

ФИО соискателя Ларин Александр Александрович

Название диссертации Дизайн фармакологически ориентированных и энергоемких производных фуроксана

Шифр специальности – 02.00.03 – органическая химия

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/>

20 марта 2019 года

Дата приема к защите

26 марта 2019 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК vak3.ed.gov.ru

27 марта 2019 года

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

На правах рукописи



Ларин Александр Александрович

**ДИЗАЙН НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ОРИЕНТИРОВАННЫХ И
ЭНЕРГОЕМКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРОКСАНА**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Лаборатории азотсодержащих соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»
(ИОХ РАН)

Научный руководитель:

Махова Нина Николаевна

доктор химических наук, профессор, зав.
лабораторией азотсодержащих соединений
ФГБУН ИОХ РАН им. Н.Д. Зелинского.

Официальные оппоненты:

Аверина Елена Борисовна

доктор химических наук, доцент кафедры
медицинской химии и тонкого органического
синтеза химического факультета МГУ им.
Ломоносова

Попков Сергей Владимирович

кандидат химических наук, доцент, заведующий
кафедрой химии и технологии органического
синтеза факультета химико-фармацевтических
технологий и биомедицинских препаратов
ФГБОУ ВО РХТУ им. Д. И. Менделеева,
кандидат химических наук, доцент

Ведущая организация

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

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН) и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Защита диссертации состоится «5 июня» 2019 года в 11⁰⁰ на заседании Диссертационного совета Д 002.222.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук» (ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47.

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу 119991, Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН

Ученый секретарь Диссертационного совета

Д 002.222.01 ИОХ РАН

доктор химических наук, профессор РАН



А. Д. Дильман

Актуальность темы.

Одной из основных тенденций в современной химии гетероциклических соединений является дизайн и синтез гибридных молекулярных систем различной степени сложности, каждый из фрагментов которых обладает какой-либо практической полезностью. Методы формирования таких структур должны быть максимально эффективными и основаны на доступных и дешевых исходных соединениях при сокращении количества препаративных стадий за счет проведения реакций в *one-pot*-варианте. Разработка малостадийных методов синтеза особенно востребована в дизайне новых лекарственных средств, а также высокоэнергетических соединений.

Объектами исследования в настоящей работе являются гетероциклические производные фуроксанов (1,2,5-оксадиазол-2-оксидов). Фуроксаны обладают уникальным комплексом свойств, позволяющим использовать их в дизайне так называемых «двойных технологий». С одной стороны, они являются привлекательными объектами для построения высокоэнергетических соединений благодаря положительной энтальпии образования и присутствию в молекуле двух активных атомов кислорода, а с другой стороны, они являются экзогенными донорами оксида азота - универсального регулятора клеточного метаболизма, который оказывает ключевое воздействие на разнообразные физиологические процессы в организме. Построение фармакологически активных гибридных систем, содержащих фуроксанный цикл – донор NO, в сочетании с различными известными фармакологически активными соединениями, является основным направлением исследования в химии фуроксанов за рубежом, в частности в Туринском университете в лаборатории профессора А. Гаско. С другой стороны, в последние годы как в ряде европейских стран (Франция, Германия), так и в США все шире развиваются исследования по конструированию энергоемких производных фуроксана. Поэтому разработка новых подходов к эффективной сборке гибридных структур, содержащих наряду с фуроксанным циклом фармакофорные или энергоемкие фрагменты, безусловно, является **актуальной** проблемой.

В связи с этим **целью** настоящей диссертационной работы является разработка эффективных *one-pot* методов синтеза и исследование свойств гибридных структур, содержащих фуроксанный цикл в комбинации с фармакофорными или энергоемкими азотсодержащими и азот-кислородными гетероциклами.

В процессе исследования предполагалось решить следующие основные задачи:

1. Разработать эффективные *one-pot* методы синтеза новых фармакологически ориентированных гибридных гетероциклических систем, содержащих наряду с фуроксанным циклом (NO-донор) различные фармакофорные гетероциклы.
2. Разработать удобные *one-pot* методы синтеза новых энергоемких производных фуроксана – 3-нитробифуроксанильных структур, нитраминофуроксанов и энергоемких солей тетразолилфуроксанов, и оценить их физико-химические и энергетические характеристики.
3. Исследовать цитотоксическую активность и оценить NO-донорную способность синтезированных фармакологически ориентированных гетарилфуроксанов.

Научная новизна.

На основе тандемной реакции гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера легко доступных производных (1,2,4-триазин-3-ил)фуроксанов с енамином ((1-(пирролидин-1-ил)циклогексеном) и норборнадиеном разработаны два простых, региоселективных *one-pot* метода синтеза гетарилфуроксанов, содержащих наряду с NO-донорным фуроксановым циклом тетрагидроизохинолиновый, пиридиновый, терпиридиновый и инденопиридиновый гетероциклы.

В результате исследования каскадного *one-pot* процесса: нитрование гидроксиминофуроксанов, термолит образовавшихся нитроловых кислот до фуроксанилкарбонитрилоксидов и их [3+2]-циклоприсоединение к различным диполярфилам – алкинам, алкенам и активированным нитрилам, разработан общий, простой, регио- и диастереоселективный способ получения изоксазолил-, изоксазолинил- и (1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуроксанов.

Исследование [3+2]-циклоприсоединения 4-азидо-3-арилфуроксанов к бензоилуксусному и хлорацетоуксусному эфирам при катализе ТЕА привело к разработке нового метода синтеза (1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов, а химическая трансформация хлорметильной и сложноэфирной групп существенно расширила круг функциональных производных этой гетероциклической системы.

На основе исследования каскада *one-pot* реакций – ацилирование натриевой соли динитрометана хлорангидами фуроксанилгидроксамовых кислот, нитрозирование продукта ацилирования и внутримолекулярная циклизация продукта нитроирования, разработан региоселективный метод синтеза ранее недоступных бифуроксанильных систем с 3-нитробифуроксанильным каркасом.

Практическая значимость

Разработаны простые и удобные *one-pot* методы синтеза серии фармакологически ориентированных гетарилфуроксанов, содержащих фуроксановый цикл (NO-донор) и различные фармакофорные гетероциклы: 1,2,4-триазиновый, тетрагидроизохинолиновый, пиридиновый, терпиридиновый, инденопиридиновый, изоксазольный, изоксазолиновый, 1,2,4-оксадиазольный и 1,2,3-триазольный гетероциклы.

Разработаны препаративные способы получения энергоемких производных фуроксана – 3-нитробифуроксанильные структуры и энергоемкие соли азидо- и азотетразолилфуроксанов с высокоазотными катионами. Среди 3-нитробифуроксанильных соединений выявлены наиболее эффективные структуры, содержащие азидную, нитрильную и нитрогруппы у второго фуроксанового цикла. Оценены физико-химические и детонационные характеристики солей тетразолилфуроксанов с высокоазотными катионами и среди них выявлены перспективные высокоэнтальпийные соединения с удовлетворительными термической стабильностью и чувствительностью к механическим воздействиям.

Исследована цитотоксическая активность ряда синтезированных гетарилфуроксанов *in vitro* методом МТТ теста на пяти линиях клеток рака человека

(A549, HCT116, HeLa, MCF7, RD) и выявлено, что хорошей цитотоксической активностью против всех исследованных линий раковых клеток обладают 4-амино-3-(инденотриазин-3-ил)фуроксан и нитробифуроксанилы. Разработан спектрофотометрический модуль для оценки способности генерировать оксид азота (NO). Выявлена корреляция между цитотоксической активностью и NO-донорной способностью наиболее эффективных структур.

На примере 4-амино-3-(инденотриазин-3-ил)фуроксана исследована апоптоз-индуцирующая активность синтезированных гетарилфуроксанов и установлено, что это соединение является перспективным апоптоз-индуцирующим агентом, более эффективным, чем известный противораковый препарат камптотецин.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 статей в ведущих отечественных и зарубежных журналах и 14 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Степень достоверности обеспечивается тем, что экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{14}N , ^{15}N и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (высокого разрешения и под электронным ударом), рентгеноструктурного анализа и элементного анализа.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной информации по известным способам синтеза различных производных гетарилфуроксанов. Соискатель самостоятельно выполнял описанные в диссертации химические эксперименты, а также самостоятельно проводил выделение и очистку конечных продуктов реакций. Диссертант устанавливал строение полученных соединений с помощью физико-химических и спектральных методов анализа, а также обрабатывал и интерпретировал полученные результаты. ЯМР - исследования синтезированных соединений проводились в лаборатории ядерного магнитного резонанса № 30 ФГБУН ИОХ РАН (к.х.н. М. И. Стручкова и к.х.н. Е.Д. Даева). Рентгеноструктурный анализ некоторых синтезированных соединений проводился в ФГБУН ИНЭОС РАН (к.х.н. И. В. Ананьев). Исследование термической стабильности синтезированных энергоемких структур с использованием дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА), определение чувствительность к удару и трению и оценка детонационных параметров выполнялись к.х.н. Н. В. Муравьевым в ФГБУН ИХФ РАН в лаборатории энергетических материалов. Соискатель также осуществлял апробацию работ на конференциях и подготовку публикаций по выполненным исследованиям.

Структура работы. Диссертационная работа изложена на 176 страницах машинописного текста, включает 16 рисунков, 124 схемы и 13 таблиц. Состоит из введения, обсуждения

результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы, включающего 196 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В соответствии с целью и задачами работы проведенные исследования можно условно разделить на две основные группы: синтез фармакологически ориентированных гетарилфуроксанов и синтез энергоемких производных фуроксана. На завершающем этапе работы были исследованы прикладные свойства синтезированных соединений.

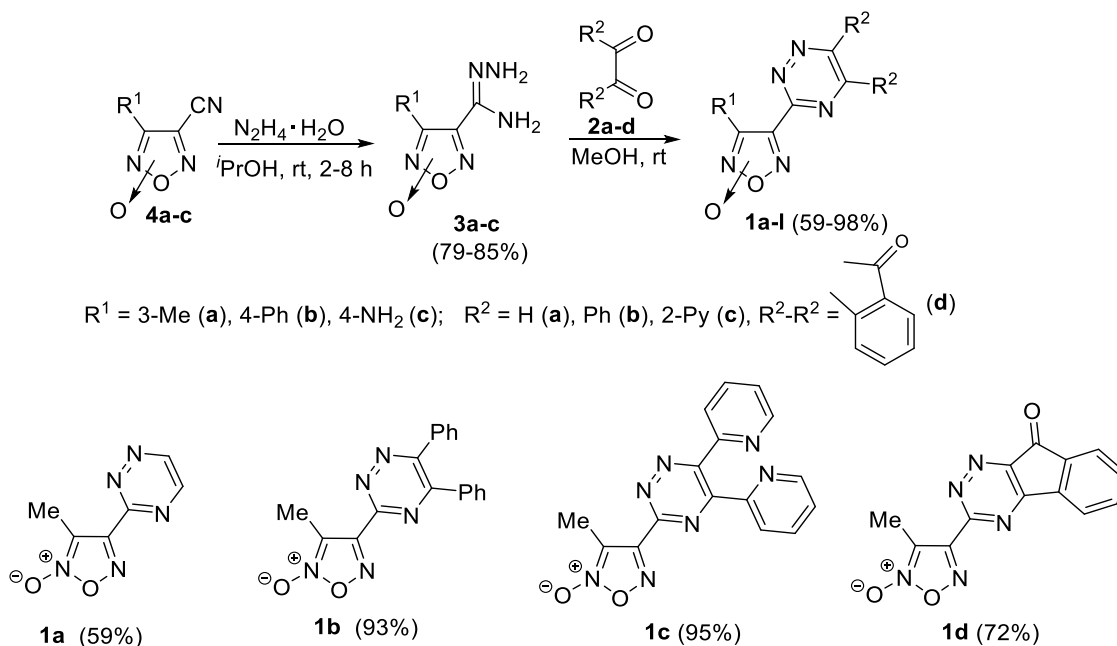
1. Синтез фармакологически ориентированных гетарилфуроксанов.

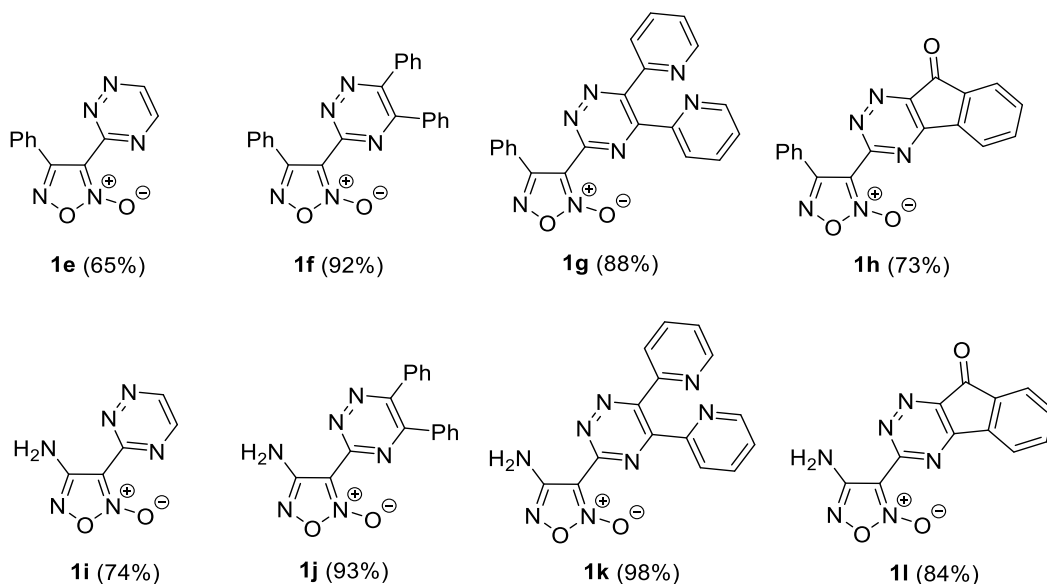
Для выхода к новым фармакологически ориентированным гетарилфуроксанам в диссертационной работе были разработаны эффективные one-pot методы синтеза нескольких типов гибридных структур, содержащих (1,2,4-триазин-3-ил)-, тетрагидроизохинолинил-, инденопиридил-, пиридил-, изоксазолил-, изоксазолинил-, 1,2,4-оксадиазолил- и 1,2,3-триазолилфуроксановые базовые структурные фрагменты.

1.1 Разработка методов синтеза производных (1,2,4-триазин-3-ил)- и пиридилфуроксанов.

Для синтеза этих типов гетарилфуроксанов было разработано два простых региоселективных и высокоэффективных метода, основанные на тандемной реакции гетеро-Дильса-Алдера/ретро-Дильса-Алдера (1,2,4-триазин-3-ил)фуроксанов **1a-l** с двумя типами диенофилов: енамином ((1-пирролидин-1-ил)циклогексенон) и норборнадиеном. Исходные (1,2,4-триазин-3-ил)фуроксаны **1a-l** были синтезированы с высокими выходами конденсацией α -дикарбонильных соединений **2a-d** (глиоксаль, дифенилглиоксаль, дипиридилглиоксаль и нингидрин) с фуроксаниламидазами **3a-c**, полученными в свою очередь взаимодействием цианофуроксанов **4a-c** с гидразин-гидратом (схема 1).

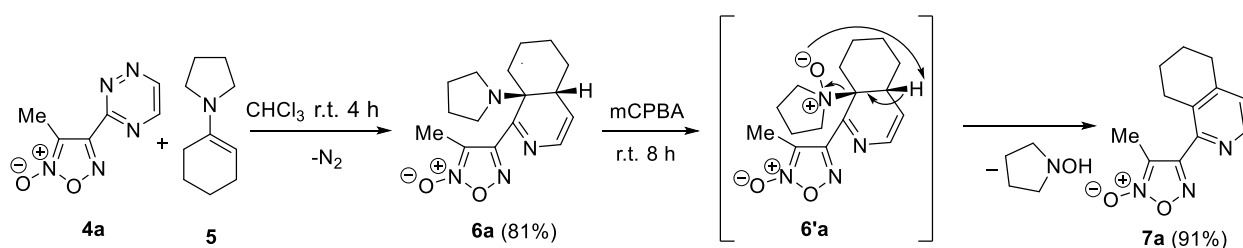
Схема 1





Реакция [4+2]-циклоприсоединения триазилилфуроксана **4** к енамину (1-пирролидин-1-ил)циклогексену **5** была исследована на примере 3-метилпроизводного **4a**. Оптимальными условиями ее проведения оказалось размешивание смеси реагентов в хлороформе при 20 °С в течение 4 часов, причем циклоприсоединение проходило полностью региоселективно с образованием дигидроизохинолинового производного **6a**. Для его ароматизации был проведен поиск подходящего окислителя. Варьировали характер окислителя (кислород воздуха, DDQ, *m*-CPBA), мольное соотношение окислитель : **6a**, температуру и время реакции. Оптимальными условиями окисления с последующей ароматизацией оказались 4 эквивалента *m*CPBA в CHCl₃ в течение 8 часов при 20 °С. Процесс протекает через образование *N*-оксидного интермедиата **6'a** и элиминирование производного гидроксиламина по Коупу (схема 2). Выход тетрагидроизохинолина **7a** в этих условиях составил 91%.

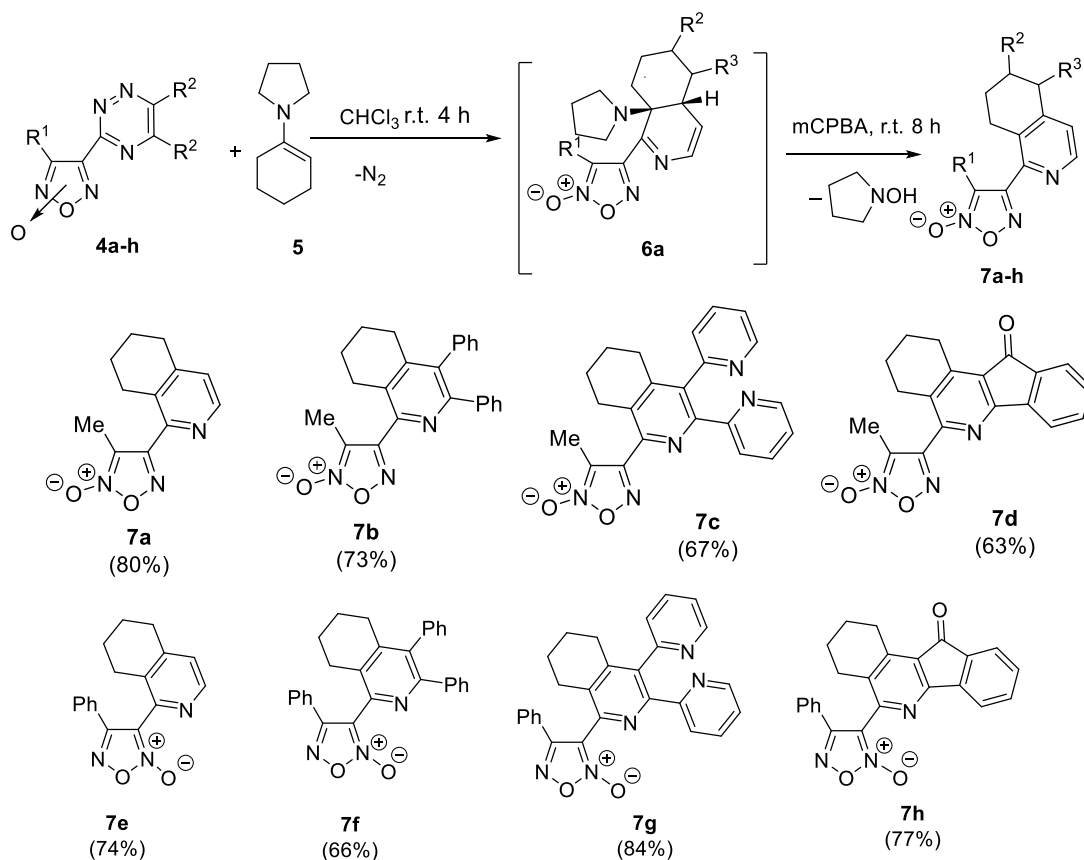
Схема 2



Поскольку реакция гетеро-Дильса-Алдера/ретро-Дильса-Алдера триазилилфуроксана **4a** с енамином **5** и окислительная ароматизация протекают в близких условиях, мы объединили эти две стадии в один протокол и получили ожидаемый тетрагидроизохинолин **7a** с выходом 80%. Найденные условия были распространены на остальные триазилилфуроксаны. Ожидаемые (тетрагидроизохинолинил)фуроксаны **7a-h** с фенильными, пиридилными и инденопиридилными заместителями были получены с высокими выходами (схема 3). Однако в реакцию удалось ввести триазилилфуроксаны только с метильным и

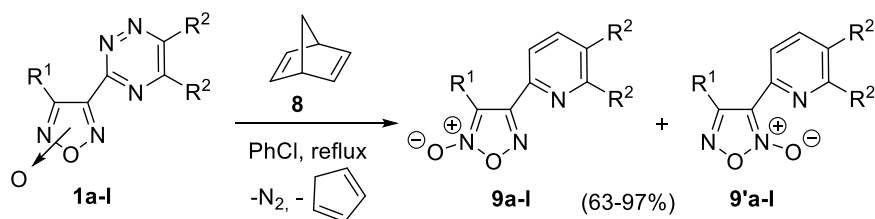
фенильным заместителями у фуросанового цикла **1a-h**, поскольку производные аминифуросана разлагались в присутствии сильно основного енамина.

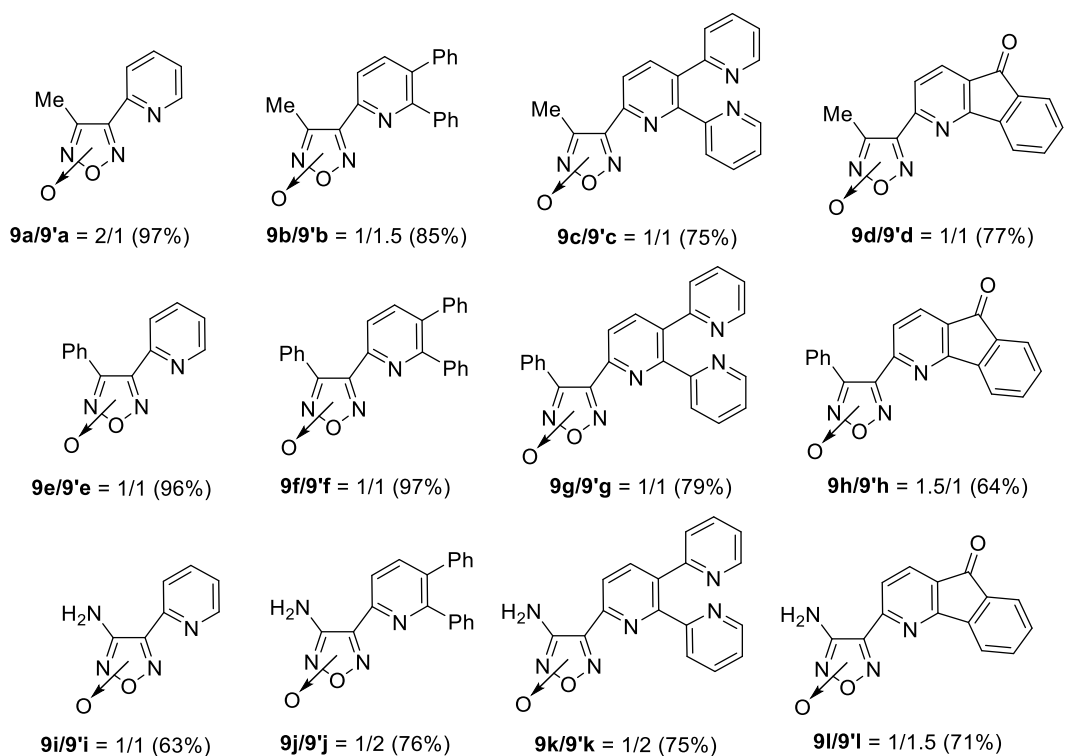
Схема 3



Второй метод синтеза гибридных гетарилфуросанов с пиридилфуросановым структурным фрагментом был разработан на основе взаимодействия (1,2,4-триазин-3-ил)фуросанов **1** с норборнадиеном при кипячении эквимольных количеств реагентов в хлорбензоле. Эта реакция также включает несколько one-pot стадий: [4+2]-циклоприсоединение норборнадиена к 1,2,4-триазиновому циклу триазилилфуросанов **1a-l** с последующим элиминированием азота и циклопентадиена от образовавшихся интермедиатов. В этом случае в реакцию были введены все синтезированные триазилилфуросаны **1a-l**, но конечные структуры **9a-l** были получены в виде смеси двух изомеров из-за изомеризации фуросанового цикла при высокой температуре (схема 4).

Схема 4





Соотношение изомеров соединений **9a-l** и **9'a-l** оценивали методом ^1H ЯМР по соотношению интегральных интенсивностей сигналов метил- и амино- групп в случае производных фуросана с метильным и амино заместителями, а для структур с фенильным заместителем сопоставляли значения интегральных интенсивностей протона в положении С3 пиридинового цикла (рис.1). Положение сигналов этого протона, относящегося к изомеру с фенильным заместителем в положении 3 фуросанового цикла, проявляется в более сильном поле по сравнению с изомером, в котором фенильный заместитель находится у С(4) атома фуросанового цикла.

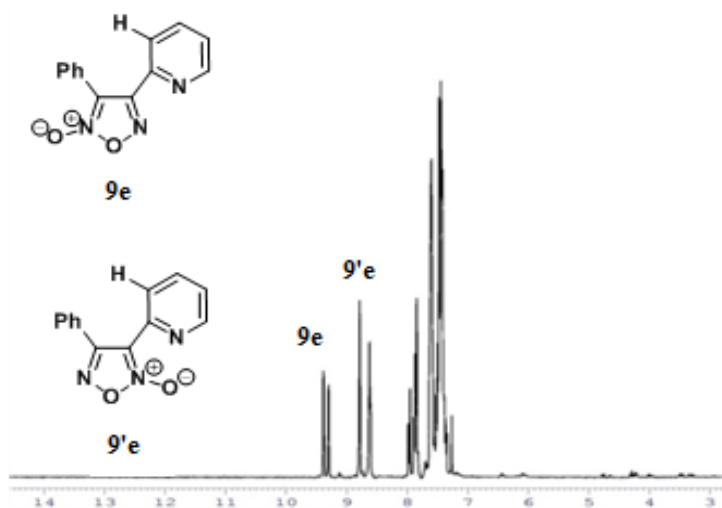


Рис. 1 Определение соотношения изомеров **9e** и **9'e** методом ^1H ЯМР.

В целом в результате проведенных в этом разделе исследований разработано два простых, высокоэффективных и региоселективных one-pot метода синтеза ранее неизвестных полигетероциклических фармакологически ориентированных гибридных структур, содержащих до четырех гетероароматических фрагментов в одной молекуле

(NO-донорный фуроксанный, пиридиновый, терпиридиновый, инденопиридиновый) с хорошими и высокими выходами. Структура всех синтезированных соединений было установлено на основании совокупности аналитических и спектральных данных, а структура соединения **7h** была дополнительно подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рис 2).

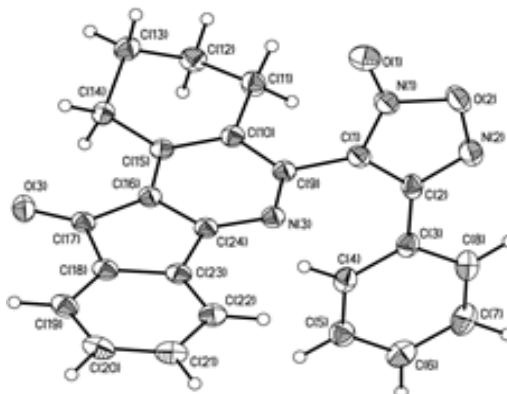
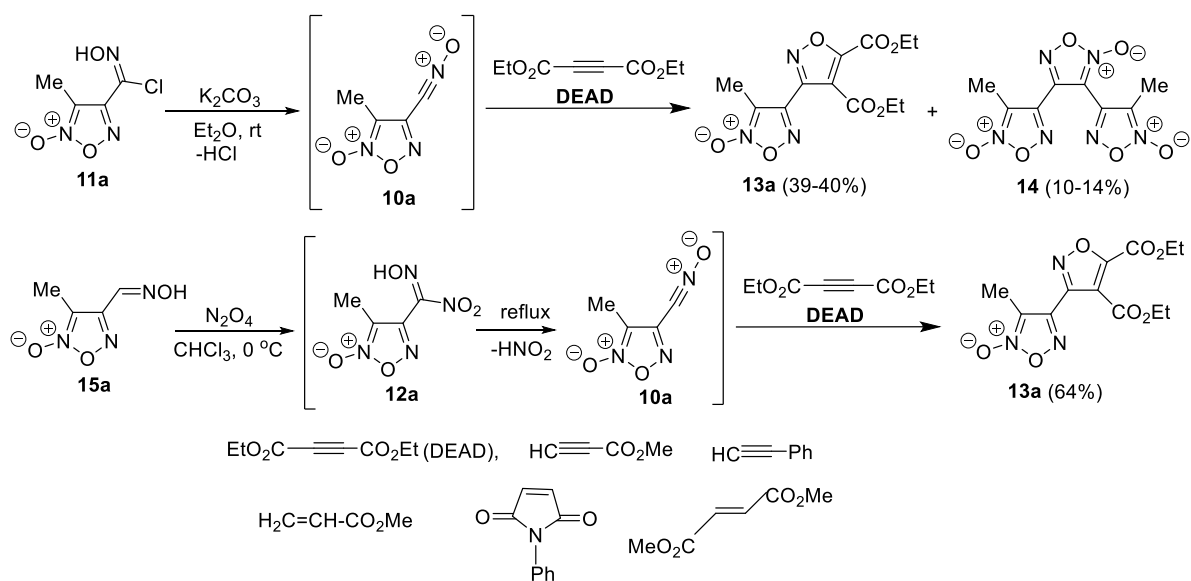


Рис.2 Общий вид молекулы **7h** методом РСА.

1.2. Синтез гибридных гетероциклических структур, содержащих фуроксанный цикл в комбинации с изоксазольным-, изоксазолиновым- и 1,2,4-оксадиазольным гетероциклическими фрагментами.

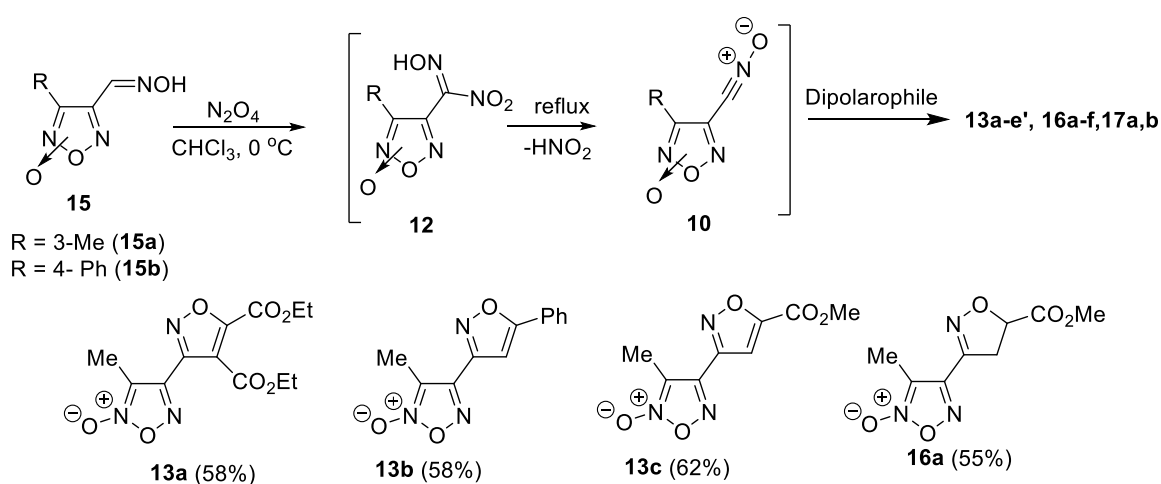
Для введения к фуроксановому циклу изоксазольного-, изоксазолинового и 1,2,4-оксадиазольного гетероциклических фрагментов был выбран подход, основанный на [3+2]-циклоприсоединении фуроксанилнитрилоксидов **10** к соответствующим диполярфилам: алкинам, алкенам или активированным нитрилам. Для генерации нитрилоксидов было исследовано два подхода – дегидрохлорирование хлорангидридов фуроксанилгидроксамовых кислот **11** при действии оснований или термоллиз фуроксанилнитроловых кислот **12**. Поиск оптимальных условий проводили на примере метилфуроксанильных производных **11a** и **12a** с использованием диэтилацетилендикарбоксилата (DEAD) в качестве диполярфила. Генерацию нитрилоксида **10a** удалось осуществить в обоих случаях, однако второй подход оказался более эффективным, поскольку дегидрохлорирование хлорангидрида **11a** наряду с образованием искомого (изоксазол-3-ил)фуроксана **13a** приводит к образованию побочного продукта - терфуроксана **14** - продукта циклодимеризации нитрилоксида **10a**. Нитроловую кислоту **12a** получали нитрованием оксима **15a** действием N_2O_4 при 0 °С, а оптимальными условиями ее термоллиза до нитрилоксида **10a** оказалось кипячение в хлороформе в течение 5 часов. Реакцию проводили в присутствии избытка DEAD и его циклоприсоединение к генерируемому нитрилоксиду протекает как *one-pot* каскадный процесс с образованием бициклической структуры **13a** (схема 5). Этот подход позволил избежать образования побочного продукта **14** и получить целевой продукт **13a** с выходом 64%. Найденные оптимальные условия были использованы для [3+2]-циклоприсоединения этого нитрилоксида к другим диполярфилам. Кроме того, в реакцию были введены гидросиминофуроксаны с Me и Ph заместителями **15a,b** и дигидросиминофуроксан **15c**.

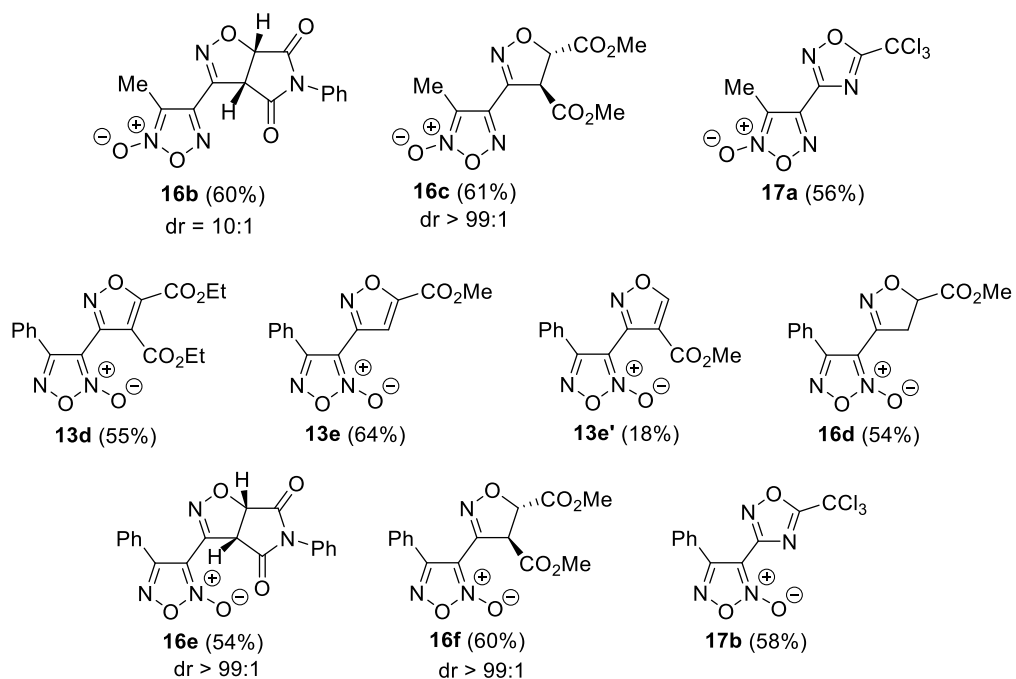
Схема 5



Для генерации нитрилоксида **10b** из фенилфуроксанинитроловой кислоты **12b** потребовалось кипячение в бензоле. Этот нитрилоксид также был успешно присоединен ко всем дипольофилам. В обоих случаях были синтезированы гибридные структуры, содержащие наряду с фуроксановым циклом изоксазольный (**13a-e**) изоксазолиновый (**16a-e**) и 1,2,4-оксадиазольный (**17a,b**) гетероциклы. Реакция протекала с высокой регио- и диастереоселективностью. Только в реакции фенильного производного с метилпропиолатом была получена смесь региоизомеров **16e** и **16'e**, которые были разделены хроматографически и охарактеризованы. Диастереоселективность ($dr \leq 10:1$) реакции с *N*-фенилмалеинимидом и диметилфумаратом определялась положением двойных связей в исходных олефинах (схема б).

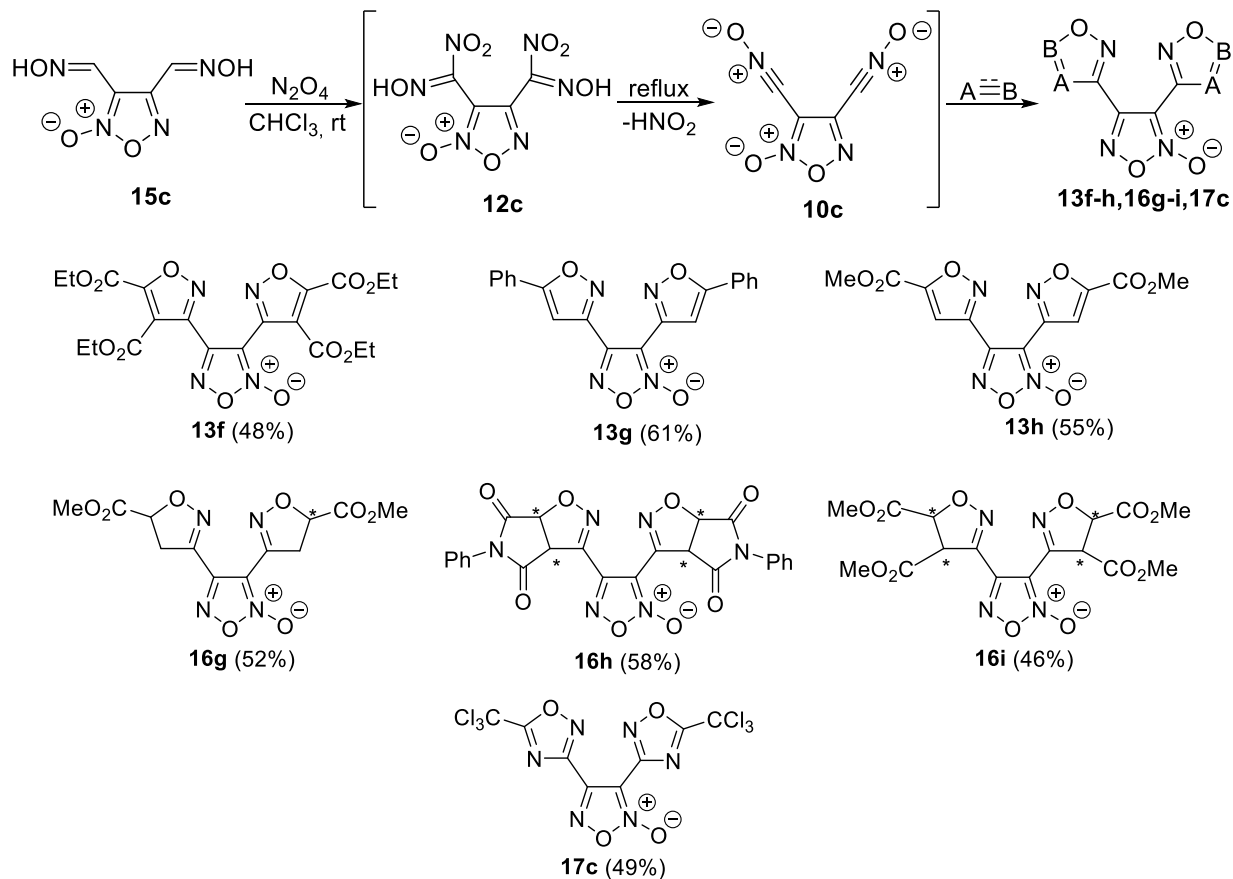
Схема 6





Также успешно протекала реакция и с бис(фуроксанилкарбонитрилоксидом) **10c**, который генерировался термоллизом бис(нитроловой) кислоты **12c**, синтезированной нитрованием доступного бис(гидроксимино)фуроксана **15** в хлороформе (схема 7). В этом случае, к сожалению, было трудно судить о диастереоселективности, поскольку сигналы соответствующих протонов в ^1H ЯМР-спектрах перекрывались.

Схема 7



Строение соединений **13**, **16** и **17** было подтверждено совокупностью спектральных характеристик (ИК и ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии), а для соединения **13c** дополнительно методом рентгено-дифракционного анализа монокристалла (Рис. 3)

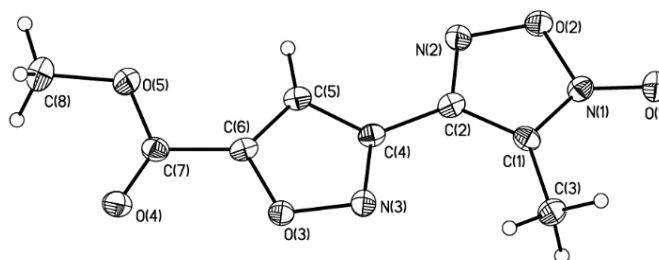


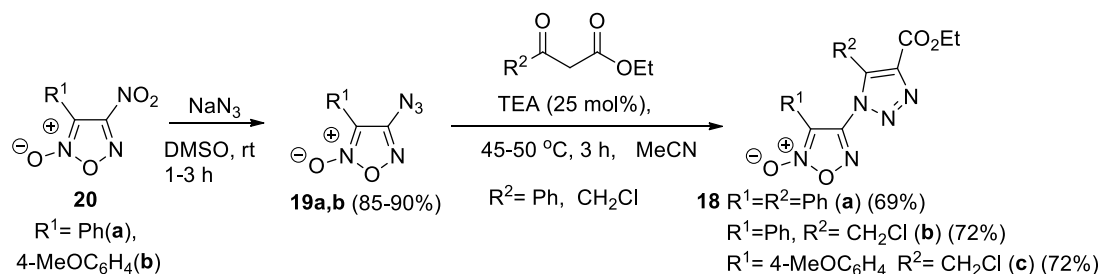
Рис. 3 Общий вид молекулы **13c** по данным РСА.

В целом, в результате этого раздела исследований разработан регио- и диастереоселективный метод синтеза фармакологически ориентированных гибридных гетероциклических структур, объединяющих в одной молекуле фуроксановый цикл с изоксазольным, изоксазолиновым или 1,2,4-триазольным гетероциклическими фрагментами. Метод носит общий характер и может быть использован для получения аналогичных структур из других гидроксиминифуоксанов.

1.3. Разработка методов синтеза производных (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуоксанов

Для синтеза (1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)фуоксанов **18a-c** был выбран подход, основанный на [3+2]-циклоприсоединении азидофуоксанов **19a,b** к β -кетоэфирам (бензоил- и хлорацетоуксусным эфирам). Исходные азидофуоксаны **19a,b** были синтезированы нуклеофильным замещением нитрогруппы на азид-анион в доступных 4-нитрофуоксанах **20a,b** при взаимодействии с NaN_3 в ДМСО при 20 °С. Циклоприсоединение β -кетоэфиров к азидной группе азидофуоксанов **19a,b** проходило при основном катализе (TEA 25 мол. %) в MeCN в мягких условиях с высокой региоселективностью (схема 8).

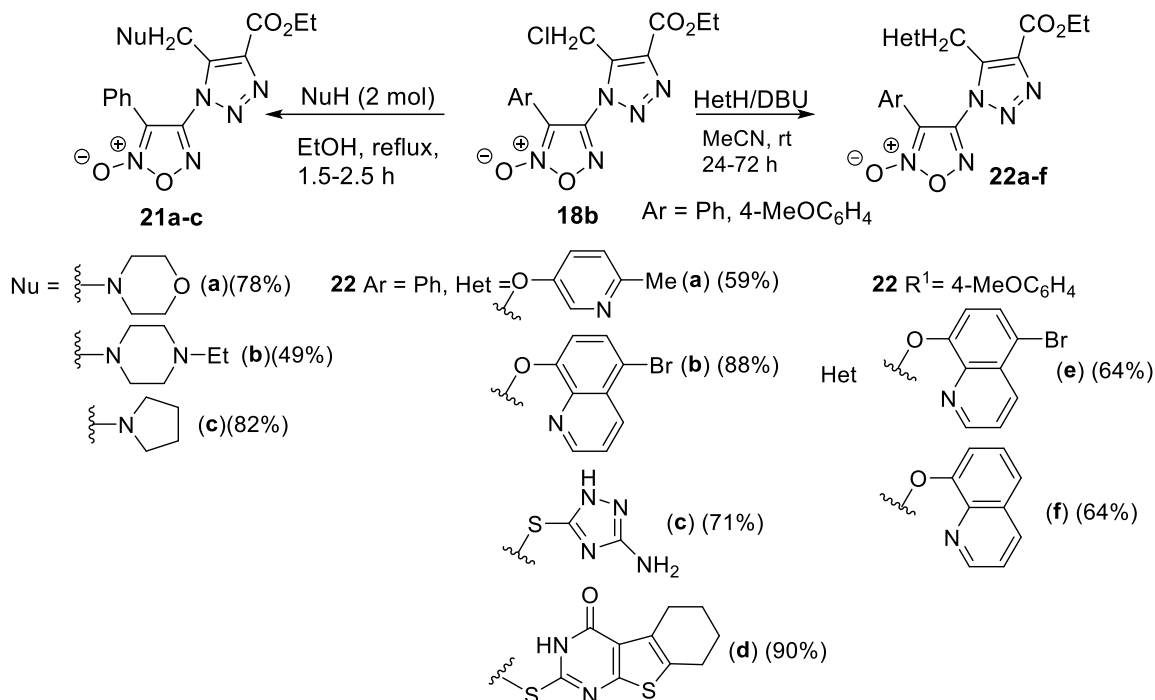
Схема 8



Набор целевых структур был расширен посредством трансформации хлорметильной и сложноэфирной групп в полученных базовых структурах. Нуклеофильное замещение хлора в хлорметильных производных на циклоалифатические амины проводили при кипячении смеси реагентов в спирте, а замещение хлора на

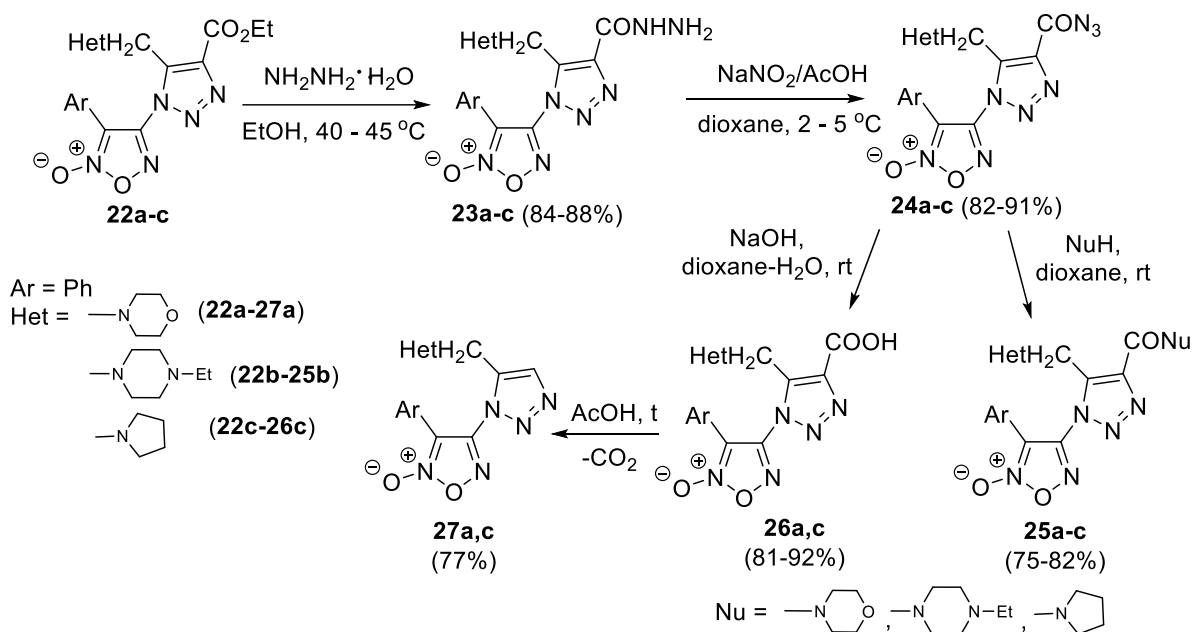
гетероциклические тиолы и фенолы успешно протекало при 20 °С в присутствии DBU в ацетонитриле. В результате этих трансформаций был получен большой набор сложных полигетероциклических ансамблей **21a-c**, **22a-f** с высокими выходами (схема 9).

Схема 9



Сложноэфирная группа в синтезированных триазолилфуроксанах **22a-c** была трансформирована в амидную и карбоксильную группы через промежуточное образование гидразида- **23a-c** и азидокарбонильных производных **24a-c**, а карбоксильная группа в соединениях **26a,c** была декарбоксилирована, что привело к незамещенным по С(4) атому углерода (1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанам **27a,c**. Кроме того, нуклеофильное замещение азидной группы в соединениях **24a,b** позволило получить амиды **25a-c** (схема 10).

Схема 10



Все синтезированные полигетероциклические ансамбли были охарактеризованы спектральными (ИК, ^1H , ^{13}C NMR – спектроскопия и масс-спектрометрия) и аналитическими методами, а строение одной из декарбоксилированных структур **27a** было дополнительно подтверждено данными РСА (рис.4).

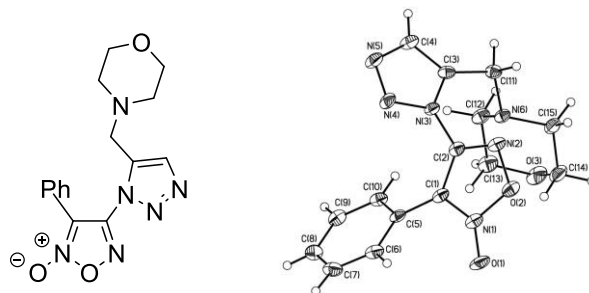


Рис.4 Общий вид молекулы **27a** по данным РСА.

Образцы соединений, синтезированных в разделах **1.1**, **1.2**. и **1.3**, были направлены в Институт физиологически активных веществ (ИФАВ) РАН (г. Черноголовка) для исследования цитотоксической активности.

2. Синтез энергоемких производных гетарилфуроксанов.

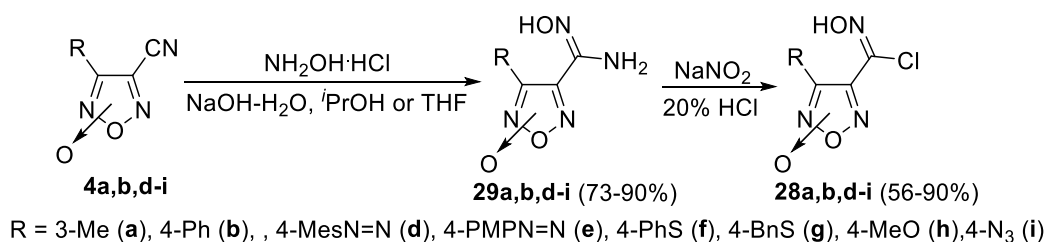
Для получения новых энергоемких производных гетарилфуроксанов были разработаны эффективные one-pot методы синтеза 3-нитробифуроксанильных структур, содержащих дополнительные эксплозофорные фрагменты, а также разработан способ получения динитраминоазофуроксана и синтезированы соли энергоемких производных тетразолилфуроксанов с высокоазотными катионами.

2.1. Синтез энергоемких бифуроксанильных структур, содержащих 3-нитрофуроксанильный фрагмент.

Для синтеза новых типов энергоемких производных фуроксана на первом этапе исследования были выбраны бифуроксанильные структуры, содержащие 3-нитрофуроксанильный фрагмент. Введение двух фуроксанильных фрагментов в одну молекулу позволяет существенно увеличить ее энергетические характеристики, а присутствие в этих структурах нитрогруппы приводит к существенному увеличению кислородного баланса молекулы. В литературе описаны отдельные представители бифуроксанильных структур, но общий метод их синтеза отсутствует.

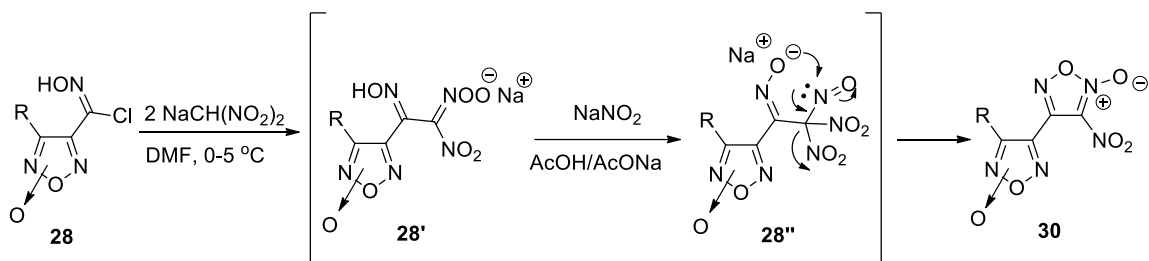
Для разработки метода синтеза 3-нитробифуроксанильных структур мы опирались на разработанный ранее в лаборатории метод синтеза 4-арил-3-нитрофуроксанов, основанный на ацилировании натриевой соли динитрометана (NaDNM) хлорангидридами арилгидроксамовых кислот с последующим нитрозированием образовавшегося интермедиата. С целью выхода к 3-нитробифуроксанильным структурам в реакцию ацилирования NaDNM вводили хлорангидриды фуроксанилгидроксамовых кислот **28**, которые получали нитрозированием амидоксимов **29** в среде соляной кислоты. Соединения **29** синтезировали, в свою очередь, взаимодействием цианофуроксанов **4** с гидроксиламином (схема 11).

Схема 11



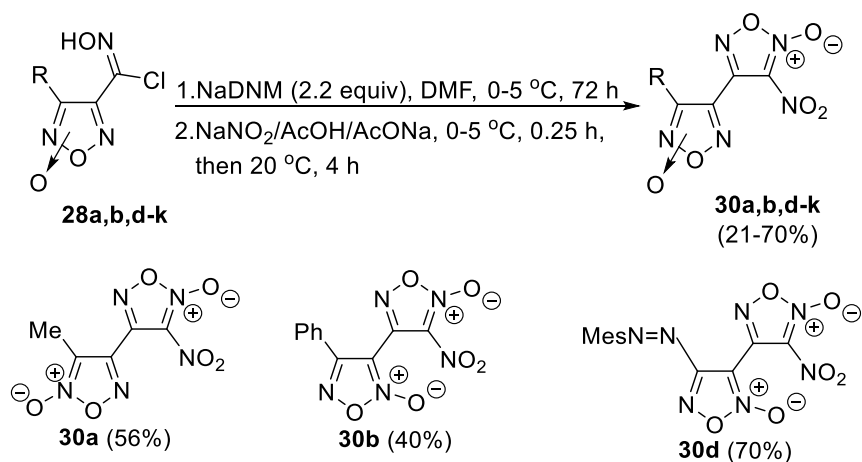
Оптимизацию процесса проводили на примере хлорангирида **28b**. Оптимальными условиями получения 3-нитробифуроксанильных систем, оказался каскад *one-pot* реакций, включающий ацилирование натриевой соли динитрометана хлорангидридом **28b** в ДМФА при 0-5 °С, нитрозирование образовавшегося интермедиата NaNO₂/AcOH/AcONa и внутримолекулярную атаку аниона оксимного фрагмента на атом азота нитрозогруппы, которая завершается формированием фуруксанового цикла с выделением аниона NO₂ (схема 12).

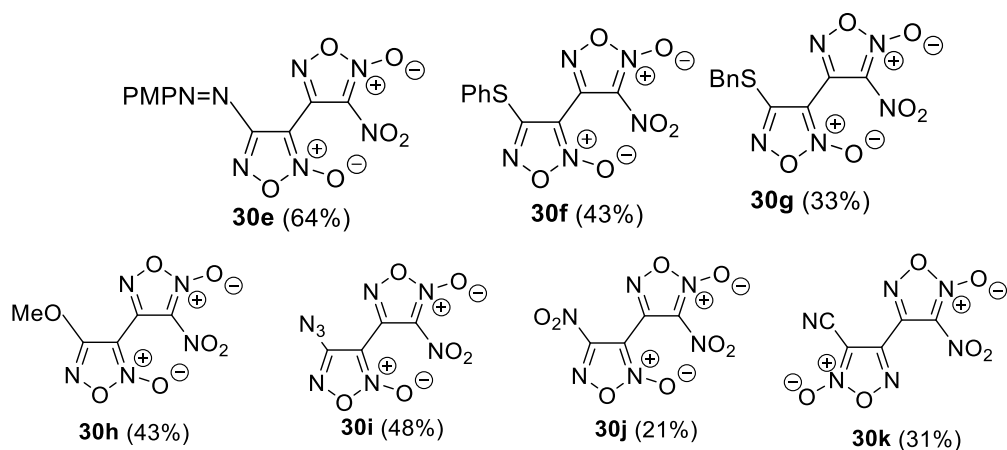
Схема 12



В найденных оптимальных условиях в реакцию были успешно введены другие хлорангидриды **28a,b,d-i**, что позволило разработать простой, общий, региоселективный *one-pot* метод получения бифуроксанильных структур **30a,b,d-k**, содержащих энергоемкий 3-нитробифуроксанильный фрагмент, с умеренными и хорошими выходами. Особенно важно, что реакция проходила успешно независимо от положения N-оксидного атома кислорода в фуруксановом цикле и характера второго заместителя (схема 13).

Схема 13





Строение синтезированных соединений было подтверждено совокупностью спектральных характеристик (ИК и ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии), а для соединений **30a,b** дополнительно методом рентгеноструктурного анализа (рис.5).

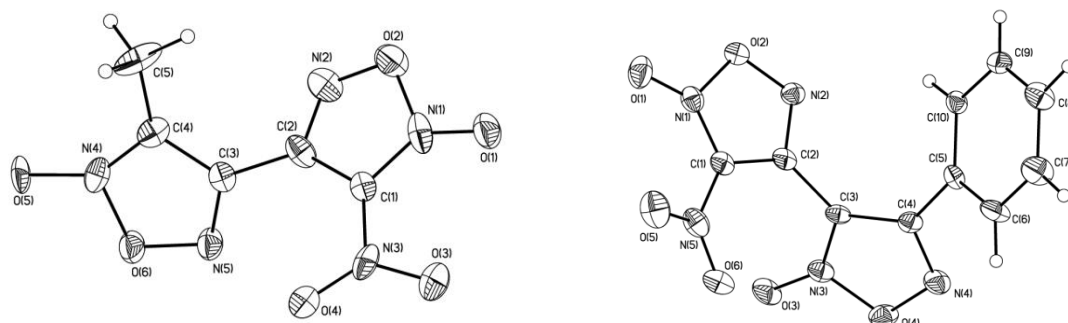


Рис. 5. Общий вид молекул **30a,b** по данным РСА.

Среди синтезированных 3-нитробифуроксанильных структур представляют интерес в качестве энергоемких структур три соединения, которые содержат эксплозифорные заместители (N_3 , NO_2 и CN) у второго фуроксанового цикла (рис. 6). Эти структуры обладают высокой энтальпией образования, хорошим кислородным балансом, но недостаточной термической стабильностью. Поэтому мы продолжили поиск новых энергоемких производных фуроксанов.

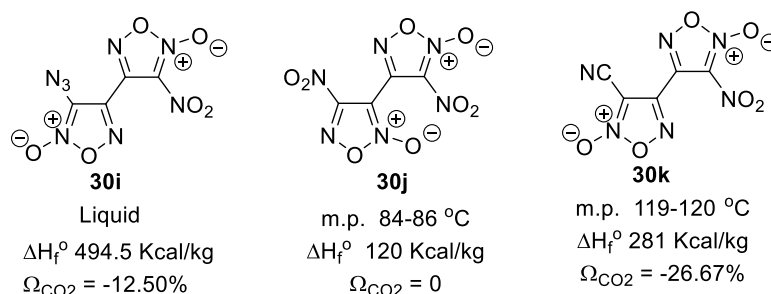


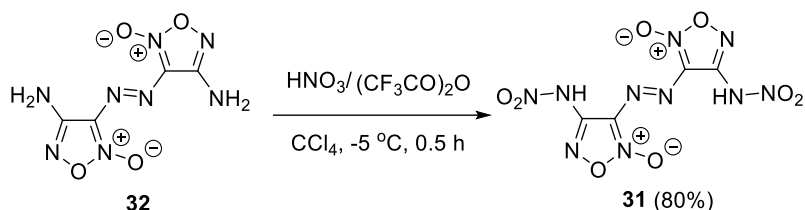
Рис 6. Наиболее энергетически эффективные 3-нитробифуроксанилы **30i,j,k**.

2.1. Синтез 4,4'-динитроамино-3,3'-дiazенофуроксана.

Нитрамино группа является важным эксплозифорным фрагментом, который часто вводится в различные энергоемкие структуры. Замещение нитро группы на нитрамино группу приводит к увеличению плотности, теплоты образования и детонационных

параметров соединений. Однако в литературе описано очень мало нитраминофуроксанов, вероятно, из-за их недостаточной стабильности. Для их стабилизации эффективным может оказаться образование солей с высокоазотными катионами. С целью возможного получения таких солей мы решили синтезировать 4,4'-динитроамино-3,3'-дiazенофуроксан **31** посредством нитрования известного 4,4'-диамино-3,3'-diazенофуроксана **32**. Получить искомое динитрамино производное **31** удалось при действии на исходный диамин **32** 15 экв. HNO_3 , 3 экв. $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ в CCl_4 при -5°C (схема 14).

Схема 14

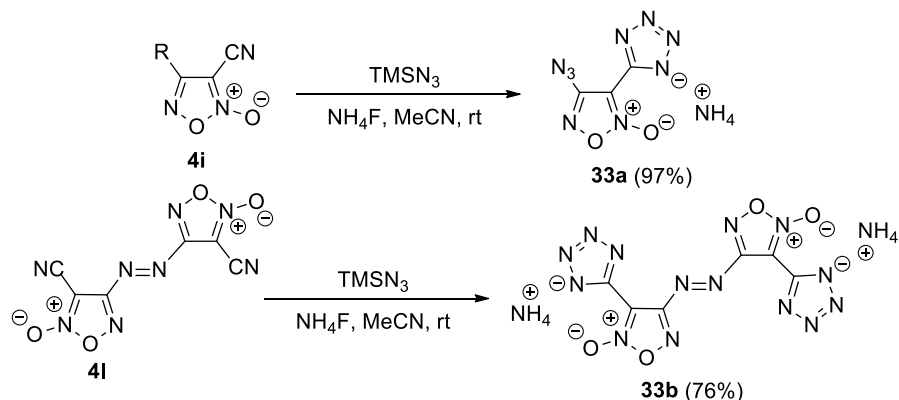


Строение динитрамина **31** было подтверждено совокупностью спектральных характеристик: ^1H , ^{13}C , ^{14}N ЯМР и ИК-спектроскопии и масс-спектра высокого разрешения (HRMS). Однако, к сожалению, синтезированный динитрамин **31** оказался нестабильным соединением. Он разлагался в большинстве растворителей и все попытки получения его солей (натриевой, серебряной, аммониевой, гуанидиниевой) приводили только к его разложению. Поэтому для получения стабильных энергоёмких солей фуроксансодержащих структур в качестве анионных компонентов были выбраны тетразолилфуроксаны.

2.3. Синтез солей тетразолилфуроксанов с высокоазотными анионами.

Недавно в нашей лаборатории был разработан метод синтеза аммониевых солей тетразолилфуроксанов **33a,b**, основанный на [3+2]-циклоприсоединении цианофуроксанов **4i,l** к азиду аммония, генерируемому *in situ* из TMSN_3 и NH_4F . Для решения поставленной задачи мы выбрали две аммониевые соли, содержащие эксплозифорные азидо- и азо-группы, которые предполагалось вначале трансформировать в серебряные соли **34a,b**, а затем с помощью метатезиса использовать для получения серии энергоёмких солей с высокоазотными катионами **35-39** и **40** (схема 15).

Схема 15



Получение серебряных солей азидотетразолилфуроксана **34a** и азобис(тетразолилфуроксана) **34b** осуществляли смешением эквимольных количеств растворов нитрата серебра и исходных аммонийниевых солей азидотетразолилфуроксана **33a** или азобис(тетразолилофуроксана) **33b** при комнатной температуре в воде. Затем полученные серебряные соли **34a,b** нагревали до 60°C в воде для улучшения растворимости и вводили в реакцию метатезиса с гидрохлоридами высокоазотных аминов, таких как гуанидин, аминогуанидин, триаминогуанидин, и 3,6,7-триамино-7H-[1,2,4]триазоло [4,3-b][1,2,4]триазол. На основе серебряной соли **34a** были получены пять солей с высокоазотными катионами **35-39** (Схема 16), а из серебряной соли **34b** удалось получить только одну чистую бисуанидиниевую соль **40** (схема 17). Все синтезированные соли были полностью охарактеризованы методами ^1H , ^{13}C , ^{14}N ЯМР и ИК-спектроскопии и элементного анализа. Поскольку все соли имеют высокое содержание азота, несколько их представителей (соли **35** и **38**), были дополнительно охарактеризованы с помощью ^{15}N ЯМР-спектроскопии (рис. 7), а строение соли **38** было дополнительно подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 8).

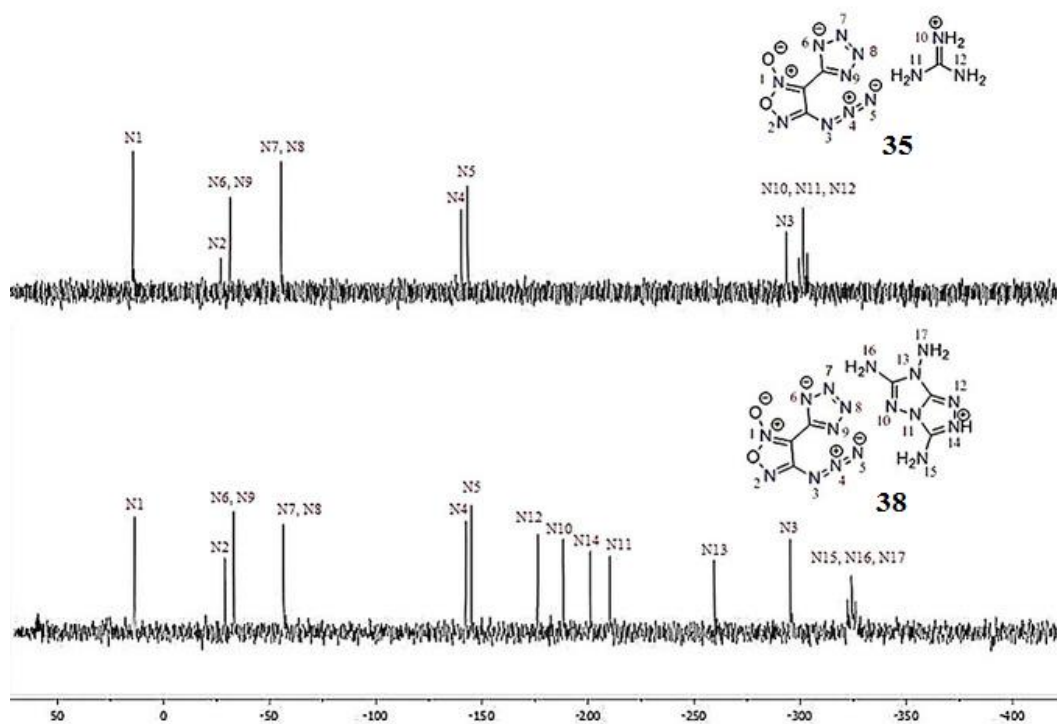
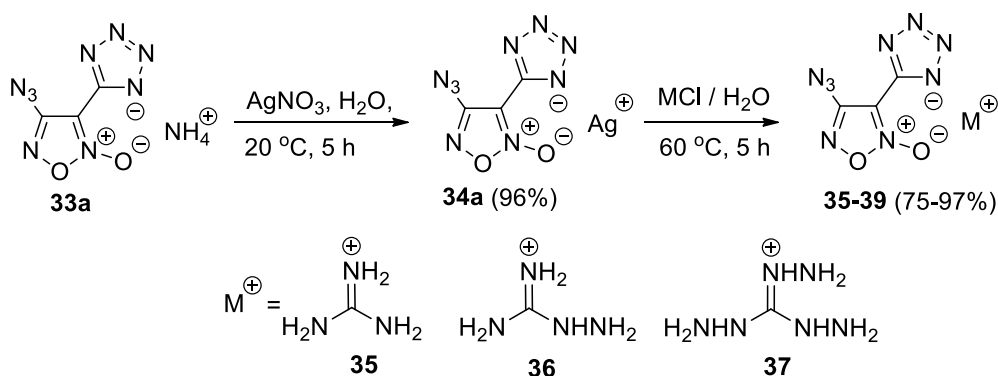


Рис. 7 ^{15}N ЯМР спектры для соединений **35** и **38** в DMSO-d_6 .

Схема 16



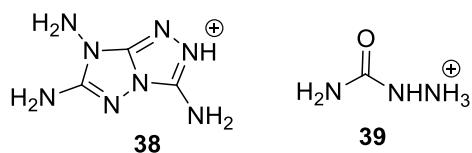


Схема 17

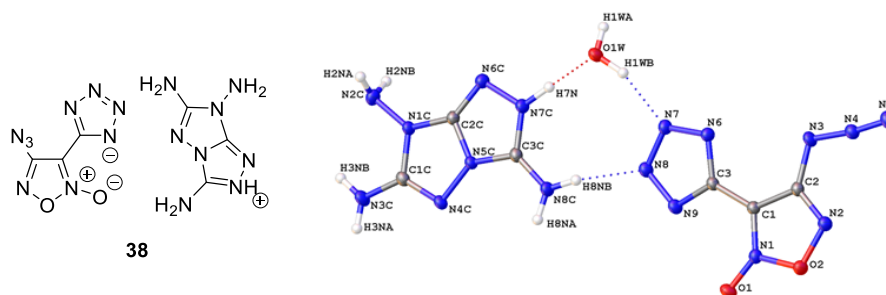
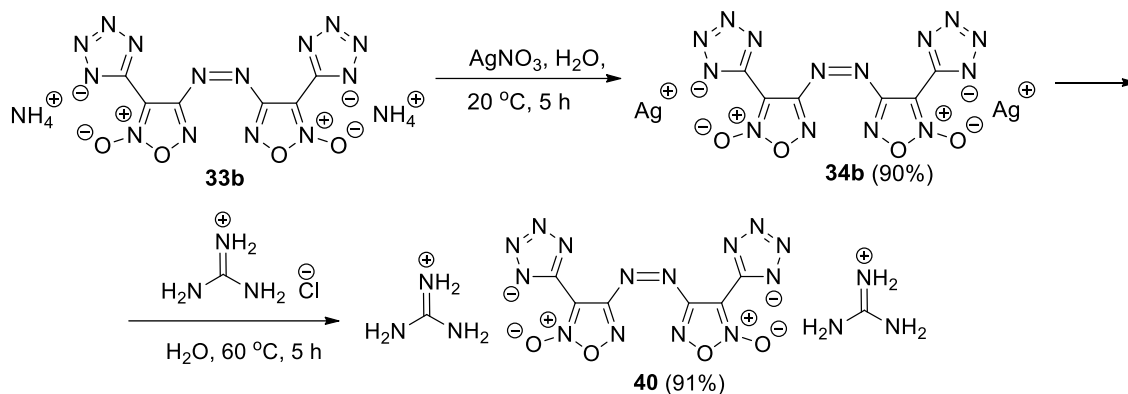


Рис.8. Общий вид молекулы **38** по данным РСА.

Для всех синтезированных солей были определены физико-химические характеристики (термическая стабильность, плотность, чувствительность к удару и трению) и рассчитаны энтальпия образования и детонационные параметры. Эти исследования были проведены в Институте химической физики РАН. Результаты объединены в таблице 1.

Таблица 1. Физико-химические характеристики и детонационные параметры солей тетразолилфуроксанов **33,35-40**.

	Т _{разл} [°С]	ρ [г/см ³]	Ω _{CO} [%]	Ω _{CO2} [%]	N [%]	ΔH ⁰ _f [кДж/моль (КДж/г)]	D ^a [км/с]	P ^b [ГПа]	IS ^c [Дж]	FS ^d [Н]
33a	168	1.71	-22.6	-45.3	66.0	857 (4.0)	8.26	29.3	2.2	49
33b	173	1.69	-26.1	-52.2	60.8	1104 (3.0)	7.68	24.6	1.5	129
35	166	1.59	-31.5	-56.7	66.1	818 (3.2)	7.54	23.4	29	240
36	129	1.56	-32.7	-56.5	67.6	926 (3.4)	7.60	23.4	17	>360
37	133	1.57	-34.7	-56.2	70.2	1141 (3.8)	7.90	25.4	2.7	43

38	115	1.67	-34.4	-61.9	68.1	1363 (3.9)	7.76	25.5	5.4	251
39	139	1.70	-23.7	-47.4	62.2	857 (3.2)	8.07	27.9	5.0	116
40	148	1.46	-35.4	-63.7	61.9	1076 (2.4)	6.85	18.2	38	342
TNT	295	1.65	-24.7	-74.0	18.5	-67 (-0.3)	6.88	19.5	30	>360
TATB	360	1.93	-18.6	-55.8	32.5	-138 (-0.5)	8.11	31.2	50	>360
HNS	318	1.75	-17.8	-67.6	18.7	78 (0.2)	7.63	24.5	5	>360
PETN	165	1.78	15.2	-10.1	17.7	-561 (-1.8)	8.40	31.9	3.3	70
Pb(N₃)₂	315	4.80	-11.0	-11.0	28.9	450 (1.6)	5.88	33.4	~2	0.3-0.5

^aскорость детонации; ^bдавление детонации; ^cчувствительность к удару;

^dчувствительность к трению.

Термическая стабильность синтезированных солей была изучена методами дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и термогравиметрического анализа (ТГА). Было показано, что синтезированные соли обладают невысокой термической стабильностью; их температуры разложения находятся в интервале 120-190 °С (таблица 2). Экспериментальные плотности всех синтезированных энергетических солей измеряли газовым пикнометром при температуре окружающей среды. Было найдено, что плотности находятся в пределах 1.57-1.71 г/см³, за исключением соединения **40** (его плотность составляет 1,46 г/см³). Кислородный баланс является важным параметром для потенциального компонента энергоемких составов. Все синтезированные энергетические соли обладают отрицательным кислородным балансом из-за отсутствия атомов кислорода в обогащенных азотом катионных компонентах. Эти значения находятся в диапазоне от -22.6 до -35.4% (при окислении всех атомов углерода до CO) и от -45.3 до -63.7% (при окислении всех атомов углерода до CO₂), которые сопоставимы или лучше, чем у TNT (-24,7% до CO; -74,0% до CO₂), TATB (от -18.6% до CO; -55.8% до CO₂) и HNS (от -17.8% до CO; -67.6% до CO₂). Однако, все синтезированные энергетические соли имеют очень высокое содержание азота (> 60%) по сравнению с TNT (18.5%), TATB (32.5%), HNS (18.7%), PETN (17.7%), что свидетельствует об их экологичности при возможном практическом использовании.

Исследования чувствительности к механическим воздействиям (удар, трение) для полученных солей показывают, что аммониевые соли более чувствительны, чем гуанидиниевые, как к удару, так и к трению. Соли аммония **33a** и **33b** обладают чувствительностью к удару на уровне инициирующих взрывчатых веществ, в то время как их чувствительность к трению находится на уровне RDX. Соли гуанидиния **35** и **40** гораздо менее чувствительны и их можно сравнить с тротилом (30 Дж > 360 Н) В целом, диапазон значений чувствительности к удару и трению для исследованных солей колеблется от инициирующих взрывчатых веществ (**33a** и **33b**) до почти нечувствительных, близких к чувствительности тротила соединений (**35** и **40**).

Энтальпия образования ΔH_f^0 является решающим параметром, способствующим детонационным характеристикам энергетических материалов. Все расчеты энтальпии были выполнены с помощью программного пакета Gaussian09 на основе энергетического цикла Борна-Хабера по методу Дженкинса-Глассера. Было найдено, что эти соли имеют очень высокие положительные энтальпии образования (от 818 кДж/моль (3,2 кДж/г) для

соединения **33a** до очень высокой 1363 кДж/моль (3,9 кДж/г) для соединения **38**), которые значительно выше, чем у обычно используемых взрывчатых веществ (таблица 1).

С учетом расчетных данных по энтальпии образования и экспериментальных плотностей были рассчитаны скорости детонации (D) и давления детонации (P) с использованием метода Камлета-Якобса (таблица 1). Рассчитанные скорости и давления детонации энергетических солей лежат между 6.85 км/с для соединения **40** и 8.26 км/с для соединения **33a**, и между 18.2 ГПа для соединения **40** и 29.3 ГПа для соединения **33a**. 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 ТАТВ (8.11 км•с⁻¹, 31.2 ГПа). Таким образом, сочетание хороших детонационных характеристик, экологичности и приемлемой чувствительности позволяет предположить, что недавно разработанные соли тетразолилфуроксанов с высокоазотными катионами, могут быть привлекательными кандидатами для применения в энергоемких составах.

3. Исследование цитотоксической активности и NO-донорной способности фармакологически ориентированных гетарилфуроксанов.

3.1. Исследование цитотоксической активности.

Представители синтезированных гетарилфуроксанов (см. разделы **1.1.** – **1.3.**), в которых фуроксановый цикл – донор NO связан с фармакофорными гетероциклами, были направлены в Институт физиологически активных веществ (ИФАВ РАН) в г. Черноголовке для оценки цитотоксической активности. Исследования проводились на пяти линиях рака человека: A549 (карцинома легкого), HCT116 (карцинома кишечника), HeLa (аденокарцинома шейки матки), MCF7 (аденокарцинома молочной железы), RD (рабдомиосаркома), с помощью МТТ-теста. В качестве препарата сравнения был взят известный противораковый препарат камптотецин. Проведенные исследования показали, что наиболее активными соединениями являются 4-амино-3-(инденотриазин-3-ил)фуроксан **11** и нитробифуроксанилы **30a**, **30a'** и **30b**, которые проявили хорошую цитотоксическую активность в отношении всех исследованных линий раковых клеток человека (рис.9, таблица 2). Эти соединения могут рассматриваться как перспективные структурные фрагменты для поиска новых, более эффективных гетарилфуроксанов с цитотоксической активностью.

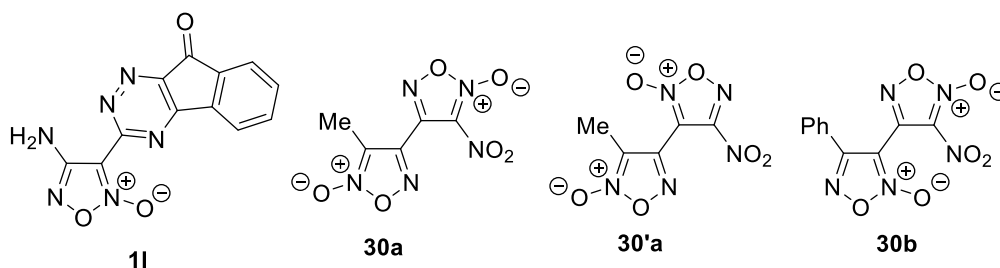


Рис. 9. Гетарилфуроксаны с наиболее высокой цитотоксической активностью.

Таблица 2. Величины полуингибирования (IC_{50}) для соединений **11**, **30a**, **30a'**, **30b** в отношении линий рака человека A549, HCT116, HeLa, MCF7, RD.

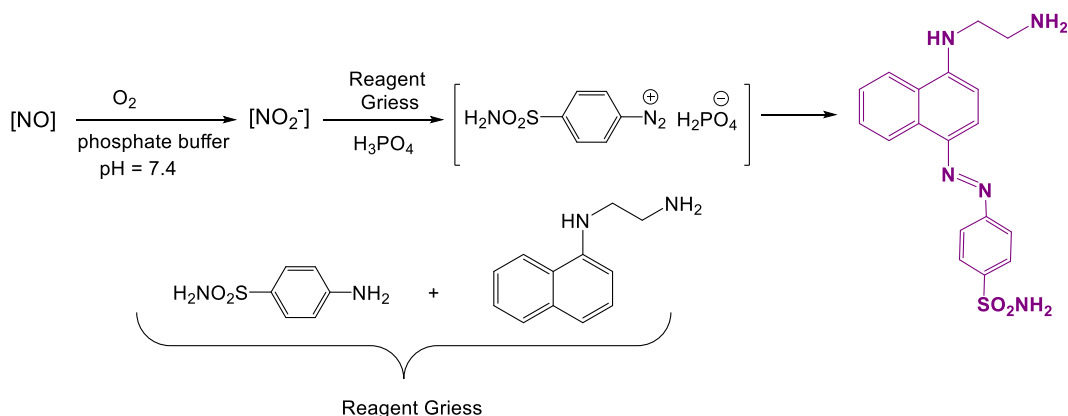
	A549	HCT116	HeLa	MCF7	RD
11	20.67±0.31	16.27±1.00	8.14±0.01	9.26±0.06	10.82±0.02
30b	23.52±1.85	49.44±5.17	5.60±0.21	31.30±2.43	2.98±0.02
30a'	10.67±3.86	12.77±1.11	1.97±0.40	7.81±0.08	0.53±0.00
30a	14.73±0.99	23.58±2.04	3.69±0.19	22.34±0.48	3.49±0.03
Камптотецин	3.32±0.02	0.06±0.00	0.33±0.07	34.97±0.30	16.00±0.22

3.2. Оценка NO-донорной способности гетарилфуроксанов с высокой цитотоксической активностью.

Известно, что фуроксаны генерируют оксид азота (NO) в присутствии тиол-кофакторов. NO-Донорная способность гетарилфуроксанов (**11** и **30a**, **30a'**, **30b**), проявивших хорошую цитотоксическую активность, была оценена спектрофотометрическим методом посредством измерения скорости образования нитрит-аниона, генерируемого окислением образовавшегося NO в физиологических условиях через реакцию Грисса.

Для регистрации способности гетарилфуроксанов выделять NO в физиологических условиях был создан спектрофотометрический модуль. Методика регистрации NO с помощью этого модуля включает обработку соответствующего гетарилфуроксана цистеином, инкубирование полученного раствора в течение часа в физиологических условиях (pH 7.4, температура 37 °C) для образования NO_2^- -аниона, обработка реагентом Грисса и регистрация полученного продукта азосочетания в спектрофотометре (схема 18).

Схема 18



Регистрацию проводили через 0.5 часа и затем через каждый час в течение 3 часов. Нитробифуоксанилы **30a**, **30a'**, **30b** показали высокий уровень образования NO_2^- -аниона. (для соединений **30a'** и **30b** эта величина превышала 60% и 40 %, соответственно) Способность фуроксанов **30a** и **11** генерировать NO была несколько ниже (рис. 10). Таким

образом, полученные результаты показали, что цитотоксическая активность фуроксанов тесно связана с их способностью генерировать NO в физиологических условиях.

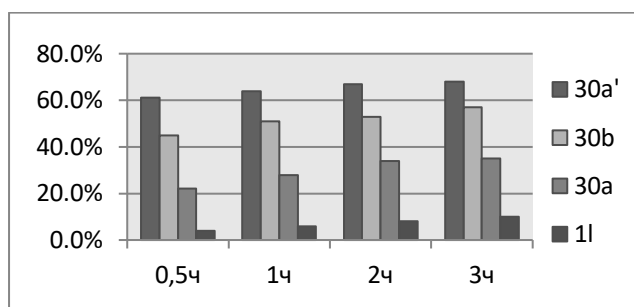


Рис.10 Способность соединений **1I**, **30a**, **30'a**, **30b** высвобождать NO от времени.

3.3. Апоптоз-индуцирующая активность.

На следующем этапе исследования мы попытались оценить, вызвана ли цитотоксическая активность исследованных производных фуроксана индукцией апоптоза. Апоптоз является морфологически отличительной формой программируемой гибели клеток под действием противораковых агентов. В качестве объекта исследования был выбран 4-амино-3-(инденотриазин-3-ил)фуроксан **1I**.

Вначале был изучен цитотоксический эффект соединения **1I** в отношении клеток хронической миелоидной лейкемии K562, которая была определена с использованием натриевой соли резазурина в течение 24 часов концентрационно-зависимым образом (диапазон концентраций 50-0.78 мкМ). Тест с резазурином был выбран, поскольку резазурин может метаболизироваться более широким кругом ферментов, чем МТТ. Величина IC_{50} для соединения **1I** составила 20.16 ± 0.66 мкМ.

Поскольку не существует единого критерия определения механизма реализации апоптоза для конкретного типа клеток, в этой работе была использована комбинация двух тестов: транслокация аннексина V и активация каспаз-3,-7. Рекомбинантный аннексин V был конъюгирован с красителем Alexa Fluor 488, который имеет высокую афинность к фосфатидилсерину, и с красителем SYTOX Blue, который легко проникает в клетки с поврежденной цитоплазматической мембраной. Хорошо известный апоптоз-индуцирующий агент камптотецин (СРТ) был использован как положительный контроль. Отрицательным контролем являлись клетки в отсутствие апоптоз-индуцирующего агента. Эти исследования проводились в Институте физиологически активных веществ Российской академии наук (г. Черноголовка).

В результате проведенных исследований с помощью теста с резазурином *in vitro* была выявлена цитотоксическая активность фуроксана **1I** в отношении линии клеток хронической миелоидной лейкемии K562. Кроме того, было показано, что изученный фуроксан способен индуцировать апоптоз в клетках K562. Более того, было обнаружено, что соединение **1I** активирует каспазы-3 и -7, что не наблюдается в случае камптотецина. В целом установлено, что 4-амино-3-(инденотриазин-3-ил)фуроксан **1I** является перспективным апоптоз-индуцирующим соединением, действие которого приводит к

гибели клеток K562. Возможное выявление этих эффектов в тестах *in vivo* следует исследовать в будущем. Важно отметить, что это первое исследование, которое продемонстрировало способность производных фуроксана запускать апоптотические механизмы в клетках K562 *in vitro*, включая путь через активацию каспаз.

4. Выводы

1. Разработаны два простых, высокоэффективных и региоселективных *one-pot* метода синтеза гетарилфуроксанов, содержащих наряду с NO-донорным фуроксановым циклом тетрагидроизохинолиновый, пиридиновый, терпиридиновый и инденопиридиновый гетероциклы, на основе тандемной реакции гетеро-Дильса-Альдера/ретро-Дильса-Альдера легко доступных 1,2,4-триазинилфуроксанов с енамином и норборнадиеном.
2. Разработан общий, простой, регио- и диастереоселективный способ получения изоксазолил-, изоксазолинил- и (1,2,4-оксадиазолил)фуроксанов на основе каскадного *one-pot* процесса, включающего нитрование гидроксиминофуроксанов действием N_2O_4 , термолит образовавшихся нитроловых кислот до фуроксанилкарбонитрилоксидов и их [3+2]-циклоприсоединение к различным диполярофилам – алкинам, алкенам и активированным нитрилам.
3. Предложены новые подходы к получению (1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанов, основанные на [3+2]-циклоприсоединении 4-азидо-3-арилфуроксанов к бензоилуксусному и хлорацетоуксусному эфирам при катализе ТЕА с последующей химической трансформацией хлорметильной и сложноэфирной групп.
4. Разработан региоселективный метод синтеза ранее неизвестных бифуроксанильных систем с 3-нитробифуроксанильным каркасом, основанный на каскаде *one-pot* реакций – ацилирование натриевой соли динитрометана хлорангидридами фуроксанилгидроксамовых кислот, нитрозирование продукта ацилирования и внутримолекулярная циклизация продукта нитрозирования в 3-нитробифуроксанильный фрагмент. Среди синтезированных соединений выявлены наиболее энергоемкие структуры.
5. Разработан способ получения энергоемких солей азидо- и азотетразолилфуроксанов с высокоазотными катионами, основанный на двух последовательных реакциях метатезиса катионов. Оценены физико-химические и детонационные характеристики синтезированных солей и среди них выявлены перспективные высокоэнтальпийные структуры с удовлетворительными термической стабильностью и чувствительностью к механическим воздействиям.
6. Исследована цитотоксическая активность ряда синтезированных гетарилфуроксанов *in vitro* методом МТТ теста на пяти линиях клеток рака человека (A549, HCT116, HeLa, MCF7, RD), выявлены структуры с хорошей цитотоксической активностью против всех исследованных линий раковых клеток (4-амино-3-(инденотриазин-3-ил)фуроксан и нитробифуроксанилы) и спектрофотометрическим методом оценена их способность генерировать оксид азота (NO). Исследована апоптоз-индуцирующая активность 4-амино-

3-(инденотриазин-3-ил)фуроксана и установлено, что это соединение является перспективным апоптоз-индуцирующим агентом, более эффективным, чем известный противораковый препарат камптотецин.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых журналах

1. Fershtat L. L, Design of hybrid heterocyclic systems with furoxanylpyridine core via tandem hetero-Diels–Alder/retro-Diels–Alder reactions of (1,2,4-triazin-3-yl)furoxans / L. L. Fershtat, A. A. Larin, M. A. Epishina, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *RSC Adv.*- **2016**. –Vol. 6. –P. 31526-31539.
2. Fershtat, L.L. Regioselective synthesis of bifuroxanyl systems with the 3-nitrobifuroxanyl core via a one-pot acylation/nitrosation/cyclization cascade L.L. Fershtat, A.A. Larin, M.A. Epishina, A.S. Kulikov, I.V. Ovchinnikov, I.V. Ananyev, N.N. Makhova // *Tetrahedron Lett.* – **2016**. – V.57 – P. 4268 - 4272.
3. Kulikov, A.S. Synthesis, structural characterization and cytotoxic activity of heterocyclic compounds containing the furoxan ring / A.S. Kulikov, A. A. Larin, L. L. Fershtat, L. V. Anikina, S. A. Pukhov, S. G. Klochkov, M. I. Struchkova, A. A. Romanova, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *Arkivoc.* - **2017**. – V.iii. – P.250 - 268.
4. Larin, A.A. Versatile approach to heteroarylfuroxan derivatives from oximinofuroxans via a one-pot, nitration/thermolysis/[3+2]-cycloaddition cascade / A. A. Larin, L. L. Fershtat, I. V. Ananyev, N. N. Makhova // *Tetrahedron Lett.* - **2017**. – V.58. – P. 3993 - 3997.
5. Larin, A.A. 3,3'-(Diazene-1,2-diyl)bis[4-(nitroamino)-1,2,5-oxadiazole 2-oxide / A.A. Larin, I.V. Ovchinnikov, L.L. Fershtat, N.N. Makhova // *Molbank* - **2018**. 2018(3) - M1003.
6. Пухов, С. А. Цитотоксический эффект гетарилфуроксанов и индукция апоптоза в культуре клеток хронической миелоидной лейкемии К-562 / С. А. Пухов, Л. В. Аникина, А. А. Ларин, Л. Л. Ферштат, А. С. Куликов, Н. Н. Махова // *Известия РАН* – **2019**. - с.158.
7. Larin, A. A. Assembly of Tetrazolylfuroxan Organic Salts: Multipurpose Green Energetic Materials with High Enthalpies of Formation and Excellent Detonation Performance / A. A. Larin, N. V. Muravyev, A.N. Pivkina, K. Yu. Suponitsky, I. V. Ananyev, D. V. Khakimov, L. L. Fershtat, Nina N. Makhova // *Chem. Eur. J.* – **2019**. – V.25. – P.4225 – 4233.

Тэзисы конференций

1. Larin, A. A. Design of new hybrid heterocyclic systems incorporating furoxan ring / N. N. Makhova, M. A. Epishina, L. L. Fershtat, A. A. Larin, I. V. Ovchinnikov, A. S. Kulikov // *DOCC-2016, Dombay.* – **2016** – с.90.

2. Ферштат, Л.Л. Цианфуроксаны в синтезе неаннелированных полиядерных гетероциклических структур, содержащих фуроксановый цикл. Л.Л. Ферштат, М.А. Епишина, И.В. Овчинников, А.А. Ларин, А.С. Куликов, Н.Н. Махова // *ОргХим-2016*, Санкт-Петербург (Репино). - **2016**. – с.478.
3. Ларин А.А. Гетарилфуроксаны как основа для создания фармакологически ориентированных и высокоэнергетических систем нового поколения / Ферштат Л.Л., Епишина М.А., Куликов А.С., Ларин А.А., Овчинников И.В., Махова Н.Н. // *Фундаментальные химические исследования XXI-го века - ИОХ РНФ*, **2016**.
4. А. А. Ларин Региоселективный синтез фуроксанилазолов на основе реакции [3+2]-циклоприсоединения фуроксанкарбонитрилоксидов к различным диполярфилам // *Ломоносов - Москва*. - **2017**.
5. Larin, A.A. Pharmacologically oriented and high energy furoxan derivatives, / A.A. Larin, L.L. Fershtat, I.V. Ovchinnikov, M.A. Epishina, A.S. Kulikov, N.N. Makhova // *4th International Scientific conference Advances in synthesis and complexity*, Moscow. - **2017**. – P.35
6. Ларин А.А. Гетарилфуроксаны как фармакологически активные и высокоэнергетические системы / Л.Л. Ферштат, А.А. Ларин, А.С. Куликов, И.В. Овчинников, Н.Н. Махова // *ИНЭОС Open Cup*, Москва.- **2017**. – с.113 - 114.
7. Fershtat, L. L. Synthesis and cocrystallization of bi-1,2,5-oxadiazole nitro derivatives / L. L. Fershtat, M. A. Epishina, A. A. Larin, I. V. Ovchinnikov, I. V. Ananyev, M. N. Makhov, N. V. Muravyev, N. N. Makhova // *20th International Seminar "New trends in research of energetic materials*, Pardubice (Czech Republic) - **2017**. - Part 1. - P. 120.
8. Махова, Н. Н. Гетарилфуроксаны – перспективные NO-доноры: новые методы синтеза и цитотоксическая активность / Н. Н. Махова, А. А. Ларин, Л. Л. Ферштат, А. С. Куликов, М. А. Епишина // *V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии*, Владикавказ. - **2018**. - с. 126.
9. Ферштат, Л. Л. Новые подходы к синтезу и трансформациям нитрофуроксанов / Л. Л. Ферштат, А. А. Ларин, Д. М. Быстров, Е. С. Жилин, М. А. Епишина, Н. Н. Махова // *V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии*, Владикавказ. - **2018**. - с. 155.
10. Быстров, Д. М. Синтез энергоемких структур на основе 4-азидо-3-(1Н-тетразолил)фуроксана / Д. М. Быстров, А. А. Ларин, Л. Л. Ферштат, Н. Н. Махова // *V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии*, Владикавказ. - **2018** - с. 282.
11. Ларин, А. А. Высокоэнергетические производные 3,3'-бис(1Н-тетразол-5-ил)-4,4'-азофуроксана / А. А. Ларин, Л. Л. Ферштат, Н. Н. Махова,

Высокоэнергетические производные 3,3'-бис(1H-тетразол-5-ил)-4,4'-азофуросана // *V Всероссийская с международным участием конференция по органической химии*, Владикавказ. – **2018**. - с. 379.

12. Fershtat, L. L. New directions in the heterene N-oxides chemistry / L. L. Fershtat, D. M. Bystrov, E. S. Zhilin, A. A. Larin, N. N. Makhova // *ChemTrends-2018*, Moscow. - **2018** - P. 40.
13. Fershtat, L. L. Functionally Substituted Furoxans in the Synthesis of Hetarylfuroxans / L. L. Fershtat, A. A. Larin, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // *22nd International Conference on Organic Synthesis*, Florence (Italy). – **2018**. – P.77.
14. Fershtat, L. L. Recent advances in the synthesis of energy-rich 1,2,5-oxadiazoles 2-oxides / L. L. Fershtat, I. V. Ovchinnikov, A. A. Larin, A. S. Kulikov, N. N. Makhova // *3rd International Workshop on Advanced Energetic Materials*, Beijing (China). - **2018** - P. 12.