

Ферштат Леонид Леонидович

«Гетарилфуроксаны: методология синтеза и конструирование новых фармакологически активных и высокоэнергетических систем»

Шифр специальности 02.00.03

Химические науки

Шифр диссертационного совета Д 002.222.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: sci-secr@ioc.ac.ru

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института

<http://zioc.ru/>

13 февраля 2020 года

Дата приема к защите

19 февраля 2020 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК

<https://vak.minobrnauki.gov.ru/>

20 февраля 2020 г.

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

На правах рукописи



ФЕРШТАТ

Леонид Леонидович

**ГЕТАРИЛФУРОКСАНЫ: МЕТОДОЛОГИЯ СИНТЕЗА
И КОНСТРУИРОВАНИЕ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ И ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва, 2020

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

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

Махова Нина Николаевна

Профессор, доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ИОХ РАН, заслуженный деятель науки РФ

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Ненайденко Валентин Георгиевич

Доктор химических наук, профессор РАН, профессор, заведующий кафедрой органической химии Химического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

Красавин Михаил Юрьевич

Доктор химических наук, профессор РАН, заведующий лабораторией химической фармакологии, профессор кафедры органической химии ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет

Перекалин Дмитрий Сергеевич

Доктор химических наук, заведующий лабораторией функциональных элементоорганических соединений Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)»

Защита состоится «27» мая 2020 г. в 11:00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской Академии Наук по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН и на официальном сайте ИОХ РАН: <http://zioc.ru/>. Автореферат размещен на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/>.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47, учёному секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН

Учёный секретарь

Диссертационного совета Д 002.222.01

Доктор химических наук

Г.А. Газиева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Один из векторов развития органической химии в XXI веке направлен на создание новых передовых материалов с оптимальными свойствами. Однако, несмотря на значительные достижения современного органического синтеза, процессы сборки отдельных синтетических блоков, входящих в состав перспективных материалов, зачастую многостадийны и сопряжены со значительными экспериментальными трудностями, что в результате приводит к колоссальному увеличению время-, энерго- и трудозатрат. Поэтому совершенствование существующих концепций органического синтеза, а также разработка новых методологий селективных трансформаций функционализированных молекул должны стать фундаментом конструирования молекулярных систем различных степеней сложности, включая фармакологически активные и энергоемкие соединения. Особое значение в развитии данного направления исследований имеют производные различных азотсодержащих гетероциклов, которые могут являться компонентами фармацевтических препаратов или энергоемких составов. В рамках данной работы объединение высокоэнергетической и фармакологической направленности для реализации технологий двойного назначения достигнуто на примере комбинации структурно разнородных азотсодержащих гетероциклических фрагментов с 1,2,5-оксадиазол-2-оксидным (фуроксановым) циклом. Фуроксаны относятся к уникальному классу гетероциклических соединений, которые одновременно могут служить эффективными донорами оксида азота (NO), проявляя широкий спектр фармакологической активности, и обладать комплексом ценных энергоемких свойств.

Среди лекарственных препаратов, внедренных к настоящему времени в клиническую практику, важное значение имеют NO-доноры – вещества из класса азот-кислородных систем, способные высвободить в организме человека оксид азота (II) (NO). NO играет мультимодальную роль в организме и является одним из необходимых и универсальных регуляторов клеточного метаболизма, оказывая ключевое воздействие на разнообразные физиологические процессы. Благодаря этому, многие NO-донорные вещества обладают широким спектром фармакологической активности, воздействуя практически на все системы жизнеобеспечения человека. Однако внедренные на данный момент в медицинскую практику NO-донорные препараты обладают рядом недостатков. Длительное их применение приводит к развитию толерантности и проявлению побочных эффектов, связанных с резкой вазодилатацией (сильные головные боли, гипотензия). Поэтому поиск новых селективных NO-доноров, обладающих оптимальной скоростью генерации оксида азота и широким спектром действия, остается **актуальным**.

Наряду с поиском новых методов синтеза фармакологически активных соединений, не менее важным направлением исследований в области органической химии является создание новых высокоэнергетических материалов на основе азот-кислородных систем. Перспективные энергоемкие материалы должны обладать комплексом прикладных свойств, включающих высокую плотность, высокую энтальпию образования, положительный

кислородный баланс, высокие скорость и давление детонации. Однако чрезвычайно высокие значения перечисленных параметров неизбежно приводят к экстремальной чувствительности высокоэнергетических соединений к механическим воздействиям, что, в свою очередь, влечет за собой ограничение их применимости. Поэтому поиск оптимального баланса между физико-химическими характеристиками взрывчатых веществ и допустимой чувствительностью к механическим воздействиям сохраняет высокую **актуальность**. Важно отметить, что среди известных гетероциклов производные фуроксанов обладают уникальным комплексом свойств для их потенциального применения в качестве высокоэнергетических материалов, включая наличие двух «активных» атомов кислорода в цикле, высокую плотность, высокую энтальпию образования и низкую летучесть. Поэтому объединение в одной молекуле фуроксанового цикла и других азотсодержащих гетероциклических фрагментов является перспективным направлением в создании новых высокоэнергетических материалов.

Цель работы. В связи с этим **целью** настоящей работы является разработка эффективных методов синтеза гетарилфуроксанов как фармакологически ориентированных и высокоэнергетических структур на основе тандемной методологии, заключающейся в предварительной функционализации фуроксанового цикла с последующим введением полученных функциональных производных в дальнейшие одно- и двухстадийные трансформации.

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

1. Разработка универсальных и малостадийных методов синтеза функциональных производных фуроксанов: изомерных 3- и 4-нитрофуроксанов, 4-аминофуроксанов и нитрилов фуроксанкарбоновых кислот как предшественников в построении гетарилфуроксанов.
2. Создание малостадийных и селективных методов конструирования гетарилфуроксанов, в которых фуроксановый цикл связан с гетероциклическим фрагментом напрямую или посредством гетероатомных мостиков, на основе трансформаций функционально замещенных фуроксанов.
3. Изучение прикладных свойств синтезированных соединений, в том числе:
 - исследование их фармакологической активности и NO-донорной способности;
 - оценка физико-химических и детонационных параметров полученных в ходе выполнения исследования энергоемких структур.

Научная новизна. В работе решена важная научно-прикладная проблема – предложена тандемная методология конструирования гетарилфуроксанов, включающая предварительную функционализацию фуроксанового цикла с последующим введением полученных функциональных производных в дальнейшие одно- и двухстадийные трансформации. Это новое направление в химии азот-кислородных систем открывает широкие возможности для получения разнообразных фармакологически активных и высокоэнергетических структур на основе фуроксанов.

Разработаны полностью региоселективные методы конструирования 3- и 4-нитрофуроксанов из доступных ациклических предшественников – альдоксимов и 2-замещенных акриловых кислот.

Предложены регио- и хемоселективные подходы к восстановлению изомерных 3- и 4-нитрофуроксанов, приводящие к образованию 3-аминофуразанов и 4-аминофуроксанов, соответственно.

Реализованы общие методы синтеза азидо-, гидрокси-, гетарилсульфанил- и гетарилоксифуроксанов на основе реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах под действием различных гетероатомных нуклеофилов.

Предложен метод синтеза неизвестных ранее (1*H*-1,2,3-триазалил)фуроксанов посредством региоселективного [3+2]-циклоприсоединения азидофуроксанов к ацетиленам в среде ионных жидкостей или к енолят-анионам β-дикарбонильных соединений, генерированных в условиях органокатализа.

Изучена склонность 4-гидроксифуроксанов к прототропной таутомерии и обнаружена их амбидентность в реакции метилирования, что открыло путь к синтезу ранее неизвестных производных фуроксанов – *N*-метилфуроксан-4-онов.

Посредством цикловерсии динитрофуроксана при катализе ионными жидкостями предложен способ генерации нитроформонитрилоксида, циклоприсоединение которого к различным диполярфилам служит новым, общим методом синтеза 3-нитроазолов.

Изучена реакционная способность слабонуклеофильных амино-1,2,5-оксадиазолов в реакции диазотирования. Предложен простой метод синтеза и выделения в свободном виде ранее недоступных (1,2,5-оксадиазалил)дiazониевых солей, последующее азосочетание которых с электронодонорными аренами и СН-кислотами привело к разработке общего метода синтеза азосоединений и гидразонов, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл.

Продемонстрирован синтетический потенциал цианфуроксанов в синтезе структурно диверсифицированных гетарилфуроксанов, включающих тетразольный, 1,2,4-триазольный, 1,2,4-триазиновый, пиридиновый, 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазольный циклы в своем составе.

Разработан регио- и диастереоселективный метод синтеза ранее неизвестных (изоксазолил)- и (изоксазолинил)фуроксанов на основе одnoreакторной последовательности нитрования исходных (фуроксанил)альдоксимов с последующим термолизом образующихся нитроловых кислот и дальнейшим [3+2]-циклоприсоединением генерированных нитрилоксидов к различным диполярфилам.

Предложены полностью региоселективные методы конструирования тиазолил- и (1,3,4-тиадиазинил)фуроксанов на основе гетероциклизаций бромацетилфуроксанов с тиосемикарбазидом и тиокарбогидразидом. Разработана серия подходов к структурной диверсификации (тиазолил)фуроксанового каркаса, что привело к получению обширной серии фармакологически ориентированных гетероциклических систем, включающих дополнительные фармакофорные фрагменты гидразона, пиразола и тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазола.

Практическая значимость работы. Разработаны эффективные, высоко региоселективные, малостадийные и универсальные методы синтеза ранее недоступных полиядерных гетероциклических систем, объединяющих в своем составе фуроксановый цикл со структурно разнородными азотсодержащими гетероциклическими фрагментами (1,2,3- и 1,2,4-триазольным, 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазольным, 1,2,4-триазиновым, пиридиновым, тетрагидроизохинолиновым, тиазольным, изоксазольным, 1,3,4-тиадазиновым).

Изучен широкий спектр фармакологической активности серии синтезированных гетарилфуроксанов, включая NO-донорную, антипролиферативную, апоптоз-индуцирующую и антиагрегантную активности. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую антипролиферативную активность в отношении клеточных линий рака человека или обладающие селективным механизмом действия в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов. Обнаружена корреляция между высокой NO-донорной способностью и цитотоксической активностью гетарилфуроксанов.

Синтезированы высокоэнергетические производные гетарилфуроксанов, содержащих фуразановый и тетразольный циклы и дополнительные эксплозифорные группы. Полученные структуры обладают различным комплексом свойств, включая высокое содержание кислорода и азота и широкий диапазон чувствительности к механическим воздействиям (от иницирующих до практически нечувствительных), что определяет возможную область их потенциального применения в качестве компонентов ракетных топлив и различных энергоемких составов.

Основные положения и результаты, выносимые на защиту:

- Тандемная методология конструирования неаннелированных полиядерных гетероциклических систем, включающих фуроксановый цикл.
- Регионаправленные методы синтеза функционально замещенных фуроксанов: 3- и 4-нитрофуроксанов, 4-аминофуроксанов, 4-азидофуроксанов, 4-гидроксифуроксанов и нитрилов фуроксанкарбоновых кислот.
- Гетарилфуроксаны, содержащие оксипиридиновый, индено[1,2-*e*][1,2,4]триазиновый и 1,2,4-оксадиазольный циклы и проявляющие значительную антипролиферативную и апоптоз-индуцирующую активность в отношении клеточных линий рабдомиосаркомы, меланомы, лейкемии, рака легких и кишечника.
- Изомерные динитрофуразанилфуроксаны и солевые структуры на основе анионов тетразолилфуроксанов, обладающие высокими детонационными параметрами и широким диапазоном чувствительности к механическим воздействиям.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на международных и российских конференциях и симпозиумах: Международный конгресс по гетероциклической химии «КОСТ-2015» (Москва, 2015), IV Всероссийская конференция по органической химии (Москва, 2015), 19th International Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM-2016, Pardubice, Czech Republic, 2016), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), Конференция грантодержателей РФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века» (Москва, 2016), 20th International

Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM-2017, Pardubice, Czech Republic, 2017), Ежегодная конференция-конкурс научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов «Элементоорганические соединения, полимеры, органическая химия, теоретические и физико-химические методы исследования строения вещества» ИНЭОС OpenCup (Москва, 2017), V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии (Владикавказ, 2018), International Conference “Organic and Hybrid Functional Materials and Additive Technologies” ChemTrends-2018 (Moscow, 2018), 3rd International Workshop on Advanced Energetic Materials (Beijing, China, 2018), Юбилейные Ломоносовские чтения, Открытый конкурс научных работ по химии и наукам о материалах «Ломоносов 2.0» (Москва, 2019), Markovnikov Congress on Organic Chemistry (MC-150, Moscow-Kazan, 2019), 22nd International Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM-2019, Pardubice, Czech Republic, 2019), 4th International Workshop on Advanced Energetic Materials (Chengdu, China, 2019), International Conference “Catalysis and Organic Synthesis” ICCOS-2019 (Moscow, 2019).

Публикации по теме диссертации. Результаты проведенных исследований опубликованы в 34 статьях (в том числе 5 обзорах) в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 1 патенте РФ и 42 тезисах докладов на конференциях.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в определении направления исследований, проведении экспериментов, обработке, интерпретации и обобщении результатов. Все выводы работы основаны на результатах, полученных автором лично или при его непосредственном участии. Под руководством автора по теме данной работы подготовлены и защищены четыре дипломных работы. Отдельные части работы выполнялись при поддержке грантов РФФИ (14-50-00126) и РФФИ (16-29-01042, 16-33-00564, 18-03-00332, 18-33-20030), а также гранта Президента РФ (МК-1302.2017.3).

Структура и объем работы. Диссертационная работа изложена на 377 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 293 наименования. Материал диссертации включает 130 схем, 40 таблиц и 63 рисунка.

Автор выражает глубокую благодарность своему учителю – профессору Маховой Н.Н. и своим соавторам: к.х.н. Куликову А.С., к.х.н. Епишиной М.А., к.х.н. Ларину А.А., к.х.н. Овчинникову И.В., к.х.н. Ананьеву И.В., к.х.н. Устюжаниной Н.Е., к.т.н. Муравьеву Н.В., к.б.н. Аникиной Л.В., д.х.н. Пивиной Т.С., к.х.н. Хакимову Д.В., асп. Быстрову Д.М., асп. Жилину Е.С., асп. Раджабову М.Р., асп. Чуракову А.И., Тесленко Ф.Е. и Полковниченко М.С. за плодотворное сотрудничество, а также Ферштат Л.Л. за всестороннюю поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Реализация поставленных в работе цели и задач проводилась по трем основным направлениям. Первое направление посвящено разработке новых, универсальных и малостадийных методов синтеза функциональных производных фуроксанов: изомерных 3- и 4-нитрофуроксанов, 4-аминофуроксанов и нитрилов фуроксанкарбоновых кислот –

предшественников в построении гетарилфуроксанов. Важно отметить, что при реализации данного аспекта исследований основное внимание уделялось селективности создаваемых синтетических методологий, поскольку направленная сборка фуроксанового цикла с требуемым положением *N*-оксидного фрагмента является, в общем случае, нетривиальной задачей. Вторым важнейшим и наиболее обширным направлением стало применение синтезированных функционально замещенных фуроксанов, а также их некоторых других производных, в конструировании полиядерных гетероциклических систем. Исследования данного этапа были направлены, в первую очередь, на создание малостадийных и селективных методов конструирования гетарилфуроксанов, в которых фуроксановый цикл связан с гетероциклическим фрагментом напрямую или посредством гетероатомных мостиков. Наконец, третьим направлением настоящей работы являлось изучение прикладных свойств синтезированных соединений и включало в себя: 1) исследование их фармакологической активности (*NO*-донорные свойства, антипролиферативная и антиагрегантная активности) и 2) определение физико-химических и детонационных параметров энергоемких структур.

1. Синтез функционально замещенных фуроксанов

Реализация первой части диссертационного исследования имела своей целью создание новых синтетических методологий конструирования производных фуроксанов, содержащих различные функциональные группы. Важно отметить, что наличие четырех последовательно связанных гетероатомов, входящих в состав фуроксанового фрагмента, накладывает определенные трудности на методы синтеза таких соединений. В опубликованном ранее обзоре [Н.Н. Махова, А.С. Куликов, *Успехи химии*, **2013**, 82, 1007-1033], обобщающем имеющиеся подходы к сборке фуроксанового цикла, показано, что многие функциональные производные фуроксанов остаются по-прежнему труднодоступными. Поэтому для решения этой проблемы в данной работе предложены новые подходы к синтезу ряда функционально замещенных фуроксанов **1-5**, содержащих нитро-, amino- и нитрильную группы при C(3) или C(4) атомах углерода цикла (рис. 1).

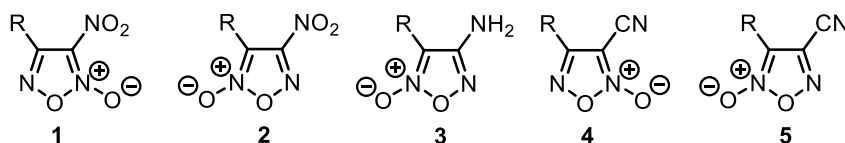


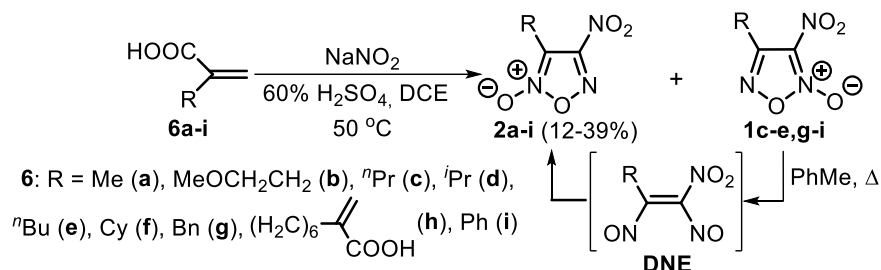
Рисунок 1. Структуры фуроксанов, методы синтеза которых разрабатывались в настоящей работе.

1.1a Региоселективный метод синтеза 4-нитрофуроксанов на основе домино-трансформации 2-замещенных акриловых кислот

Для разработки направленных региоселективных методов синтеза нитрофуроксанов в настоящей работе было изучено два подхода. Первый подход включает в себя домино-трансформацию 2-замещенных акриловых кислот **6** в условиях реакции нитрозирования. Нами было обнаружено, что взаимодействие этих субстратов с нитритом натрия в двухфазной системе 1,2-дихлорэтан (DCE) – 60% H_2SO_4 при 50 °C во всех случаях приводит к образованию 4-нитрофуроксанов **2**. Однако в большинстве случаев целевые продукты **2** были выделены в смеси с соответствующими 3-нитроизомерами **1** (схема 1). Производные

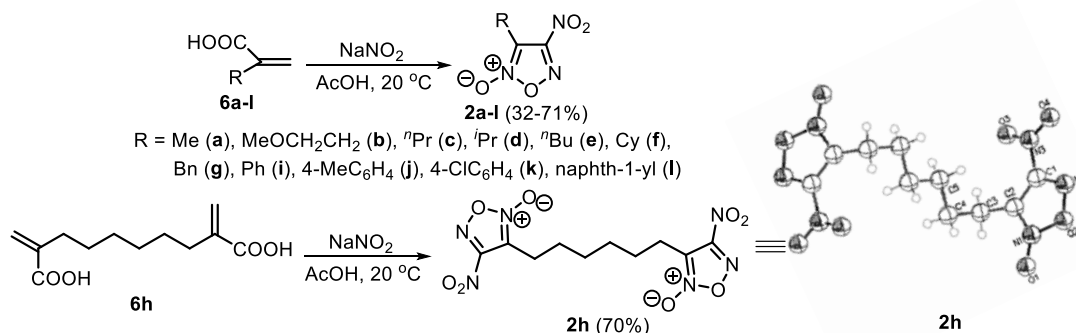
3-нитрофуроксанов **1b-e,g-i** не выделялись и посредством кипячения полученных смесей изомеров в толуоле в течение 3 часов количественно изомеризовались в термодинамически более стабильные 4-нитрофуроксаны **2b-e,g-i**. Изомеризация фуроксанов является сравнительно изученным процессом, который протекает через промежуточное образование динитрозоэтиленового интермедиата **DNE**.

Схема 1



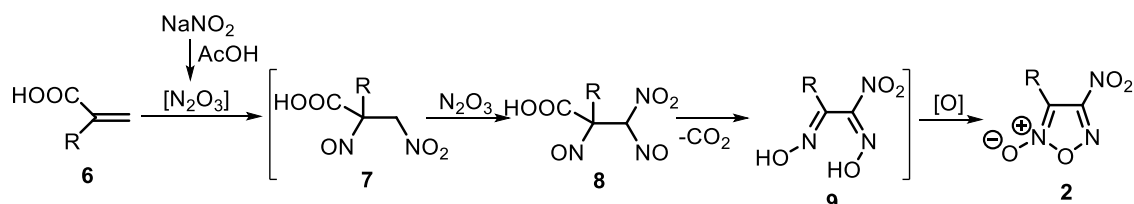
В ходе варьирования условий реакций было установлено, что замена 50% H₂SO₄ на AcOH и проведение реакции при 20 °C приводит к более высоким выходам целевых продуктов. Кроме того, во всех случаях реакция протекала полностью региоселективно с образованием исключительно 3-алкил- и 3-арил-4-нитрофуроксанов **2** с выходами от умеренных до хороших (схема 2).

Схема 2



Для объяснения региоселективного образования 4-нитрофуроксанов **2** из акриловых кислот **6** нами был предложен следующий механизм (схема 3). На первой стадии происходит присоединение N₂O₃, генерируемого из нитрита натрия в кислой среде, по двойной связи исходной акриловой кислоты **6**. Образующийся псевдонитрозит **7** подвергается дальнейшему нитрозированию по активной метиленовой группе, давая интермедиат **8**, в котором обе нитрозогруппы далее изомеризуются в оксимные с одновременным декарбоксилированием. Полученный нитроглиоксим **9** окисляется *in situ* в конечный 4-нитрофуроксан **2** также под действием окислов азота. Поскольку каждая следующая стадия *one-pot* трансформации протекает с участием функциональных групп, сформированных на предыдущей стадии, то суммарный процесс можно классифицировать как домино-реакцию 2-замещенных акриловых кислот.

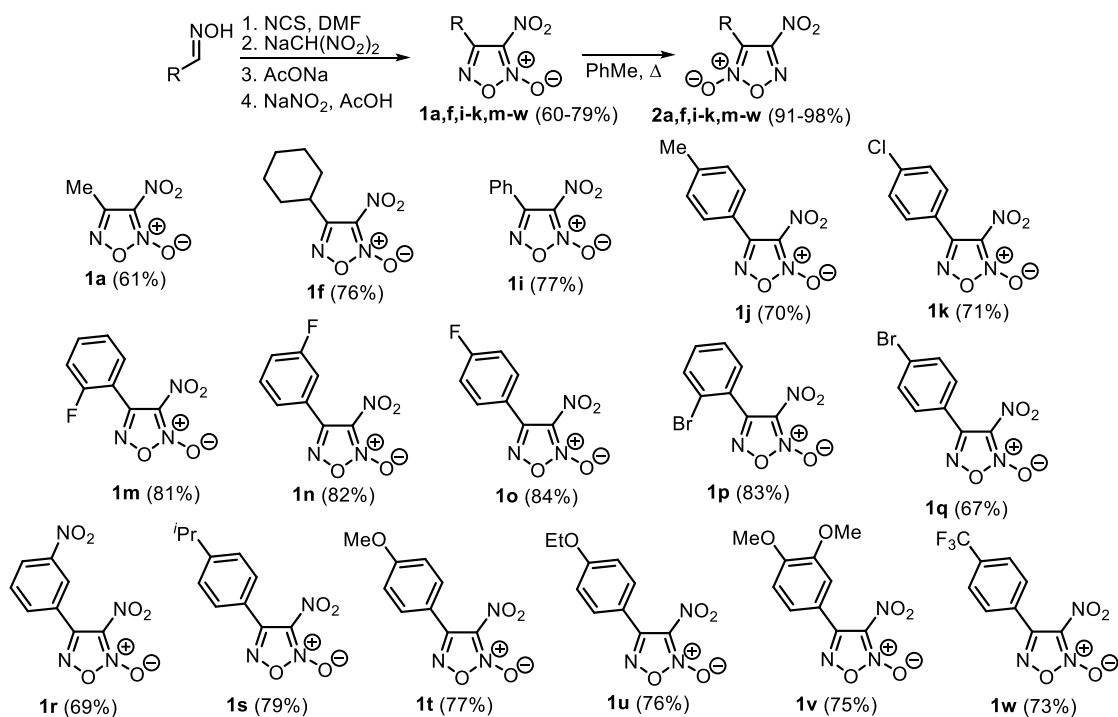
Схема 3



1.16 Региоселективный метод синтеза 3- и 4-нитрофуроксанов на основе каскадных трансформаций альдоксимов

Второй подход к региоселективному конструированию нитрофуроксанового фрагмента, предложенный в настоящей работе, основан на каскадных трансформациях альдоксимов. Ранее Н.Н. Маховой с сотрудниками был предложен способ сборки 3-нитрофуроксанового фрагмента посредством нитрозирования солей 2-гидроксимино-1,1-динитроэтанов. Однако с учетом нестабильности и взрывоопасности этих соединений, а также достаточно высокой лабильности их предшественников – хлороксимов, нами был разработан однореакторный вариант проведения требуемых синтетических стадий. Предлагаемый подход включает в себя использование легкодоступных алкил- и арилальдоксимов. В качестве альтернативы молекулярному хлору был выбран более безопасный и сравнительно не токсичный *N*-хлорсукцинимид (NCS). Далее полученные хлороксимы *in situ* вводятся в реакцию с натриевой солью динитрометана с последующим *one-pot* нитрозированием. С использованием данного подхода удалось полностью региоселективно синтезировать обширную серию 3-нитрофуроксанов **1** (схема 4). Существенным достоинством данного подхода является также его масштабируемость: 3-нитрофуроксаны **1** могут быть синтезированы в количестве 5-10 г за одну стадию практически без потерь в выходе. Все полученные 3-нитрофуроксаны **1** были количественно изомеризованы в термодинамически более предпочтительные 4-нитроизомеры **2**. Таким образом, каскадная *one-pot* трансформация альдоксимов может служить общим методом получения как 3-, так и 4-нитрофуроксанов.

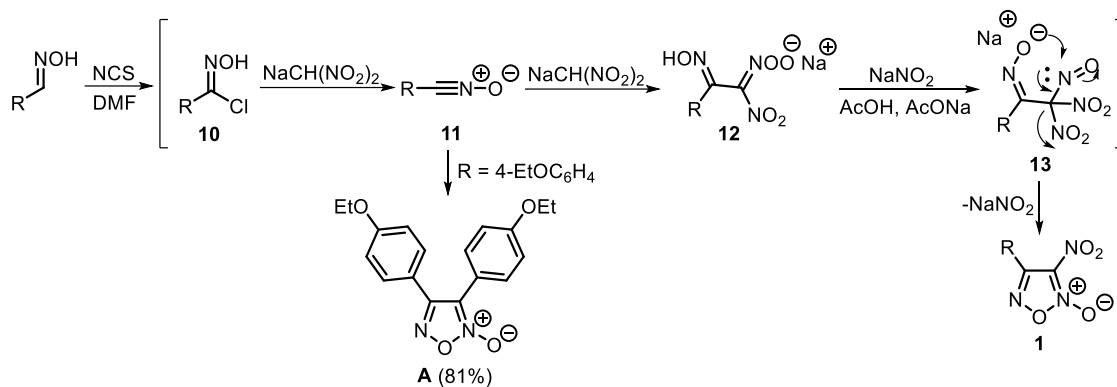
Схема 4



Механизм данной *one-pot* каскадной трансформации альдоксимов представлен на схеме 5. При взаимодействии с натриевой солью динитрометана хлороксимы **10**, которые образуются при хлорировании исходных альдоксимов, элиминируют молекулу HCl с генерацией нитрилоксидов **11**. Присоединение второго фрагмента динитрометильного

аниона по нитрилоксидному фрагменту приводит к *гем*-динитросоединениям **12**, нитрозирование которых ведет к генерации интермедиатов **13**. Последующая внутримолекулярная циклизация завершает процесс образования 3-нитрофуроксанового фрагмента. Образование нитрилоксидов **11** было подтверждено в независимом эксперименте с применением одного эквивалента $\text{NaCH}(\text{NO}_2)_2$: в результате реакции был выделен фуроксан **A** – продукт димеризации соответствующего нитрилоксида.

Схема 5



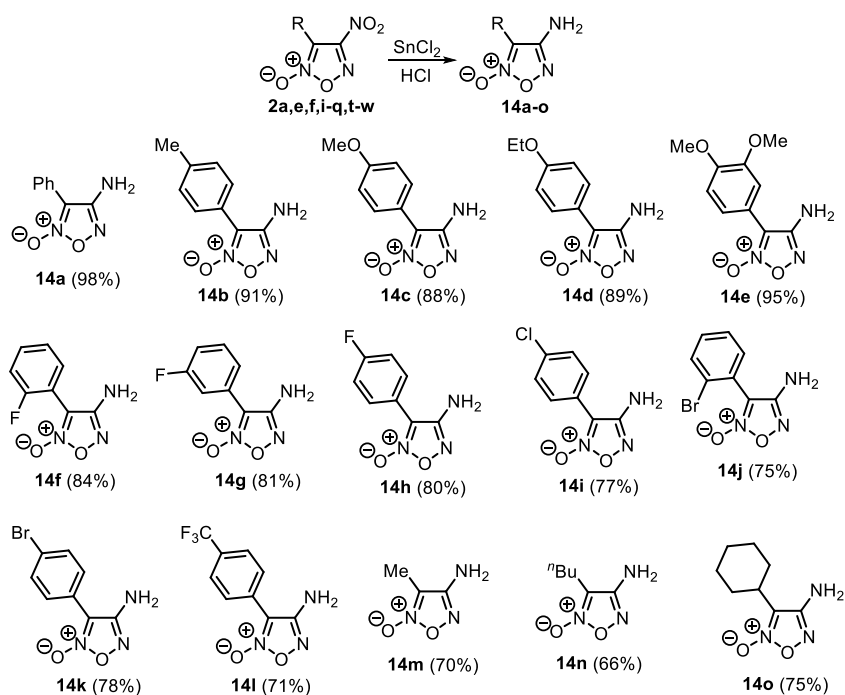
1.2 Синтез 4-аминофуроксанов и 3-аминофуразанов на основе регио- и хемоселективного восстановления нитрофуроксанов

К числу важных функционально замещенных производных фулоксанов, которые могут быть использованы в синтезе гетарилфулоксанов, стоит также отнести амиофулоксаны. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют о детально разработанных подходах к синтезу амиофулоксанов с различными другими функциональными группами, в то время как общий метод получения этих соединений с алифатическими и ароматическими заместителями отсутствовал.

Поскольку на предыдущем этапе работы нами были разработаны селективные и малостадийные методы синтеза 3- и 4-нитрофулоксанов, то мы исследовали возможность хемоселективного восстановления нитрогруппы в этих соединениях. Следует также учитывать, что в структуре нитрофулоксана, кроме нитрогруппы, содержатся три неэквивалентные N-O связи, две из которых являются достаточно лабильными. Это, в первую очередь, семиполярная N-O связь, отвечающая N-оксидному фрагменту, который может легко восстанавливаться под действием огромного числа разнообразных восстановителей. К числу лабильных N-O связей в фулоксановом фрагменте стоит также отнести эндоциклическую связь O(1)-N(2), которая является самой длинной связью в цикле.

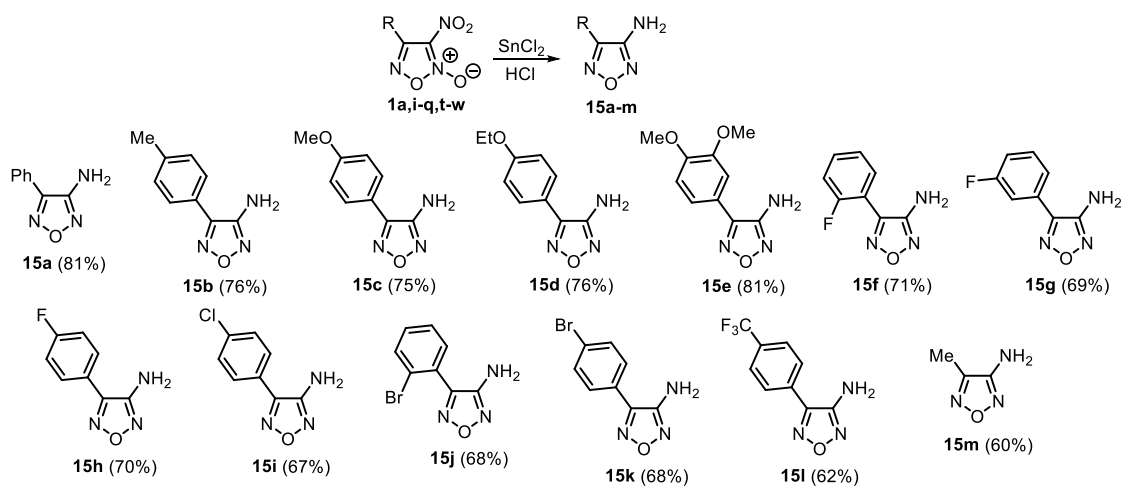
Поиск оптимальных условий хемоселективного восстановления нитрогруппы показал, что наилучшего выхода (98%) 4-амино-3-фенилфулоксана **14a** удалось достичь при использовании 10 экв. SnCl_2 в конц. HCl . В подобранных условиях в реакцию были введены другие 4-нитрофулоксаны **2**. Во всех случаях реакция протекала полностью хемоселективно с образованием исключительно 4-аминофулоксанов **14** с высокими выходами, не затрагивая другие N-O связи гетероциклического фрагмента (схема 6).

Схема 6



С целью распространения данного метода восстановления на синтез 3-аминофуросанов нами были введены в реакцию в аналогичных условиях 3-нитрофуросаны **1**. Однако в этом случае восстановление протекало глубже, затрагивая также *N*-оксидный фрагмент гетероцикла, что приводило к образованию 3-аминофуразанов **15** (схема 7). Важно отметить, что эта особенность носит общий характер и не зависит от природы заместителя в исходном 3-нитрофуросане **1**. Во всех случаях в результате восстановления с хорошими выходами были выделены аминифуразаны, содержащие ароматические и алифатические заместители при фуразановом цикле. По-видимому, одновременное восстановление нитрогруппы и *N*-оксидного фрагмента в 3-нитрофуросанах **1** вызвано стереоэлектронными причинами. С одной стороны, в ходе восстановления происходит перераспределение электронной плотности, активирующее скрытую нитрогруппу в 3-нитрофуросанах, делая экзоциклическую связь N-O более восприимчивой к действию восстановителя. С другой стороны, пространственная близость нитрогруппы и *N*-оксида обеспечивает хелатирование входящих в их состав атомов кислорода с SnCl₂, что также способствует восстановлению обоих азот-кислородных фрагментов.

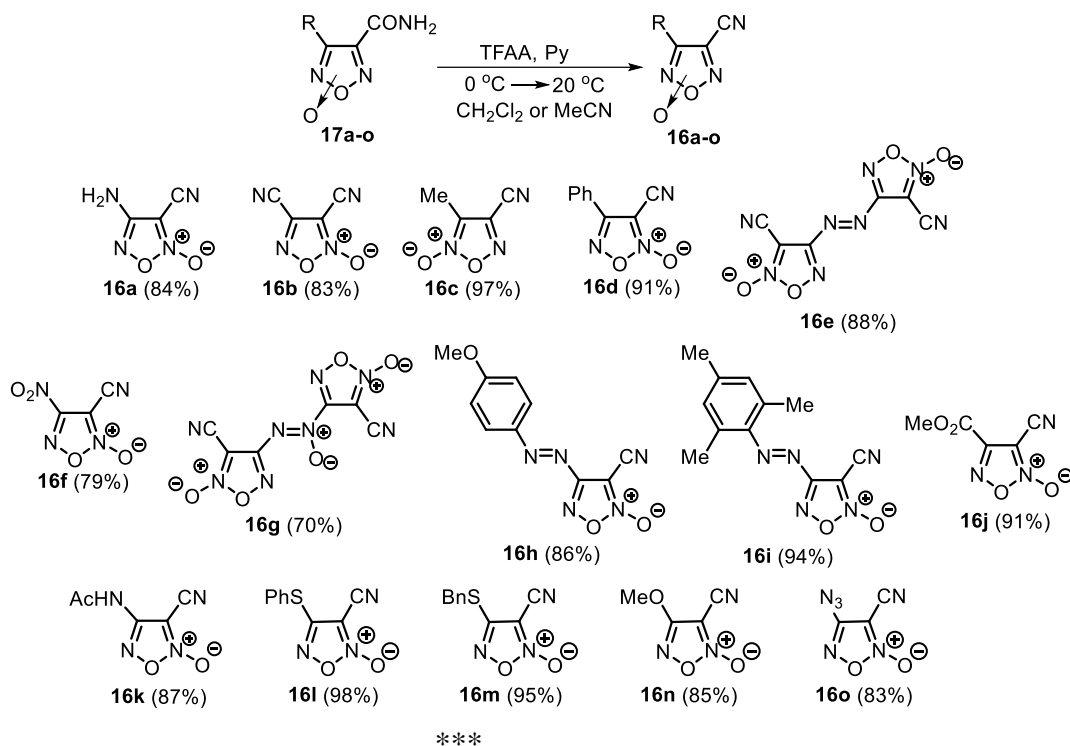
Схема 7



1.3 Дегидратация амидов фуроксанкарбоновых кислот как общий метод синтеза цианфуроксанов

В качестве другого типа функциональных производных фуроксанов, синтез и реакционная способность которых были исследованы в данной диссертационной работе, были выбраны цианфуроксаны. Это объясняется тем, что нитрильная группа может служить удобным структурным фрагментом для формирования ансамблей фуроксанового ряда, содержащих полиазот- и азот-кислородные гетероциклы в качестве заместителей. Для разработки общего подхода к синтезу цианфуроксанов **16** был выбран метод, основанный на дегидратации соответствующих амидов фуроксанкарбоновых кислот **17**, поскольку предыдущие исследования нашей лаборатории сделали их доступным классом соединений. В качестве дегидратирующей системы использовалась смесь $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и пиридина (схема 8). В ходе исследований было обнаружено, что метод дегидратации амидов фуроксанкарбоновых кислот при действии системы $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{Py}$ отличается толерантностью к функциональным группам и является эффективным для получения цианфуроксанов с высокими выходами независимо от расположения амидной группы у C(3) или C(4) атома углерода фуроксанового цикла.

Схема 8



Таким образом, по результатам выполнения первого этапа настоящего диссертационного исследования были разработаны универсальные и малостадийные методы синтеза ряда функционально замещенных фуроксанов. Предложенные подходы включают применение доступных исходных соединений и могут быть легко масштабируемы без существенных потерь в выходе. Кроме того, разработанные методы отличаются полной региоселективностью и позволяют направленно конструировать фуроксановый цикл с требуемым положением *N*-оксидного фрагмента. Таким образом, реализованные синтетические стратегии позволяют ввести синтезированные нитро-, amino- и

цианфуроксаны в доступный арсенал функциональных производных азотсодержащих гетероциклов для их дальнейшей структурной модификации и конструирования более сложных молекулярных систем.

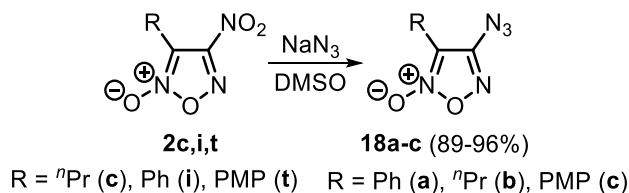
2. Применение нитрофуроксанов в синтезе азотсодержащих гетероциклических систем

Создание удобных подходов к региоселективному синтезу нитрофуроксанов позволило начать исследование реакционной способности этих соединений для выхода к различным азотсодержащим гетероциклическим системам. Нитрогруппа в 4-нитрофуроксанах склонна к реакциям нуклеофильного замещения из-за общего сильного электроноакцепторного эффекта фуроксанового цикла и повышенной электрофильности С(4) атома углерода. Поэтому нами было предложено использовать 4-нитрофуроксаны в качестве исходных соединений для синтеза различных гетарилфуроксанов, в которых конструируемый гетероциклический фрагмент был бы связан с фуроксановым циклом напрямую или посредством гетероатомных мостиков.

2.1 Синтез (1*H*-1,2,3-триазолил)фуроксанов

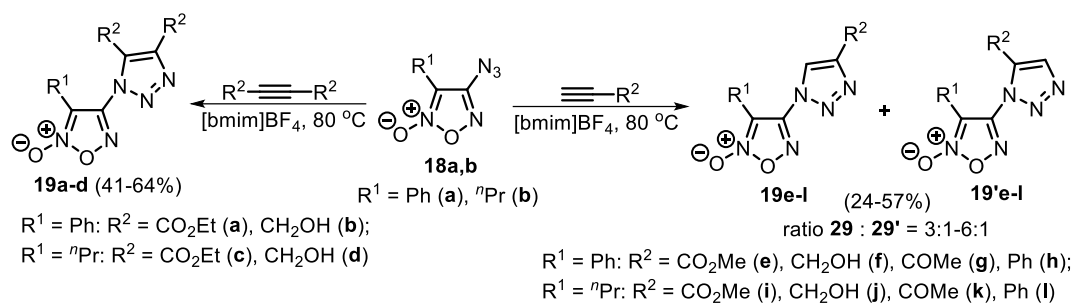
Одним из подходов к синтезу фуроксанов с гетероциклическими заместителями, основанном на нуклеофильном замещении нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах, стал синтез (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов. Для выхода к целевым соединениям была рассмотрена возможность осуществления тандема реакций нуклеофильного замещения на азид-анион с последующим 1,3-диполярным циклоприсоединением к ацетиленам или β-дикарбонильным соединениям. Выбранные представители 4-азидофуроксанов **18a-c** были синтезированы с высокими выходами из соответствующих 4-нитрофуроксанов **2c,i,t** (схема 9).

Схема 9



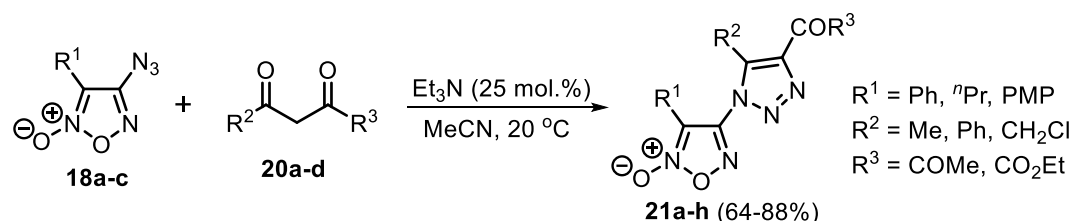
Скрининг условий построения триазольного цикла посредством [3+2]-циклоприсоединения показал, что для осуществления взаимодействия принципиально использование ионных жидкостей в качестве реакционной среды, поскольку в классических органических растворителях реакция не протекала. В найденных условиях взаимодействие азидофуроксанов **18a,b** с ацетиленами протекало с умеренными выходами (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов **19**. В случае терминальных ацетиленов происходило образование региоизомеров **19e-1** и **19'e-1** с преобладанием 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазолов **19e-1** (схема 10). В процессе выделения конечные продукты экстрагируются из ИЖ, что позволяет регенерировать ее и использовать повторно в последующих реакциях. На примере проведения реакции азидофуроксана **18a** с диэтилацетилендикарбоксилатом нами было установлено, что ИЖ может использоваться не менее трех раз без потери эффективности.

Схема 10



Для обеспечения более высокой региоселективности конструирования (1*H*-1,2,3-триазолил)фуроксанов нами был исследован другой подход к их синтезу, включающий применение енолят-анионов 1,3-дикарбонильных соединений в качестве диполярофилов. Согласно литературным данным, [3+2]-циклоприсоединение различных диполей к енолят-анионам дикарбонильных соединений протекает, как правило, полностью региоселективно, что объясняется электронным фактором распределения зарядов в диполярофиле. Скрининг оптимальных условий показал, что для протекания 1,3-диполярного циклоприсоединения в данном случае достаточно использования 25 мольн.% Et₃N. В найденных условиях в органокаталитическую реакцию [3+2]-циклоприсоединения были введены азидофуроксаны **18a-c** и 1,3-дикарбонильные соединения **20** (схема 11). Во всех случаях реакция протекала успешно с образованием целевых 1,4,5-тризамещенных 1,2,3-триазолов **21a-h**, причем выходы целевых продуктов практически не зависели от характера заместителя при фуроксановом цикле или природы дикарбонильного соединения.

Схема 11



С целью расширения библиотеки доступных (1,2,3-триазолил)фуроксанов была исследована реакционная способность функциональных заместителей, связанных с 1,2,3-триазольным циклом. Так, ввиду сильного электроноакцепторного эффекта (триазолил)фуроксанового фрагмента атом хлора в хлорметильных производных **21g,h** легко подвергался нуклеофильному замещению под действием вторичных аминов, гетарилтиолов или гетероциклических фенолов (схема 12).

Последовательные трансформации сложноэфирной группы в соединениях **22a-c** позволили получить гидразиды **24a-c** и азидокарбонильные производные **25a,b** (схема 13). Конденсация гидразида **24a** с 5-бром-1-этилизатином привела к гидразону **23h**, в то время как азидные группы в производных **25a,b** легко подвергались нуклеофильному замещению под действием вторичных аминов с образованием соответствующих амидов **23i,j,l**. Кроме того, посредством гидролиза карбонилазида **25a** была синтезирована (1,2,3-триазолил)карбоновая кислота **23g**. Интересно отметить, что (азидокарбонил)-1,2,3-триазол **25c**, содержащий пирролидиновый фрагмент, оказался неустойчив и разлагался при выделении. Поэтому соединение **25c** было *in situ* трансформировано в кислоту **23m**.

Схема 12

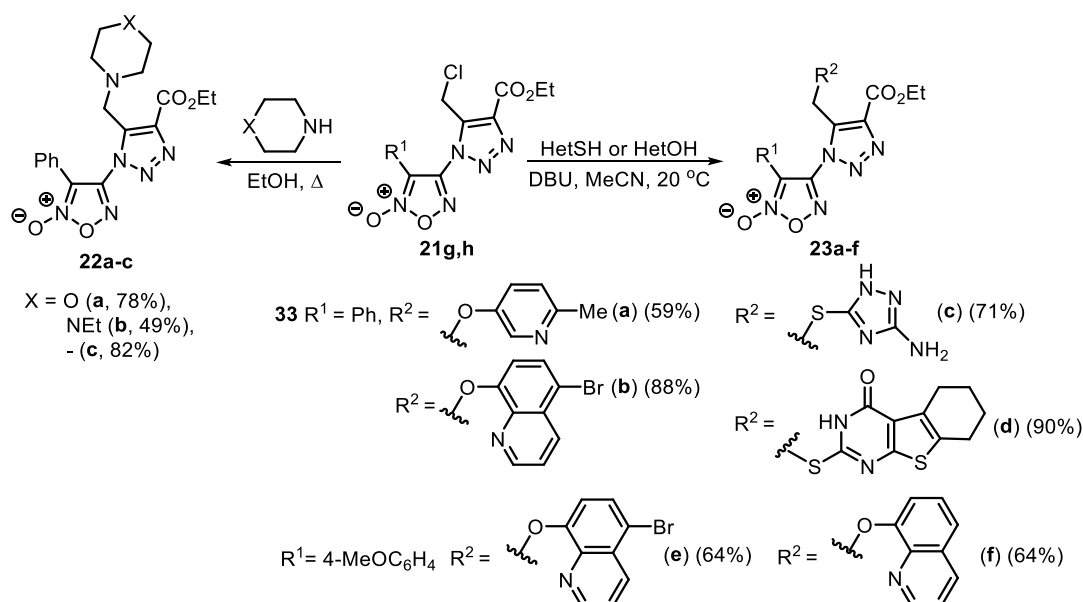
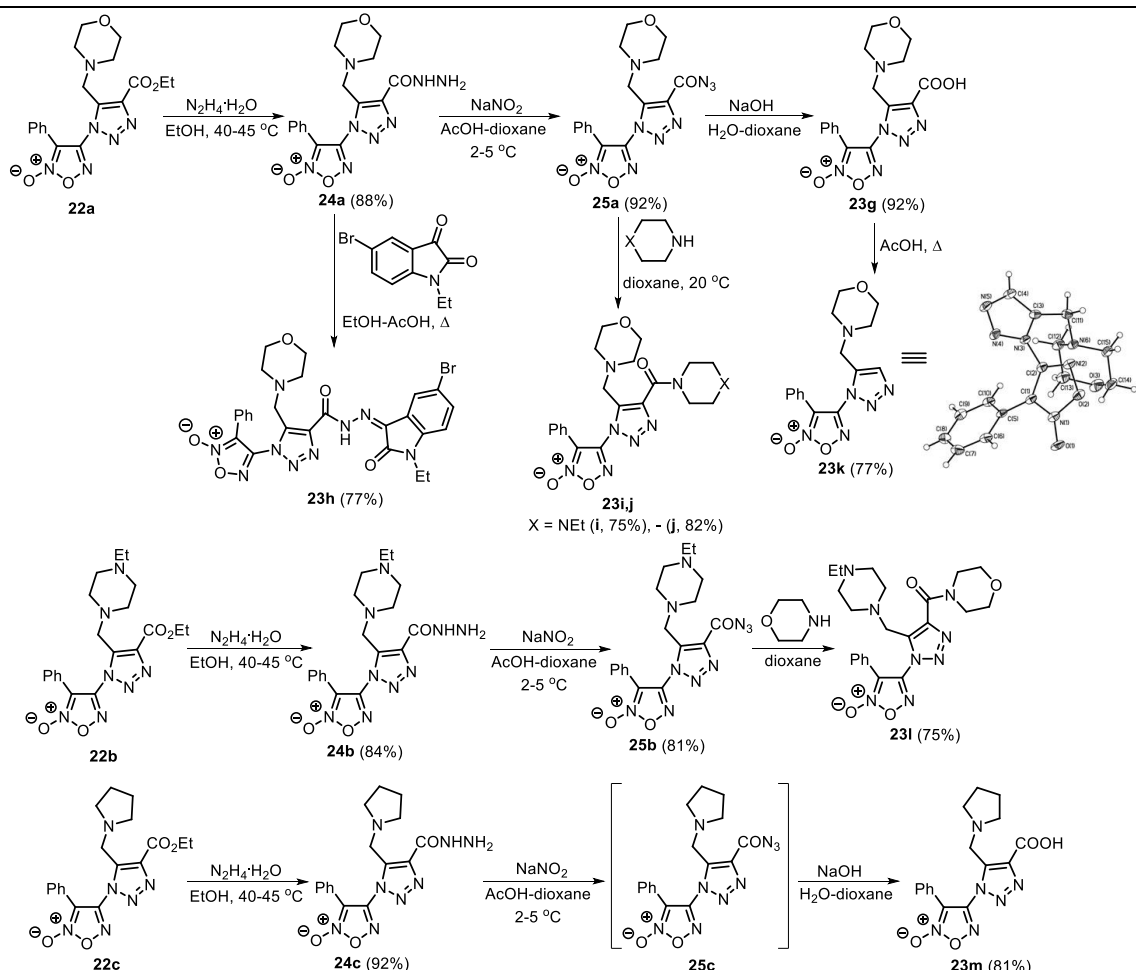


Схема 13



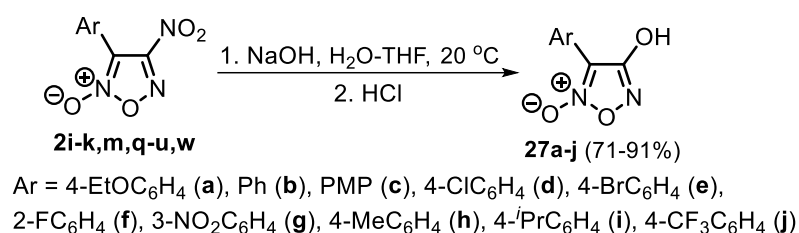
2.2 Синтез гидроксифурооксанов. Прототропная таутомерия и амбидентность в реакциях с электрофилами

Изучение реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуороксанах под действием *O*-нуклеофилов целесообразно было начать с применения простейшего кислородсодержащего нуклеофила – гидроксил-аниона. Несмотря на то, что до начала наших исследований отдельные представители гидроксифурооксанов были известны, общий метод их синтеза отсутствовал. Это объясняется, в первую очередь, известной склонностью

фуроксанового цикла к раскрытию под действием щелочей. Поэтому нами был предложен общий подход к синтезу гидроксифуроксанов, а также исследована их склонность к прототропной таутомерии в реакции метилирования под действием различных метилирующих агентов.

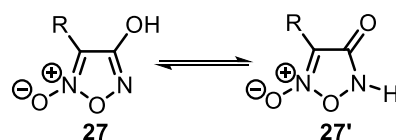
Поиск оптимальных условий замещения нитрогруппы на гидроксил-анион показал, что наилучший выход 4-гидроксифуроксанов **27** достигается при использовании 3-хкратного избытка NaOH в смеси H₂O-ТГФ. В найденных условиях была синтезирована серия 3-арил-4-гидроксифуроксанов **27a-j** с высокими выходами независимо от наличия электронодонорных (алкил-, алкокси-) или электроноакцепторных (NO₂, CF₃) заместителей или их расположения в бензольном кольце (схема 14).

Схема 14



Характерной особенностью синтезированных 4-гидроксифуроксанов **27** является присутствие подвижного атома водорода ОН-группы при С=N связи гетероцикла, что допускает возможность прототропной таутомерии лактим-лактамного типа (схема 15). С другой стороны, при доказательстве строения соединений **27** методами ИК и ЯМР спектроскопии не было зафиксировано присутствия амидных форм **27'** ни в твердой фазе, ни в растворах. Однако эти данные не могут полностью исключить амбидентного характера гидроксифуроксанов в реакциях с электрофилами.

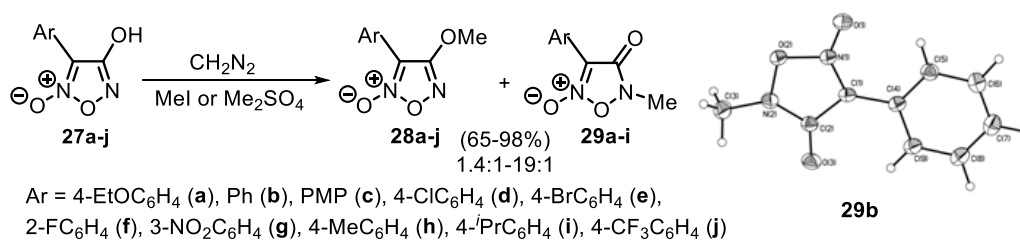
Схема 15



В качестве модельной реакции для более детального изучения прототропной таутомерии 4-гидроксифуроксанов и их реакционной способности как амбидентных нуклеофилов была выбрана реакция метилирования. Исследование проводилось с использованием различных метилирующих агентов: CH₂N₂, MeI и Me₂SO₄. Метилирование под действием CH₂N₂ протекало с низкой региоселективностью и образованием двух региоизомеров – метоксифуроксанов **28** и ранее неизвестных производных N-метил-1,2,5-оксадиазол-4-он-2-оксидов **29** в соотношении 1.4:1-3:1, что является прямым доказательством амбидентной нуклеофильности гидроксифуроксанов (схема 16). При этом соотношение изомеров **28:29** возрастало с увеличением электроноакцепторности заместителя в ароматическом кольце. Метилирование под действием MeI и Me₂SO₄ проходило более региоселективно по сравнению с CH₂N₂. В случае MeI соотношение изомеров **28:29** составило 3:1-5:1, а для Me₂SO₄ 10:1-19:1. Разница в региоселективности метилирования 4-гидроксифуроксанов **27** под действием MeI и Me₂SO₄ может быть интерпретирована с позиций теории Пирсона. При использовании Me₂SO₄ (жесткий алкилирующий реагент)

наблюдалась самая высокая региоселективность *O*-метилирования. В то же время MeI как более мягкий алкилирующий реагент приводил к более низкой региоселективности.

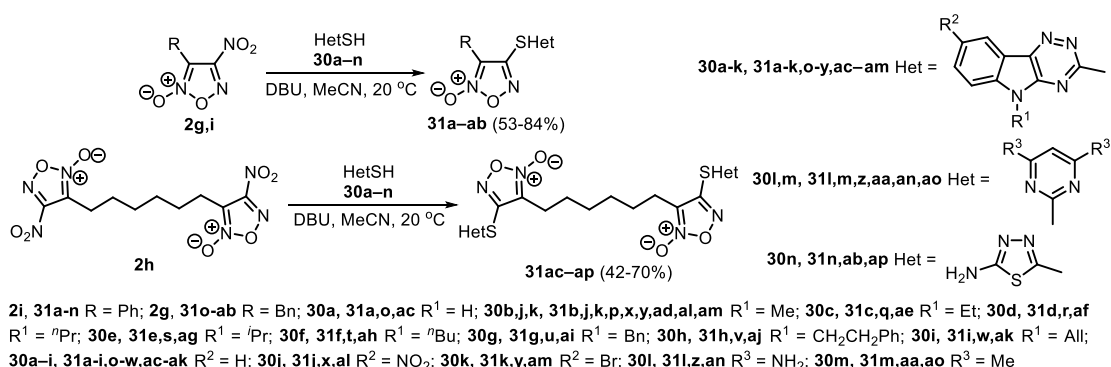
Схема 16



2.3 Синтез гетарилсульфанил- и гетарилоксифуруксанов

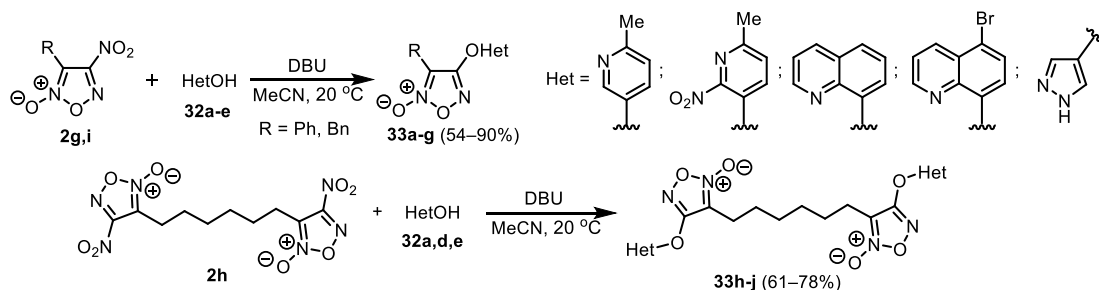
С целью построения гетероциклических ансамблей фуруксанового ряда, в которых гетероциклы могут быть связаны друг с другом посредством гетероатомных *S*- и *O*-мостиков нами было проведено исследование реакции нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуруксанах под действием гетероциклических тиолов и гидроксигетероциклов. Скрининг различных оснований и реакционных сред показал наибольшую эффективность системы DBU/MeCN для осуществления реакции нуклеофильного замещения. В найденных условиях в реакцию были введены 4-нитрофуруксаны **2g-i** и гетарилтиолы **30a-n**. Во всех случаях были получены целевые гетарилсульфанилфуруксаны **31a-ap** независимо от природы заместителя при С(3) атоме углерода фуруксанового цикла и гетероциклического заместителя в исходных гетарилтиолах (схема 17).

Схема 17



Для исследования нуклеофильного замещения нитрогруппы в нитрофуруксанах на гетарилокси-фрагмент в реакцию с 4-нитрофуруксанами **2g-i** были введены гидроксигетероциклы **32a-e** (схема 18). Найденные для реакции с гетарилтиолами оптимальные условия оказались эффективными и для реакции нитрофуруксанов **2g-i** с гидроксигетероциклами **32**. Как и в случае с гетарилтиолами **30**, наиболее реакционноспособным нитрофуруксаном оказался 4-нитро-3-фенилфуруксан **2i**.

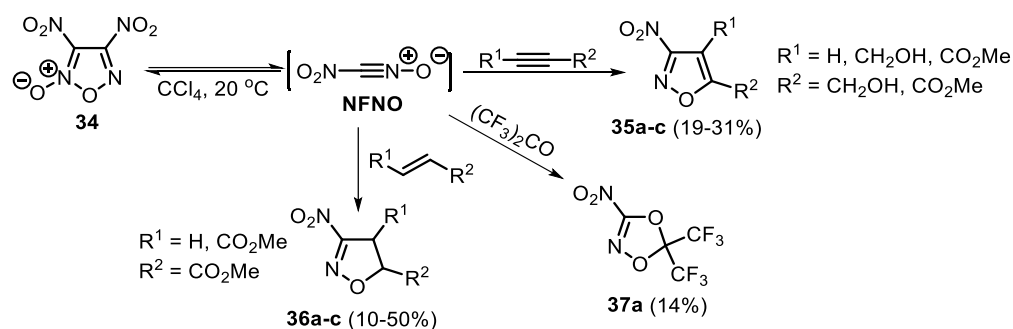
Схема 18



2.4 Циклореверсия динитрофуроксана как подход к синтезу 3-нитроазолов

В заключение раздела диссертации, посвященного трансформациям нитрофуроксанов, был также изучен несколько иной подход, основанный на особенностях химического поведения 3,4-динитрофуроксана **34**. Известно, что фуроксан **34** в растворе в CCl_4 при $20\text{ }^\circ\text{C}$ существует в равновесии со своей мономерной формой — нитроформонитрилоксидом **NFNO**, хотя это равновесие сдвинуто в сторону циклического продукта. Эту способность субстрата **34** к циклореверсии целесообразно было использовать для конструирования нитроизоксазольных (изоксазолиновых) систем посредством реакции [3+2]-циклоприсоединения **NFNO** к активированным ацетиленам и олефинам. Вначале реакцию проводили в CCl_4 – растворителе, в котором получают исходный фуроксан **34**, в избытке диполярофила при $20\text{ }^\circ\text{C}$. В ряде случаев нами были получены целевые 3-нитроазолы (схема 19), однако время протекания реакции было довольно большим – от 36 часов до 10 дней, а выходы конечных продуктов невысокими. Очевидно, что даже в этих условиях значительная часть динитрофуроксана **34** разлагается, а не вступает в реакцию. Кроме того, некоторые изученные диполярофилы (фенилацетилен, *транс*-стильбен, винилфенилсульфон, дифенилциклопропенон, 4-амино-3-ацетилфуроксан) не вступали в реакцию.

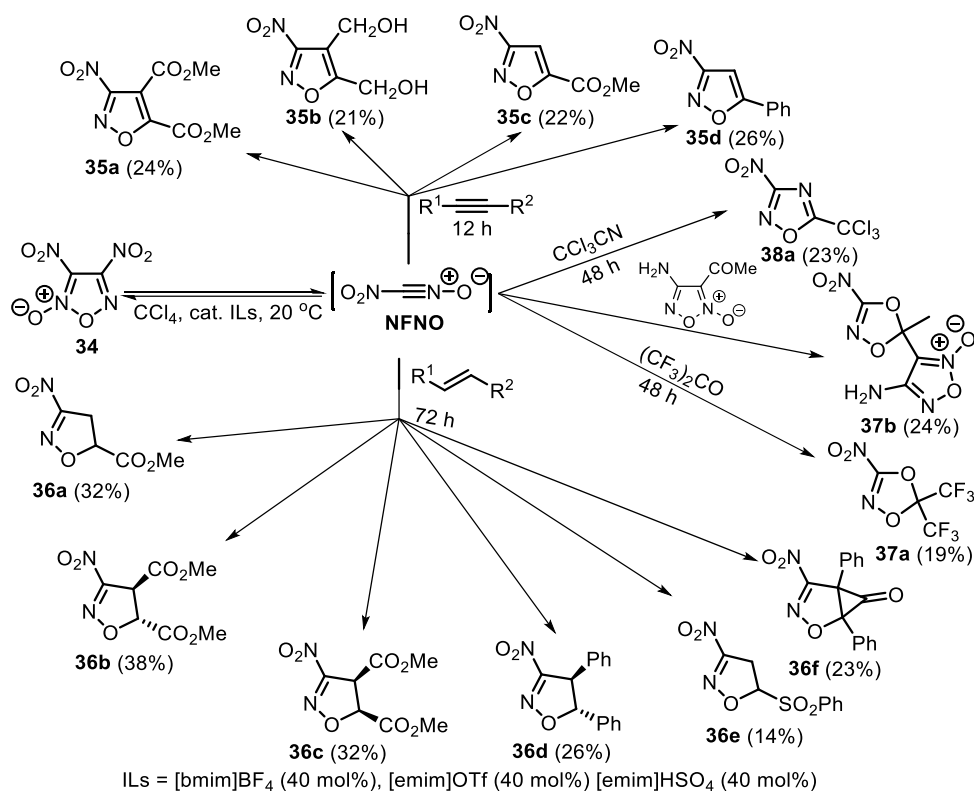
Схема 19



С целью ускорения реакции циклоприсоединения и расширения области ее применения мы решили использовать ионные жидкости (ИЖ). При попытке проведения реакции в среде ИЖ $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ произошел взрывообразный распад динитрофуроксана **34**, поэтому ИЖ в дальнейшем применялась в каталитическом количестве, а в качестве растворителя использовали CCl_4 . Оптимальное количество катализатора составило 40 мольн.%, причем продолжительность реакции не зависела от природы ионной жидкости ($[\text{bmim}]\text{BF}_4$, $[\text{emim}]\text{OTf}$, $[\text{emim}]\text{HSO}_4$). При катализе $[\text{bmim}]\text{BF}_4$ [3+2]-циклоприсоединение протекало заметно быстрее (12-72 ч). Кроме того, в реакцию успешно удалось ввести те диполярофилы, которые были неактивны в отсутствие катализатора (схема 20).

Таким образом, в ходе проведенных исследований был продемонстрирован синтетический потенциал 4-нитрофуроксанов в синтезе гетарилфуроксанов, в которых гетероциклический фрагмент связан с фуроксановым циклом напрямую или посредством гетероатомных мостиков. Кроме того, обнаружены некоторые фундаментальные аспекты реакционной способности производных фуроксанов, включая амбидентную нуклеофильность 4-гидроксифуроксанов в реакции метилирования и склонность динитрофуроксана к циклореверсии для синтеза 3-нитроазолов.

Схема 20



3. Применение аминифуроксанов в синтезе азотсодержащих гетероциклических систем

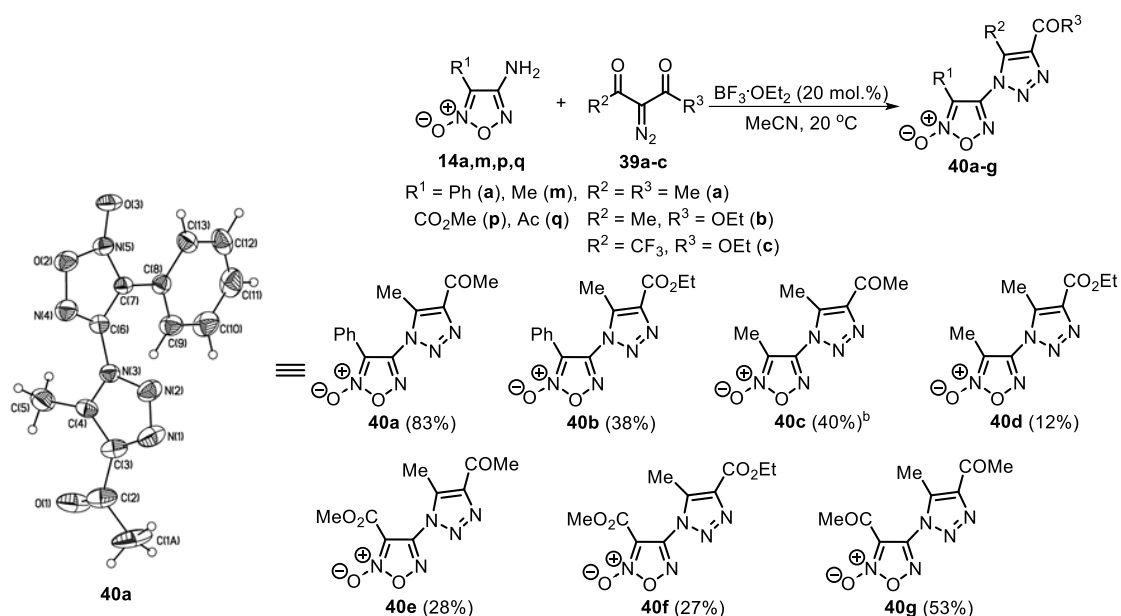
Аминифуроксаны вступают в широкий ряд реакций, характерных для классических ароматических аминов. Однако из-за сильного акцепторного влияния фуроксанового цикла аминогруппа обладает крайне низкой основностью (pK_a протонированной формы 3-метил-4-аминифуроксана составляет -3.01) и нуклеофильностью. Это приводит к тому, что для функционализации аминифуроксанов требуется использование высокоактивных реагентов или жестких условий. Поэтому разработка методов направленной функционализации аминифуроксанов с целью конструирования азотсодержащих гетероциклических систем на их основе сохраняет высокую актуальность.

3.1 Циклоконденсация Вольфа в синтезе (1*H*-1,2,3-триазолил)фуроксанов

Циклоконденсация Вольфа, основанная на реакции аминов с диазопроизводными β-дикарбонильных соединений является одним из известных, но редко применяемых методов получения производных 1*H*-1,2,3-триазолов. Поэтому была исследована возможность реализации этого процесса в синтезе (1*H*-1,2,3-триазолил)фуроксанов на основе трансформации соответствующих 4-аминифуроксанов **14**. Поиск оптимальных условий конденсации продемонстрировал необходимость использования 20 мольн.% VF₃Et₂O в качестве катализатора. В найденных оптимальных условиях в реакцию были введены различные аминифуроксаны **14** и диазопроизводные ацетилацетона и ацетоуксусного эфира **39a,b** (схема 21). Целевые (1,2,3-триазолил)фуроксаны **40a-g**, содержащие фенильную, метильную, сложноэфирную и ацетильную группы при фуроксановом цикле, были получены полностью региоселективно с умеренными и хорошими выходами. Реакционная способность 2-диазоацетоуксусного эфира **39b** оказалась ниже по сравнению с аналогичным

производным ацетилаcetона **39a**, о чем свидетельствуют более низкие выходы (1,2,3-триазолил)фуроксанов **40b,d,f**. Интересно отметить, что введение в реакцию диазотрифторацетоуксусного эфира **39c** не приводило к образованию целевых (1,2,3-триазолил)фуроксанов.

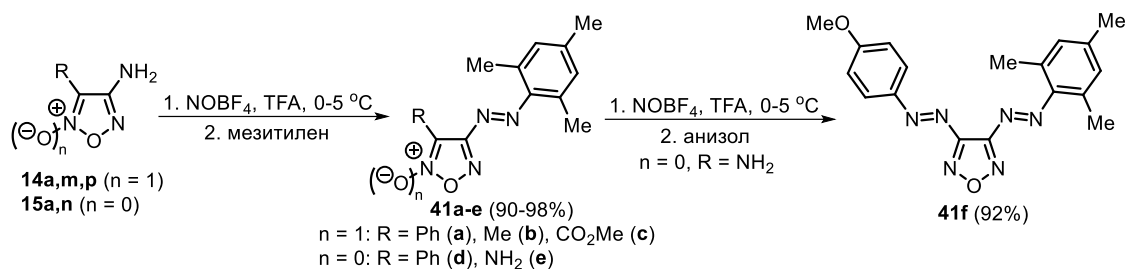
Схема 21



3.2 Диазотирование 4-аминофуроксанов и 3-аминофуразанов как метод функционализации 1,2,5-оксадиазольного цикла

Учитывая крайне низкую нуклеофильность аминогруппы в amino-1,2,5-оксадиазолах, ранее диазотирование этих соединений проводили под действием NOHSO_4 в среде концентрированных серной и фосфорной кислот. Образующиеся в ходе реакции диазониевые соли были нестабильны и разлагались при выделении, поэтому дальнейшее азосочетание проводили *in situ*. Применение такой жесткой диазотирующей системы накладывает серьезные ограничения на нуклеофильную компоненту реакции азосочетания. Поэтому был проведен поиск более мягких условий диазотирования аминофуразанов и аминофуроксанов. Для оценки меры протекания диазотирования образующуюся диазониевую соль не выделяли, а вводили *in situ* в реакцию азосочетания с мезитиленом, поскольку известно, что азосочетание с электронодонорными аренами протекает количественно. Наиболее эффективным оказалось диазотирование исходного аминофуроксана **14a** с помощью NOBF_4 в трифторуксусной кислоте, что способствовало количественному выходу азосоединения **41a**. В найденных условиях в реакцию были введены некоторые другие производные 4-аминофуроксанов **14m,p** и аминофуразанов **15a,n**. Во всех случаях реакция протекала с высокими выходами соответствующих арилазо-1,2,5-оксадиазолов **41b-e** (схема 22). Кроме того, данный подход позволяет последовательно функционализировать обе аминогруппы диаминофуразана **15n**, что открывает путь к селективной структурной модификации 1,2,5-оксадиазольного цикла.

Схема 22



Однако дальнейшие исследования показали, что найденные условия diazotирования-азосочетания амино-1,2,5-оксадиазолов в одnoreакторном режиме непригодны для других нуклеофилов, в частности, СН-кислот. Применение оптимальных условий diazotирования амино-1,2,5-оксадиазолов под действием NOBF₄ в CF₃COOH позволило выделить в свободном виде серию diaзониевых солей 1,2,5-оксадиазолов **42**. В ряду фуроксанов были успешно синтезированы diaзониевые соли **42a-d,f,g**, содержащие ароматические и алифатические заместители при фуроксановом цикле. К сожалению, фуроксанилдiazониевые соли **42e,h**, содержащие 4-метоксифенильную или сложноэфирную группы оказались слишком нестабильны и разлагались при выделении. В ряду фуразанов также были получены соответствующие diaзониевые соли **42i-l** с ароматическими заместителями при фуразановом цикле, а также с количественным выходом был выделен аминофуразанилдiazоний тетрафторборат **42m** (рис. 2). Интересно отметить разницу в стабильности diaзониевых солей **42e** и **42l**, структура которых различается только N-оксидным фрагментом гетероцикла. Этот факт может служить косвенным подтверждением тому, что фуразанилдiazониевые соли являются более стабильными по сравнению с фуроксанилдiazониевыми ввиду несколько более сильного электроноакцепторного эффекта фуроксанового цикла по сравнению с фуразановым.

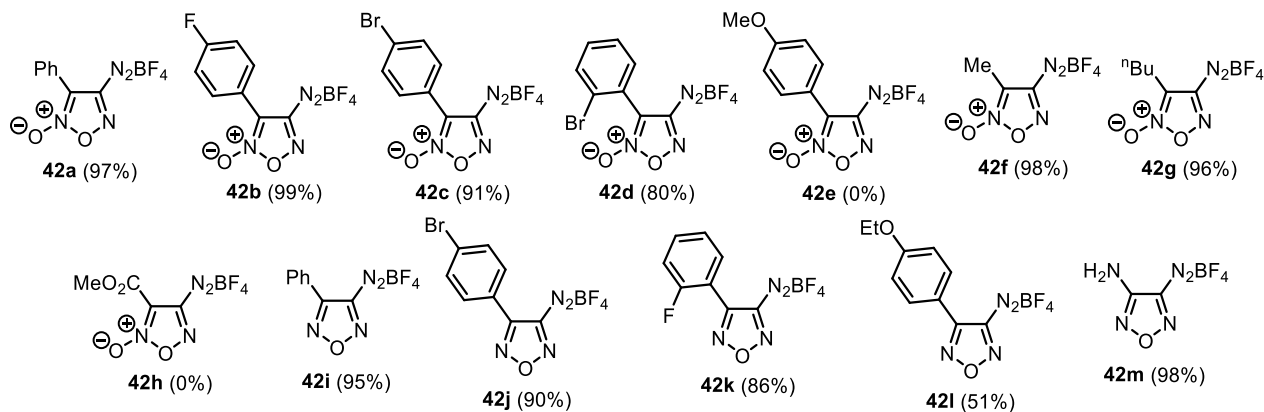
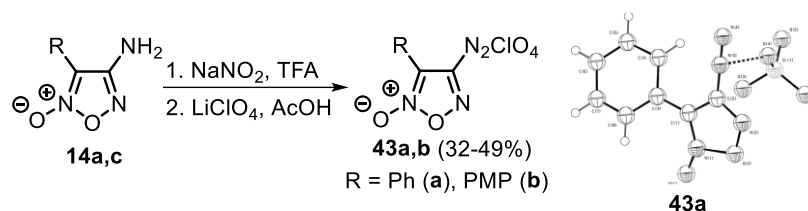


Рисунок 2. Структуры тетрафторборатов фуразанил- и фуроксанилдiazония.

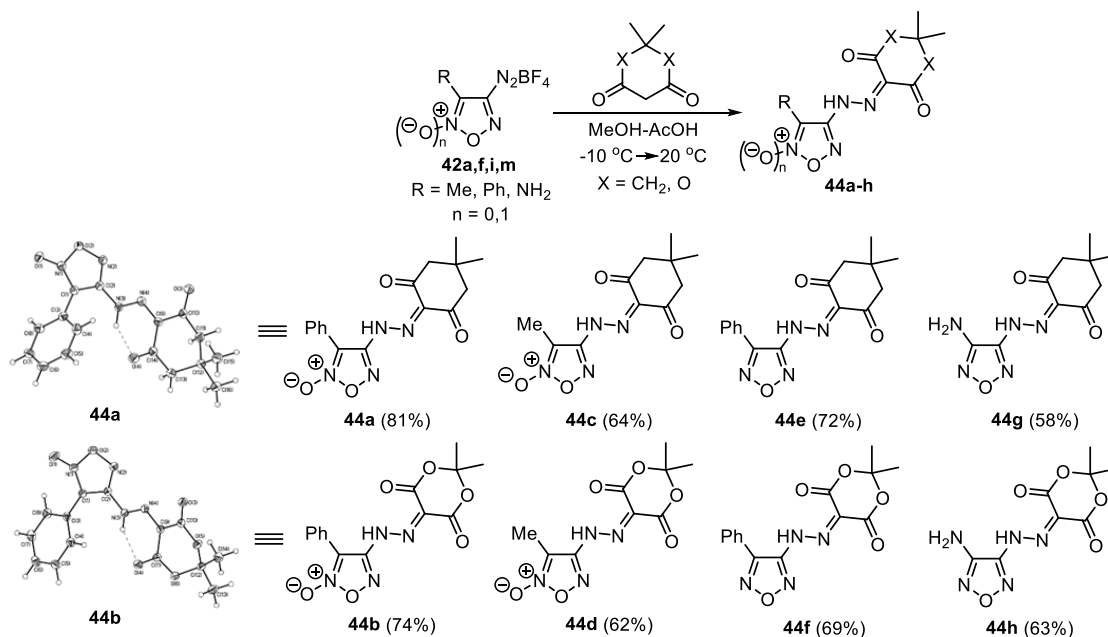
На двух репрезентативных примерах были дополнительно синтезированы перхлораты фуроксанилдiazония **43a,b** на основе diazotирования 4-аминофуроксанов **14a,c** с последующим *one-pot* метатезисом анионов (схема 23). Данный подход позволил синтезировать diaзониевую соль **43b**, содержащую 4-метоксифенильный заместитель при фуроксановом цикле, что подтверждает более высокую стабильность перхлоратов по сравнению с тетрафторборатами.

Схема 23



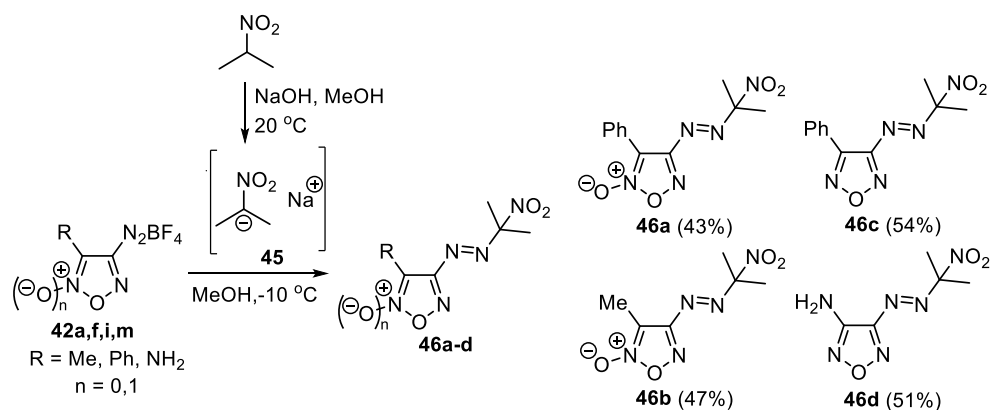
Поскольку проблема выделения фуразанил- и фуроксанилдиазониевых солей **42** в свободном виде была решена, то далее проводилась оптимизация условий их азосочетания с СН-кислотами. Оптимальным оказалось применение эквимольных количеств диазониевой соли и СН-кислоты в MeOH-AcOH при -10 °С. В реакцию азосочетания успешно вступали выбранные представители (1,2,5-оксадиазолил)диазониевых солей **42a,f,i,m** с образованием целевых гидразонов **44a-h** с хорошими и высокими выходами (схема 24).

Схема 24



Выбранные диазониевые соли **42a,f,i,m** также успешно вступали в реакцию азосочетания с 2-нитропропаном в схожих условиях. 2-Нитропропан – более слабая СН-кислота (pK_a 7.68), чем димедон (pK_a 5.20) или кислота Мельдрума (pK_a 4.97). Поэтому 2-нитропропан сначала трансформировали в соответствующую натриевую соль **45**, которую вводили в реакцию с диазониевыми солями *in situ*. Целевые азосоединения **46a-d** были получены с умеренными выходами (схема 25).

Схема 25



Таким образом, на основе трансформаций 4-аминофуроксанов разработан новый региоселективный подход к синтезу (1*H*-1,2,3-триазолил)фуроксанов, дополняющий методы, представленные в разделе 2.1. Кроме того, предложен новый метод диазотирования слабонуклеофильных 3-аминофуразанов и 4-аминофуроксанов, открывающий путь к синтезу ранее недоступных (фуразанил)- и (фуроксанил)дiazониевых солей, синтетический потенциал которых продемонстрирован в реакциях азосочетания с электронодонорными аренами и СН-кислотами.

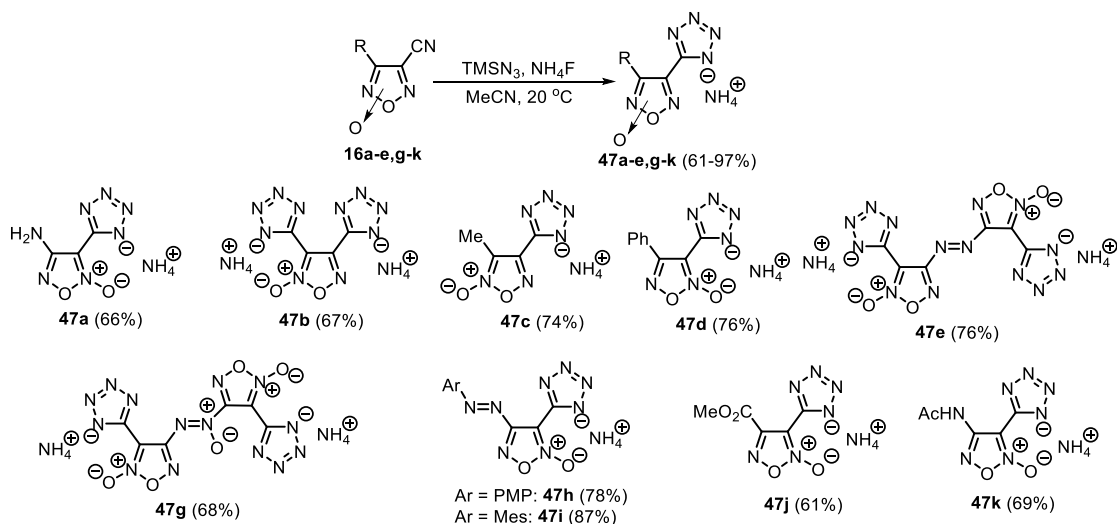
4. Синтез гетарилфуроксанов на основе трансформаций нитрилов фуроксанового ряда

Разработанный в ходе реализации первого этапа исследований общий и эффективный метод синтеза цианфуроксанов открывает широкие возможности для получения гетарилфуроксанов. Благодаря сильному электрооакцепторному эффекту фуроксанового цикла, можно ожидать, что электрофильность атома углерода нитрильной группы будет весьма значительна и позволит проводить реакции с нуклеофильными агентами в мягких условиях. Поэтому в настоящем разделе представлены результаты по применению цианфуроксанов в качестве исходных соединений для формирования полиядерных гетероциклических ансамблей, содержащих наряду с фуроксановым тетразольный, 1,2,4-триазольный, 1,2,4-оксадиазольный, 1,2,4-триазиновый и пиридиновый гетероциклы.

4.1 Синтез (1*H*-тетразолил)фуроксанов и высокоазотных солей на их основе

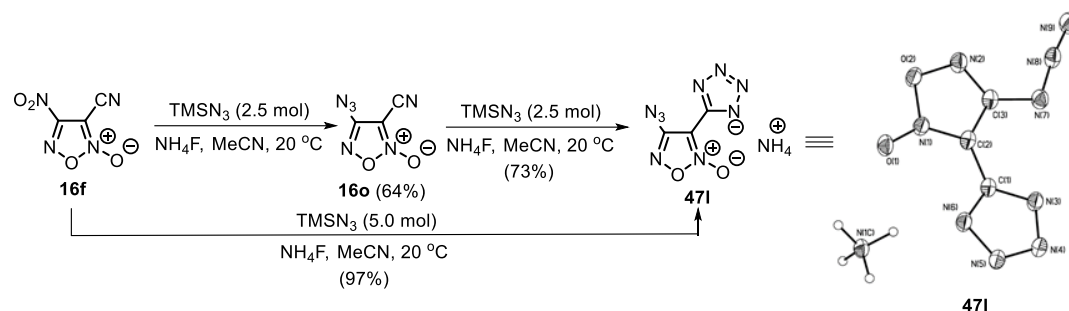
С целью разработки общего метода синтеза тетразолилфуроксанов, толерантного к различным функциональным группам при фуроксановом цикле, был проведен скрининг условий реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения цианфуроксанов к азид-аниону. В ходе оптимизации было обнаружено, что использование комбинации TMSN₃ и NH₄F позволяет получать в мягких условиях аммониевые соли целевых тетразолилфуроксанов **47** за одну синтетическую стадию. Найденные условия оказались пригодными для проведения [3+2]-циклоприсоединения обширной серии цианфуроксанов **16** к азид-аниону. Практически во всех случаях, за исключением 4-нитро-3-цианфуроксана **16f**, нами были получены целевые моно- и диаммониевые соли тетразолилфуроксанов **47** с хорошими выходами независимо от положения *N*-оксидного фрагмента в исходном цианфуроксане (схема 26).

Схема 26



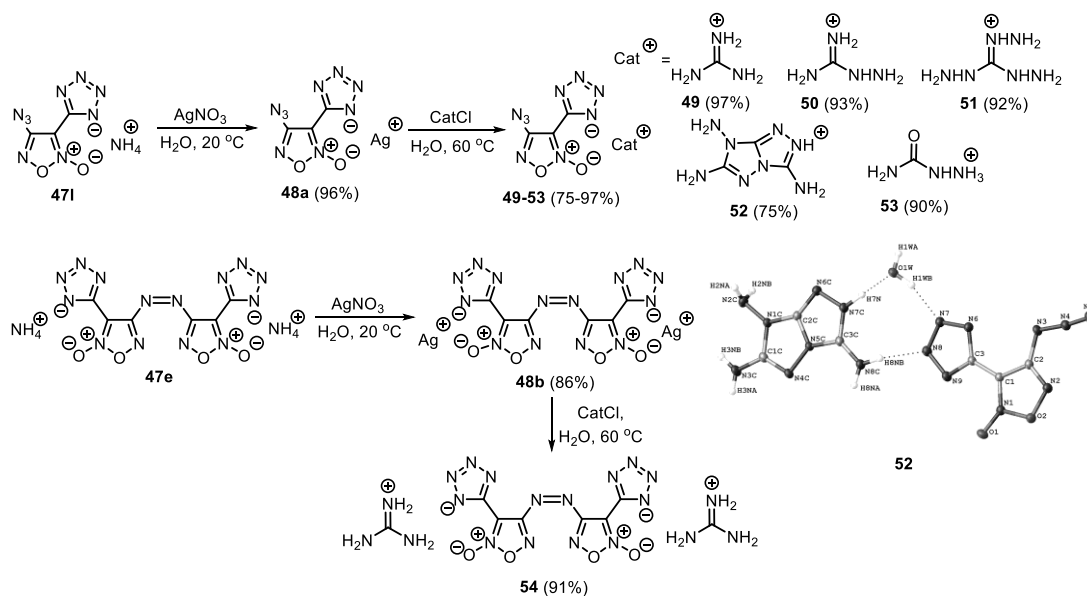
При введении в реакцию в аналогичных условиях цианфуроксана **16f** происходит хемоселективное нуклеофильное замещение нитрогруппы на азид-анион с образованием 4-азидо-3-цианфуроксана **16o**, что указывает на значительно более высокую электрофильность атома углерода C(4) фуроксанового цикла по сравнению с атомом углерода нитрильной группы в соединении **16f**. Дальнейшее введение нитрила **16o** в реакцию циклоприсоединения в найденных оптимальных условиях привело к аммониевой соли 4-азидо-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фуроксана **47i**. Однако наилучший выход соли **47i** удалось получить за счет объединения двух синтетических стадий в *one-pot* варианте при увеличении количества TMSN₃ до 5 молей на один моль субстрата **16f** (схема 27).

Схема 27



Некоторые синтезированные аммониевые соли тетразолилфуроксанов могут представлять интерес в качестве компонентов высокоэнергетических составов. Физико-химические свойства и детонационные параметры энергоемких солей могут существенно изменяться даже при незначительной структурной модификации катионной и/или анионной части. Поэтому с целью расширения арсенала доступных высокоэнергетических солевых структур, включающих (фуроксанил)тетразолатный анион, был проведен последовательный двойной метатезис катионов в солях **47e** и **47i**, содержащих эксплозофорные и высокоэнтальпийные азо- и азидную группы, соответственно (схема 28).

Схема 28



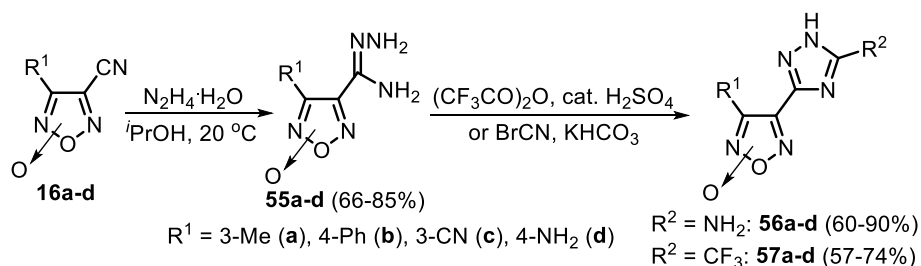
4.2 Синтез (1*H*-1,2,4-триазолил)фуроксанов

Помимо прямой реакции диполярного циклоприсоединения с образованием тетразолов, нитрилы могут присоединять различные реакционноспособные бинуклеофилы

(гидразин, гидроксилламин). Образующиеся функциональные производные содержат 1,4-динуклеофильный структурный фрагмент, циклоконденсация которого с различными C1- и C2-электрофилами может приводить к разнообразным 5- и 6-членным азотсодержащим гетероциклам.

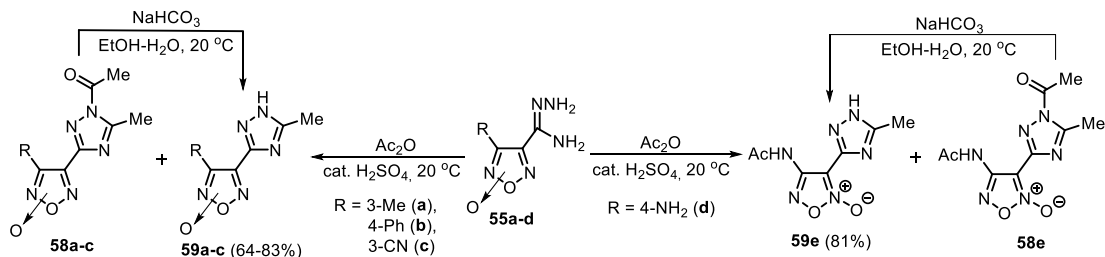
Основываясь на упомянутом подходе, некоторые представители нитрилов фуруксанкарбоновых кислот **16a-d** были введены в реакцию с гидразин-гидратом с образованием соответствующих амидразонов **55a-d**. С целью получения (1*H*-1,2,4-триазолил)фуруксанов синтезированные амидразоны **55** вводили в реакции циклоконденсации с различными C1-электрофилами: бромцианом и ангидридами карбоновых кислот. Взаимодействие субстратов **55** с бромцианом проводили в мягких условиях в присутствии KHCO_3 с образованием (5-амино-1*H*-1,2,4-триазолил)фуруксанов **56a-d** с хорошими выходами. Реакцию амидразонов **55a-d** с $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ проводили в избытке ангидрида в присутствии каталитического количества H_2SO_4 . В качестве продуктов реакции были получены (5-трифторметил-1*H*-1,2,4-триазолил)фуруксаны **57a-d** с хорошими выходами (схема 29).

Схема 29



Несколько сложнее проходила реакция амидразонов **55** с Ac_2O . В качестве продуктов реакции по данным ^1H ЯМР спектроскопии образовывалась смесь незамещенных и ацелированных производных в различных соотношениях (1:2-1:5) с преобладанием последних. Кроме того, в случае соединения **55d** ацелированию подвергалась также аминогруппа фуруксанового цикла, причем эта аминогруппа оказалась ацелированной в обоих образовавшихся продуктах. Полученные смеси соединений были подвергнуты мягкому щелочному гидролизу, что приводило к легкому снятию ацетильной защиты с атома азота триазольного цикла. Кроме того, гидролиз соединения **58e** протекал хемоселективно с сохранением ацетильной защиты аминогруппы фуруксанового цикла. Поэтому в качестве продуктов реакции были получены (1*H*-1,2,4-триазолил)фуруксаны **59a-c,e** (схема 30).

Схема 30

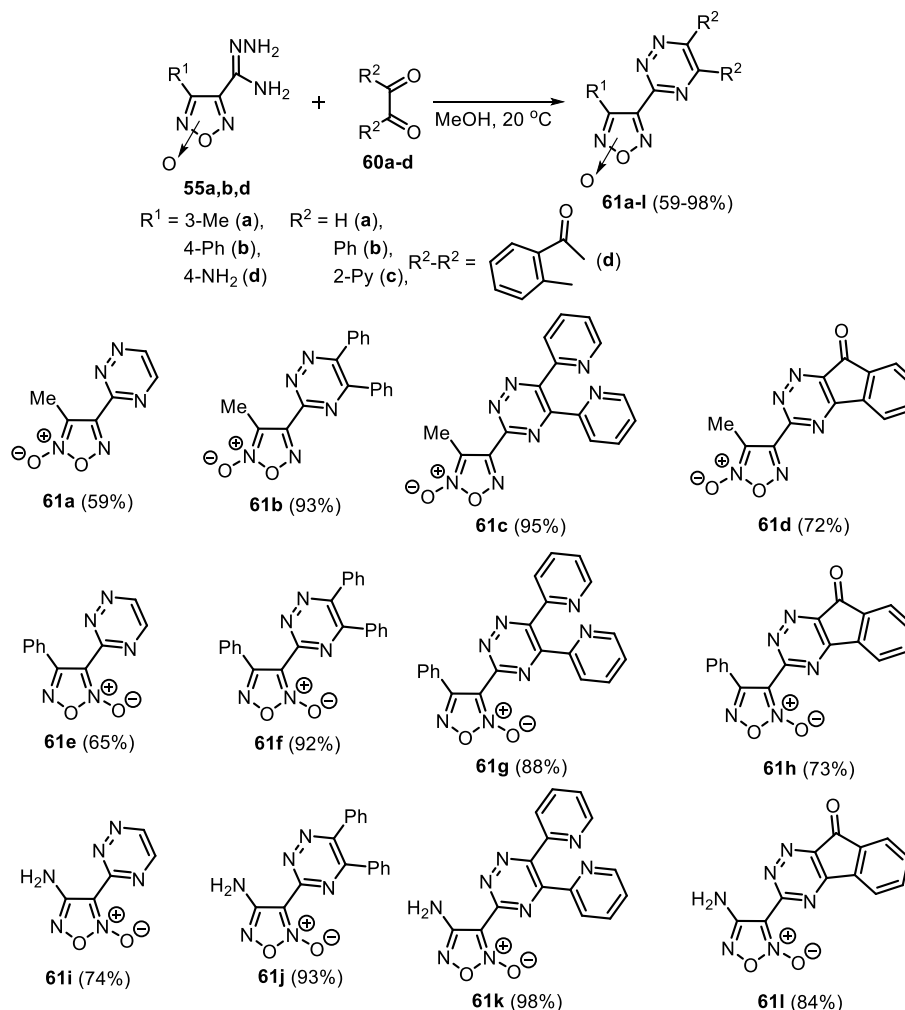


4.3 Синтез (1,2,4-триазинил)фуруксанов и их применение в тандеме реакций гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера

Синтезированные фуруксаниламидразоны **55** могут также успешно вступать в циклоконденсацию с C2-электрофилами. В частности, взаимодействие субстратов **55** с 1,2-

дикарбонильными соединениями **60** успешно протекает уже при комнатной температуре без использования каких-либо дополнительных катализаторов. (Фуросанил)-1,2,4-триазины **61a-l** образуются с хорошими и высокими выходами независимо от заместителя при фуросановом цикле и положения *N*-оксидной группы гетероцикла (схема 31).

Схема 31

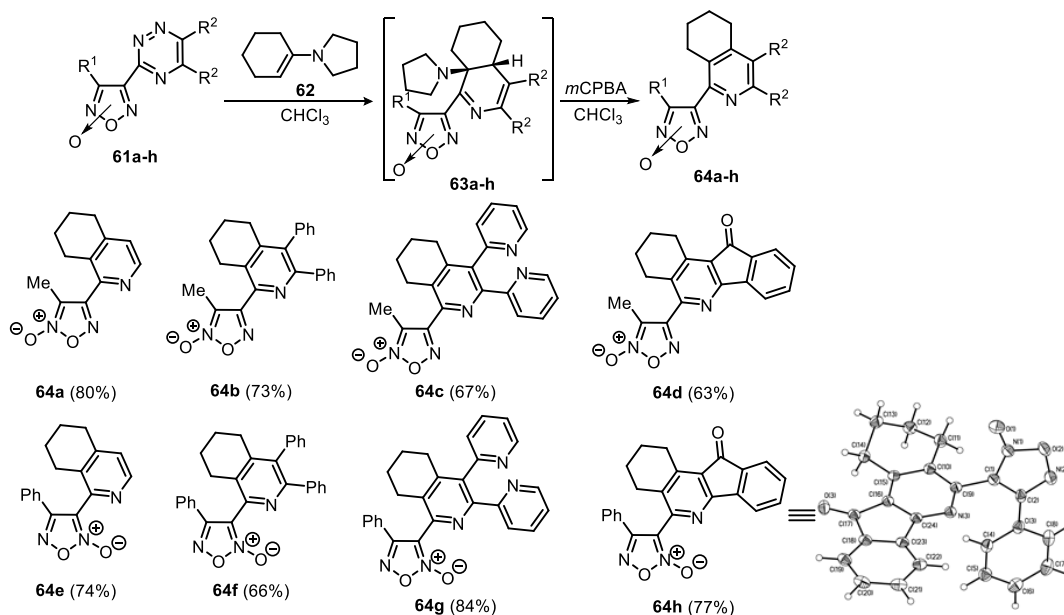


Известно, что 1,2,4-триазины относятся к классу гетеродиенов и могут вступать в последовательность реакций гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера с различными диенофилами с образованием производных пиридина. Важно отметить, что протекание реакции гетеро-Дильса-Альдера подчиняется обращенным электронным требованиям, поэтому наличие электроноакцепторных заместителей в 1,2,4-триазиновом цикле будет способствовать протеканию [4+2]-циклоприсоединения. Учитывая сильный электроноакцепторный эффект фуросанового цикла, представляло интерес исследовать реакционную способность (1,2,4-триазирил)фуросанов **61** в реакции гетеро-Дильса-Альдера с целью разработки прямого подхода к синтезу (фуросанил)пиридинов.

Поскольку в соответствии с концепцией обращенных электронных требований в перicyклических процессах с электронодефицитными диенами легче вступают в реакцию электронодонорные диенофилы, то в качестве такого диенофила был взят енамин **62**. В ходе оптимизационных экспериментов были независимо подобраны условия стадии гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера и стадии тандемного окисления/элиминирования промежуточно образующихся гексагидроизохинолинов **63a-h**. С использованием

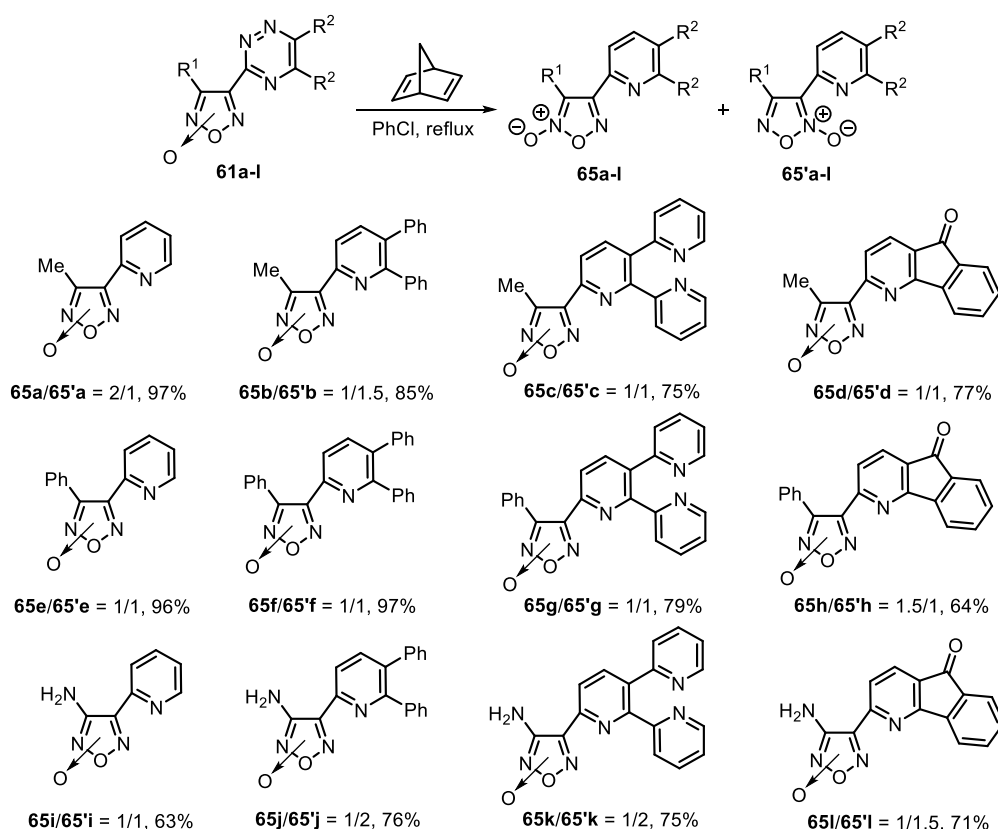
разработанной методологии была синтезирована серия тетрагидроизохинолинов **64a-h** (схема 32). К сожалению, (1,2,4-триазинил)фуруксаны **61i-l** разлагались в условиях реакции еще на стадии [4+2]-циклоприсоединения, по-видимому, в результате повышенной склонности аминифуруксанильного фрагмента к нуклеофильному раскрытию под действием такого сильного C-нуклеофила, как енамин.

Схема 32



Для расширения библиотеки гетарилфуруксанов, содержащих пиридиновый цикл в качестве заместителя, было проведено исследование аналогичного tandemного процесса гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера с другим диенофилом – норборнадиеном-2,5 (схема 33). В ходе оптимизации условий реакции было обнаружено, что наилучший выход

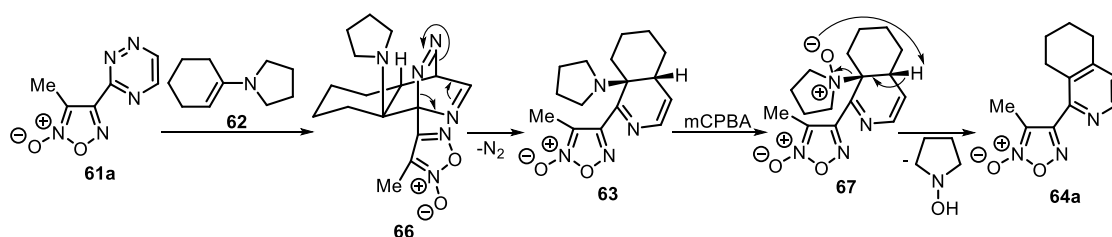
Схема 33



(фуроксанил)пиридинов достигается при использовании 3-кратного избытка диенофила и проведении реакции при кипячении в PhCl. В найденных условиях реакция гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера успешно протекала со всеми (1,2,4-триазинил)фуроксанами **61a-l** с образованием смеси изомерных (фуроксанил)пиридинов **65a-l** и **65'a-l**.

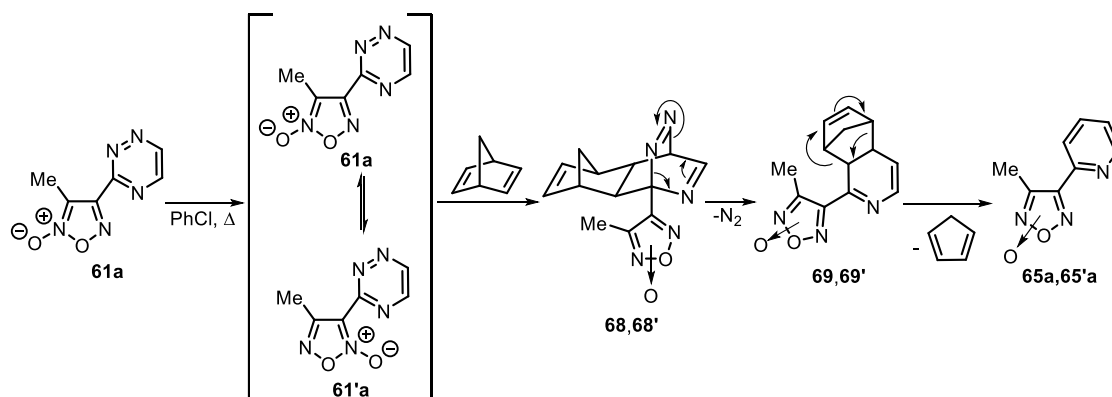
Механизмы обеих каскадных трансформаций (1,2,4-триазинил)фуроксанов **61** под действием различных диенофилов последовательно приведены на схемах 34 и 35. Для наглядности представления оба механизма рассмотрены на примере 1,2,4-триазина **61a**. На первой стадии взаимодействия субстрата **61a** с енамином **62** происходит регио- и стереоселективное гетеро-[4+2]-циклоприсоединение с образованием полициклической структуры **66**. Вследствие наличия напряженной N=N связи в голове моста интермедиат **66** элиминирует молекулу N₂ как результат ретро-[4+2]-циклоприсоединения. Пирролидиновый фрагмент в полученном гексагидроизохинолине **63** далее окисляется под действием *m*CPBA до соответствующего *N*-оксида **67**, который элиминирует фрагмент гидроксипирролидина по Коупу, приводя к целевому тетрагидроизохинолину **64a** (схема 34).

Схема 34



Взаимодействие (1,2,4-триазинил)фуроксанов **61** с норборнадиемом-2,5 несколько отличается на первой стадии (схема 35). Известно, что фуроксановый цикл склонен к термическому раскрытию при температурах выше 100 °С, сопровождающимся разрывом эндоциклической O(1)-N(2) связи фуроксанового цикла и генерацией динитрозоэтиленового интермедиата, который далее может замкнуться либо в исходный фуроксан, либо в изомерный ему. Поскольку время реакции 1,2,4-триазинов **61** с норборнадиемом составляет 5-14 ч, а термическое раскрытие фуроксанового цикла до динитрозоэтилена происходит в течение нескольких минут, то логично предположить, что при нагревании 1,2,4-триазина **61a** до 130 °С происходит быстрое образование равновесной смеси изомеров **61a** и **61'a**. Далее каждый из изомеров вступает в последовательность реакций гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера. На заключительном этапе происходит термическое элиминирование молекулы циклопентадиена с образованием целевых (фуроксанил)пиридинов **65a** и **65'a**.

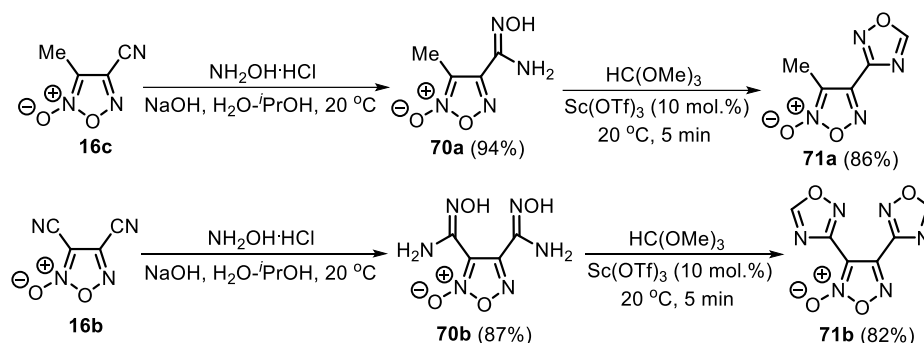
Схема 35



4.4 Синтез (1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов

Нитрилы фуроксанового ряда оказались эффективными исходными соединениями и в синтезе гетероциклических ансамблей, содержащих наряду с фуроксановым циклом 1,2,4-оксадиазольные фрагменты. За основу предполагаемого метода синтеза (1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов был выбран подход, основанный на циклизации *O*-ациламидоксимов, которые, в свою очередь, получают взаимодействием амидоксимов с C1-электрофилами в присутствии различных конденсирующих реагентов. С этой целью два представителя цианфуроксанов **16b,c** были трансформированы с высокими выходами в соответствующие амидоксимы **70a,b** взаимодействием с гидроксиламином в присутствии основания, причем присоединение гидроксиламина к дицианфуроксану **16b** протекало сразу по обеим нитрильным группам. Дальнейшая циклизация соединений **70** с ортоэфиром успешно протекала при катализе различными кислотами Льюиса, причем наилучшие выходы и скорости реакции достигались при использовании Sc(OTf)₃ (схема 36).

Схема 36



Для синтеза широкого круга (1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов, содержащих различные заместители при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла, был выбран другой подход, основанный на циклоконденсации амидоксимов **70a,b** с хлорангидридами карбоновых кислот. Формирование 1,2,4-оксадиазольного цикла в аналогичных реакциях протекает в два этапа – *O*-ацилирование амидоксима и последующая циклоконденсация *O*-ацильного производного под действием различных оснований или кислот Льюиса, причем наиболее часто эта реакция протекает при высоких температурах. В ходе обширного скрининга условий постадийной и тандемной реализации данного процесса нами было обнаружено, что образование 1,2,4-оксадиазольного цикла успешно протекает в мягких условиях при 20 °C при использовании Cs₂CO₃ в качестве основания. В найденных условиях нам удалось получить серию (1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов **72a-k**, содержащих различные заместители при C(5) атоме углерода 1,2,4-оксадиазольного цикла.

Применение Cs₂CO₃ оказалось эффективным также в тандемном синтезе бис(1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов **73a-k** с высокими выходами на основе взаимодействия бисамидоксима **70b** с хлорангидридами карбоновых кислот (схема 38). В отличие от амидоксима **70a**, в этом случае время реакции составило 24-48 ч, что связано, очевидно, с различной реакционной способностью амидоксимных групп, расположенных при C(3) и C(4) атомах фуроксанового цикла.

Схема 37

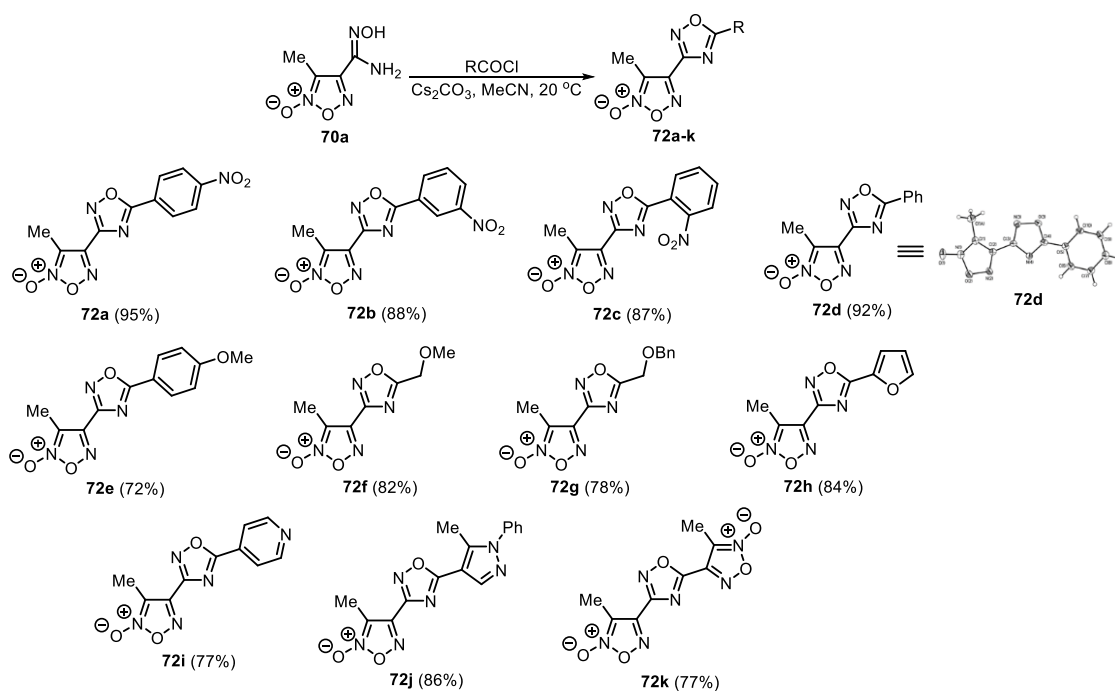
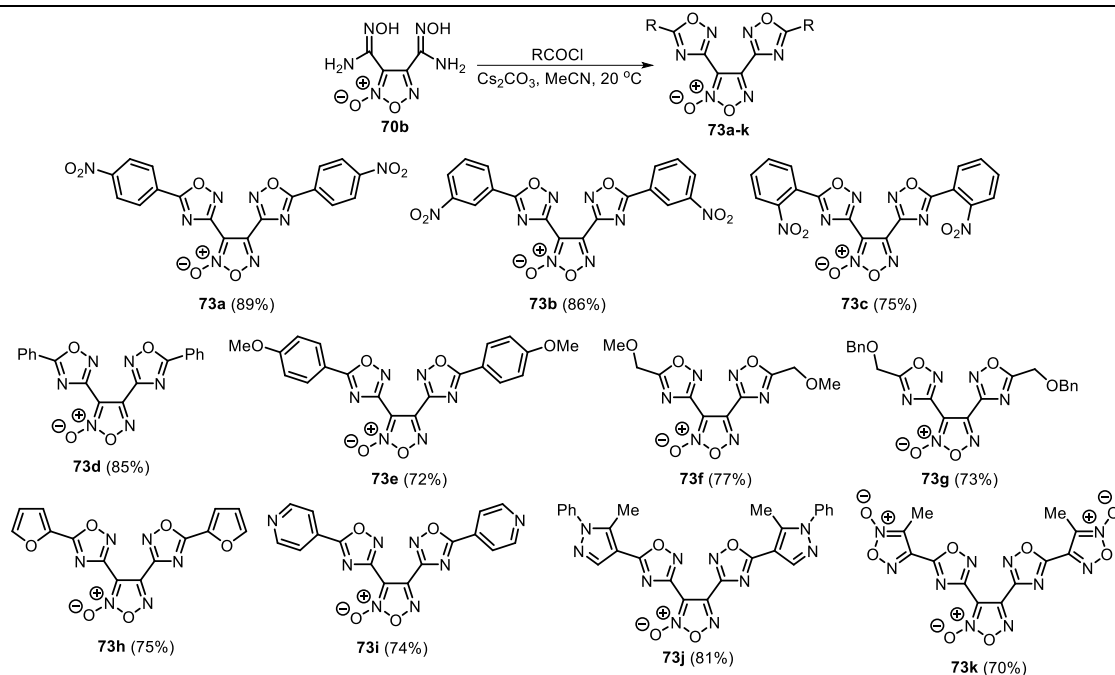


Схема 38

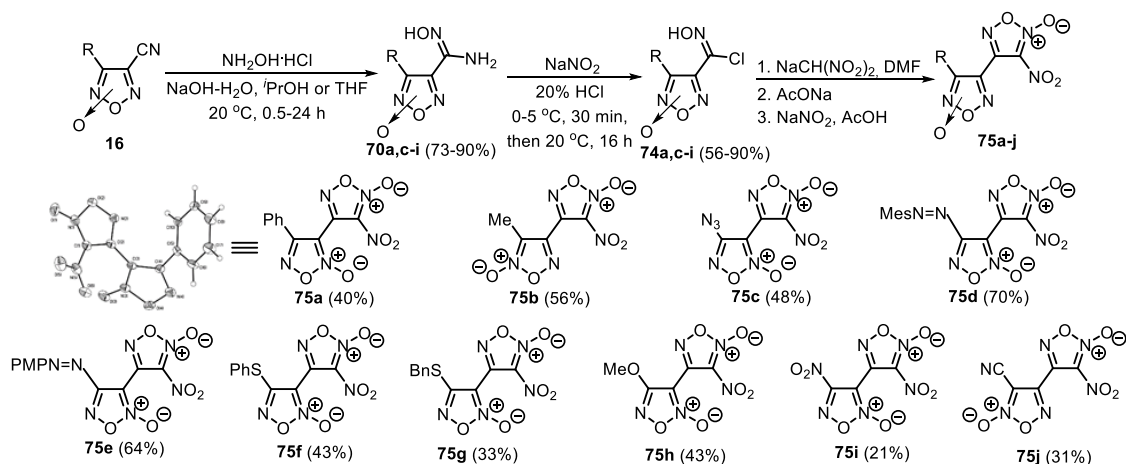


4.5 Синтез ансамблей 1,2,5-оксадиазолов

Комбинация нескольких последовательно связанных оксадиазольных фрагментов в одной молекуле может представлять существенный интерес в создании новых энергоёмких материалов на их основе. За основу предполагаемого способа сборки дифуроксанильного каркаса был выбран подход, основанный на взаимодействии хлороксимов с $\text{NaCH}(\text{NO}_2)_2$ с последующим одnoreакторным нитрозированием образующихся интермедиатов. В разделе 1.16 описана успешная реализация данного подхода в региоселективном синтезе 3-нитрофуроксанов с алифатическими и ароматическими заместителями при фуроксановом цикле. Поэтому было логично предположить, что введение в аналогичную трансформацию (фуроксанил)хлороксимов **74** позволит за одну синтетическую стадию «достроить» 3-нитрофуроксанильный фрагмент к уже имеющемуся фуроксановому циклу. С этой целью

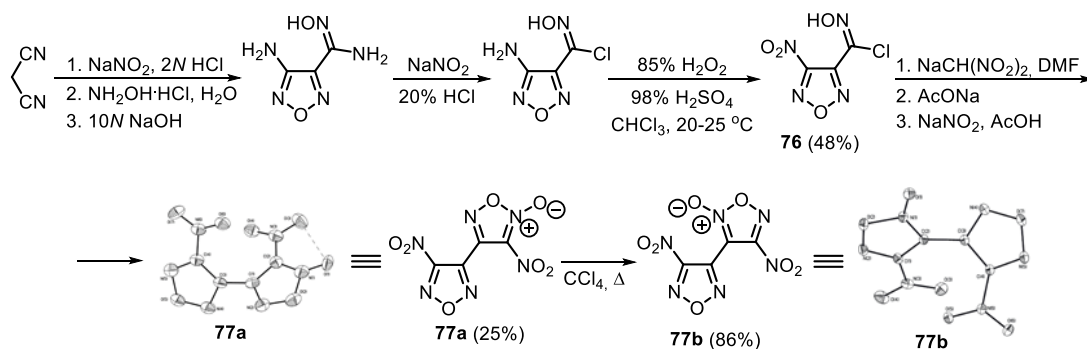
была синтезирована серия (фуроксанил)амидоксимов **70c-i** в дополнение к описанным выше производным **70a,b** по аналогичной методике. Синтезированные амидоксимы **70** далее вводились в тандемную реакцию диазотирования/нуклеофильного замещения с образованием соответствующих хлороксимов **74**. Последующая проведенная оптимизация условий конструирования 3-нитробифуроксанильного фрагмента продемонстрировала необходимость применения избытка нитрозирующего агента. С использованием данной каскадной трансформации (фуроксанил)хлороксимов **74** были полностью региоселективно получены целевые 3-нитробифуроксаны **75a-j** с выходами от удовлетворительных до хороших (схема 39).

Схема 39



Для расширения круга энергоемких веществ, содержащих обогащенный азотом и кислородом 3-нитрофуроксанильный scaффолд, нами был дополнительно синтезирован хлороксим **76**, включающий нитрофуразанильный фрагмент. Применение разработанного подхода для трансформации субстрата **76** привело к би-1,2,5-оксадиазол-*N*-оксиду **77a**, в котором 3-нитрофуроксанильный фрагмент далее был количественно изомеризован в соответствующий 4-нитрофуроксан **77b** при продолжительном кипячении в CCl_4 (схема 40).

Схема 40



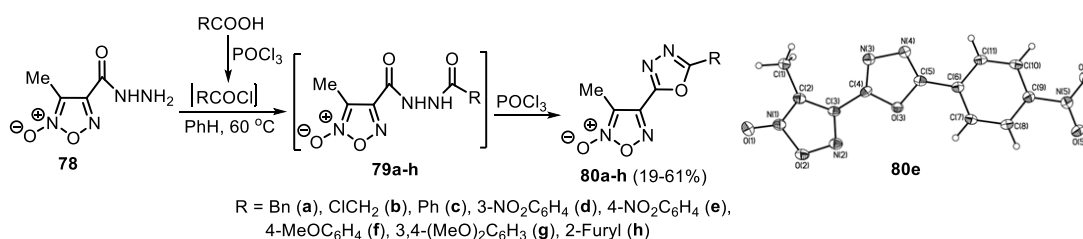
5. Применение карбонильных и карбоксильных производных фуоксана в синтезе гетарилфуоксанов

В настоящей работе, помимо вышеупомянутых функционально замещенных фуоксанов, в качестве исходных соединений в синтезе гетарилфуоксанов использовались также карбонильные и карбоксильные производные фуоксана, методы получения которых описаны в литературе. К их числу стоит отнести, прежде всего, гидразиды фуоксанкарбоновых кислот, а также бромацетил- и оксиминофуоксаны.

5.1 Синтез (1,3,4-оксадиазолил)фуроксанов

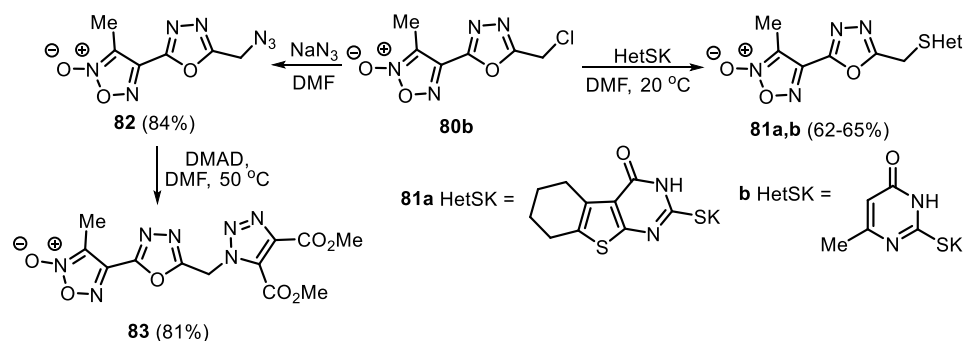
В качестве нового подхода к синтезу ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов в настоящей работе исследовано взаимодействие моногидразидов фуроксанкарбоновых кислот с карбоновыми кислотами в присутствии POCl_3 . Эти исследования проводили на примере гидразида 3-метил-4-фуроксанкарбоновой кислоты **78**, который вводился в реакцию конденсации с карбоновыми кислотами под действием POCl_3 . В ходе реакции из карбоновых кислот образуются хлорангидриды, которые ацилируют исходный гидразид **78** с промежуточным образованием 1,2-диацилгидразинов **79a-h**. Интермедиаты **79a-h** циклодегидратируются *in situ* с образованием целевых 1,3,4-оксадиазолилфуроксанов **80a-h** (схема 41).

Схема 41



С целью расширения круга производных ансамблей фуроксановых и 1,3,4-оксадиазольных циклов были осуществлен ряд химических трансформаций синтезированных 1,3,4-оксадиазолилфуроксанов. Так, в соединении **80b** хлорметильный фрагмент был введен в реакцию с солями гетероциклических тиолов с образованием полигетероциклических соединений **81a,b**. При взаимодействии соединения **80b** с азидом натрия реакция протекала за пять минут с высоким выходом с образованием азида **82**, который далее был введен в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диметилацетилендикарбоксилатом (DMAD) с образованием триазола **83** (схема 42).

Схема 42



5.2 Гетероциклизации бромацетилфуроксанов

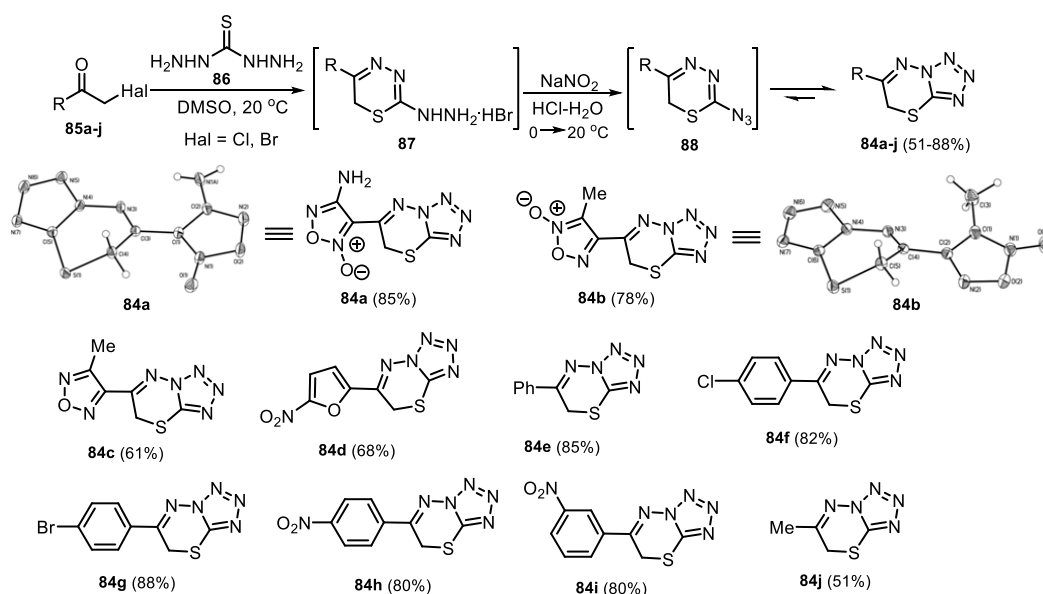
Бромацетилфуроксаны, легко синтезируемые бромированием соответствующих ацетилфуроксанов, могут являться удобными предшественниками в синтезе гетарилфуроксанов. Сам бромацетильный структурный фрагмент относится к числу вицинальных биелектрофилов, что позволяет вводить такого рода производные в реакции циклоконденсации с различными 1,3- и 1,4-бинуклеофилами для синтеза различных 5- и 6-членных гетероциклов.

5.2a Синтез тетраоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, включающих фуроксанный цикл

Одним из направлений гетероциклизации бромацетильных производных стало построение на их основе тетраоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазиновой системы. До наших

исследований конструирование бигетероциклической системы тетразола[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина **84** было описано лишь в одной работе. В качестве предполагаемого подхода к конструированию тетразола[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, содержащих фуроксановый цикл, была исследована конденсация бромацетилфуроксана **85a** с коммерчески доступным тиокарбонгидразидом **86** с последующим нитрозированием образующихся гидразинов. В таком однореакторном режиме в качестве продуктов реакции были выделены именно тетразола[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **84**. Условия данного тандемного процесса были далее распространены на другие α -(галогенметил)кетоны **85**, содержащие алифатические, ароматические и гетероциклические заместители. Во всех случаях были получены целевые тетразола[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазины **84** с хорошими и высокими выходами (схема 43).

Схема 43



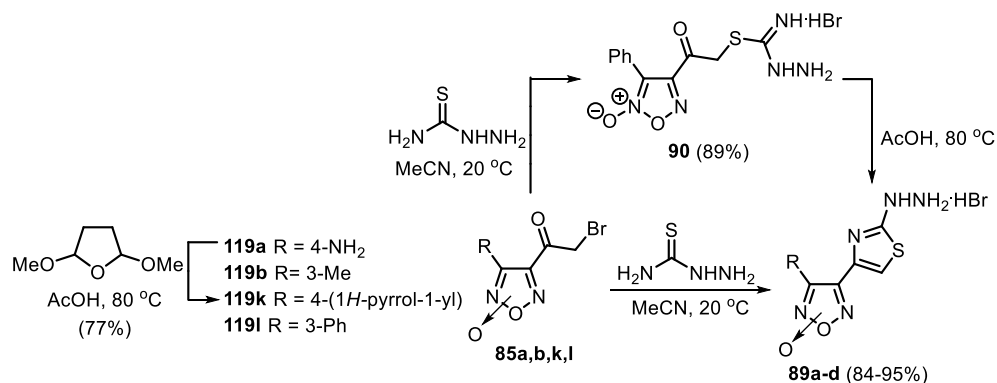
Азидо-тетразольная таутомерия является частным случаем кольчато-цепной таутомерии. Такой процесс часто встречается в ряду азотсодержащих гетероциклов, содержащих азидную группу в α -положении к внутрициклическому атому азота пиридинового типа. Для установления возможности существования азидной формы синтезированных тетразола[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов **84** были зарегистрированы их ИК и ¹H ЯМР спектры в растворах в CHCl₃ и CDCl₃, соответственно. Однако во всех случаях не было зафиксировано характерных частот колебания азидной группы в ИК спектрах (2130-2150 см⁻¹), а в ¹H ЯМР спектрах не происходило удвоения сигнала протонов метиленовой группы 1,3,4-тиадиазинового цикла. На основании этих данных можно утверждать, что в случае соединений **84** равновесие азидо-тетразольной таутомерии полностью смещено в сторону тетразольной формы.

5.2б Синтез (тиазолил)фуроксанов и их дальнейшая постмодификация

В качестве другого направления гетероциклизации бромацетилфуроксанов была изучена их реакционная способность в синтезе (тиазолил)фуроксанов. За основу предполагаемого подхода к такого рода гетероциклическим структурам была исследована конденсация бромацетилфуроксанов **85** с тиосемикарбазидом. Во всех случаях реакция протекала в мягких условиях с образованием целевых гидразинилтиазолов **89** с высокими

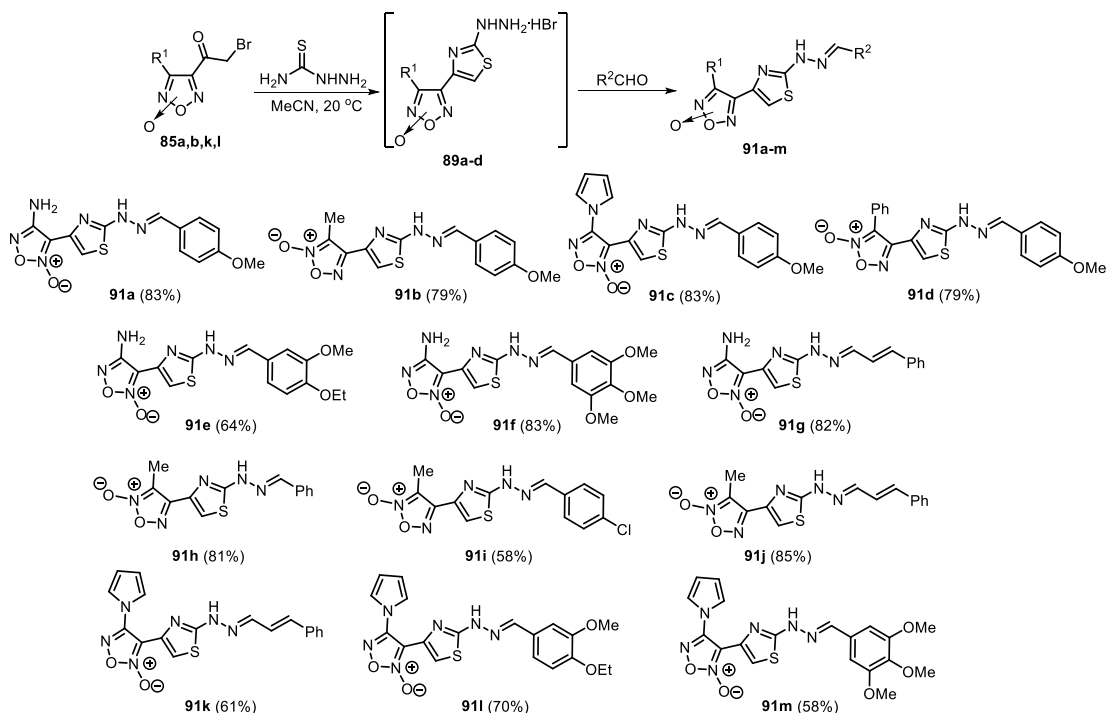
выходами. В случае бромацетилфуроксана **85i** конденсация с тиосемикарбазидом приводила к первичному продукту нуклеофильного замещения **90**. Дальнейшая циклизация аддукта **90** в целевой тиазол **89d** была успешно осуществлена при нагревании в AcOH (схема 44).

Схема 44



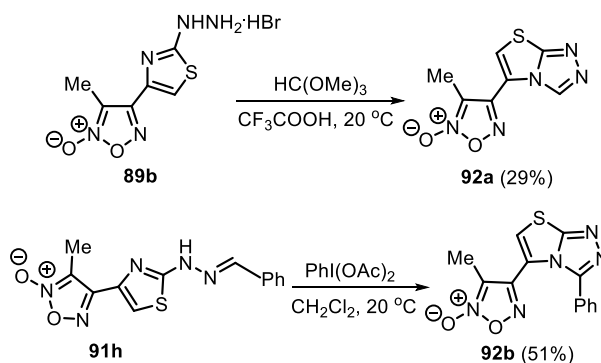
С точки зрения возможной практической применимости производных (тиазолил)фуроксанов как фармакологически ориентированных систем необходимо было провести дополнительную постмодификацию этих соединений. Для этой цели были исследованы возможные конденсации гидразинилтиазолов **89** с различными электрофилами. Было обнаружено, что гидразиновая группа в соединениях **89a-d** легко вступает в конденсацию с альдегидами. Поэтому нами был реализован одnoreакторный вариант проведения обеих реакций, в результате чего была синтезирована обширная серия гидразонов **91a-m** (схема 45).

Схема 45



Функционально замещенные тиазолы могут использоваться в конструировании гетероциклической системы тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазола. В частности, на примере взаимодействия гидразинилтиазола **89b** с ортоформатом в присутствии CF₃COOH было получено бициклическое производное **92a**. Окислительная циклизация гидразона **91h** под действием PhI(OAc)₂ также успешно протекает в мягких условиях приводя к тиазоло[2,3-с][1,2,4]триазолу **92b** с удовлетворительным выходом (схема 46).

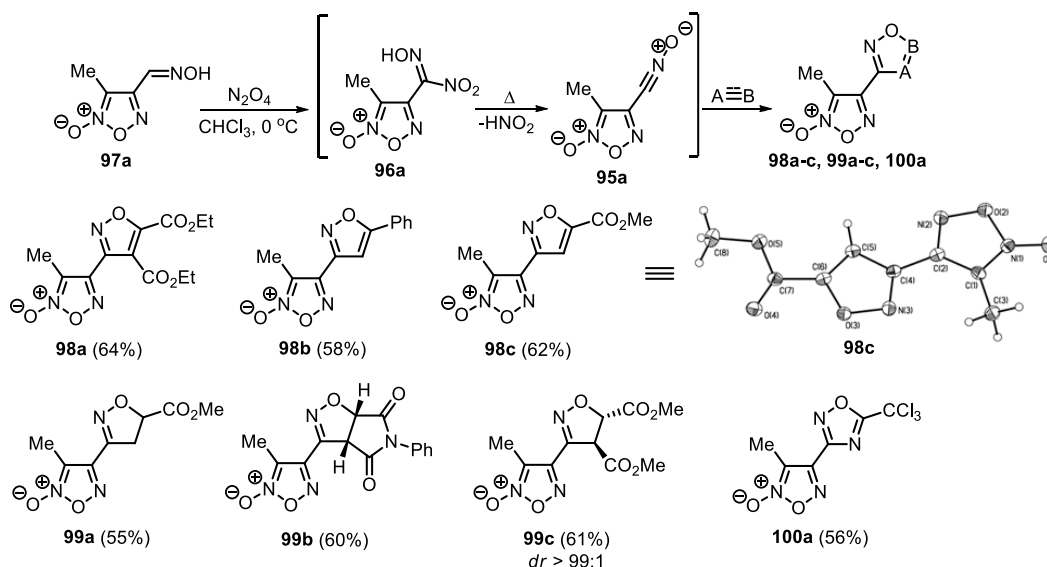
Схема 46



5.3 Каскадные реакции фуросанилальдоксимов в синтезе гетарилфуросанов

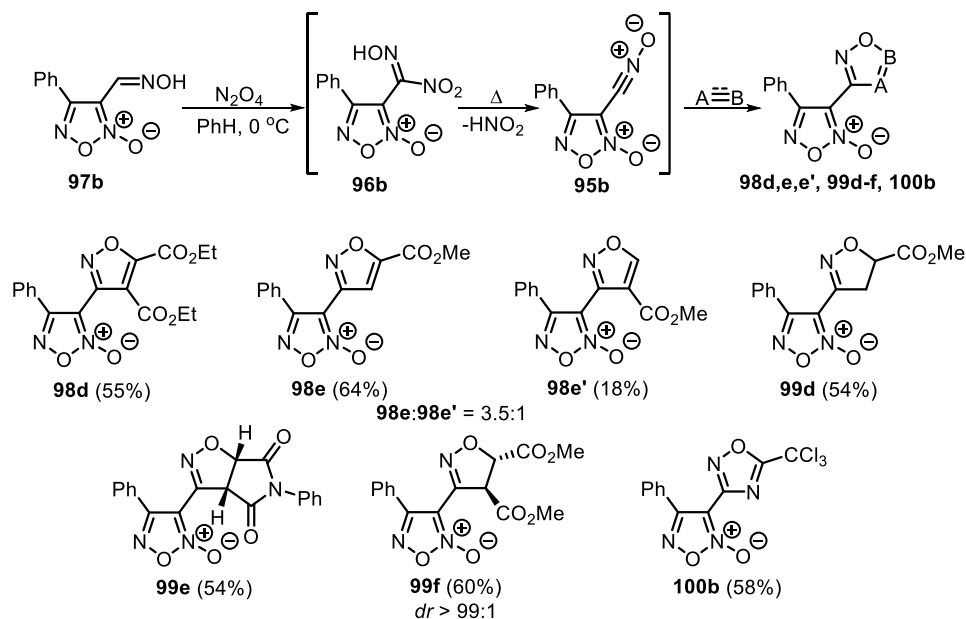
С целью разработки метода синтеза неизвестных ранее (изоксазолил)- и (изоксазолинил)фуросанов нами была изучена возможность генерации фуросанкарбонитрилоксидов с их последующим [3+2]-циклоприсоединением к различным диполярфилам. Однако при использовании (фуросанил)хлороксимов в качестве предшественников нитрилоксидов во всех исследованных случаях наблюдалось образование не только целевых (изоксазолил)фуросанов, но и терфуросанов в результате конкурирующего процесса циклодимеризации. Такая низкая региоселективность циклоприсоединения фуросанкарбонитрилоксидов объясняется, по-видимому, высокой скоростью их генерации и высокой реакционной способностью из-за сильного электроноакцепторного эффекта фуросанового цикла. В связи с этим, нами был исследован другой подход к генерации фуросанкарбонитрилоксидов **95**, основанный на термоллизе соответствующих нитроловых кислот **96**. Согласно имеющимся литературным данным, при нагревании от 60 °C и выше нитроловые кислоты элиминируют HNO_2 сравнительно медленно. Однако эти соединения редко используются в органическом синтезе из-за их низкой стабильности и взрывоопасности. Поэтому фуросаннитроловые кислоты **96** генерировались *in situ* при действии N_2O_4 на соответствующие альдоксимины **97** (схема 48). После подбора оптимальных условий каскадная трансформация альдоксимины **97a** была проведена в присутствии различных диполярфилов, содержащих C=C, C≡C и C≡N связи, с образованием гетарилфуросанов **98a-с**, **99a-с** и **100a**.

Схема 48



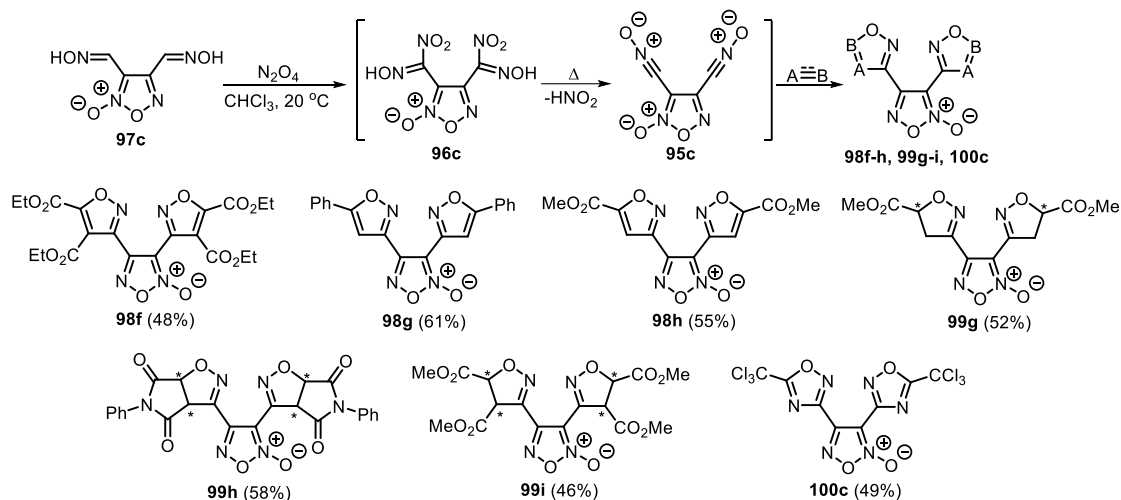
Каскад реакций нитрования/термолиза/циклоприсоединения с аналогичным набором диполярофилов успешно протекает также на примере альдоксима **97b**, содержащего 4-фенилфуроксановый фрагмент. В этом случае было обнаружено, что целевые гетарилфуроксаны **98d,e,e'**, **99d-f**, **100b** образуются с более высокими выходами при проведении реакции в бензоле. Кроме того, циклоприсоединение генерируемого нитрилоксида **95b** к метилпропиолату протекало с образованием двух возможных региоизомеров **98e** и **98e'**. С другой стороны, взаимодействие 1,3-диполя **95b** с другими диполярофилами протекало полностью региоселективно, а с интернальными олефинами — полностью диастереоселективно (схема 49).

Схема 49



Разработанный синтетический подход был также распространен на синтез дигетарилфуроксанов посредством одnoreакторных трансформаций бис(альдоксима) **97c**. Важно отметить, что в данном случае все стадии каскадного процесса протекают независимо по обоим заместителям фуроксанового цикла, поскольку не были обнаружены какие-либо продукты перекрестных реакций (схема 50). Соединения **99g-i** образовывались в виде неразделимой смеси диастереомеров, определить соотношение которых не удалось ввиду перекрывания сигналов протонов в ^1H ЯМР спектрах.

Схема 50



По результатам проведенной синтетической части исследований реализована тандемная методология конструирования гетарилфуроксанов, заключающаяся в предварительной функционализации фуроксанового цикла с последующим введением полученных функциональных производных в дальнейшие одно- и двухстадийные трансформации. Применение предложенной методологии привело к разработке арсенала малостадийных, в большинстве случаев одnoreакторных, методов синтеза ансамблей гетероциклов, в которых, наряду с фуроксановым циклом, содержатся триазольный, тетразольный, 1,2,4-оксадиазольный, пиридиновый, изоксазольный и некоторые другие гетероциклы в различной комбинации. Предложенные подходы к конструированию гетарилфуроксанов позволили исследовать их различные прикладные свойства, в первую очередь, как фармакологически ориентированных и высокоэнергетических систем, о чем пойдет речь в следующих разделах.

6. Исследование фармакологической активности синтезированных соединений

6.1 Определение NO-донорной способности

Поскольку фуроксаны относятся к классу экзогенных доноров оксида азота (II) NO, то в данной работе было проведено количественное определение NO-донорной способности ряда синтезированных производных фуроксанов. Суть метода заключается в спектрофотометрическом определении концентрации нитрит-иона, который образуется в аэробных условиях при окислении NO, выделяемого при раскрытии фуроксанового цикла под действием избытка цистеина в условиях, приближенных к физиологическим (фосфатный буфер, pH 7.4). Количество сгенерированного таким образом нитрит-аниона определяется по реакции Грисса, которая включает в себя диазотирование сульфаниламида с последующим азосочетанием образующейся диазониевой соли с 1-нафтилэтилендиамином. Поскольку в аэробных условиях может происходить медленное окисление нитрит-аниона до нитрат-аниона, то в исследуемые растворы добавляется нитрат-редуктаза. Учитывая, что в данном случае образование нитрит-аниона из NO, а также последующие реакции диазотирования и азосочетания протекают количественно, метод Грисса может служить сравнительно надежным методом определения NO-донорной способности фуроксанов.

Для исследования NO-донорных свойств были выбраны репрезентативные примеры различных производных фуроксанов (рис. 3). Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии природы заместителей при фуроксановом цикле на количество выделяемого NO. В частности, (1,2,3-триазолил)фуроксаны **23b,f** проявили слабую NO-донорную способность (4-9%), в то время как соединение **33a**, включающее оксипиридиновый фрагмент, оказалось несколько более сильным NO-донором (13%). Гидразоны **44a-d,j** высвобождали незначительные количества NO (0.8-5.2%) независимо от наличия алифатической, ароматической или сложноэфирной группы при C(3) атоме углерода фуроксанового цикла. Интересно отметить, что производные (1,2,4-триазинил)фуроксанов **61c,g,i-l** проявили умеренную NO-донорную способность (10-25%), в то время как бис(1,2,4-оксадиазолил)фуроксан **71b** и бифуроксаны **75a,b** оказались самыми сильными NO-

донорами из всех исследованных соединений (35-75%). Производные тиазолилфуроксанов **91c,j,k** обладают крайне слабыми NO-донорными свойствами (1.5-2.1%).

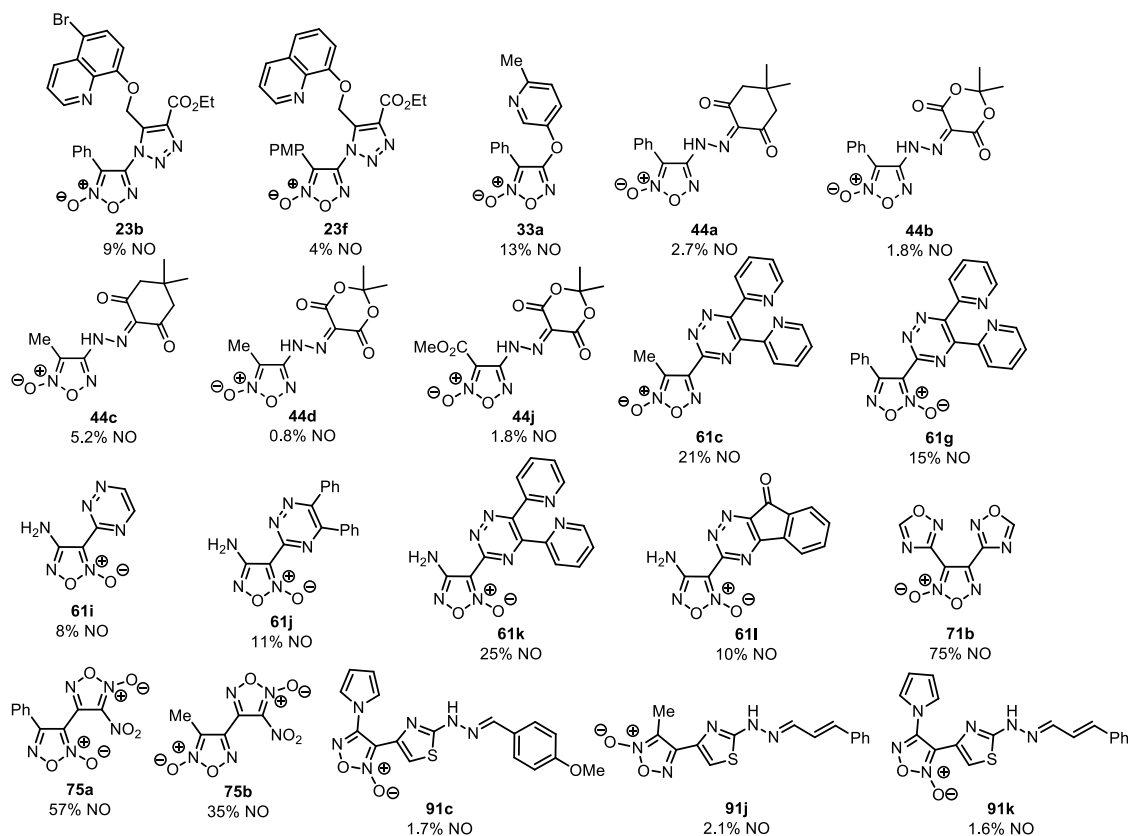


Рисунок 3. NO-донорные свойства некоторых гетарилфуроксанов.

6.2 Антипролиферативная и апоптоз-индуцирующая активность гетарилфуроксанов

Серия синтезированных в работе гетарилфуроксанов была передана в Институт физиологически активных веществ РАН для исследования антипролиферативной активности в МТТ-тесте на различных линиях раковых клеток: A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), RD (рабдомиосаркома), MCF7 (аденокарцинома молочной железы), MS (меланома), м-HeLa (аденокарцинома шейки матки) и K562 (хроническая миелоидная лейкемия). Для наиболее активных соединений была также изучена токсичность по отношению к нормальным клеткам почечного эпителия (HEK293). В качестве препаратов сравнения использовались камптотецин и даунорубицин. 3-Фенил-4-(6-метилпиридин-3-илокси)фуроксан **33a** показал себя достаточно активным по отношению к линиям RD, MS и м-HeLa, а особенно к линии A549, которая является достаточно устойчивой к действию противоопухолевых средств. В ряду (1,2,4-триазирил)фуроксанов **61** сравнительно высокую антипролиферативную активность в отношении исследуемых клеточных линий рака человека проявило соединение **61l**, включающее инденотриазинный фрагмент. 3,4-Бис(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксан **71b** проявляет цитотоксичность на всех исследуемых линиях клеток, сравнимую с цитотоксичностью препаратов сравнения камптотецином и даунорубицином. Производные 3-нитробифуроксанов **75** также проявили умеренную и высокую антипролиферативную активность. При этом среди исследованных соединений только фуроксан **33a** оказался менее токсичным, чем препарат сравнения камптотецин, в то

время как инденотриазин **61l**, бис(1,2,4-оксадиазолил)фуроксан **71b** и нитробифуроксаны **75** продемонстрировали сравнительно высокую токсичность по отношению к клеткам HEK293 (рис. 4). Важно также отметить, что ряд производных фуроксанов **33a**, **61l**, **71b**, **75a,b,b',g**, которые продемонстрировали наиболее высокую антипролиферативную активность, также донировали наибольшее количество NO, что может свидетельствовать о наличии корреляции между высокой NO-донорной способностью и данным типом фармакологической активности.

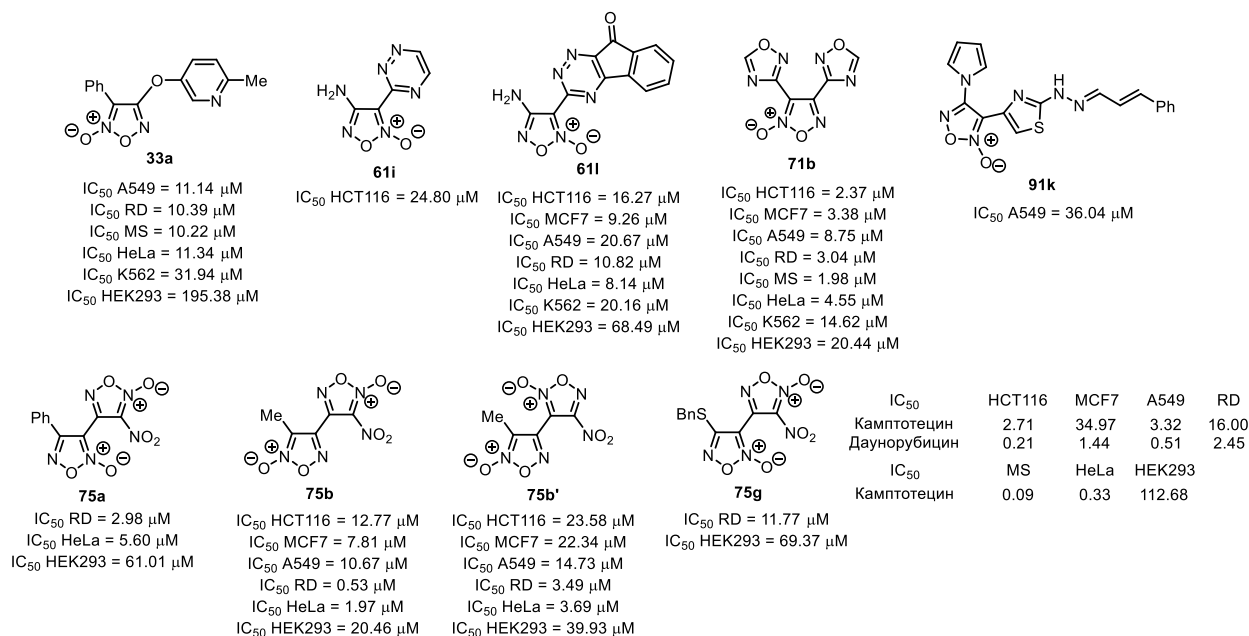


Рисунок 4. Антипролиферативная активность некоторых гетарилфуроксанов.

На следующем этапе исследования мы попытались оценить, вызвана ли активность исследованных производных фуроксана индуцированием апоптоза. Апоптоз является морфологически отличительной формой запрограммированной гибели клеток, индуцированной противораковыми агентами, и играет важную роль во время гомеостаза, а также при развитии многих заболеваний, включая рак, синдром приобретенного иммунодефицита и нейродегенеративные расстройства. Поскольку не существует единого критерия определения механизма реализации апоптоза для конкретного типа клеток, то в данном случае была использована комбинация двух тестов: транслокация аннексина V и активация каспаз-3/7. Хорошо известный апоптоз-индуцирующий агент камптотецин (СРТ) был использован как положительный контроль. Отрицательным контролем являлись клетки в отсутствие апоптоз-индуцирующего агента. Сравнение популяции апоптотических клеток показало, что фуроксан **33a** приводит к тому же уровню апоптоза, что и камптотецин независимо от времени экспозиции (2.2% после 6 часов и 10.7% после 24 часов). Клетки K562, обработанные фуроксаном **71b**, показали тот же уровень апоптотических клеток после 6 часов экспозиции, однако более длинная экспозиция (24 часа) привела к значительному увеличению их уровня (15.6%). Интересно, что фуроксан **61l** показал более высокий уровень популяции апоптотических клеток как после 6, так и после 24 часов экспозиции (6.5% и 15.3%, соответственно), чем СРТ или фуроксан **33a**.

Для того, чтобы определить влияют ли каспазы на апоптотический эффект фуроксанов **33a**, **61l** и **71b**, была использована активация каспаз-3/7. Тест с каспазами был выполнен для определения процента популяции некротических и апоптотических клеток, а также сопоставлен с данными теста с аннексином V. Обработка клеток K562 камптотецином и фуроксанами **33a** и **71b** в течение 6 часов привела к близким величинам процента популяции апоптотических клеток (1.8-2.0%), а для фуроксана **61l** этот уровень был значительно выше (13.4%) (рис. 5). В то же время выживаемость клеток K562 уменьшилась для фуроксана **61l** (76.2%) и осталась неизменной для фуроксанов **33a** и **71b** (~96%). Следует отметить, что выживаемость клеток была близка для камптотецина и соединения **61l**, однако в случае СРТ значительно увеличилась популяция некротических клеток (до 18.5%).

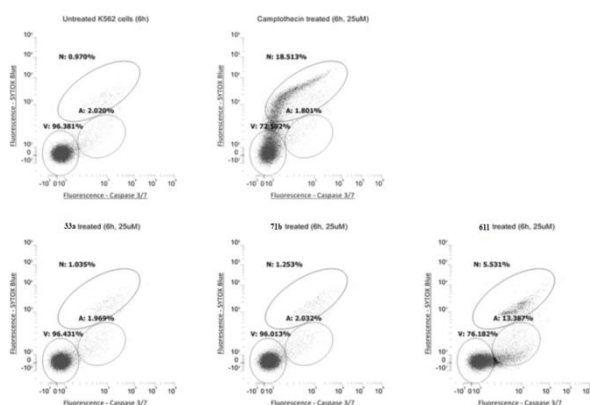


Рисунок 5. Клетки K562, обработанные фуроксанами **33a**, **61l** и **71b** и необработанный контроль для детектирования активации каспаз-3,-7 (A – апоптотические клетки, V – выжившие клетки, N – некротические клетки, D – поврежденные клетки или продукты распада).

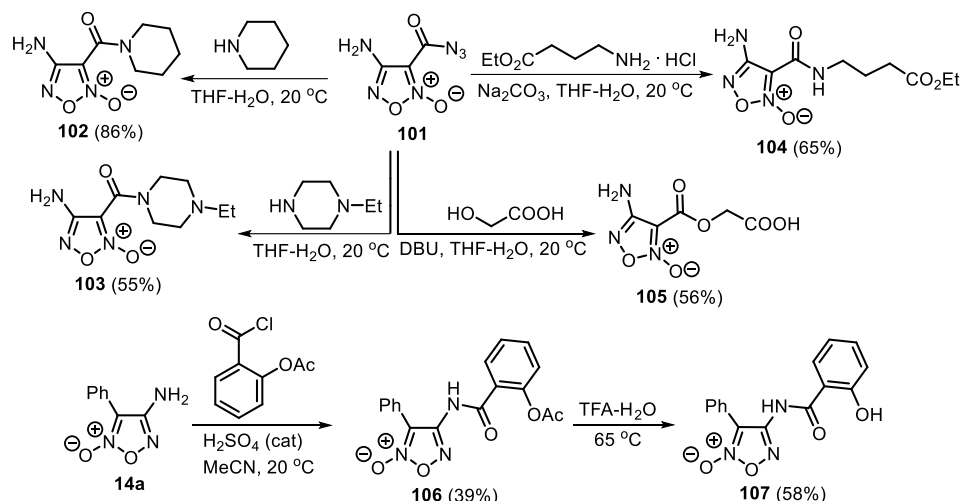
6.3 Антиагрегантные свойства некоторых производных фуроксанов

Для некоторых синтезированных фуроксанов были также изучены антиагрегантные свойства. Исследования проводились *in vitro* с использованием плазмы крови человека, обогащенной тромбоцитами. В качестве индукторов агрегации использовались коллаген, ристоцетин, адреналин, аденозиндифосфат (АДФ) и арахидоновая кислота. Определение антиагрегантной активности проводилось на основе измерения светопропускания в оптическом агрегометре. Исследования были начаты с 3-нитро-4-фенилфуроксана **1i** и 4-фенил-3-цианфуроксана **16d**. Было обнаружено, что при использовании коллагена в качестве индуктора наблюдалась лишь задержка агрегации, которая происходила на 6-ой минуте эксперимента, в то время как в присутствии ристоцетина оба соединения были неэффективны. С другой стороны, оба фуроксана **1i** и **16d** эффективно ингибируют агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ и адреналином даже при самой низкой из исследованных концентраций 0,0375 мкмоль/мл. При этом в контрольной группе агрегация тромбоцитов, инициированная обоими типами индукторов, начиналась мгновенно. Важно отметить, что добавление ристоцетина к исследуемым образцам на 10-ой минуте эксперимента мгновенно вызывало агрегацию, что свидетельствует о сохранении способности тромбоцитов к межклеточным контактам после обработки фуроксанами **1i** и **16d**.

Для поиска новых антиагрегантных агентов среди фуроксанов в настоящей работе был использован еще один подход, основанный на молекулярной гибридизации фуроксанового цикла с различными фармакофорными фрагментами, которые входят в состав

соединений, обладающих антикоагулянтной активностью. На основе нуклеофильного замещения азидной группы в азидокарбонилфуроксане **101** под действием различных гетероатомных нуклеофилов (пиперидина, пиперазина, γ -аминомасляной и гликолевой кислоты) была синтезирована серия соединений **102-105**. Кроме того, был также получен гибрид **106**, включающий структурные фрагменты фуроксанового цикла и ацетилсалициловой кислоты, а также продукт его гидролиза **107** (схема 51).

Схема 51



Токсичность синтезированных структур **102-107** была оценена *in vitro*, и было обнаружено, что все они нетоксичны по отношению к клеткам линии LpСар и агранулоцитам крови. Фуроксаны **102-104** и **107** не приводили к ингибированию адгезии тромбоцитов, вызванной любым типом индукторов. Однако соединения **105** и **106** продемонстрировали хорошую антиагрегантную активность. Как и в предыдущих случаях, фуроксаны **105** и **106** проявили селективную способность к ингибированию агрегации тромбоцитов, инициированную АДФ и адреналином (рис. 6).

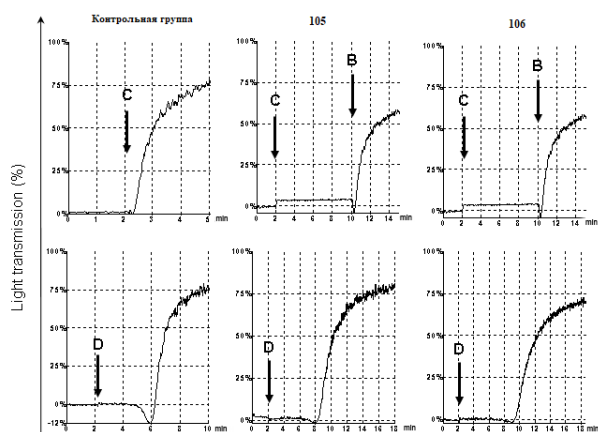


Рисунок 6. Антиагрегантная активность фуроксанов **105** и **106** в присутствии индукторов (В – ристоцетин, С – АДФ, D – коллаген).

7. Оценка физико-химических и детонационных параметров синтезированных соединений

7.1 Исследование термической стабильности 3-алкил-4-нитрофуроксанов

На основе данных дифференциально-термического анализа (ДТА), кинетических исследований термического разложения манометрическим методом и дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) было показано, что исследованные 3-метил-, 3-пропил-,

3-изопропил- и 3-бутил-4-нитрофуроксаны представляют собой высокоплотные стабильные соединения (время распада на 1% при 80 °С составляет от 23 до 156 лет), что позволяет рекомендовать эти соединения для дальнейшего исследования в качестве возможных компонентов СТРТ.

7.2 Определение физико-химических и детонационных параметров изомерных динитрофуразанилфуроксанов **77a,b**

Для синтезированных безводородных би-1,2,5-оксадиазольных структур **77a,b** были получены данные об их морфологии посредством сканирующей электронной микроскопии (рис. 7). Порошок соединения **77a** состоит из пластинчатых частиц размером около 10 мкм, в то время как образец **77b** имеет более крупные удлиненные частицы (около 50 мкм).

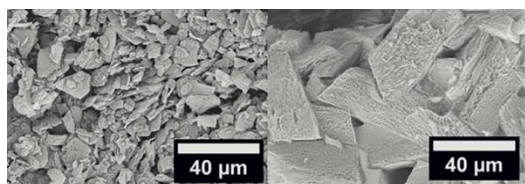


Рисунок 7. СЭМ-изображения соединений **77a** (слева) и **77b** (справа).

Оба соединения **77a,b** обладают большими плотностями, чем RDX и HMX, но меньшей термической стабильностью. Структуры **77a,b** имеют сопоставимое содержание азота и при этом отличаются положительным кислородным балансом до СО. Благодаря наличию фуразанового и фуроксанового циклов структуры **77a,b** обладают высокой положительной энтальпией образования (табл. 1). Также было установлено, что чувствительность обоих соединений к механическим воздействиям сопоставима с таковой для нитроэфиров (PETN: IS = 3.3 Дж, FS = 70 Н). Благодаря высоким значениям плотности и энтальпии образования оба изомера **77a,b** обладают высокими детонационными параметрами, превышающими таковые у RDX и HMX, что в совокупности с вышеупомянутыми физико-химическими свойствами позволяет классифицировать эти соединения как высокоэнергетические окислители для ракетных топлив.

Таблица 1. Физико-химические и детонационные параметры соединений **77a,b**.

Параметр	ρ [г см ⁻³]	T_d [°С]	N [%]	Ω_{CO} [%]	ΔH_f^0 [кДж моль ⁻¹]	IS [Дж]	FS [Н]	D [км с ⁻¹]	P_{CJ} [ГПа]	I_{sp} [с]
77a	1.920	146	34.43	+19.67	417.5	2.6	67	9.18	38.8	259
77b	1.934	140	34.43	+19.67	417.5	2.8	82	9.23	39.4	259
RDX	1.806	204	37.84	0	70.3	8	140	8.80	34.9	251
HMX	1.910	280	37.84	0	74.8	7	150	9.14	39.2	250

7.3 Определение физико-химических и детонационных параметров высокоазотных энергоемких солей тетразолилфуроксанов

Поскольку ряд синтезированных в данной работе солей тетразолилфуроксанов обладает высоким содержанием азота и содержит эксплозофорные азо- и азидную группы, то для этих энергоемких структур также было проведено определение физико-химических и детонационных параметров. Экспериментальные плотности всех синтезированных энергоемких солей были измерены газовым пикнометром и оказались в интервале 1,57-1,71 г см⁻³, за исключением соединения **54** (его плотность составила 1,46 г см⁻³). Из-за отсутствия атомов кислорода в полиазотных катионных составляющих энергетических солей все они

обладают отрицательным кислородным балансом. В то же время, все синтезированные соли имеют очень высокое содержание азота (> 60%), что свидетельствует об экологичности их возможного применения. Все синтезированные энергетические соли имеют очень высокие положительные энтальпии образования, которые значительно выше, чем у обычно используемых взрывчатых веществ (табл. 2). Расчетные значения составляют от 818 кДж моль⁻¹ (3,2 кДж г⁻¹) для соединения **49** до удивительно высокой 1363 кДж моль⁻¹ (3,9 кДж г⁻¹) для соединения **52**. Диапазон значений чувствительности к удару и трению исследуемых солей позволяет ранжировать их от инициирующих взрывчатых веществ до почти нечувствительных, как TNT. В частности, соли **47e,l** и **51** можно рассматривать как перспективные безметалльные инициирующие взрывчатые вещества с высоким содержанием азота. Рассчитанные скорости детонации высокоэнергетических солей находятся в интервале между 6,85 км с⁻¹ для соединения **54** и 8,26 км с⁻¹ для соединения **47l**, давления детонации – в интервале между 18,2 ГПа для соединения **54** и 29,3 ГПа для соединения **47l**. Эти значения выше, чем у обычно используемых взрывчатых веществ TNT (6,88 км с⁻¹, 19,5 ГПа) и HNS (7,63 км с⁻¹, 24,5 ГПа) и сопоставимы с TATB (8,11 км с⁻¹, 31,2 ГПа).

Таблица 2. Физико-химические и детонационные параметры энергоемких солей тетразолилфуроксанов.

Соединение	T _d [°C]	ρ [г см ⁻³]	Ω _{CO2} [%]	N [%]	ΔH ⁰ _{г,тв} [кДж моль ⁻¹]	D [км с ⁻¹]	P [ГПа]	IS [Дж]	FS [Н]
47l	168	1.71	-45.3	66.0	857	8.26	29.3	2.2	49
49	166	1.59	-56.7	66.1	818	7.54	23.4	29	240
50	129	1.56	-56.5	67.6	926	7.60	23.4	17	>360
51	133	1.57	-56.2	70.2	1141	7.90	25.4	2.7	43
52	115	1.67	-61.9	68.1	1363	7.76	25.5	5.4	251
53	139	1.70	-47.4	62.2	857	8.07	27.9	5.0	116
47e	173	1.69	-52.2	60.8	1104	7.68	24.6	1.5	129
54	148	1.46	-63.7	61.9	1076	6.85	18.2	38	342
TNT	295	1.65	-74.0	18.5	-67	6.88	19.5	30	>360
TATB	360	1.93	-55.8	32.5	-138	8.11	31.2	50	>360
HNS	318	1.75	-67.6	18.7	78	7.63	24.5	5	>360
PETN	165	1.78	-10.1	17.7	-561	8.40	31.9	3.3	70
Pb(N₃)₂	315	4.80	-11.0	28.9	450	5.88	33.4	~2	~0.4

ВЫВОДЫ

1. Создано новое направление химии производных фуроксанов: разработана общая тандемная методология конструирования неаннелированных полиядерных гетероциклических систем, включающих фуроксановый цикл, на основе предварительной функционализации фуроксанового цикла с последующим введением полученных функциональных производных в дальнейшие одно- и двухстадийные трансформации.
2. Разработаны регио- и хемоселективные методы направленного синтеза серии функциональных производных фуроксанов: нитро-, amino-, азидо-, гидроксид- и

цианфуроксанов, которые являются важными предшественниками в построении гетарилфуроксанов.

3. Разработан общий метод синтеза полиядерных гетероциклических систем, включающих фуроксанный цикл, связанный с различными азотсодержащими гетероциклическими фрагментами посредством гетероатомных мостиков, на основе нуклеофильного замещения нитрогруппы в 4-нитрофуроксанах.
4. Предложен метод синтеза неизвестных ранее (1*H*-1,2,3-триазолил)фуроксанов на основе региоселективного [3+2]-циклоприсоединения азидофуроксанов к ацетиленам и енолят-анионам β-дикарбонильных соединений. Продемонстрированы широкие возможности структурной диверсификации функциональных заместителей при 1,2,3-триазольном цикле для синтеза библиотеки полиядерных гетероциклических систем, содержащих (1,2,3-триазолил)фуроксанный каркас.
5. Разработан простой метод синтеза и выделения в свободном виде ранее недоступных фуразанил- и фуроксанилдiazониевых солей на основе диазотирования соответствующих amino-1,2,5-оксадиазолов в мягких условиях. Синтетический потенциал полученных (1,2,5-оксадиазолил)дiazониевых солей продемонстрирован в реакциях азосочетания с электронодонорными аренами и СН-кислотами, что привело к разработке общего метода синтеза азосоединений и гидразонов, содержащих 1,2,5-оксадиазольный цикл в своем составе.
6. Показано, что цианфуроксаны являются соединениями-платформой в конструировании структурно разнородных гетероциклических систем, содержащих фуроксанный цикл. На основе последовательных реакций конденсации и циклоприсоединения разработаны направленные методы сборки гетарилфуроксанов, включающих тетразольный, 1,2,4-триазольный, 1,2,4-триазиновый, тетрагидроизохинолиновый, пиридиновый, 1,2,4- и 1,2,5-оксадиазольный циклы и содержащих до пяти последовательно связанных гетероциклов в одной молекуле.
7. Разработаны одnoreакторные регио- и диастереоселективные методы синтеза изоксазолил-, изоксазолинил-, тиазолил- и (1,3,4-тиадиазинил)фуроксанов на основе каскадных реакций карбонильных производных фуроксанов. Предложена серия подходов к структурной диверсификации (тиазолил)фуроксанового каркаса, что привело к получению обширной серии фармакологически ориентированных гетероциклических систем, включающих дополнительные фармакофорные фрагменты гидразона, пиразола и тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазола.
8. Показано, что гидроксифуроксаны проявляют амбидентную нуклеофильную природу в реакции метилирования, что привело к получению не только ожидаемых метоксифуроксанов, но и открыло путь к синтезу ранее неизвестных *N*-функционализированных производных фуроксанов – *N*-метилфуроксан-4-онов.
9. Предложен новый подход к синтезу 3-нитроазолов на основе тандемного процесса цикловерсии динитрофуроксана с последующим катализируемым ионными

жидкостями [3+2]-циклоприсоединением образующегося нитроформнитрилоксида к различным диполярфилам, содержащим C=C, C≡C, C≡N и C=O связи.

10. Проведено количественное определение NO-донорной способности ряда гетарилфуроксанов с использованием спектрофотометрического метода по реакции Грисса. Исследована антипролиферативная активность синтезированной библиотеки гетарилфуроксанов на клеточных линиях рака человека и выявлены структуры с выраженной антипролиферативной и апоптоз-индуцирующей активностью. Выявлены новые ингибиторы агрегации тромбоцитов, вызванной аденозиндифосфатом или адреналином, в ряду фуроксанов, отличающиеся низкой токсичностью и селективным механизмом действия.
11. Синтезирована серия высокоэнергетических производных фуроксана. В зависимости от структуры заместителей при фуроксановом цикле полученные соединения обладают различным комплексом свойств, который определяет возможную область их потенциального применения в качестве компонентов ракетных топлив и различных энергоемких составов.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Обзоры:

1. Fershtat L. L., Makhova N. N. 1,2,5-Oxadiazole-Based High-Energy-Density Materials: Synthesis and Performance // ChemPlusChem. – 2020. – Т. 85. – № 1. – С. 13-42.
2. Makhova N. N., Fershtat L. L. Recent advances in the synthesis and functionalization of 1,2,5-oxadiazole 2-oxides // Tetrahedron Lett. – 2018. – Т. 59. – № 24. – С. 2317-2326.
3. Kuchurov I. V., Zharkov M. N., Fershtat L. L., Makhova N. N., Zlotin S. G. Prospective Symbiosis of Green Chemistry and Energetic Materials // ChemSusChem. – 2017. – Т. 10. – № 20. – С. 3914-3946.
4. Fershtat L. L., Makhova N. N. Molecular Hybridization Tools in the Development of Furoxan-Based NO-Donor Prodrugs // ChemMedChem. – 2017. – Т. 12. – № 9. – С. 622-638.
5. Ферштат Л. Л., Махова Н. Н. Новые подходы к синтезу неаннелированных полиядерных гетероциклических систем, включающих 1,2,5-оксадиазольный цикл // Успехи химии. – 2016. – Т. 85. – № 10. – С. 1097-1145.

Статьи в рецензируемых журналах:

6. Teslenko F. E., Churakov A. I., Larin A. A., Ananyev I. V., Fershtat L. L., Makhova N. N. Route to 1,2,4- and 1,2,5-oxadiazole ring assemblies via a one-pot condensation/oxidation protocol // Tetrahedron Lett. – 2020. – Т. 61. – С. 151678.
7. Zhilin E. S., Fershtat L. L., Bystrov D. M., Kulikov A. S., Dmitrienko A. O., Ananyev I. V., Makhova N. N. Renaissance of 1,2,5-Oxadiazolyl Diazonium Salts: Synthesis and Reactivity // Eur. J. Org. Chem. – 2019. – № 26. – С. 4248-4259.
8. Epishina M. A., Kulikov A. S., Fershtat L. L., Ananyev I. V., Makhova N. N. Synthesis of new pharmacologically oriented heterocyclic ensembles, [2-(1H-pyrazol-1-yl)thiazol-4-yl]furoxans // Mendeleev Commun. – 2019. – Т. 29. – № 3. – С. 288-291.

9. Fershtat L. L., Bystrov D. M., Zhilin E. S., Makhova N. N. *N*-Oxide-Controlled Chemoselective Reduction of Nitrofuroxans // *Synthesis*. – **2019**. – Т. 51. – № 3. – С. 747-756.
10. Larin A. A., Muravyev N. V., Pivkina A. N., Suponitsky K. Yu., Ananyev I. V., Khakimov D. V., Fershtat L. L., Makhova N. N. Assembly of Tetrazolylfuroxan Organic Salts: Multipurpose Green Energetic Materials with High Enthalpies of Formation and Excellent Detonation Performance// *Chem. Eur. J.* – **2019**. – Т. 25. – № 16. – С. 4225-4233.
11. Пухов С. А., Аникина Л. В., Ларин А. А., Ферштат Л. Л., Куликов А. С., Махова Н. Н. Цитотоксический эффект гетарилфуроксанов и индукция апоптоза в культуре клеток хронической миелоидной лейкемии K562 // *Изв. АН, Сер. хим.* – **2019**. – № 1. – С. 158-162.
12. Larin A. A., Fershtat L. L., Ustyuzhanina N. E., Gening M. L., Nifantiev N. E., Makhova N. N. New hybrid furoxan structures with antiaggregant activity // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – Т. 28. – № 6. – С. 595-597.
13. Kulikov A. S., Epishina M. A., Churakov A. I., Anikina L. V., Fershtat L. L., Makhova N. N. Regioselective synthesis, structural diversification and cytotoxic activity of (thiazol-4-yl)furoxans // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – Т. 28. – № 6. – С. 623-625.
14. Larin A. A., Ovchinnikov I. V., Fershtat L. L., Makhova N. N. 3,3'-(Diazene-1,2-diyl)bis[4-(nitroamino)-1,2,5-oxadiazole 2-oxide] // *Molbank*. – **2018**. – № 3. – M1003.
15. Ustyuzhanina N. E., Fershtat L. L., Gening M. L., Nifantiev N. E., Makhova N. N. Antiaggregant activity of water-soluble furoxans // *Mendeleev Commun.* – **2018**. – Т. 28. – № 1. – С. 49-51.
16. Kulikov A. S., Epishina M. A., Fershtat L. L., Romanova A. A., Makhova N. N. Effective synthesis of 6-substituted 7*H*-tetrazolo[5,1-*b*][1,3,4]thiadiazines *via* a one-pot condensation/nitrosation/azide-tetrazole tautomerism reaction sequence // *Tetrahedron Lett.* – **2017**. – Т. 58. – № 42. – С. 3998-4002.
17. Larin A. A., Fershtat L. L., Ananyev I. V., Makhova N. N. Versatile approach to heteroarylfuroxan derivatives from oximinofuroxans *via* a one-pot, nitration/thermolysis/[3+2]-cycloaddition cascade // *Tetrahedron Lett.* – **2017**. – Т. 58. – № 42. – С. 3993-3997.
18. Fershtat L. L., Ovchinnikov I. V., Epishina M. A., Romanova A. A., Lempert D. B., Muravyev N. V., Makhova N. N. Assembly of Nitrofurazan and Nitrofuroxan Frameworks for High-Performance Energetic Materials // *ChemPlusChem*. – **2017**. – Т. 82. – № 11. – С. 1315-1319.
19. Kulikov A. S., Larin A. A., Fershtat L. L., Anikina L. V., Pukhov S. A., Klochkov S. G., Struchkova M. I., Romanova A. A., Ananyev I. V., Makhova N. N. Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of heterocyclic compounds containing the furoxan ring // *Arkivoc*. – **2017**. – Part iii. – С. 250-268.

20. Fershtat L. L., Radzhabov M. R., Romanova A. A., Ananyev I. V., Makhova N. N. Lewis acid-catalyzed Wolff cyclocondensation in the synthesis of (1*H*-1,2,3-triazolyl)furoxans // *Arkivoc.* – **2017.** – Part iii. – C. 140-150.
21. Ustyuzhanina N. E., Fershtat L. L., Gening M. L., Nifantiev N. E., Makhova N. N. New insight into the antiaggregant activity of furoxans // *Mendeleev Commun.* – **2016.** – T. 26. – № 6. – C. 513-515.
22. Fershtat L. L., Epishina M. A., Ovchinnikov I. V., Struchkova M. I., Romanova A. A., Ananyev I. V., Makhova N. N. Side-chain prototropic tautomerism of 4-hydroxyfuroxans in methylation reactions // *Tetrahedron Lett.* – **2016.** – T. 57. – № 50. – C. 5685-5689.
23. Fershtat L. L., Larin A. A., Epishina M. A., Kulikov A. S., Ovchinnikov I. V., Ananyev I. V., Makhova N. N. Regioselective synthesis of bifuroxanyl systems with the 3-nitrobifuroxanyl core via a one-pot acylation/nitrosation/cyclization cascade // *Tetrahedron Lett.* – **2016.** – T. 57. – № 38. – C. 4268-4272.
24. Fershtat L. L., Larin A. A., Epishina M. A., Ovchinnikov I. V., Kulikov A. S., Ananyev I. V., Makhova N. N. Design of hybrid heterocyclic systems with a furoxanylpyridine core via tandem hetero-Diels-Alder/retro-Diels-Alder reactions of (1,2,4-triazin-3-yl)furoxans // *RSC Adv.* – **2016.** – T. 6. – № 37. – C. 31526-31539.
25. Fershtat L. L., Kulikov A. S., Struchkova M. I., Ananyev I. V., Makhova N. N. New Method for the Synthesis and Reactivity of (5-*R*-1,3,4-Oxadiazol-2-yl)furoxans // *J. Heterocycl. Chem.* – **2016.** – T. 53. – № 1. – C. 102-108.
26. Fershtat L. L., Epishina M. A., Ovchinnikov I. V., Kachala V. V., Makhova N. N. An effective synthesis of (1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)furoxans // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2015.** – T. 51. – № 8. – C. 754-759.
27. Fershtat L. L., Epishina M. A., Kulikov A. S., Ovchinnikov I. V., Ananyev I. V., Makhova N. N. An efficient access to (1*H*-tetrazol-5-yl)furoxan ammonium salts *via* a two-step dehydration/[3+2]-cycloaddition strategy // *Tetrahedron.* – **2015.** – T. 71. – № 38. – C. 6764-6775.
28. Fershtat L. L., Ananyev I. V., Makhova N. N. Efficient assembly of mono- and bis(1,2,4-oxadiazol-3-yl)furoxan scaffolds *via* tandem reactions of furoxanylamidoximes // *RSC Adv.* – **2015.** – T. 5. – № 58. – C. 47248-47260.
29. Fershtat L. L., Ashirbaev S. S., Kulikov A. S., Kachala V. V., Makhova N. N. Ionic liquid-mediated synthesis of (1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)furoxans by [3+2] cycloaddition of azidofuroxans to acetylenes // *Mendeleev Commun.* – **2015.** – T. 25. – № 4. – C. 257-259.
30. Fershtat L. L., Epishina M. A., Kulikov A. S., Struchkova M. I., Makhova N. N. Synthesis of hetarylsulfanyl- and hetaryloxyfuroxans by nucleophilic substitution of nitro group in nitrofuroxans with heterocyclic thiol and hydroxy derivatives // *Chem. Heterocycl. Compd.* – **2015.** – T. 51. – № 2. – C. 176-186.
31. Fershtat L. L., Epishina M. A., Kulikov A. S., Makhova N. N. Design of hetarylthiofuroxans by nucleophilic substitution of NO₂ group in nitrofuroxans // *Mendeleev Commun.* – **2015.** – T. 25. – № 1. – C. 36-38.

32. Ферштат Л. Л., Хакимов Д. В., Махова Н. Н. Циклореверсия динитрофуросана – новый общий подход к синтезу нитроазолов // Изв. АН, Сер. Хим. – **2015**. – № 2. – С. 415-422.
33. Fershtat L. L., Ovchinnikov I. V., Makhova N. N. Ionic liquid-promoted [3+2]-cycloaddition reactions of nitroformonitrile oxide generated by the cycloreversion of dinitrofuoxan // Tetrahedron Lett. – **2014**. – Т. 55. – № 15. – С. 2398-2400.
34. Fershtat L. L., Struchkova M. I., Goloveshkin A. S., Bushmarinov I. S., Makhova N. N. Dinitrogen Trioxide-Mediated Domino Process for the Regioselective Construction of 4-Nitrofuoxans from Acrylic Acids // Heteroat. Chem. – **2014**. – Т. 25. – № 4. – С. 226-237.

Патенты:

35. Ферштат Л. Л., Быстров Д. М., Жилин Е. С., Махова Н. Н. Способ получения аминифуразанов // Патент РФ 2671414 от 31.10.2018.

Тезисы приглашенных и устных докладов на конференциях:

36. Fershtat L. L., Zhilin E. S., Bystrov D. M., Larin A. A., Makhova N. N. Nitrogen-oxygen molecular systems for the realization of dual-use technologies // International Conference “Catalysis and Organic Synthesis” (ICCOS-2019). – Moscow, Russia, September 15-20, **2019**. – P. 26 // *приглашенный доклад*.
37. Fershtat L. L., Larin A. A., Makhova N. N. Recent advances in the synthesis of energy-rich 1,2,5-oxadiazoles 2-oxides // 4th International Workshop on Advanced Energetic Materials. – Chengdu, China, November 20-22, **2019**. – P. 4 // *приглашенный доклад*.
38. Fershtat L. L., Larin A. A., Muravyev N. V., Khakimov D. V., Ananyev I. V., Makhova N. N. New family of energetic salts incorporating tetrazolylfuoxan core // 22nd International Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM-2019). – Pardubice, Czech Republic, April 10-12, **2019**. – P. 99 // *устный доклад*.
39. Fershtat L. L., Zhilin E. S., Bystrov D. M., Makhova N. N. New directions in the synthesis and reactivity of aminofuoxans // Markovnikov Congress on Organic Chemistry (MC-150). – Moscow-Kazan, Russia, June 21-28, **2019**. – P. 148 // *устный доклад*.
40. Ферштат Л. Л., Жилин Е. С., Быстров Д. М., Ларин А. А., Махова Н. Н. Азот-кислородные системы для реализации технологий двойного назначения // Юбилейные Ломоносовские чтения, Открытый конкурс научных работ по химии и наукам о материалах «Ломоносов 2.0». – Москва, 15-16 апреля **2019**. – С. 99 // *устный доклад*.
41. Fershtat L. L., Ovchinnikov I. V., Larin A. A., Kulikov A. S., Makhova N. N. Recent advances in the synthesis of energy-rich 1,2,5-oxadiazoles 2-oxides // 3rd International Workshop on Advanced Energetic Materials. – Beijing, China, October 18-20, **2018**. – P. 12 // *приглашенный доклад*.
42. Fershtat L. L., Bystrov D. M., Zhilin E. S., Larin A. A., Makhova N. N. New directions in the hetarene *N*-oxides chemistry // International Conference “Organic and Hybrid Functional Materials and Additive Technologies” ChemTrends-2018. – Moscow, Russia, September 23-28, **2018**. – P. 40 // *устный доклад*.

43. Ферштат Л. Л., Ларин А. А., Быстров Д. М., Жилин Е. С., Епишина М. А., Махова Н. Н. Новые подходы к синтезу и трансформациям нитрофуроксанов // V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии. – Владикавказ, 10-14 сентября **2018**. – С. 155 // *устный доклад*.
44. Ферштат Л. Л., Ларин А. А., Куликов А. С., Овчинников И. В., Махова Н. Н. Гетарилфуроксаны как фармакологически активные и высокоэнергетические системы // Ежегодная конференция-конкурс научно-исследовательских работ молодых ученых и специалистов «Элементоорганические соединения, полимеры, органическая химия, теоретические и физико-химические методы исследования строения вещества» ИНЭОС OpenСup. – Москва, 20-23 ноября **2017**. – С. 113-114 // *устный доклад*.
45. Fershtat L. L., Epishina M. A., Larin A. A., Ovchinnikov I. V., Ananyev I. V., Makhov M. N., Muravyev N. V., Makhova N. N. Synthesis and cocrystallization of bi-1,2,5-oxadiazole nitro derivatives // 20th International Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM-2017). – Pardubice, Czech Republic, April 26-28, **2017**. – P. 120-129 // *устный доклад*.
46. Ферштат Л. Л., Епишина М. А., Куликов А. С., Ларин А. А., Овчинников И. В., Махова Н. Н. Гетарилфуроксаны как основа для создания фармакологически ориентированных и высокоэнергетических систем нового поколения // Конференция грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI-го века». – Москва, 20-24 ноября **2016**. – С. 66-67 // *устный доклад*.
47. Ферштат Л. Л., Епишина М. А., Овчинников И. В., Ларин А. А., Куликов А. С., Махова Н. Н. Цианфуроксаны в синтезе неконденсированных полиядерных гетероциклических структур, содержащих фуроксановый цикл // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016». – Санкт-Петербург (пос. Репино), 27 июня – 01 июля **2016**. – С. 478 // *устный доклад*.
48. Fershtat L. L., Epishina M. A., Makhov M. N., Makhova N. N. Synthesis of (1H-tetrazol-5-yl)furoxan ammonium salts via a two-step dehydration/[3+2] cycloaddition approach // 19th International Seminar on New Trends in Research of Energetic Materials (NTREM-2016). – Pardubice, Czech Republic, April 20-22, **2016**. – С. 116-125 // *устный доклад*.
49. Ферштат Л. Л., Епишина М. А., Овчинников И. В., Куликов А. С., Махова Н. Н. Новые подходы к синтезу гетарилфуроксанов на основе трансформаций цианфуроксанов // IV Всероссийская конференция по органической химии. – Москва, 22-27 ноября **2015**. – С. 56 // *устный доклад*.
50. Ферштат Л. Л., Овчинников И. В., Махова Н. Н. Региоселективный синтез и реакционная способность 4-нитрофуроксанов // Международный конгресс по гетероциклической химии «КОСТ-2015» – Москва, 18-23 октября **2015**. – С. 257 // *устный доклад*.