 1501, 1479, 1457, 1346, 1296, 1112, 976, 854, 827, 756 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.77 (д, $J = 9$ Гц, 2H), 7.97 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 8.03 (д, $J = 9.1$ Гц, 2H), 8.07 (д, $J = 9$ Гц, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 109.7, 110.4, 123.2, 123.2, 127.4, 127.7, 129.2, 131.7, 147.4, 148.0, 153.6, 158.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_8\text{NaO}_9$: 479.0306; найдено: 479.0298.



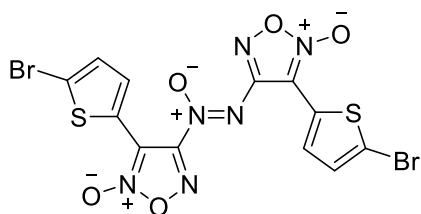
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-нитрофенил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) **25l**

Желто-бежевый порошок. Выход 0.107 г (94 %). $T_{пл} = 142\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{разл} = 170\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 1619, 1521, 1498, 1454, 1346, 1262, 1095, 995, 924, 828, 767, 720 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.55 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.63 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.95 (дт, $J = 1.4, 1$ Гц, 1H), 8.07 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8.10 (д, $J = 2$ Гц, 1H), 8.29 (дд, $J = 1, 0.8$ Гц, 1H), 8.42 (т, $J = 1.9, 1.8$ Гц, 1H), 8.58 (т, $J = 2, 1.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 109.6, 110.2, 122.7, 122.9, 125.0, 125.3, 125.6, 129.9, 130.3, 134.2, 136.4, 147.0, 147.4, 154.1, 158.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_8\text{NaO}_9$: 479.0306; найдено: 479.0293.



4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-циклогексил-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) **25m**

Зеленоватый порошок. Выход 0.075 г (78 %). $T_{пл} = 152\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{разл} = 183\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 2931, 2853, 1612, 1474, 1448, 1310, 996, 920, 872 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , м.д.) δ_{H} : 1.25 – 1.39 (м, 6H), 1.75 – 1.92 (м, 14H), 2.78 – 2.88 (м, 1H), 3.09 – 3.19 (м, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, CDCl_3 , м.д.) δ_{C} : 25.1, 25.3, 25.8, 25.9, 26.3, 27.7, 33.5, 33.8, 113.3, 114.0, 155.0, 157.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{NaO}_5$: 401.1544; найдено: 401.1533.

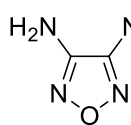


4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(5-бромтиофен-2-ил)-1,2,5-оксадиазол 2-оксид) **25n**

Светло-красный порошок. Выход 0.115 г (86 %). $T_{пл} = 160\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (НПВО), ν : 1622, 1598, 1507, 1475, 1412, 1349, 1295, 1212, 1059, 983, 817, 805, 757 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.40 (м, 2H), 7.55 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H), 7.70 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 108.8, 111.9, 117.8, 118.6, 121.4, 123.3, 130.3, 131.2, 131.5, 133.6, 153.1, 157.0. Масс-спектр

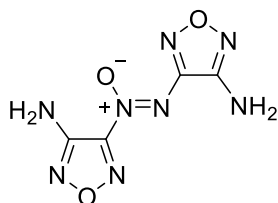
высокого разрешения (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ рассчитано для $C_{12}H_4^{79}Br_2N_6NaO_5S_2$: 556.7944; найдено: 556.7949.

3.2.3 Синтез других азоксисоединений



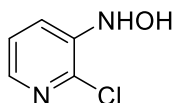
3-Амино-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазол 27

Гидразин-гидрат (0.12 мл, 2.4 ммоль) добавляли к суспензии 3-амино-4-нитро-1,2,5-оксадиазола (0.260 г, 2 ммоль) и 5 % Pd/C (0.034 г, 0.016 ммоль) в ТГФ (5 мл). Реакционную массу перемешивали 20 мин и отфильтровывали через целит. Целит промывали ТГФ (3×3 мл). Полученный раствор концентрировали в вакууме. Желто-оранжевый порошок. Выход 0.224 г (97 %). $T_{пл} = 120\text{ }^{\circ}\text{C}$ (с разложением). ИК (НПВО), ν : 3410, 3328, 3218, 2919, 1642, 1614, 1567, 1493, 1422, 1011, 901, 826, 746 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 5.73 (с, 2H), 8.69 (с, 1H), 8.94 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 149.0 153.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ рассчитано для $C_2H_4N_4NaO_2$: 139.0226; найдено: 139.0228.



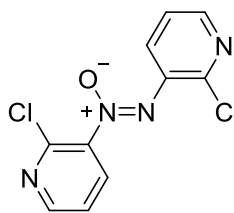
1,2-Бис(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)дiazен-1-оксид 28

Периодат натрия (0.053 г, 0.25 ммоль) вносили к 3-амино-4-(гидроксиламино)-1,2,5-оксадиазолу (0.058 г, 0.5 ммоль) в метаноле (2 мл). Реакционную массу перемешивали 30 мин и добавляли 3.5 % раствор соляной кислоты (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (3×5 мл), сушили на воздухе. Ярко-оранжевый порошок. Выход 0.041 г (77 %). $T_{разл} = 257\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3419, 3323, 3255, 3204, 1623, 1509, 1460, 1403, 1348, 1296, 1020, 771 cm^{-1} . ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 6.68 (с, 2H), 6.95 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 147.9, 150.7, 152.1, 153.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M + Na]^+$ рассчитано для $C_4H_4N_8NaO_3$: 235.0299; найдено: 235.0291.



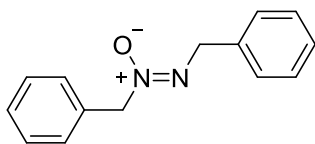
N-(2-Хлорпиридин-3-ил)гидроксиламин 30

Гидразин-гидрат (0.03 мл, 0.6 ммоль) добавляли к суспензии 2-хлор-3-нитропиридина (0.079 г, 0.5 ммоль) и 5 % Pd/C (0.008 г, 0.004 ммоль) в ТГФ (3 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч и вносили еще одну порцию гидразин гидрата (0.03 мл, 0.6 ммоль). Спустя 1 ч реакционную массу концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (n -гексан:этилацетат 14:1 \rightarrow 2:1). Темно-коричневый порошок. Выход 0.047 г (65 %). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.29 (дд, $J = 8.0, 4.6$ Гц, 1H), 7.48 (дд, $J = 8.0, 1.7$ Гц, 1H), 7.78 (дд, $J = 4.6, 1.7$ Гц, 2H), 8.51 (с, 1H), 8.75 (с, 1H) [141].



1,2-Бис(2-хлоропиридин-3-ил)дiazен-1-оксид **31**

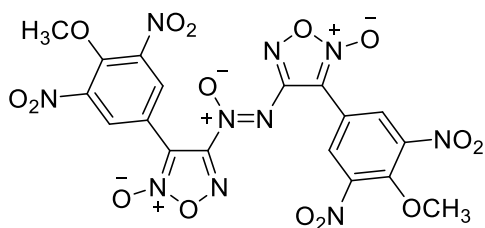
Периодат натрия (0.053 г, 0.25 ммоль) добавляли к *N*-(2-хлорпиридин-3-ил)гидроксиламину (0.072 г, 0.5 ммоль) в метаноле (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, затем приливали 3.5 % раствор соляной кислоты (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли водой (3×3 мл) и сушили на воздухе. Желто-коричневый порошок. Выход 0.028 г (41 %). $T_{пл} = 166\text{ }^{\circ}\text{C}$; $T_{разл} = 176\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (НПВО), ν : 3082, 1570, 1560, 1457, 1399, 1338, 1075, 923, 798, 729 cm^{-1} . ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 7.66 (дд, $J = 8.0, 4.8$ Гц, 1H), 7.78 (дд, $J = 8.0, 4.8$ Гц, 1H), 8.45 (дд, $J = 8.0, 1.7$ Гц, 2H), 8.49 (дд, $J = 4.8, 1.7$ Гц, 1H), 8.54 (дд, $J = 8.0, 1.7$ Гц, 1H), 8.72 (дд, $J = 4.8, 1.7$ Гц, 2H) ^{13}C ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 123.6, 124.5, 132.5, 134.7, 136.7, 141.6, 143.2, 144.9, 149.6, 151.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_7^{35}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$: 268.9991; найдено: 268.9996.



1,2-Дибензилдiazен-1-оксид **33**

Периодат натрия (0.107 г, 0.5 ммоль) добавляли к *N*-бензилгидроксиламину (0.123 г, 1 ммоль) в метаноле (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 35 мин, после чего добавляли 3.5 % раствор соляной кислоты (5 мл). Образовавшийся раствор экстрагировали CHCl_3 (3×5 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (5 мл), сушили над безводным MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Полученную жидкость очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан:этилацетат 24:1 \rightarrow 9:1). Желто-оранжевая жидкость. Выход 0.027 г (24 %). ИК (НПВО), ν : 3089, 3054, 3033, 2924, 1788, 1726, 1604, 1502, 1454, 1309, 1210, 1191, 1078, 1029, 737, 714 cm^{-1} . ^1H ЯМР (ДМСО- d_6 , м.д.) δ_H : 4.61 (с, 2H), 5.34 (с, 2H), 7.28 – 7.35 (м, 1H), 7.35 – 7.39 (м, 4H), 7.39 – 7.44 (м, 3H), 7.49 – 7.56 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (76 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_C : 56.5, 74.0, 127.4, 128.5, 128.6, 128.8, 128.9, 129.2, 129.5, 130.6, 132.2, 136.4. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ рассчитано для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$: 227.1179; найдено: 227.1181.

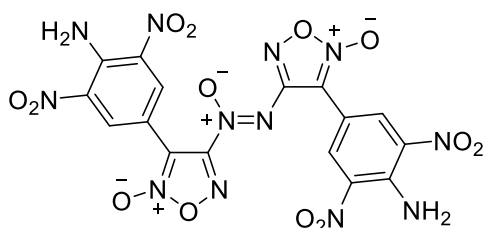
3.3 Синтез энергоемких производных азоксифуросана



4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-метокси-3,5-динитрофенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид) **34**

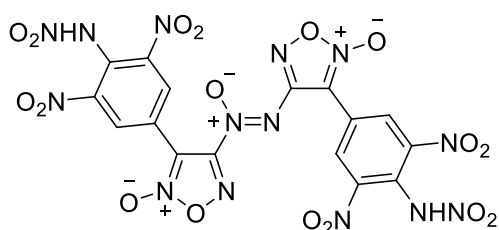
67 % Азотную кислоту (46 мл) добавляли к раствору соединения **25c** (8.93 г, 20.9 ммоль) в 93 % серной кислоте (162 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакции не превышала 50 $^{\circ}\text{C}$. После того, как температура самопроизвольно опустилась до 25 $^{\circ}\text{C}$, реакционную массу выдерживали при перемешивании в течение 1.5 ч. Затем реакционную массу

выливали на лед (500 г). Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (50 мл), метанолом (5×25 мл). Остаток сушили в вакууме над P₂O₅. Ярко-желтый порошок. Выход 9.92 г (78 %). T_{пл} = 220-225 °С. ИК (KBr), ν: 3087, 1626, 1546, 1502, 1349, 1277, 1112, 979, 924, 721 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_H: 3.90 (с, 3H), 4.01 (с, 3H), 8.54 (с, 2H), 8.67 (с, 2H). ¹³C ЯМР (76 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_C: 64.5, 64.5, 108.8, 109.3, 117.3, 117.6, 128.8, 131.4, 143.8, 144.1, 147.7, 148.1, 153.8, 157.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z: [M + Na]⁺ рассчитано для C₁₈H₁₀N₁₀NaO₁₅: 629.0219; найдено: 629.0233.



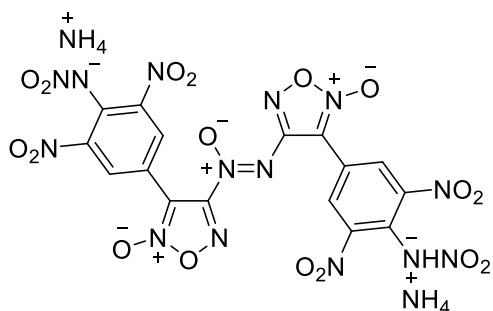
4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(4-амино-3,5-динитрофенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид) 35

25 % Водный аммиак (5.6 мл, 36 ммоль) добавляли к раствору соединения **37** (9.92 г, 16.4 ммоль) в диоксане (300 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч и разбавляли водой (600 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (600 мл), *n*-гексаном (50 мл), диоксаном (6×25 мл). Полученный остаток сушили под вакуумом над P₂O₅. Желтый порошок. Выход 7.08 г (75 %). T_{разл} = 204 °С. ИК (KBr), ν: 3465, 3354, 3090, 1650, 1584, 1554, 1524, 1482, 1258, 1109, 1038, 933, 898, 771 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_H: 8.59 (с, 2H), 8.65 (с, 2H), 8.70 (с, 2H), 8.79 (с, 2H). ¹³C ЯМР (76 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_C: 105.7, 105.8, 109.0, 109.4, 132.7, 134.0, 134.6, 135.0, 141.1, 141.2, 154.2, 158.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z: [M + Na]⁺ рассчитано для C₁₆H₈N₁₂NaO₁₃: 599.0226; найдено: 599.0228. IS: 5.3 Дж.



4,4'-(1-Оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид) 37

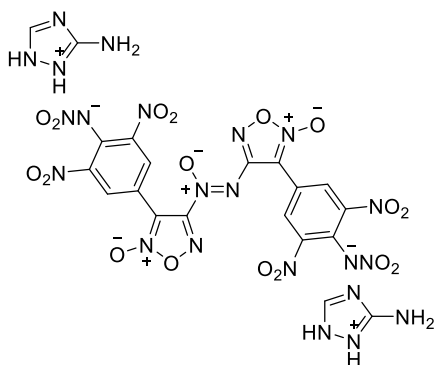
67 % Азотную кислоту (40 мл) добавляли к охлажденному раствору соединения **35** (5.19 г, 9 ммоль) в 93 % серной кислоте (70 мл) с такой скоростью, чтобы температура реакции не превышала 0 °С. После окончания добавления азотной кислоты снимали охлаждение и выдерживали реакционную массу при перемешивании в течение 2.5 ч. Затем выливали на лед (250 г). Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой (50 мл). Влажную пасту сушили под вакуумом над P₂O₅. Темно-оранжевый порошок. Выход 4.62 г (77 %). T_{разл} = 99 °С. ИК (KBr), ν: 3625, 3462, 3308, 3090, 2154, 1615, 1552, 1478, 1344, 1317, 1289, 1251, 1109, 1018, 927, 907, 725 см⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_H: 6.57 (уш.с, 2H), 8.42 (с, 2H), 8.65 (с, 2H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆, м.д.) δ_C: 108.9, 109.9, 115.2, 116.2, 126.2, 129.1, 133.8, 134.3, 134.4, 144.3, 144.6, 153.9, 157.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z: [M + Na]⁺ рассчитано для C₁₆H₆N₁₄NaO₁₇: 688.9928; найдено: 688.9918. IS: 2.8 Дж.



Аммонийная соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-(нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксида) **38a**

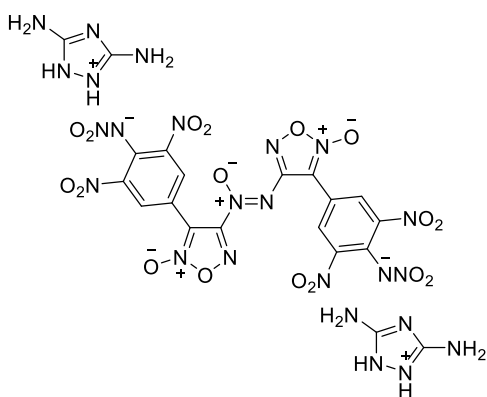
NH_4HCO_3 (0.119 г, 1.5 ммоль) добавляли к суспензии нитрамина **37** (0.5 г, 0.75 ммоль) в воде (7.5 мл). Суспензию перемешивали в течение 4 ч. Затем осадок отфильтровывали и сушили под вакуумом над P_2O_5 . Светло-оранжевый порошок. Выход 0.311 г (60 %). $T_{\text{разл}} = 162^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3623, 3475, 3162, 3098, 1624, 1532, 1502, 1443, 1357, 1313, 1283, 1023, 930, 904, 770, 726 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.) δ_{H} : 7.08 (т, $J = 50.9$ Гц, 8H), 8.32 (с, 2H), 8.59 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.) δ_{C} : 108.9, 110.1, 111.7, 112.9, 125.4, 128.1, 137.9, 138.3, 143.7, 144.1, 154.0, 157.6. Элементный анализ: вычислено (%) для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_{16}\text{O}_{17}$: C 27.44, H 1.73, N 32.00; найдено: C 27.58, H 1.64, N 31.74. IS: 3.3 Дж.

Общая методика для синтеза солей **38b-d**. Соответствующее основание (1.5 ммоль) добавляли к суспензии нитрамина **37** (0.5 г, 0.75 ммоль) в метаноле (7.5 мл). Суспензию перемешивали в течение 24 ч. Затем концентрировали в вакууме и переупаривали с CHCl_3 (3×10 мл), сушили на воздухе.



Аминотриазолиевая соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-(нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксида) **38b**

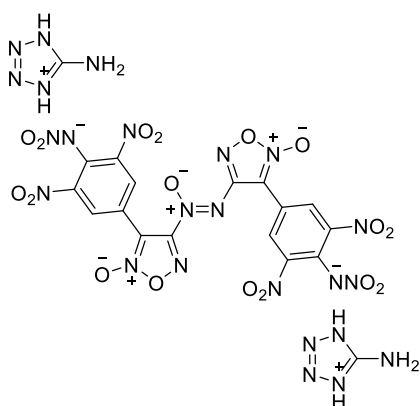
Оранжевый порошок. Выход 0.576 г (92 %). $T_{\text{разл}} = 127^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3342, 3162, 3089, 2753, 1692, 1618, 1457, 1494, 1346, 1282, 1260, 1111, 1021, 951, 723 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.) δ_{H} : 8.02 (уш.с, 8H), 8.32 (с, 2H), 8.33 (с, 2H), 8.59 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.) δ_{C} : 108.9, 110.1, 112.0, 113.2, 125.4, 128.2, 137.5, 137.9, 139.1, 143.8, 144.1, 150.7, 154.0, 157.6. Элементный анализ: вычислено (%) для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_{22}\text{O}_{17}$: C 28.79, H 1.69, N 36.93; найдено: C 28.57, H 1.82, N 36.59. IS: 2.2 Дж.



Диаминотриазолиевая соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-(нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксида) **38c**

Красный порошок. Выход 0.603 г (93 %). $T_{\text{разл}} = 155^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3431, 3344, 3179, 1696, 1660, 1618, 1540, 1494, 1353, 1321, 1278, 1018, 926, 723 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.) δ_{H} : 7.01 (уш.с, 12H), 8.32 (с, 2H), 8.59 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, м.д.)

δ_c : 108.9, 110.1, 111.7, 112.8, 125.4, 128.1, 137.9, 138.3, 143.7, 144.0, 151.2, 154.0, 157.5.
Элементный анализ: вычислено (%) для $C_{20}H_{16}N_{24}O_{17}$: C 27.79, H 1.87, N 38.89; найдено: C 27.45, H 1.99, N 38.58. IS: 3.7 Дж.

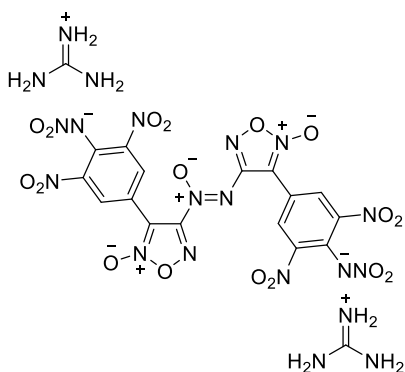


Аминотетразолиевая соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-(нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксида) 38d

Желтый порошок. Выход 0.565 г (90 %). $T_{\text{разл}} = 130^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3414, 3346, 3200, 3089, 1704, 1619, 1550, 1495, 1383, 1344, 1261, 1062, 928, 725 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 6.46 (уш.с, 8H), 8.36 (с, 2H), 8.61 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_c : 108.9, 110.0, 113.7, 114.8,

125.8, 128.7, 135.4, 135.8, 144.0, 144.4, 153.9, 155.9, 157.6. Элементный анализ: вычислено (%) для $C_{18}H_{12}N_{24}O_{17}$: C 25.85, H 1.45, N 40.19; найдено: C 25.99, H 1.58, N 39.86. IS: 1.7 Дж.

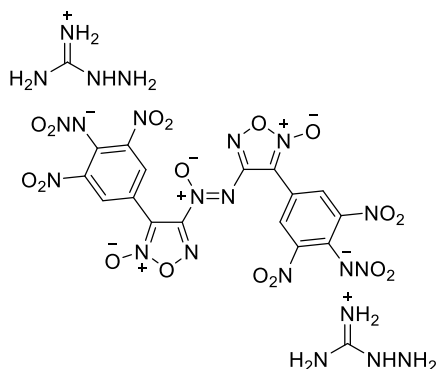
Общая методика для синтеза солей 38e-g. Нитрат серебра (2.04 г, 12 ммоль) добавляли к суспензии нитрамина **37** (4 г, 6 ммоль) в воде (36 мл). Суспензию перемешивали в течение 24 ч. Осадок отфильтровывали. Влажную пасту сушили под вакуумом над P_2O_5 . Светло-коричневый порошок. Выход 4.76 г (90 %). Соответствующий гидрохлорид (1.5 ммоль) добавляли к суспензии серебряной соли нитрамина **37** (0.66 г, 0.75 ммоль) в метаноле (15 мл). Суспензию перемешивали в течение 24 ч. Затем реакционную массу разбавляли метанолом (45 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме, переупаривали с CHCl_3 (3×25 мл). Остаток сушили на воздухе.



Гуанидинивая соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-(нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксида) 38e

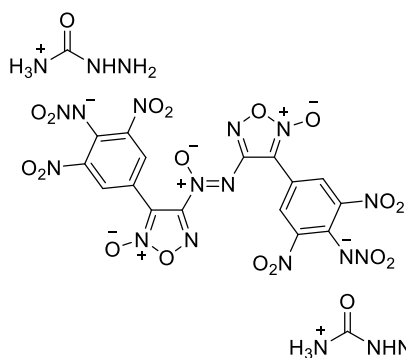
Оранжевый порошок. Выход 0.541 г (92 %). $T_{\text{разл}} = 147^\circ\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3441, 3197, 3087, 1668, 1619, 1548, 1497, 1382, 1355, 1280, 1021, 929, 729 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 6.94 (уш.с, 12H), 8.34 (с, 2H), 8.60 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_c : 108.9, 110.0, 112.5, 113.6,

125.5, 128.3, 137.0, 137.4, 143.8, 144.2, 153.9, 157.5, 158.0. Элементный анализ: вычислено (%) для $C_{18}H_{16}N_{20}O_{17}$: C 27.56, H 2.06, N 35.71; найдено: C 27.29, H 2.23, N 35.33. IS: 3.8 Дж.



*Аминогуанидинивая соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-(нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксида) **38f***

Темно-оранжевый порошок. Выход 0.556 г (91 %). $T_{\text{разл}} = 120\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3417, 3366, 3341, 3274, 3088, 2184, 1668, 1618, 1547, 1497, 1383, 1350, 1282, 1018, 927, 725 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 7.03 (уш.с, 12H), 8.35 (с, 2H), 8.60 (с, 2H), 8.62 (с, 2H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 108.9, 110.1, 112.5, 113.6, 125.5, 128.3, 136.9, 137.4, 143.8, 144.2, 153.9, 157.5, 158.7, 158.8. Элементный анализ: вычислено (%) для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_{22}\text{O}_{17}$: С 26.54, Н 2.23, N 37.83; найдено: С 26.32, Н 2.41, N 37.49. IS: 1.6 Дж.



*Гидразинкарбоксамидиниевая соль 4,4'-(1-оксидодиазен-1,2-диил)бис(3-(3,5-динитро-4-(нитроамино)фенил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксида) **38g***

Оранжевый порошок. Выход 0.569 г (93 %). $T_{\text{разл}} = 140\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК (KBr), ν : 3426, 3310, 3255, 3088, 2908, 2667, 2165, 1687, 1617, 1550, 1494, 1384, 1348, 1262, 1177, 929, 769, 725 cm^{-1} . ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{H} : 6.57 (уш.с, 4H), 8.35 (с, 2H), 8.61 (с, 2H), 8.63 (с, 2H), 9.74 (уш.с, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6 , м.д.) δ_{C} : 108.9, 110.0, 112.9, 113.9, 125.6, 128.4, 136.5, 136.9, 143.9, 144.2, 153.9, 157.6, 157.8. Элементный анализ: вычислено (%) для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_{20}\text{O}_{19}$: С 26.48, Н 1.98, N 34.31; найдено: С 26.22, Н 2.11, N 33.97. IS: 4.2 Дж.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

2) Разработан новый селективный метод синтеза азоксифуроксанов на основе хемоселективного восстановления нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах до соответствующих гидроксиламинов с их последующим окислительным сочетанием под действием NaIO_4 . Показано, что данный подход применим для синтеза других труднодоступных азоксисоединений гетероциклического и алифатического ряда.

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

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

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

DMCO	– Диметилсульфоксид
DMФА	– Диметилформамид
ДСК	– Дифференциальная сканирующая колориметрия
ТГА	– Термогравиметрический анализ
ТГФ	– Тетрагидрофуран
CAN	– Церийаммоний нитрат
DBI	– Дибромизоциануровая кислота
DDQ	– 2,3-Дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
<i>i</i> PrOH	– Изопропиловый спирт
IS	– Чувствительность к удару
<i>m</i> CPBA	– <i>m</i> -Хлорпербензойная кислота
NaDNM	– Натриевая соль динитрометана
<i>n</i> BuCOOH	– Пентановая кислота
<i>n</i> PrCOOH	– Бутановая кислота
PETN	– Тетранитрат пентаэритрита
PIDA	– (Диацетоксийод)бензол
SDIC	– Дихлоризоцианурат натрия
TBTU	– 2-(1 <i>H</i> -Бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат
Tf ₂ O	– Трифторметансульфоновый ангидрид
TNT	– Тринитротолуол
TsOH	– <i>Пара</i> -толуолсульфоновая кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fershtat, L. L. 1,2,5-Oxadiazole-Based High-Energy-Density Materials: Synthesis and Performance / L. L. Fershtat, N. N. Makhova // *ChemPlusChem*. – 2020. – V. 85. – № 1. – P. 13 – 42.
2. Fershtat, L. L. Recent Advances in the Synthesis and Biomedical Applications of Heterocyclic NO-Donors / L. L. Fershtat, E. S. Zhilin // *Molecules*. – 2021. – V. 26. – № 18. – P. 5705.
3. Makhova, N. N. 1,2,5-Oxadiazoles / L. L. Fershtat, N. N. Makhova // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV* / – Elsevier, 2020. – P. 190 – 251.
4. Larin, A. A. Energetic heterocyclic N-oxides: synthesis and performance / A. A. Larin, L. L. Fershtat // *Mendeleev Communications*. – 2022. – V. 32. – № 6. – P. 703 – 713.
5. Charushin, V. N. The chemistry of heterocycles in the 21st century / V. N. Charushin, E. V. Verbitskiy, O. N. Chupakhin [et al.] // *Russ. Chem. Rev.* – 2024. – V. 93. – № 7. – P. RCR5125.
6. Stebletsova, I. A. Recent advances in the synthesis of pharmacologically active 1,2,3-, 1,2,4-, and 1,2,5-oxadiazole-based lead compounds / I. A. Stebletsova, A. A. Larin, L. L. Fershtat // *Russ. Chem. Rev.* – 2025. – V. 94. – № 10. – P. RCR5185.
7. Klapötke, T. M. Nitrogen-Rich Energetic 1,2,5-Oxadiazole-Tetrazole – Based Energetic Materials / T. M. Klapötke, T. G. Witkowski // *Propellants Explo Pyrotec.* – 2015. – V. 40. – № 3. – P. 366 – 373.
8. She, W. Synthetic Methods towards Energetic Heterocyclic N-Oxides via Several Cyclization Reactions / W. She, Z. Xu, L. Zhai [et al.] // *Crystals*. – 2022. – T. 12. – № 10. – P. 1354.
9. Kumar, G. Synthetic approaches and applications of an underprivileged 1,2,5-oxadiazole moiety: A review/ G. Kumar, R. Kumar, A. Mazumber [et al.] // *Chem. Biol. Drug. Des.* – 2023. – T. 102. – № 4. – P. 907 – 920.
10. Kučerová-Chlupáčová, M. Systematic Review on 1,2,3-Oxadiazoles, 1,2,4-Oxadiazoles, and 1,2,5-Oxadiazoles in the Antimycobacterial Drug Discovery / M. Kučerová-Chlupáčová // *ChemMedChem*. – 2025. – V. 20. – № 9. – P. e202400971.
11. Widman, O. Versuche, Oxalyl-di-acetophenon und einige andere Oxalylverbindungen in Hexaketone überzuführen / O. Widman, E. Virgin // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1909. – V. 42. – № 2. – P. 2794 – 2806.
12. Durio, E. Ricerche sulle diossime / E. Durio // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1931. – V. 61. – P. 589 – 596.
13. Snyder, H. R. The Synthesis of Furoxans from Aryl Methyl Ketones and Nitric Acid / H. R. Snyder, N. E. Boyer // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – № 16. – P. 4233 – 4238.
14. Tondys, H. New 3,4-diaroylfuroxans and their cyclic azine derivatives / H. Tondys, J. Lange // *Acta Poloniae Pharmaceutica*. – 1977. – V. 34. – P. 569 – 573.

15. Tselinskii, I. V. Synthesis of 3,4-bis(pivaloyl)furoxan / I. V. Tselinskii, S. F. Mel'nikova, S. V. Pirogov [et al.] // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1999. – V. 35. – № 9. – P. 1115 – 1116.
16. Shaposhnikov, S. D. Ring-opening and recyclization of 3,4-diacylfuroxans by nitrogen nucleophiles / S. D. Shaposhnikov, S. V. Pirogov, S. F. Mel'nikova [et al.] // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59. – № 7. – P. 1059 – 1066.
17. Eaton, J. K. Diacylfuroxans Are Masked Nitrile Oxides That Inhibit GPX4 Covalently / J. K. Eaton, R. A. Ruberto, A. Kramm [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – № 51. – P. 20407 – 20415.
18. Khisamutdinov, G. Kh. Synthesis of 4,7-diaminopyridazino[4,5-c]furoxan / G. Kh. Khisamutdinov, A. Mratkhezina, R. M. Gabdullin [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 1995. – V. 44. – № 8. – P. 1499 – 1500.
19. Tang, Y. Energetic 1,2,5-Oxadiazolo-Pyridazine and its N-Oxide / Y. Tang, C. He, G. H. Imler [et al.] // *Chemistry A European J.* – 2017. – V. 23. – № 60. – P. 15022 – 15025.
20. Chmovzh, T. 4,7-Dichloro[1,2,5]oxadiazolo[3,4-d]pyridazine 1-oxide / T. Chmovzh, E. Knyazeva, V. Popov [et al.] // *Molbank.* – 2018. – V. 2018. – № 1. – P. M982.
21. Aksenov, A. V. Does electrophilic activation of nitroalkanes in polyphosphoric acid involve formation of nitrile oxides? / A. V. Aksenov, N. A. Aksenov, N. K. Kirilov [et al.] // *RSC Adv.* – 2021. – V. 11. – № 57. – P. 35937 – 35945.
22. Kots A. Y. 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. Y. Kots, M. A. Grafov, Y. V. Khropov [et al.] // *British J. Pharmacology.* – 2000. – V. 129. – № 6. – P. 1163 – 1177.
23. Vinogradov, D. B. Energetic azine N-oxides: State-of-the-art achievements in the synthesis and performance / D. B. Vinogradov, L. L. Fershtat // *Chemical Engineering Journal.* – 2025. – V. 504. – P. 158859.
24. Klenov, M. S. Development of new nitrogen-oxygen systems in the Laboratory of Chemistry of Nitro Compounds at the Zelinsky Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences / M. S. Klenov, A. M. Churakov, A. A. Voronin [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2024. – V. 73. – № 5. – P. 1473 – 1494.
25. Ponzio, G. Ricerche sulle diossime / G. Ponzio, V. Bernardi // *Gazzetta Chimica Italiana.* – 1925. – V. 55. – P. 67.
26. Strelenko, Yu. A. NMR spectra and structure of 4,7-dimethylpyridazino[4,5-c]furoxane N,N'-dioxide / Yu. A. Strelenko, O. A. Rakitin, V. A. Ogurtsov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 1988. – V. 37. – № 12. – P. 2571 – 2572.
27. Ogurtsov, V. A. [1,2,5]Oxadiazolo[3,4-d]pyridazine 1,5,6-trioxides: efficient synthesis via the reaction of 3,4-bis(hydroxyimino)methyl-1,2,5-oxadiazole 2-oxides with a mixture of concentrated

nitric and trifluoroacetic acids and structural characterization / V. A. Ogurtsov, P. V. Dorovatovskii, Y. V. Zubavichus [et al.] // *Tetrahedron Letters*. – 2018. – V. 59. – № 32. – P. 3143 – 3146.

28. Zhang, Q. Synthesis of heterocyclic (triazole, furoxan, furazan) fused pyridazine di-N-oxides via hypervalent iodine oxidation / Q. Zhang, C. He, S. Pang // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46. – № 30. – P. 14324 – 14327.

29. Obruchnikova, N. V. Synthesis and structural investigation of 4,4'-dimethyl-[3,3'-bi(1,2,5-oxadiazole)] 5,5'-dioxide / N. V. Obruchnikova, R. A. Novikov, S. G. Zlotin [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. – V. 67. – № 11. – P. 2044 – 2048.

30. Ponzio, G. Ricerche sulle diossime / G. Ponzio, F. Biglietti // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1933. – V. 63. – P. 159 – 171.

31. Tondys, H. Synthesis and properties of furazan derivatives. Part II. Reduction of diaroylfuroxans / H. Tondys, J. Lange // *Roczniki Chemii*. – 1977. – V. 51. – P. 1531 – 1536.

32. Mataka, S. The effect of fused heterocycles on the liquid crystalline properties of di(alkoxy-substituted-phenyl)pyridazines and di(alkoxy-substituted-phenyl)pyridines / S. Mataka, O. Misumi, W. H. Lin [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chem.* – 1992. – V. 29. – № 1. – P. 87 – 92.

33. Lange, J. Some Reductive Transformations in the Furazano[3,4-d]pyridazine System. Formation of 1,2-Dipyridazinyldiazene Derivatives / J. Lange, J. Karolak-Wojciechowska, H. Tondys // *Liebigs Ann. Chem.* – 1992. – P. 547 – 551.

34. Boyer, J. H. Deoxygenation of Aromatic o-Dinitro Derivatives by Phosphines / J. H. Boyer, S. E. Ellzey // *J. Org. Chem.* – 1961. – V. 26. – № 11. – P. 4684 – 4685.

35. Ivanova, O. A. Synthesis of new 3,4-disubstituted furazans / O. A. Ivanova, E. B. Averina, T. S. Kuznetsova [et al.] // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2000. – V. 36. – № 9. – P. 1091 – 1096.

36. Klenov, M. S. Generation of oxodiazonium ions 1. Synthesis of [1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]cinnoline 5-oxides / M. S. Klenov, M. O. Ratnikov, A. M. Churakov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2011. – V. 60. – № 3. – P. 536 – 547.

37. Klenov, M. S. Generation of oxodiazonium ions 2. Synthesis of benzotetrazine-1,3-dioxides from 2-(tert-butyl-NNO-azoxy)-N-nitroanilines / M. S. Klenov, V. P. Zelenov, A. M. Churakov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2011. – V. 60. – № 10. – P. 2040 – 2045.

38. Zelenov, V. P. Oxodiazonium ion generation 5. 3-(N-Nitroamino)-4-phenylfuroxan: synthesis and reactivity / V. P. Zelenov, A. A. Voronin, A. M. Churakov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2012. – V. 61. – № 2. – P. 351 – 354.

39. Baraboshkin, N. M. What are the prospects of [1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]cinnoline 5-oxides, 1,5-dioxides and their nitro derivatives as high-energy-density materials? Synthesis, experimental and

predicted crystal structures, and calculated explosive properties / N. M. Baraboshkin, V. P. Zelenov, I. V. Fedyanin // *CrystEngComm*. – 2023. – V. 25. – № 48. – P. 6719 – 6739.

40. Zelenov, V. P. R-Substituent vs. exocyclic oxygen: influence on synthesis and crystal packing of R-[1,2,5]oxadiazolo[3,4-c]cinnoline mono- and dioxides / V. P. Zelenov, I. V. Fedyanin, A. I. Samigullina [et al.] // *CrystEngComm*. – 2025. – V. 27. – № 3. – P. 372 – 385.

41. Zelenov, V. P. New syntheses of [1,2,5]oxadiazolo[3,4-e][1,2,3,4]tetrazine 4,6-dioxide / V. P. Zelenov, A. A. Lobanova, S. V. Sysolyatin [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 49. – № 3. – P. 455 – 465.

42. Zelenov, V. P. Efficient methods for the synthesis of 1,2,3,4-tetrazine 1,3-dioxides annulated with five-membered polynitrogen heterocycles / V. P. Zelenov, M. E. Minyaev // *Russ. Chem. Bull.* – 2021. – V. 70. – № 2. – P. 369 – 377.

43. Zelenov, V. P. Transformations of 3(4)-amino-4(3)-(tert-butyl-NNO-azoxy)furoxans in the annulation reactions into 1,2,3,4-tetrazine 1,3-dioxides / V. P. Zelenov, I. V. Fedyanin, D. V. Khakimov [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2017. – V. 66. – № 7. – P. 1240 – 1249.

44. Zelenov, V. P. New heterocyclic furazano[3,4-d][1,2,3]triazine system as a platform for energetic compound engineering / V. P. Zelenov, I. L. Dalinger, A. A. Anisimov [et al.] // *Mendeleev Communications*. – 2022. – V. 32. – № 6. – P. 717 – 719.

45. Солодюк, Г. Д. Окиление 3,4-диаминофуразана некоторыми пероксидами реагентами / Г. Д. Солодюк, М. Д. Болдырев, Б. В. Гидаспов [и др.] // *Журнал органической химии*. – 1981. – Т. 17, № 4. – С. 861 – 865.

46. Ponzio, G. Ricerche sulle diossime / G. Ponzio, G. Ruggeri // *Gazzetta Chimica Italiana*. – 1923. – V. 53. – P. 297 – 305.

47. Semenov, S. E. Dibromoisocyanuric acid – A new reagent for the preparation of azo compounds from heterocyclic amines / S. E. Semenov, A. M. Churakov, S. L. Ioffe [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 1991. – V. 40. – № 8. – P. 1727 – 1727.

48. Sheremetev, A. B. Reactions of 3-amino-4-methylfurazan with nitrating agents / A. B. Sheremetev, N. S. Aleksandrova // *Russ. Chem. Bull.* – 2005. – V. 54. – № 7. – P. 1715 – 1719.

49. Sheremetev, A. B. Perchlorylamino furazans and their salts: new high-energy-density materials with high sensitivity / A. B. Sheremetev // *Mendeleev Communications*. – 2020. – V. 30. – № 4. – P. 490 – 493.

50. Ugrak, B. I. (Difluoroamino)furazans / B. I. Ugrak, T. K. Shkineva, A. B. Sheremetev [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2023. – V. 72. – № 11. – P. 2706 – 2716.

51. Fokin, A. V. Reaction of 3-aminofurazans with elemental fluorine / A. V. Fokin, I. V. Tselinskii, S. F. Melnikova [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 1986. – V. 35. – № 9. – P. 1901 – 1903.

52. Fischer, D. Dense Energetic Nitraminofurazanes / D. Fischer, T. M. Klapotke, M. Reymann [et al.] // *Chemistry A European J.* – 2014. – V. 20. – № 21. – P. 6401 – 6411.
53. Патент № US20090306355A1 USA, МПК C07C 291/08 (2006.01), C07C 245/02 (2006.01). Preparation of 3,3'-diamino-4,4'-azofurazan, 3,3'-4,4'-azofurazan, and pressed articles : заявл. 04.06.2008 : опубл. 10.12.2009 / Chaves D. E., Francois E. G. – 6 с.
54. Yu, Q. A study of N-trinitroethyl-substituted aminofurazans: high detonation performance energetic compounds with good oxygen balance / Q. Yu, Z. Wang, B. Wu [et al.] // *J. Mater. Chem. A.* – 2015. – V. 3. – № 15. – P. 8156 – 8164.
55. Патент № US6552201B2 USA, МПК C07D 271/08. Preparation of 3,3'-diamino-4,4'-azofurazan : заявл. 30.10.2001 : опубл. 22.04.2003 / Hiskey M. A., Chaves D. E., Bishop R. L., Kramer J. F., Kinkead S. A. – 4 с.
56. Sheremetev, A. B. A practical anodic oxidation of aminofurazans to azofurazans: an environmentally friendly route / A. B. Sheremetev, B. V. Lyalin, A. M. Kozeev [et al.] // *RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – № 47. – P. 37617 – 37625.
57. Batog, L. V. Synthesis of nitro, nitroso, azo, and azido derivatives of (4-R1-5-R2-1,2,3-triazol-1-yl)-1,2,5-oxadiazoles by oxidation and diazotization of the corresponding amines / L. V. Batog, L. S. Konstantinova, V. Y. Rozhkov // *Russ. Chem. Bull.* – 2005. – V. 54. – № 8. – P. 1915 – 1922.
58. Zelenin, A. K. Synthesis and structure of dinitroazofurazan / A. K. Zelenin, M. L. Trudell, R. D. Gilardi // *Journal of Heterocyclic Chem.* – 1998. – V. 35. – № 1. – P. 151 – 155.
59. Batog, L. V. Synthesis of 4,4'-bis(dichloroamino)- and 4,4'-bis(chloroamino)-3,3'-azofurazans, the first representatives of dichloroamino- and chloroaminofurazans/ L. V. Batog, L. S. Konstantinova, A. S. Kulikov // *Russ. Chem. Bull.* – 2013. – V. 62. – № 6. – P. 1388 – 1390.
60. Kulagina, V. O. Synthesis of diazoxyfurazanes / V. O. Kulagina, T. S. Novikova, L. N. Khnnel'nitskii // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1994. – V. 30. – № 5. – P. 629 – 630.
61. Патент № CN116925006A China, МПК C07D 271/08 (2006.01), C06B 25/34 (2006.01). Dinitrate simulated azo furazan high-energy oxidant and preparation method thereof : заявл. 06.04.2022 : опубл. 24.10.2023 / 陆明, 许元刚, 王帅棋, 王鹏程, 林秋汉 – 12 с.
62. Целинский, И. В. Кислотно-основные свойства 1,2,5-оксадиазолов. III. Фуразанилуксусные кислоты / И. В. Целинский, С. Ф. Мельникова, М. П. Зеленев // *Журнал органической химии.* – 1996. – Т. 32, № 5. – С. 766 – 769.
63. Xu, Z. A Facile and Versatile Synthesis of Energetic Furazan-Functionalized 5-Nitroimino-1,2,4-Triazoles / Z. Xu, G. Cheng, H. Yang [et al.] // *Angewandte Chemie.* – 2017. – V. 129. – № 21. – P. 5971 – 5975.
64. Andrianov, V. G. Synthesis and properties of 4-amino-3-cyanofurazan / V. G. Andrianov, A. V. Ereemeev // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 1994. – V. 30. – № 5. – P. 608 – 611.

65. Tselinskii, I. V. Synthesis and Reactivity of Carbohydroximoyl Azides: II. 4-Substituted 1,2,5-Oxadiazole-3-carbohydroximoyl Azides and 1-Hydroxy-5-(4-R-1,2,5-oxadiazol-3-yl)tetrazoles / I. V. Tselinskii, S. F. Melnikova, T. V. Romanova // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2001. – T. 37. – № 11. – P. 1708 – 1712.
66. Leonard, P. W. Azotetrazolyfurazan and Nitrogenous Salt Derivatives / P. W. Leonard, D. E. Chavez, P. F. Pagoria [et al.] // Propellants Explo Pyrotec. – 2011. – V. 36. – № 3. – P. 233 – 239.
67. Wang, B. Synthesis, Characterization and Thermal Properties of Energetic Compounds Derived from 3-Amino-4-(tetrazol-5-yl)furazan / B. Wang, G. Zhang, H. Huo [et al.] // Chin. J. Chem. – 2011. – V. 29. – № 5. – P. 919 – 924.
68. Wei, C. A new coordination compound based on 3, 3'-bis(1H-tetrazol-5-yl)-4, 4'-azofurazan (H2BTZAF): Preparation, crystal structure, and thermal properties / C. Wei, Z. Guo, Y. Li [et al.] // Journal of Molecular Structure. – 2022. – V. 1250. – P. 131752.
69. Stepanov, A. I. A rational method of synthesis and chemical properties of 5-(4-aminofurazan-3-yl)-1-hydroxytetrazole / A. I. Stepanov, V. S. Sannikov, D. V. Dashko [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2017. – V. 53. – № 6/7. – P. 746 – 759.
70. Zhang, J. Electrochemical Efficient Synthesis of Two Azo Energetic Compounds / J. Zhang, Y. Song, W. Hao [et al.] // Synlett. – 2024. – V. 35. – № 17. – P. 1985 – 1988.
71. Stepanov, A. I. A new preparative method and some chemical properties of 4-R-furazan-3-carboxylic acid amidrazones / A. I. Stepanov, V. S. Sannikov, D. V. Dashko [et al.] // Chem. Heterocycl. Comp. – 2015. – V. 51. – № 4. – P. 350 – 360.
72. Stepanov, A. I. 3-Amino-4-[5-(chloromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl]furazan – a multifunctional synthon for the synthesis of 1,2,5-oxadiazole derivatives / A. I. Stepanov, D. V. Dashko, E. V. Stepanova // Chem. Heterocycl. Comp. – 2019. – V. 55. – № 12. – P. 1233 – 1244.
73. Chen, P. Unravelling the Reactivity of the Azo Bridge in 3,3'-(5-Dinitromethyl-1,2,4-oxadiazolyl)-4,4'-Azofurazanate in the Synthesis of Energetic Compounds / P. Chen, L. Qiu, J. Zhang [et al.] // Chemical Communications. – 2022. – V. 58. – P. 2874 – 2877.
74. Патент № CN112661749A China, МПК C07D 413/14 (2006.01). Oxadiazole-containing cyclic gem-dinitro energetic salt and preparation method thereof : заявл. 18.01.2021 : опубл. 16.04.2021 / 何春林, 陈鹏, 庞思平, 窦辉, 张金亚, 陈旒菡 – 20 с.
75. Shaposhnikov, S. D. New Heterocycles with a 3-Aminofurazanyl Substituent / S. D. Shaposhnikov, N. V. Korobov, A. V. Sergievskii [et al.] // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2002. – V. 38. – № 9. – P. 1351 – 1355.

76. Патент № CN108689959A China, МПК C07D 271/08 (2006.01), C07D 249/14 (2006.01), C06B 24/34 (2006.01). Compound and its ion salt containing energy : заявл. 11.04.2017 : опубл. 23.10.2018 / 林秋汉, 孙琦, 陆明, 王鹏程 – 9 с.
77. Khoranyan, T. E. 3-(4-R-3-Furazanyl)-5-nitropyrazolyl-1,2,4-oxadiazoles as a new class of energy rich ensembles / T. E. Khoranyan, O. V. Serushkina, I. A. Vatsadze [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 2022. – V. 71. – № 8. – P. 1750 – 1759.
78. Chen, P. Synthesis and characterization of imidazo[1,2-d][1,2,4]oxadiazole-functionalized furazan energetic compounds / P. Chen, H. Dou, S. Liu [et al.] // Journal of Heterocyclic Chem. – 2023. – V. 60. – № 12. – P. 2046 – 2052.
79. Chinnam, A. K. Selective Synthesis of Bis(3-(3-(trifluoromethyl)-1 H -1,2,4-triazol-5-yl)-4,4'-azo- and -azoxyfurazan Derivatives / A. K. Chinnam, R. J. Staples, J. M. Shreeve // J. Org. Chem. – 2021. – V. 86. – № 11. – P. 7781 – 7786.
80. Aleksandrova, N. S. Synthesis and some transformations of 2-[(4-aminofurazan-3-yl)-1H-1,2,4-triazol-5-yl]acetic acid derivatives / N. S. Aleksandrova, S. S. Semyakin, A. A. Anisimov [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 2018. – V. 67. – № 11. – P. 2035 – 2043.
81. Ma, J. Polynitro-1,2,4-triazole-functionalized azo-furazans as high-performance and insensitive energetic materials / J. Ma, G. Zhang, H. Gu [et al.] // New J. Chem. – 2019. – V. 43. – № 21. – P. 8370 – 8375.
82. Tang, Y. Energetic furazan-triazole hybrid with dinitromethyl and nitramino groups: decreasing sensitivity via the formation of a planar anion / Y. Tang, C. He, G. H. Imler [et al.] // Dalton Trans. – 2019. – V. 48. – № 22. – P. 7677 – 7684.
83. Xu, Y. Construction of a series of insensitive energetic materials starting from the condensation reaction of 3-amino-4-cyanofurazan / Y. Xu, L. Ding, D. Li [et al.] // J. Mater. Chem. A. – 2024. – V. 12. – № 28. – P. 17714 – 17729.
84. Stepanov, A. I. Bis(4''-nitro-[3,3':4',3'']terfurazan-4-yl)diazene as a new energetic compound / A. I. Stepanov, V. S. Sannikov, D. V. Dashko [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 2016. – V. 65. – № 8. – P. 2063 – 2067.
85. Qu, Y. Furazans with Azo Linkages: Stable CHNO Energetic Materials with High Densities, Highly Energetic Performance, and Low Impact and Friction Sensitivities / Y. Qu, Q. Zeng, J. Wang [et al.] // Chemistry A European J. – 2016. – V. 22. – № 35. – P. 12527 – 12532.
86. Deltsov, I. D. Azobis(polynitrophenyl-1,2,5-oxadiazoles) as Heat-Resistant Friction-Insensitive Energetic Materials / I. D. Deltsov, D. B. Vinogradov, K. A. Monogarov [et al.] // J. Org. Chem. – 2025. – V. 90. – № 1. – P. 733 – 741.

87. Makhova, N. N. Synthesis of isomeric 3-nitro-4-phenylfuroxane and 4-nitro-3-phenylfuroxane / N. N. Makhova, I. V. Ovchinnikov, B. N. Khasanov [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 1982. – V. 31. – № 3. – P. 573 – 576.
88. Blinnikov, A. N. New approaches to the preparation of azoxyfuroxans / A. N. Blinnikov, N. N. Makhova, L. I. Khmel'nitskii // Mendeleev Communications. – 1999. – V. 9. – № 1. – P. 15 – 17.
89. Larin, A. A. Nitro-, Cyano-, and Methylfuroxans, and Their Bis-Derivatives: From Green Primary to Melt-Cast Explosives / A. A. Larin, D. M. Bystrov, L. L. Fershtat [et al.] // Molecules. – 2020. – T. 25. – № 24. – P. 5836.
90. Овчинников, И.В. Динитродиазенофуроксан - Новое сверхмощное взрывчатое вещество / И. В. Овчинников, Н. Н. Махова, Л. И. Хмельницкий [и др.] // Доклады академии наук. – 1998. – Т. 359, № 4. – С. 499 – 502.
91. Ovchinnikov, I. V. Synthesis and vasodilating properties of N-alkylamide derivatives of 4-amino-3-furoxancarboxylic acid and related azo derivatives / I.V. Ovchinnikov, A.S. Kulikov, N.N. Makhova [et al.] // Il Farmaco. – 2003. – V. 58. – № 9. – P. 677 – 681.
92. Larin, A. A. Assembly of Tetrazolyfuroxan Organic Salts: Multipurpose Green Energetic Materials with High Enthalpies of Formation and Excellent Detonation Performance / A. A. Larin, N. V. Muravyev, A. N. Pivkina [et al.] // Chemistry A European J. – 2019. – V. 25. – № 16. – P. 4225 – 4233.
93. Kulikov, A. S. Synthesis of Furoxan Derivatives Based on 4-Aminofuroxan-3-carboxylic Acid Azide / A. S. Kulikov, I. V. Ovchinnikov, S. I. Molotov [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 2003. – V. 52. – № 8. – P. 1822 – 1828.
94. Andrianov, V. G. Synthesis and properties of derivatives of 4-aminofuroxan-3-carboxylic acid / V. G. Andrianov // Chem. Heterocycl. Compd. – 1997. – V. 33. – № 8. – P. 973 – 976.
95. Epishina, M. A. Synthesis of macrocyclic systems from 4,4'-diamino-3,3'-bi-1,2,5-oxadiazole and 3(4)-amino-4(3)-(4-amino-1,2,5-oxadiazol-3-yl)-1,2,5-oxadiazole 2-oxides / M. A. Epishina, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // Russ. Chem. Bull. – 2008. – V. 57. – № 3. – P. 644 – 651.
96. Larin, A. A. Linear furoxan assemblies incorporating nitrobifuroxan scaffold: En route to new high-performance energetic materials / A. A. Larin, D. D. Degtyarev, I. V. Ananyev // Chemical Engineering Journal. – 2023. – V. 470. – P. 144144.
97. Xiong, H. Combination furoxan and 1,2,4-oxadiazole for the generation of high performance energetic materials / H. Xiong, H. Yang, C. Lei [et al.] // Dalton Transactions. – 2019. – V. 48. – № 39. – P. 14705 – 14711.
98. Zhang, Q. Enhanced Energetic Performance via the Combination of Furoxan and Oxa-[5,5]bicyclic Structures / Q. Zhang, X. Zhang, S. Pang [et al.] // International Journal of Molecular Science. – 2023. – V. 24. – № 10. – P. 8846.

99. Parakhin, V. V. Synthesis of (α -nitroalkyl-ONN-azoxy)furoxan derivatives / V. V. Parakhin, O. A. Lukyanov // Russ. Chem. Bull. – 2016. – V. 65. – № 1. – P. 295 – 297.
100. Parakhin, V. V. 4-(Nitroalkyl- and dinitroalkyl-ONN-azoxy)-3-cyanofuroxans and some of their derivatives / V. V. Parakhin, N. I. Shlykova, O. A. Luk'yanov // Russ. Chem. Bull. – 2017. – V. 66. – № 2. – P. 320 – 326.
101. Sheremetev, A. B. The synthesis of 3-nitroso-4-R-furazanes / A. B. Sheremetev, T. S. Novikova, T. M. Mel'nikova [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 1990. – V. 39. – № 5. – P. 1073.
102. Zhang, J. 3,3'-Dinitroamino-4,4'-azoxyfurazan and Its Derivatives: An Assembly of Diverse N–O Building Blocks for High-Performance Energetic Materials / J. Zhang, J. M. Shreeve // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – V. 136. – № 11. – P. 4437 – 4445.
103. Francois, E. G. The Development of a New Synthesis Process for 3,3'-Diamino-4,4'-azoxyfurazan (DAAF) / E. G. Francois, D. E. Chavez, M. M. Sandstrom // Propellants Explo Pyrotec – . 2010. – V. 35. – № 6. – P. 529 – 534.
104. Патент № CN109232460A China, МПК C07D 271/08 (2006.01), C06B 21/00 (2006.01), C06B 43/00 (2006.01). The feather weight preparation method of 3,3'-4,4'-azoxyfurazans of diaminofurazans : заявл. 18.10.2018 : опубли. 18.01.2019 / 李鸿波, 王小旭, 黄明, 张勇, 吴金婷, 陈明龙, 孟俞富 – 13 с.
105. Sheremetev, A. B. Efficient synthesis of nitrofurazans using HOF • MeCN / A. B. Sheremetev // Russ. Chem. Bull. – 2022. – V. 71. – № 8. – P. 1818 – 1820.
106. Coburn, M. D. Oxidation of heterocyclic nitrogen Ylids to nitro heterocycles. Comparison of a sulfilimine and a phosphine imine / M. D. Coburn // Journal of Heterocyclic Chem. – 1986. – V. 23. – № 2. – P. 421 – 423.
107. Sun, Q. Combination of four oxadiazole rings for the generation of energetic materials with high detonation performance, low sensitivity and excellent thermal stability / Q. Sun, C. Shen, X. Li [et al.] // J. Mater. Chem. A. – 2017. – V. 5. – № 22. – P. 11063 – 11070.
108. Gulyaev, D. A. [(3-Nitro-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-NNO-azoxy]furazans: energetic materials containing an N(O)=N–N fragment / D. A. Gulyaev, M. S. Klenov, A. M. Churakov [et al.] // RSC Adv. – 2021. – V. 11. – № 39. – P. 24013 – 24021.
109. Zlotin, S. G. Regioselective methods of synthesis of asymmetrically substituted diazene oxides / S. G. Zlotin, O. A. Luk'yanov // Russ. Chem. Rev. – 1993. – V. 62. – № 2. – P. 143 – 168.
110. Rakitin, O. A. Phosphiniminofuroxanes: Synthesis and oxidation to diazene oxide derivatives / O. A. Rakitin, O. G. Vlasova, A. N. Blinnikov [et al.] // Russ. Chem. Bull. – 1991. – V. 40. – № 2. – P. 455 – 456.

111. Cascioferro, S. Synthesis and antitumor activities of 1,2,3-triazines and their benzo- and heterofused derivatives / S. Cascioferro, B. Parrino, V. Spano [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – V. 142. – P. 74 – 86.
112. Kumar, R. 1,2,3-Triazine Scaffold as a Potent Biologically Active Moiety: A Mini Review / R. Kumar, A. D. Singh, J. Singh [et al.] // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 14. – № 1. – P. 72 – 83.
113. Seela, F. Pyrazolo[3,4-d][1,2,3]triazine DNA: Synthesis and Base Pairing of 7-Deaza-2,8-diaza-2'-deoxyadenosine / F. Seela, M. Lindner, V. Glacon [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – № 14. – P. 4695 – 4700.
114. Shiva Kumar, K. Cu-mediated N-arylation of 1,2,3-triazin-4-ones: Synthesis of fused triazinone derivatives as potential inhibitors of chorismate mutase / K. Shiva Kumar, R. Adepu, S. Sandra [et al.] // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V. 22. – № 2. – P. 1146 – 1150.
115. Biagi, G. Some structural changes on triazolyl-benzotriazoles and triazolyl-benzimidazolones as potential potassium channel activators. III / G. Biagi, V. Calderone, I. Giorgi [et al.] // *Il Farmaco*. – 2001. – V. 56. – № 11. – P. 841 – 849.
116. Willer, R. L. Crystal structures of the “two” 4-aminofurazan-3-carboxylic acids / R. L. Willer, R. F. Storey, M. Frisch [et al.] // *Journal of Heterocyclic Chem.* – 2012. – V. 49. – № 1. – P. 227 – 231.
117. Zhilin, E. S. Renaissance of 1,2,5-Oxadiazolyl Diazonium Salts: Synthesis and Reactivity / E. S. Zhilin, L. L. Fershtat, D. M. Bystrov [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – № 26. – P. 4248 – 4259.
118. Haddadin, M. J. The Beirut Reaction / M. J. Haddadin, C. H. Issidorides // *Heterocycles*. – 1993. – V. 35. – № 2. – P. 1503 – 1525.
119. Schulz, K. Reevaluation of the Griess Method for Determining NO/NO₂⁻ in Aqueous and Protein-Containing Samples / K. Schulz, S. Kerber, M. Kelm [et al.] // *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*. – 1999. – V. 3. – № 3. – P. 225 – 234.
120. Patrono, C. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Atherothrombosis / C. Patrono, L. A. Garcia Rodriguez, R. Landolfi [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – V. 353. – № 22. – P. 2373 – 2383.
121. Serebruany, V. L. Analysis of Risk of Bleeding Complications After Different Doses of Aspirin in 192,036 Patients Enrolled in 31 Randomized Controlled Trials / V. L. Serebruany, S. R. Steinhubl, P. B. Berger [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. – 2005. – V. 95. – № 10. – P. 1218 – 1222.
122. Довгалеvский, П. Я. Клиническая значимость резистентности к аспирину у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / П. Я. Довгалеvский, Н. В. Фурман, Н. Ф. Пучиньян // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2006. – Т. 2, № 3. – С. 46 – 50.

123.Bhatt, D. L. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use / D. L. Bhatt, J. Scheiman, N. S. Abraham [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – V. 52. – № 18. – P. 1502 – 1517.

124.Bradfield, J. S. Coupling Interval Variability Differentiates Ventricular Ectopic Complexes Arising in the Aortic Sinus of Valsalva and Great Cardiac Vein From Other Sources / J. S. Bradfield, M. Homsy, K. Shivkumar [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2014. – V. 63. – № 20. – P. 2151 – 2158.

125.Алтарев, С. С. Ацетилсалициловая кислота у пациентов перед плановыми хирургическими вмешательствами / С. С. Алтарев, О. Л. Барбараш // Кардиосоматика. – 2015. – Т. 6, № 3. – С. 48 – 57.

126.Bryarly, M. Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome / M. Bryarly, L. T. Phillips, Q. Fu [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2019. – V. 73. – № 10. – P. 1207 – 1228.

127.Kawashima, T. Inhibitory Effect of Pemirolast, a Novel Antiallergic Drug, on Leukotriene C4 and Granule Protein Release from Human Eosinophils / T. Kawashima, I. Iwamoto, N. Nakagawa [et al.] // Int. Arch. Allergy. Immunol. – 1994. – V. 103. – № 4. – P. 405 – 409.

128.Nakano, K. Detection and identification of U69 gene mutations encoded by ganciclovir-resistant human herpesvirus 6 using denaturing high-performance liquid chromatography / K. Nakano, K. Nishinaka, T. Tanaka [et al.] // Journal of Virological Methods. – 2009. – V. 161. – № 2. – P. 223 – 230.

129.Osser, D. N. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An Update on Schizophrenia / D. N. Osser, M. J. Roudsari, T. Manschreck // Harvard Review of Psychiatry. – 2013. – V. 21. – № 1. – P. 18 – 40.

130.Chue, P. A review of paliperidone palmitate / P. Chue, J. Chue // Expert Review of Neurotherapeutics. – 2012. – V. 12. – № 12. – P. 1383 – 1397.

131.Markowitz, M. Rapid and Durable Antiretroviral Effect of the HIV-1 Integrase Inhibitor Raltegravir as Part of Combination Therapy in Treatment-Naive Patients With HIV-1 Infection: Results of a 48-Week Controlled Study / M. Markowitz, B.-Y. Nguyen, E. Gotuzzo [et al.] // Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2007. – V. 46. – № 2. – P. 125 – 133.

132.Lim, C. H. Synthesis and Characterization of Bisnitrofurazanofuroxan / C. H. Lim, T. K. Kim, K. H. Kim [et al.] // Bulletin of the Korean Chemical Society. – 2010. – V. 31. – № 5. – P. 1400 – 1402.

133.Fershtat, L. L. N-Oxide-Controlled Chemoselective Reduction of Nitrofuroxans / L. L. Fershtat, D. M. Bystrov, E. S. Zhilin [et al.] // Synthesis. – 2019. – V. 51. – № 03. – P. 747 – 756.

134. Fershtat, L. L. An efficient access to (1H-tetrazol-5-yl)furoxan ammonium salts via a two-step dehydration/[3+2]-cycloaddition strategy / L. L. Fershtat, M. A. Epishina, A. S. Kulikov [et al.] // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – № 38. – P. 6764 – 6775.
135. Gao, H. Azole-Based Energetic Salts / H. Gao, J. M. Shreeve // Chem. Rev. – 2011. – V. 111. – № 11. – P. 7377–7436.
136. The Properties of Energetic Materials / M. H. Keshavarz, T. M. Klapötke. – Berlin, Boston : De Gruyter, 2018. – 209 p. – ISBN 978-3-11-052187-0.
137. Hazardous Substances: Risks and Regulations. / T. Schupp. – Berlin, Boston : De Gruyter, 2020. – 389 p. – ISBN 978-3-11-061805-1.
138. Muravyev, N. V. Progress and performance of energetic materials: open dataset, tool, and implications for synthesis / N. V. Muravyev, D. R. Wozniak, D. G. Piercey // J. Mater. Chem. A. – 2022. – V. 10. – № 20. – P. 11054 – 11073.
139. Gaussian 09, Revision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel [et al.]
140. STANAG 4489. – Explosives. – Impact Sensitivity Tests. – NATO. – Brussels – 1999.
141. Патент № 2016/057931 WO, МПК C07C 233/07 (2006.01), C07D 209/40 (2006.01), C07D 213/42 (2006.01), C07D 215/40 (2006.01). Trifluoromethoxylation of Arenes via Intramolecular Trifluoromethoxy Group Migration : заявл. 09.10.2015 : опубл. 14.04.2016 / Ngai M.-Y., Hojczyk K. N. – 214 с.