

## Синтез и реакционная способность аминифуроксанов

Дмитрий М. Быстров<sup>1</sup>, Леонид Л. Ферштаг<sup>1\*</sup>, Нина Н. Махова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН,  
Ленинский пр. 47, Москва 119991, Россия; e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Поступило 10.07.2019  
Принято после доработки 12.09.2019



В обзоре обобщены и проанализированы существующие методы направленного синтеза 3- и 4-аминофуроксанов, а также рассмотрены основные аспекты их реакционной способности. Приведено детальное обсуждение методов регио- и хемоселективной трансформации аминифуроксанов, включающих как классические реакции окисления, ацилирования, нитрования, так и разнообразные внутримолекулярные перегруппировки на основе аминифуроксанов с образованием различных азотсодержащих гетероциклических систем. Особое внимание уделено подробному рассмотрению механизмов протекания химических реакций, а также практической значимости синтезированных соединений для фармакологии и материаловедения.

**Ключевые слова:** аминифуроксаны, 1,2,5-оксадиазолы, высокоэнергетические материалы, нуклеофильное замещение, окисление, перегруппировки, фармакологически активные соединения.

Производные фуроксанов (1,2,5-оксадиазол-2-оксидов) привлекают особое внимание исследователей, благодаря их возможному применению в разработке так называемых материалов двойного назначения: в качестве фармакологически активных соединений<sup>1,2</sup> и компонентов энергоёмких составов.<sup>3</sup> Фуроксаны относятся к классу доноров оксида азота(II), который играет мультимодальную роль в организме и является одним из необходимых и универсальных регуляторов клеточного метаболизма, оказывая ключевое воздействие на разнообразные физиологические процессы.<sup>4</sup> Благодаря этому свойству, многие производные фуроксана обладают сосудорасширяющей<sup>5</sup> и антиагрегантной<sup>6</sup> активностью, а также рассматриваются как потенциальные препараты для терапии остеопороза,<sup>7</sup> диабетической нейропатии<sup>8</sup> и тропических инфекций.<sup>9</sup> В последние годы интерес к NO-донорным соединениям значительно возрос,<sup>10</sup> что объясняется обнаруженной у них способностью к терапии раковых заболеваний.<sup>11,12</sup> С другой стороны, благодаря положительной энтальпии образования и наличию двух активных атомов кислорода, фуроксановый цикл является важным строительным блоком в получении азот- и кислородсодержащих высокоэнергетических структур.<sup>13–15</sup> Поэтому разработка новых эффективных методов направленного конструирования гетероцикли-

ческих систем на основе фуроксанов сохраняет высокую актуальность.

Настоящий обзор посвящен рассмотрению существующих методов синтеза изомерных 3- и 4-аминофуроксанов (рис. 1), а также охватывает аспекты их реакционной способности. Важно отметить, что методологии конструирования и структурной модификации 3- и 4-аминофуроксанов сильно различаются, что отражено в настоящем обзоре. Среди различных производных фуроксана оба типа изомерных аминифуроксанов являются важными предшественниками как в синтезе фармакологически ориентированных систем, так и в конструировании высокоэнергетических материалов на их основе. Кроме того, по сравнению с другими функциональными производными, именно аминифуроксаны зарекомендовали себя как ценные исходные соединения в синтезе различных азотсодержащих гетероциклических систем. По сравнению с имеющимися литературными обзорами,<sup>1,16</sup> в данном обзоре обобщены работы, посвященные как методам синтеза, так и реакционной способности обоих типов изомерных аминифуроксанов, опубликованные за последние 20 лет. Однако в отдельных случаях, чтобы не нарушать целостности изложения

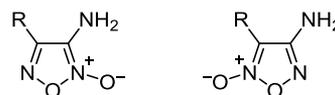


Рисунок 1. Структуры изомерных 3- и 4-аминофуроксанов.

\* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звездочкой.

материала, мы будем обращаться и к более ранним публикациям. Особое внимание уделено подробному рассмотрению механистических закономерностей протекания химических реакций. Кроме того, по мере изложения приводятся данные о практической значимости синтезированных соединений в дизайне новых фармакологически активных соединений или энергоёмких материалов.

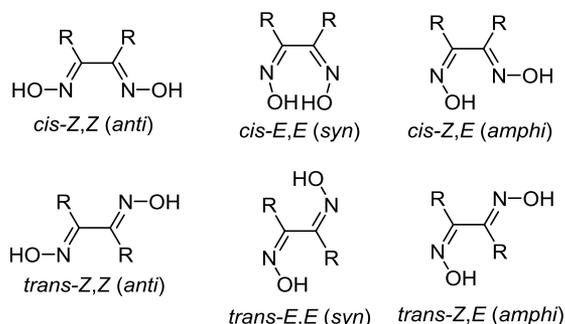
## 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА АМИНОФУРОКСАНОВ

Первый представитель ряда аминифуроксанов был получен Г. Виландом более ста лет назад.<sup>17</sup> Однако лишь относительно недавно были разработаны общие подходы к синтезу изомерных 3- и 4-аминифуроксанов, содержащих различные заместители: окисление соответствующих аминглиоксимов, перегруппировка Шмидта ацетилфуроксанов и перегруппировка Курциуса азидокарбонилфуроксанов, а также нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитрофуроксанах. Кроме того, недавно был разработан удобный метод восстановления нитрофуроксанов, открывший доступ к 4-аминифуроксанам с различными заместителями при атоме углерода С-3 фуроксанового цикла.

### 1.1. Окисление аминглиоксимов

Наиболее общим методом синтеза 3-амино-4-арилфуроксанов является окисление *амфи*-формы 1-амино-2-арилглиоксимов, в то время как 4-амино-3-арилфуроксаны образуются при термической изомеризации 3-аминоизомеров. Важно отметить, что геометрическая конфигурация исходных глиоксимов оказывает ключевое влияние на результат реакции окисления. В общем случае для симметрично замещенных глиоксимов возможно существование шести геометрических изомеров (рис. 2).<sup>18</sup> Однако из них всех только *цис-Z,E*-конфигурация благоприятствует замыканию фуроксанового цикла.<sup>1,16</sup> Предполагается также, что при окислении смеси изомерных глиоксимов *транс-Z,E*-изомер переходит в *цис-Z,E*-изомер, в то время как *анти*-глиоксимы не вступают в реакцию окисления.<sup>1,16</sup>

Наиболее эффективными окислителями для данного процесса являются  $\text{Br}_2$  в кислой среде или  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$ <sup>19</sup> в основной среде. Так, окислением ариламиноглиоксимов **1a–e** под действием  $\text{Br}_2$  в среде водной  $\text{HCl}$  или  $\text{H}_2\text{SO}_4$  впервые был получен ряд 3-амино-4-арилфуроксанов **2a–e** (схема 1).<sup>17</sup>



**Рисунок 2.** Возможные геометрические изомеры симметрично замещенных глиоксимов.

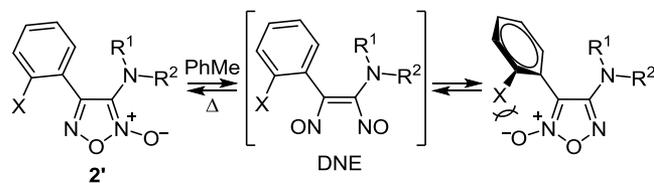
### Схема 1



**a** Ar = Ph, R =  $(\text{CH}_2)_2\text{Cl}$ ; **b** Ar = Ph, R = H  
**c** Ar = *o*- $\text{ClC}_6\text{H}_4$ , R = H; **d** Ar = *o*- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , R = H  
**e** Ar = *m*- $\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ , R = H

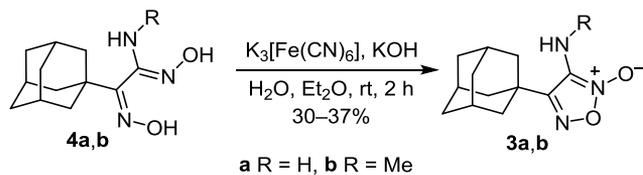
Термическая изомеризация полученных 3-амино-4-арилфуроксанов в более термодинамически стабильные 4-аминоизомеры начинается уже при 80 °C.<sup>19</sup> Этот процесс является равновесным и протекает с промежуточным образованием динитрозоэтиленового (DNE) интермедиата (схема 2), что является характерным свойством фуроксановых систем.<sup>20</sup> Важно отметить, что скорость изомеризации сильно зависит как от электронных, так и от стерических свойств заместителей. В большинстве случаев равновесие полностью смещено в сторону образования 4-аминифуроксана, однако для *орто*-замещенных ариламинофуроксанов процесс образования соединения **2'** протекает менее селективно. Это связано со стерическим отталкиванием *орто*-заместителя и экзоциклического атома кислорода, что приводит к нарушению копланарности фуроксанового цикла и арильного заместителя, делая продукт менее термодинамически выгодным.

### Схема 2



Данный подход был применен и для синтеза 4-адамантил-3-аминифуроксанов **3a,b** на основе окисления соответствующих аминглиоксимов **4a,b** под действием  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  в щелочной среде (схема 3).<sup>21</sup>

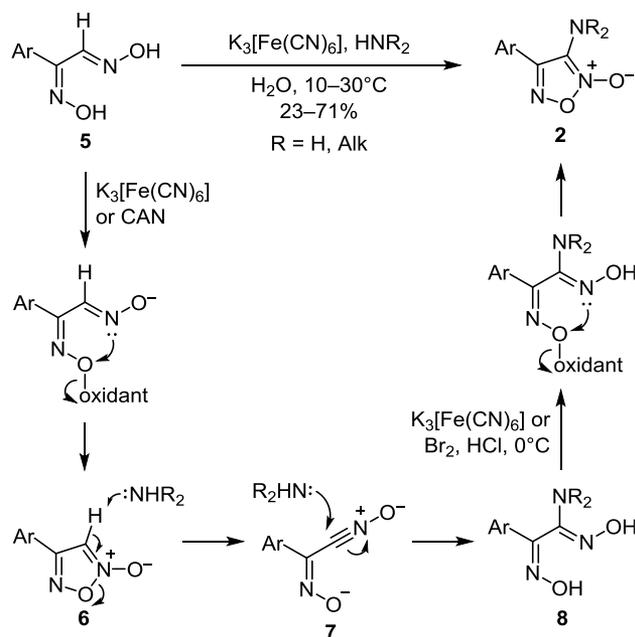
### Схема 3



С методологической точки зрения более удобна одно-реакторная модификация данного подхода, которая объединяет стадии получения аминглиоксима и его дальнейшего окисления.<sup>19</sup> В ходе реакции исходный арилглиоксим **5** окисляется до монозамещенного 4-арилфуроксана **6**, который под действием основания раскрывается до нитрилоксида **7** (схема 4). После присоединения соответствующего амина (или аммиака) под действием второго эквивалента окислителя прои-

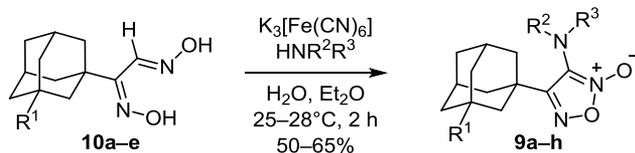
ходит окислительная циклизация образовавшегося аминоклиоксима **8**. В качестве окислителя может также использоваться  $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}(\text{NO}_3)_6$  (CAN), однако в этом случае выходы продуктов **2**, как правило, ниже, хотя их точные значения не приведены в оригинальной статье.<sup>20</sup>

Схема 4



Данный метод был также успешно реализован для получения ряда замещенных 4-адамантил-3-аминофуроксанов **9a–h** из аминоклиоксимов **10a–e** (схема 5).<sup>21</sup>

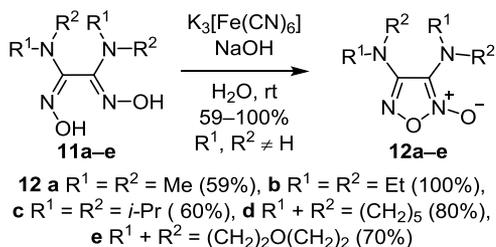
Схема 5



**9 a**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{Me}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ;  
**c**  $\text{R}^1 = p\text{-MeC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ; **d**  $\text{R}^1 = \text{Cl}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ;  
**e**  $\text{R}^1 = \text{OH}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$ ; **f**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$ ;  
**g**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 + \text{R}^3 = (\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ; **h**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 + \text{R}^3 = (\text{CH}_2)_5$

Аминоклиоксимы **11**, содержащие третичные аминогруппы, также были окислены при помощи  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  до соответствующих фуроксанов **12** с хорошими выходами (схема 6). Однако окисление аминоклиоксимов,

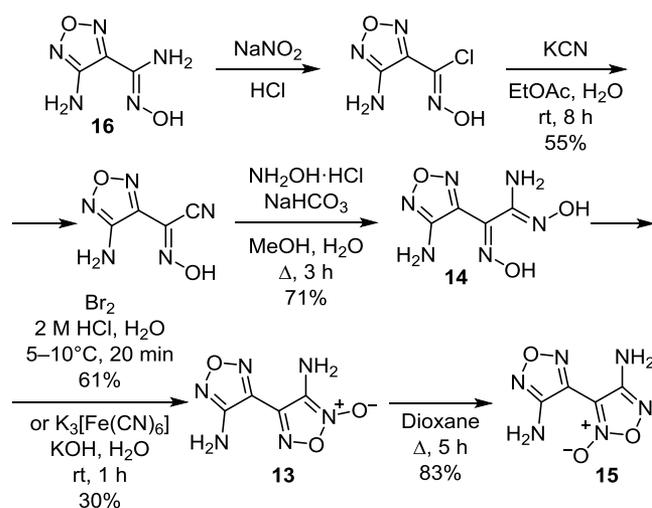
Схема 6



содержащих первичные или вторичные аминогруппы, в данных условиях не приводит к аминоклиоксанам, продукты окисления не были идентифицированы.<sup>22a</sup>

Окисление аминоклиоксимов применяется и для получения гетарилзамещенных аминоклиоксанов. Так, 3-амино-4-(4-аминофуразан-3-ил)фуроксан (**13**) был получен окислением соответствующего аминоклиоксима **14**  $\text{Br}_2$  в  $\text{HCl}$  или  $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6]$  в водном растворе  $\text{KOH}$  с выходами 61 и 30% соответственно.<sup>22b</sup> Значительная разница в выходах, по-видимому, связана с ограниченной стабильностью фуроксанов в основных средах,<sup>23</sup> что делает  $\text{Br}_2$  более предпочтительным реагентом для окисления аминоклиоксимов. Кипячение полученного 3-аминофуроксана **13** в диоксане привело к образованию изомерного 4-аминофуроксана **15** с высоким выходом. Исходный аминоклиоксим **14** был получен в три стадии из доступного 4-аминофуразан-3-карбоксамиды (**16**) (схема 7).<sup>22b</sup>

Схема 7



Аналогичным образом группой профессора Клапотке были синтезированы энергоемкие изомерные диаминодифуроксанамиды.<sup>24</sup> Окислением тетраоксима **17**  $\text{Br}_2$  в разбавленной  $\text{HCl}$  был получен 3,3'-диамино-4,4'-бифуроксан (**18**) с выходом 78%. Изомеризация последнего в кипящем диоксане в течение 4 ч привела к более термодинамически устойчивому диамину **19** с умеренным выходом, образования смешанного изомера не наблюдалось (схема 8).

Схема 8

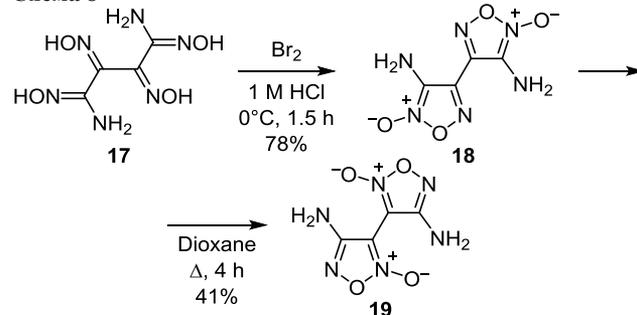


Схема 9

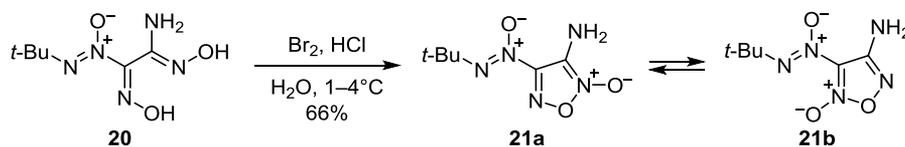
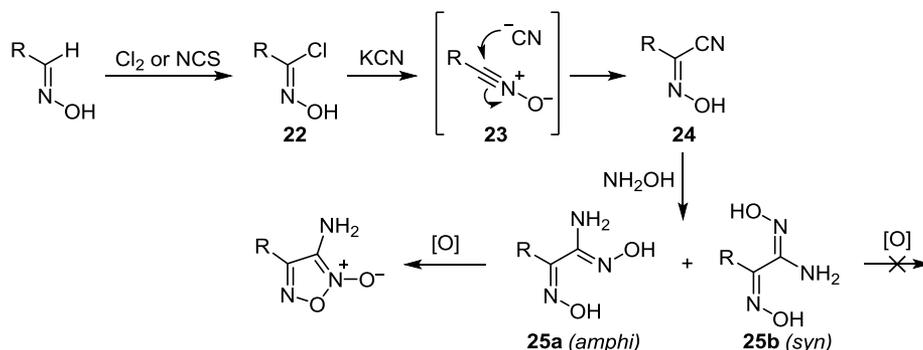


Схема 10



Стоит также отметить одну из недавних работ,<sup>25</sup> в которой глиоксим **20** был окислен  $\text{Br}_2$  в водной  $\text{HCl}$ . Из-за значительного электроноакцепторного влияния *tert*-бутилазоксигруппы изомеризация 3-аминофуроксана **21a** в 4-аминоизомер **21b** протекает уже в ходе выделения продукта (схема 9). По данным спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ , содержание 4-аминоизомера в свежеполученном продукте составляет 1%. Однако изомеризацию не удается довести до конца даже при нагревании. Равновесие в  $\text{CDCl}_3$  при 20 °C достигается за сутки, смесь содержит 82% изомера **21a** и 18% изомера **21b**. Тем не менее из равновесной смеси кристаллизацией удается выделить индивидуальный изомер **21a**.

Как уже было упомянуто выше, ключевое влияние на окисление аминглиоксимов оказывает предшествующая стадия их синтеза, в ходе которой может образоваться смесь геометрических изомеров глиоксимов. Нуклеофильное присоединение цианид-аниона к *in situ* образующемуся из хлороксида **22** нитрилоксида **23** в большинстве случаев проходит стереоспецифично с образованием кинетического продукта – *Z*-оксида **24** (схема 10). Это вызвано стереоэлектронными причинами: в результате электростатического взаимодействия атакующий нуклеофил и неподеленная электронная пара принимают *анти*-перипланарное расположение, что приводит к *цис*-расположению группы  $\text{OH}$  и нуклеофила,<sup>26</sup> исключая таким образом образование 4-аминоизомера.

Однако присоединение гидроксилamina к полученному цианоксиму **24** происходит неселективно, в результате группа  $\text{OH}$  второго оксимного фрагмента может быть направлена как *син*-перипланарно по отношению к аминогруппе (образование *амфи*-формы глиоксима **25a**), так и *анти*-перипланарно (образование

*син*-формы **25b**); *анти*-изомер практически не образуется. Поскольку только *амфи*-форма может быть окислена до фуроксана, выход всего процесса оказывается невысоким. Таким образом, сам метод синтеза исходных аминглиоксимов накладывает значительные ограничения на получение аминфуроксанов с высокими выходами.

Исключением является устойчивый в виде комплекса с  $\text{AcOH}$  аминцианглиоксим **26**, у которого нитрильный фрагмент и группа  $\text{OH}$  имеют *цис*-расположение друг относительно друга. Классический метод окисления  $\text{Br}_2$  в кислой среде оказался неприменим, поскольку в данных условиях протекало дезоксимирование (схема 11).<sup>27</sup> Применение  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  в качестве окислителя позволило получить 4-амино-3-цианофуроксан (**27**) с выходом около 30%. Наибольшего выхода 4-амино-3-цианофуроксана (**27**) (62%) удается достичь при использовании  $\text{PbO}_2$  в смеси  $\text{Et}_2\text{O}$  и  $\text{AcOH}$ .<sup>27</sup>

Из-за повышенной электрофильности нитрильной группы, связанной с акцепторным влиянием фуроксанового цикла,<sup>28</sup> 4-амино-3-цианофуроксан (**27**) является важным предшественником в синтезе ряда 3-гетарилзамещенных 4-аминофуроксанов (схема 12). В реакции [3+2]-циклоприсоединения азид-аниона к нитрильному фрагменту с высоким выходом получен 4-амино-3-(1*H*-тетразол-5-ил)фуроксан (**28**).<sup>29</sup> Присоединение гидроксилamina приводит к образованию амидоксида **29**, который может быть трансформирован в соответствующие 4-амино-3-(1,2,4-оксадиазолил)фуроксаны **30a,b** с умеренными выходами.<sup>27,30</sup> Аналогичным образом происходит присоединение гидразингидрата в  $\text{EtOH}$ ; гетероциклизация полученного амидразона **31** с  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$  или  $\text{BrCN}$  приводит к замещенным 4-амино-3-(1*H*-1,2,4-триазолил)фуроксанам **32a,b**.<sup>31</sup>

Схема 11

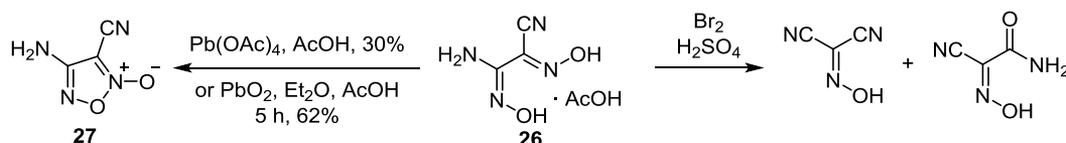


Схема 12

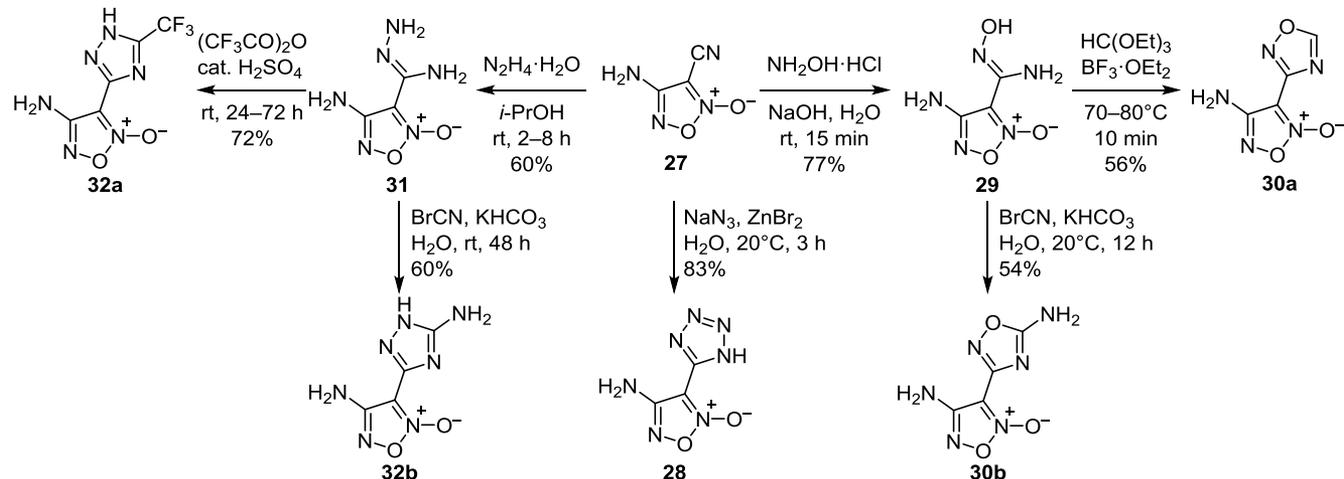
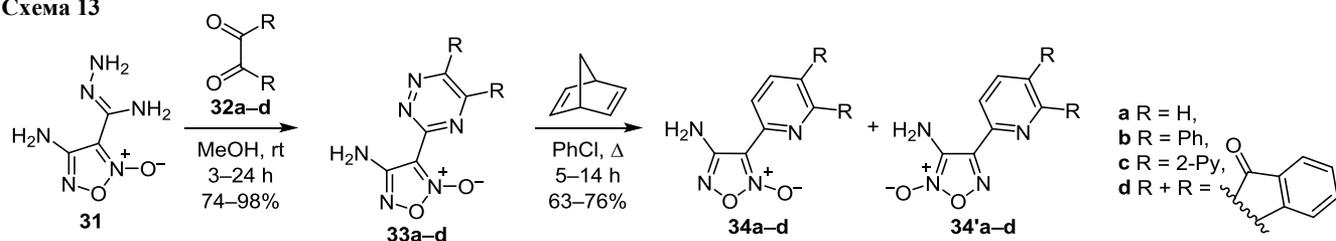


Схема 13



Амидразон **31** также легко вступает в конденсацию с 1,2-дикетонами с образованием соответствующих 1,2,4-триазинов **33a–d**.<sup>32</sup> Последующее проведение последовательности гетеро- и ретро-реакций Дильса–Альдера позволило получить смеси 3- и 4-аминофуроксанов **34a–d** и **34'a–d**, содержащих пиридиновый фрагмент; индивидуальные изомеры могут быть выделены хроматографически (схема 13). Важно также отметить, что аминофуроксан **33d**, содержащий трициклический индено-1,2,4-триазиновый фрагмент, проявил выраженную антипролиферативную и апоптозиндуцирующую активность в отношении клеточной линии хронической миелоидной лейкемии K562.<sup>33</sup>

Таким образом, окисление аминглиоксимов является одним из наиболее доступных методов синтеза 4-аминофуроксанов и практически единственным для синтеза 3-аминоизомеров. К сожалению, он применим лишь для *амфи*-форм аминглиоксимов, в то время как значительная их часть (например, диамино- и алкиламиноглиоксимы) существует в устойчивой *анти*-форме, стабилизированной внутримолекулярной водородной связью, что не позволяет окислить их до соответствующих аминофуроксанов.

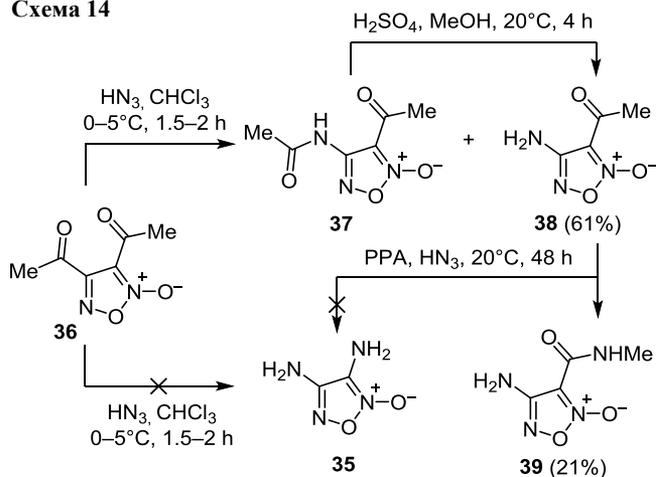
## 1.2. Секстетные перегруппировки Шмидта и Курциуса

В отличие от хорошо исследованного и стабильного 3,4-диаминофураза, 3,4-диаминофуроксан **35** до сих пор не был получен, хотя описано большое число как 3-, так и 4-аминофуроксанов с различными заместителями при атоме С-2 фуоксанового цикла. Тем не менее попытки его получения<sup>34</sup> привели к разработке нового

подхода к синтезу аминофуоксанов, основанного на секстетных перегруппировках Шмидта и Курциуса.

Перегруппировка Шмидта была детально исследована на примере 3,4-диацетилфуоксана (**36**).<sup>35</sup> Только одна из двух его ацетильных групп вступает в реакцию даже при использовании избытка  $\text{HN}_3$  в присутствии  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , при этом образуется смесь 3-ацетил-4-(ацетил-амино)фуоксана (**37**) и продукта его гидролиза – 4-амино-3-ацетилфуоксана (**38**) (схема 14). Добавление избытка  $\text{MeOH}$  с каталитическим количеством  $\text{H}_2\text{SO}_4$  к реакционной смеси приводит к гидролизу амида **37** с образованием аминофуоксана **38**. Вторая ацетильная группа не вступает в перегруппировку, что, по-видимому, связано с протонированием аминогруппы в этих условиях. Замена  $\text{H}_2\text{SO}_4$  на каталитическую добавку

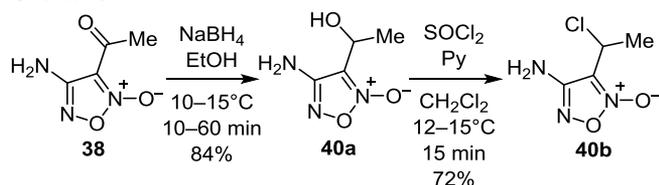
Схема 14



полифосфорной кислоты (ППА) позволила провести перегруппировку оставшейся ацетильной группы в соединении **38**. Тем не менее единственным продуктом оказался *N*-метиламид 4-аминофуроксан-3-карбоновой кислоты (**39**), образующийся в результате миграции метильной группы. Несмотря на полную конверсию исходного 4-амино-3-ацетилфуроксана (**38**), амид **39** образуется с крайне низким выходом.

Полученный 4-амино-3-ацетилфуроксан (**38**) легко восстанавливается под действием  $\text{NaBH}_4$  в  $\text{EtOH}$  с образованием 4-амино-3-( $\alpha$ -гидроксиэтил)фуроксана **40a**.<sup>36</sup> Дальнейшее замещение гидроксильной группы на атом хлора под действием  $\text{SOCl}_2$  в пиридине приводит к хлорпроизводному **40b**, в котором атом галогена способен замещаться на нуклеофилы (схема 15).

Схема 15



Из-за влияния фуроксанового цикла реакционная способность ацетильного фрагмента в соединении **38** повышается. Например, под действием  $\text{Br}_2$  в  $\text{AcOH}$  фуроксан **38** с количественным выходом превращается в 4-амино-3-(бромацетил)фуроксан (**41**).<sup>37</sup> Атом брома в полученном соединении удаётся заместить под действием различных *S*-нуклеофилов, таких как тиомочевина и гетероциклические тиолаты (схема 16).<sup>38</sup>

Схема 16

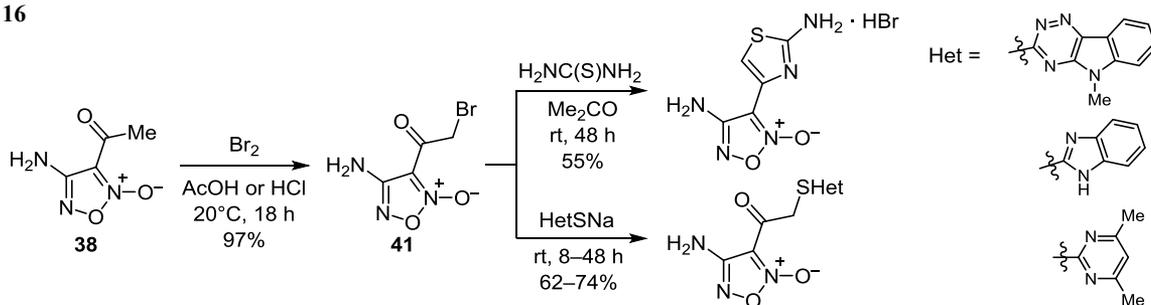
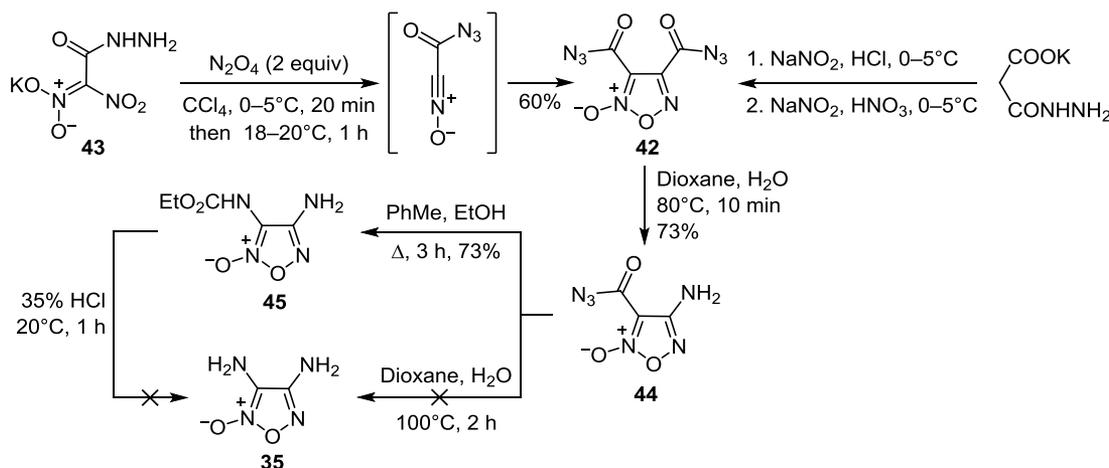


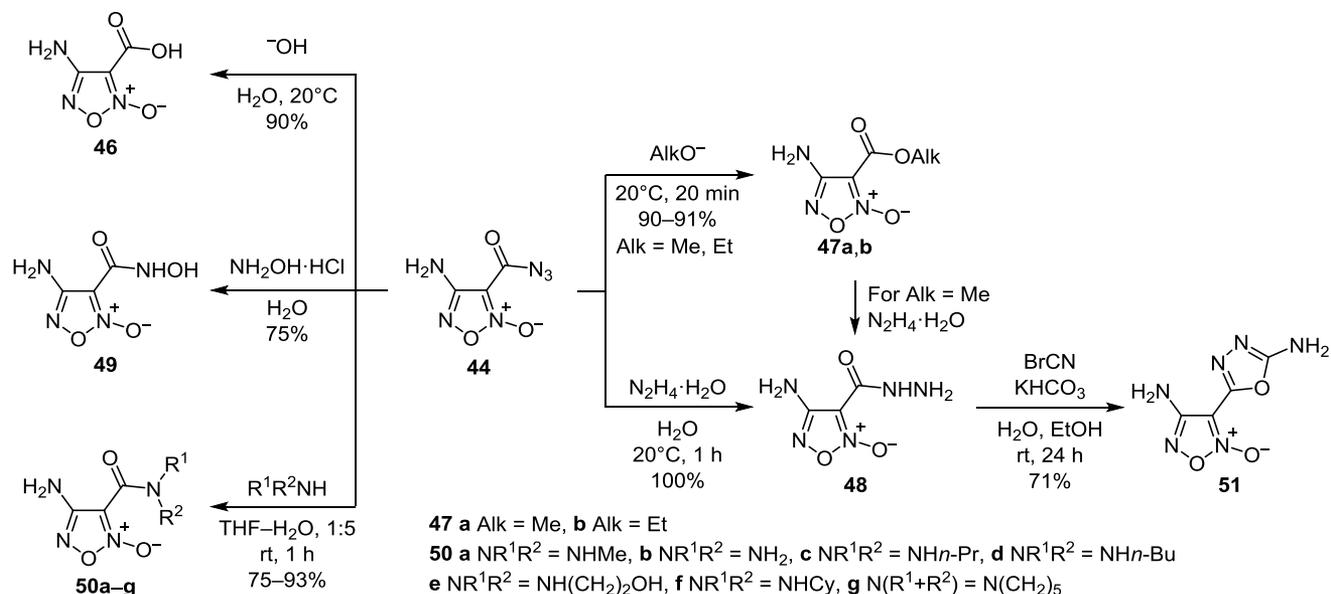
Схема 17



Однако по причине малой доступности исходных ацетилфуроксанов более подходящим субстратом для секстетных перегруппировок оказались азидокарбонильные производные фуроксана. 3,4-Бис(азидокарбонил)фуроксан (**42**) был получен взаимодействием калиевой соли гидразида динитроуксусной кислоты (**43**) с  $\text{N}_2\text{O}_4$  (схема 17). Нитрозирование гидразидной группы протекает одновременно с генерацией нитрил-оксидного фрагмента. Последующее кипячение соединения **42** в диоксане с добавкой  $\text{H}_2\text{O}$  приводит к образованию продукта перегруппировки лишь одной из азидокарбонильных групп — 3-азидокарбонил-4-аминофуроксана (**44**). Было установлено, что в ходе данного превращения сначала образуется 3-амино-4-азидокарбонилфуроксан, который быстро изомеризируется в более термодинамически устойчивый 4-амино-изомер.<sup>39</sup> Для получения бис(азидокарбонил)фуроксана **42** недавно был предложен более удобный способ, основанный на нитрозировании гидразида монокалиевой соли малоновой кислоты с последующей каскадной одnoreакторной трансформацией (азидокарбонил)уксусной кислоты.<sup>40</sup>

В присутствии  $\text{EtOH}$  амин **44** перегруппировывается еще раз, в результате образуется моноэтоксикарбонильное производное диаминофуроксана **45**. Однако аналогичная попытка получить диаминофуроксан **35** перегруппировкой амина **44** в водном диоксане не увенчалась успехом, хотя исходное соединение полностью израсходовалось. Попытка кислотного гидролиза соединения **45** при  $20^\circ\text{C}$  также оказалась неудачной (схема 17).<sup>39</sup>

Схема 18

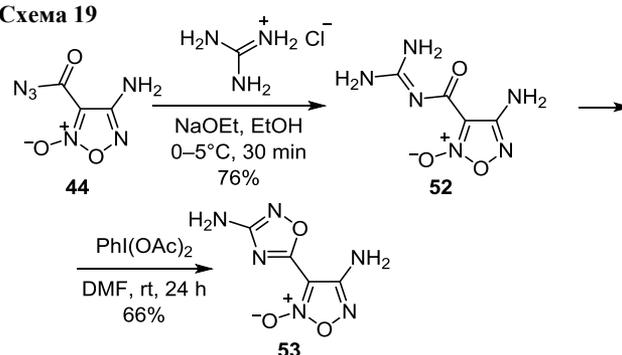


Азидная группа в соединении **44** легко замещается на нуклеофилы. Таким путем были получены соответствующая кислота **46**, сложные эфиры **47a,b**, гидразид **48**, гидроксамовая кислота **49**,<sup>41</sup> а также ряд амидов **50a-g**.<sup>42</sup> Кроме того, действием бромциана на гидразид **48** получен 4-амино-3-(2-амино-1,3,4-оксадиазолил)фуроксан **51**<sup>43</sup> (схема 18).

Также описано замещение азидного фрагмента в фуроксане **44** под действием гуанидина.<sup>44</sup> Полученное производное **52** под действием фенилиодозоацетата вступает в окислительную гетероциклизацию с образованием 3-амино-4-(3-амино-1,2,4-оксадиазолил)фуроксана (**53**) с выходом 66% (схема 19).

Из-за недоступности диаминофуроксана 4-азидокарбонил-3-аминофуроксан **44** часто используется как его синтетический эквивалент. Суть подхода заключается в проведении модификации для первой аминогруппы с последующим высвобождением второй аминогруппы в ходе перегруппировки Курциуса. Так, окислением амина **44** был получен 3-азидокарбонил-4-нитрофуроксан (**54**), который так же быстро, как и бис(азидокарбонил)фуроксан **42**, вступает в перегруппировку Курциуса, приводя к равновесной смеси

Схема 19



изомерных аминонитрофуроксанов **55a,b**. Кроме того, с использованием последовательности реакций диазотирования и азосочетания с последующей перегруппировкой Курциуса был получен 4-амино-3-арилазофуроксан **56** (схема 20).<sup>45</sup> Очевидно, что наличие электроноакцепторных заместителей в фуроксане ускоряет протекание перегруппировки.

Окислением аминогруппы в соединении **44** был получен азифуроксан **57**. Он легко вступает в перегруппировку с образованием диамина **58a**, который

Схема 20

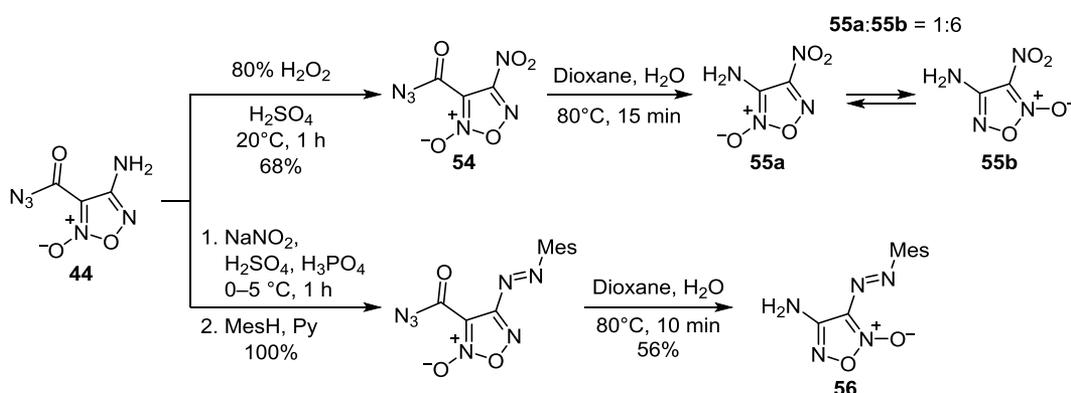
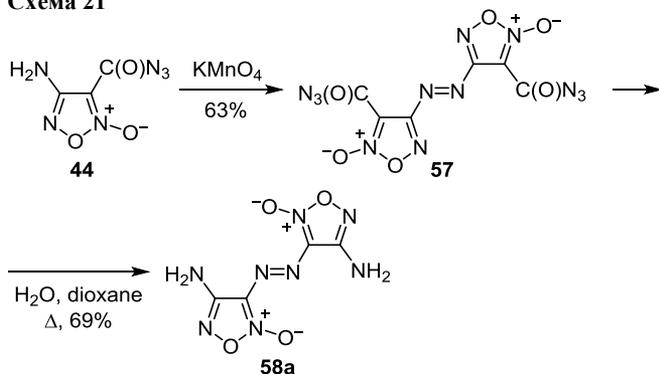


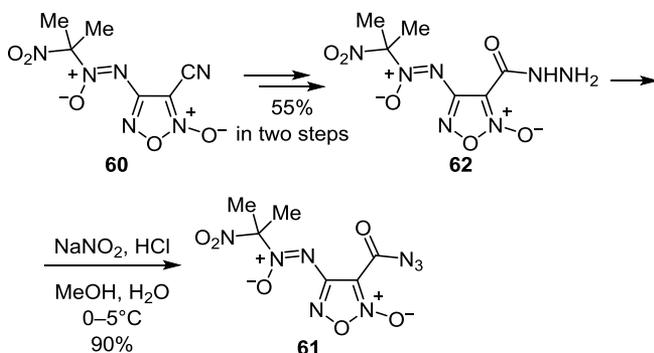
Схема 21



является важным предшественником в синтезе наиболее энергоемких производных фуруксана (схема 21).<sup>40,46</sup>

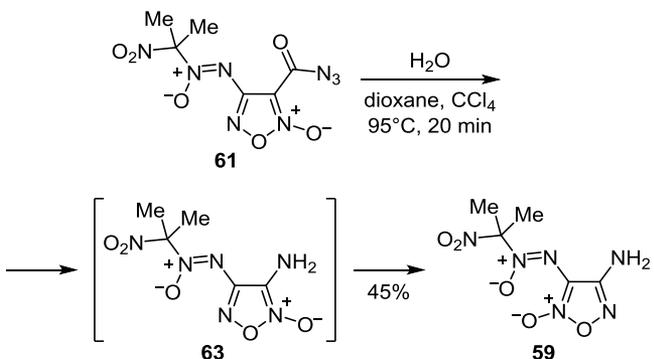
Недавно<sup>47</sup> описан четырехстадийный метод синтеза 4-амино-3-[(1-метил-1-нитроэтил)-1-ONN-азокси]фуруксана (59) из 4-[(1-метил-1-нитроэтил)-1-ONN-азокси]-3-цианофуруксана (60). Ключевой азидокарбонилфуруксан 61 был получен с выходом 90% нитрозированием соединения 62 NaNO<sub>2</sub> в смеси водного MeOH и HCl (схема 22).

Схема 22



При кипячении азидокарбонилфуруксана 61 в смеси диоксана и CCl<sub>4</sub> с добавкой небольшого количества H<sub>2</sub>O протекание перегруппировки Курциуса занимает 20 мин. Последующий гидролиз промежуточно образующегося изоцианата приводит к образованию 3-аминофуруксана 63, который быстро изомеризуется в соответствующий 4-аминоизомер 59 с суммарным выходом 45% (схема 23).<sup>47</sup>

Схема 23



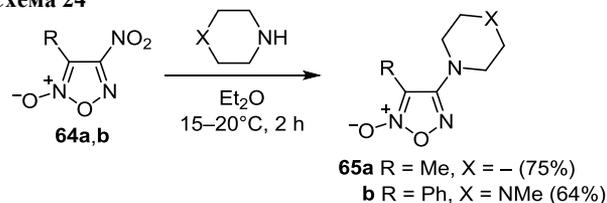
Таким образом, благодаря развитию методов, основанных на секстетных перегруппировках, удалось получить аминфуруксаны с широким спектром функциональных и гетероциклических заместителей.

### 1.3. Нуклеофильное замещение нитрогруппы и сульфонильной группы

Фуруксаны, содержащие хорошие уходящие группы, легко вступают в реакции нуклеофильного замещения. Галогензамещенные фуруксаны малодоступны, поэтому гораздо чаще в качестве субстратов для подобных превращений используют нитро- или фенилсульфонилзамещенные фуруксаны.

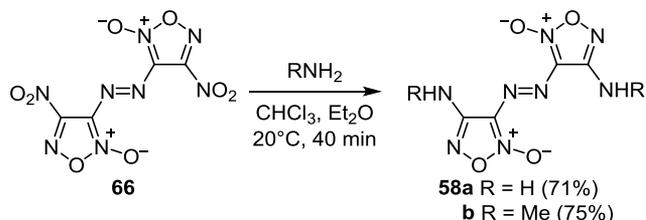
В частности, замещением нитрогруппы в 4-нитрофуруксанах 64a,b были получены аминфуруксаны 65a,b (схема 24).<sup>48,49</sup> На 3-нитрофуруксанах осуществить данное превращение не удастся.

Схема 24



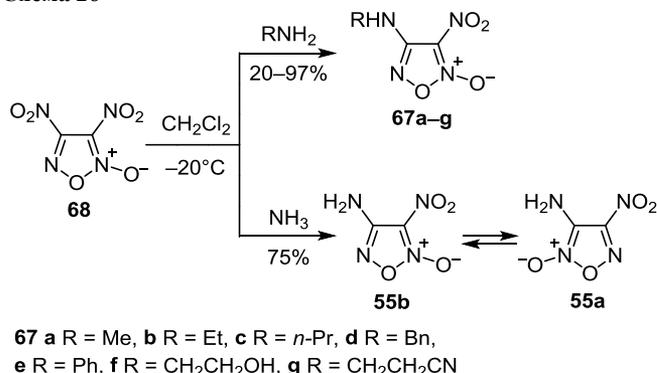
Особенно легко замещается нитрогруппа в фуруксанах, содержащих акцепторные заместители. Например, динитроазофуруксан 66 легко взаимодействует с аммиаком или метиламином при комнатной температуре с образованием соответствующих аминфуруксанов 58a,b (схема 25).<sup>50</sup>

Схема 25



Целый ряд аминопроизводных 67a–g получен замещением нитрогруппы в динитрофуруксанах 68 (схема 26).<sup>51–53</sup> Отмечается, что нитрогруппа, нахо-

Схема 26



дящаяся при атоме С-4 динитрофуроксана, замещается гораздо легче, что обусловлено особенностями его электронного строения. По данным квантово-химических расчетов, заряды в динитрофуроксане локализованы несимметрично: атом С-3 заряжен отрицательно, а атом С-4 – положительно.<sup>51</sup> Как отмечалось ранее, 4-амино-3-нитрофуроксан (**55b**) является термодинамически нестабильным соединением и при комнатной температуре за несколько минут превращается в равновесную смесь 3- и 4-аминоизомеров.<sup>51</sup>

Для проведения селективного замещения нитрогруппы в 4-нитро-3-хлорфуроксане (**69**) разработана методика с использованием триметилсилилзамещенных аминов в качестве нуклеофилов.<sup>54,55</sup> В данной реакции более активный атом хлора не замещается, однако выходы продуктов **70a–d** невелики (схема 27).

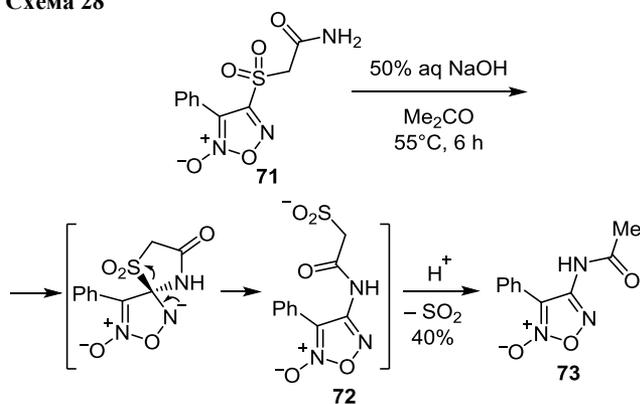
Схема 27



a R = NMe<sub>2</sub>, b R = NEt<sub>2</sub>, c R = piperidin-1-yl, d R = morpholin-4-yl

В ряду фуроксанов описан также пример внутримолекулярного нуклеофильного замещения, основанный на перегруппировке Смайлса 4-(карбамоилметилсульфонил)-3-фенилфуроксана (**71**). Под действием основания субстрат **71** претерпевает внутримолекулярное *intra*-замещение с образованием аниона сульфоновой кислоты **72**. Последующее подкисление реакционной смеси приводит к отщеплению SO<sub>2</sub> с образованием 4-ацетиламино-3-фенилфуроксана (**73**) (схема 28).<sup>56</sup>

Схема 28

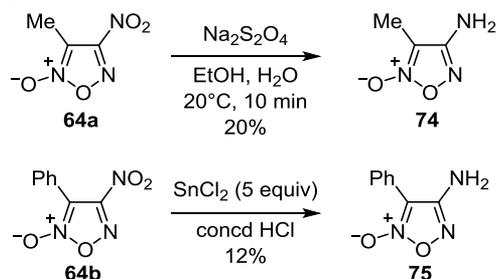


В целом нуклеофильное замещение редко применяется для синтеза аминифуроксанов. Во-первых, данные реакции не позволяют получать 3-аминофуроксаны, а 4-аминоизомеры зачастую можно получить другими методами с большими выходами. Во-вторых, в ряде случаев параллельно с нуклеофильным замещением протекают побочные процессы необратимого раскрытия фуроксанового цикла, что снижает выходы аминифуроксанов.

#### 1.4. Восстановление нитрогруппы в нитрофуроксанах

К недавнему времени было описано лишь несколько примеров восстановления нитрофуроксанов с образованием соответствующих аминифуроксанов. Так, 3-метил-4-нитрофуроксан (**64a**) восстанавливается Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> до 3-метил-4-аминофуроксана (**74**) с выходом 20%.<sup>57</sup> Кроме того, данным способом был получен и исторически первый известный представитель аминифуроксанов – 4-амино-3-фенилфуроксан (**75**) (схема 29).<sup>19</sup> Тем не менее описанные реакции протекают с крайне низкими выходами, что не позволяет использовать их в качестве универсального синтетического метода.

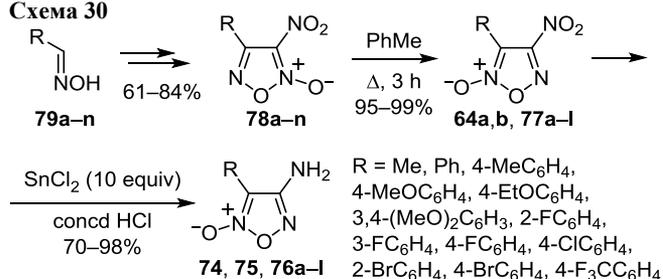
Схема 29



Данные ограничения обусловлены низкой селективностью процесса восстановления. Такие классические восстановители, как Zn в AcOH или H<sub>2</sub> в присутствии Pd, затрагивают кроме нитрогруппы и фуроксановый цикл.<sup>58</sup> Восстановление с применением неорганических сульфидов также невозможно, поскольку вместо восстановления происходит нуклеофильное замещение нитрогруппы на фрагмент SH.

Настоящим прорывом оказалась недавно разработанная методика хемоселективного восстановления 4-нитрофуроксанов под действием SnCl<sub>2</sub> в концентрированной HCl.<sup>59</sup> Она позволяет получать 4-аминофуроксаны **74**, **75**, **76a–l** с широким спектром алифатических и ароматических заместителей при фуроксановом цикле. Существует несколько методов синтеза исходных 4-нитрофуроксанов **64a,b**, **77a–l**.<sup>60,61</sup> Наиболее простым является термическая изомеризация 3-нитрофуроксанов **78a–n**, которая в большинстве случаев проходит количественно. В свою очередь, 3-нитрофуроксаны являются доступными соединениями, которые могут быть получены в одnoreакторном варианте из арил-, гетарил- и алкилальдоксимов **79a–n** с хорошими выходами (схема 30). Интересно отметить, что восста-

Схема 30



новление 3-нитрофуроксанов в аналогичных условиях приводит к полностью селективному образованию аминифуразанов.<sup>59</sup>

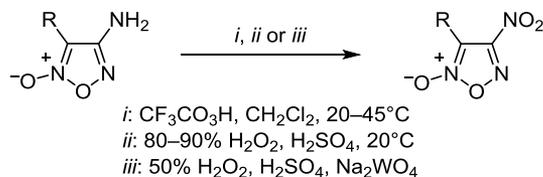
## 2. РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ АМИНОФУРОКСАНОВ

Аминофуроксаны 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-аминофуроксана составляет  $-3.01$ )<sup>57</sup> и нуклеофильностью. Это приводит к тому, что для функционализации аминифуроксанов требуется использование высокоактивных реагентов или жестких условий. Тем не менее к настоящему времени разработан достаточно широкий спектр методов, позволяющих модифицировать как 3-, так и 4-аминофуроксаны. Они представлены реакциями окисления аминогруппы до нитро- и азосоединений, реакциями нитрования, диазотирования и Манниха. Отдельным классом превращений является ацилирование аминифуроксанов различными реагентами, поскольку образующиеся ацилзамещенные продукты подвержены азол-азольным перегруппировкам.

### 2.1. Реакции окисления

Окислением аминогруппы в 4-аминофуроксанах был получен целый ряд соответствующих нитропроизводных.<sup>29,35,36,39,62</sup> Для окисления аминифуроксанов применяются крайне активные окислительные смеси, причем эффективность процесса напрямую зависит от наличия в фуроксановом цикле электроноакцепторных заместителей. Так, для окисления субстратов с акцепторными заместителями (соединений **39**, **44**, **47b**, **50b**, **80**) используется 80–90%  $H_2O_2$  в концентрированной  $H_2SO_4$ . В ряде случаев требуется использование катализатора, в качестве которого часто применяются вольфраматы щелочных металлов (табл. 1). Важно

**Таблица 1.** Условия реакции окисления 4-аминофуроксанов и выходы соответствующих нитрофуроксанов

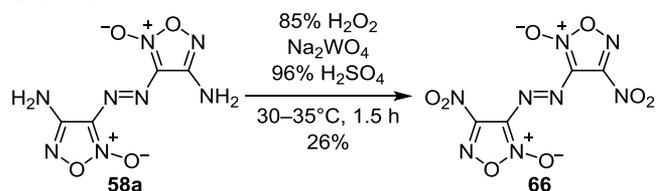


Субстрат	R	Условия	Продукт	Выход, %
<b>75</b>	Ph	<i>i</i>	<b>64b</b>	50
<b>38</b>	Ac	<i>i</i>	<b>81a</b>	55
<b>41</b>	$C(O)CH_2Br$	<i>i</i>	<b>81b</b>	48
<b>50b</b>	$C(O)NH_2$	<i>ii</i>	<b>81c</b>	46
<b>44</b>	$C(O)N_3$	<i>ii</i>	<b>54</b>	48
<b>47b</b>	$CO_2Et$	<i>ii</i>	<b>81d</b>	75
<b>80</b>	$CH_2OH$	<i>ii</i>	<b>81e</b>	81
<b>39</b>	$CH(OH)Me$	<i>ii</i>	<b>81f</b>	41
<b>28</b>	Тетразол-5-ил	<i>iii</i>	<b>81g</b>	45

отметить, что, по сравнению с вышеупомянутым способом получения алкил- и арилнитрофуроксанов **64**, **77**, **78** (схема 30), данный подход является единственным общим методом синтеза нитрофуроксанов **54**, **64b**, **81a–g** с различными функциональными заместителями в цикле.

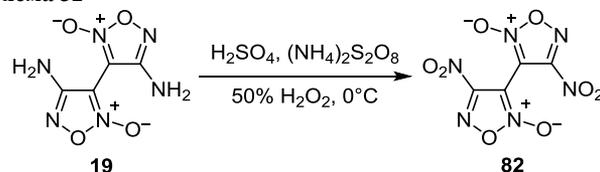
Реакции окисления в основном применяются для синтеза энергоемких производных фуроксана. Так, окислением 4,4'-диамино-3,3'-азофуроксана (**58a**) был получен 4,4'-динитро-3,3'-азофуроксан (**66**), являющийся одним из наиболее мощных взрывчатых соединений, известных на данный момент: скорость его детонации приближается к рекордным 10 км/с. Данная реакция требует особо жестких условий из-за чрезвычайной акцепторности азофуроксановой системы (схема 31).<sup>46</sup>

**Схема 31**



Другим примером является синтез динитродифуроксанила **82** (схема 32), но ни одна из окислительных систем не позволила получить целевой продукт.<sup>24</sup> Лишь при использовании пероксодисерной кислоты, генерируемой *in situ*, удалось выделить из реакционной смеси несколько кристаллов продукта, достаточных для установления его строения посредством рентгеноструктурного анализа. Попытки окисления изомерного 3,3'-диаминодифуроксанила **18** не увенчались успехом.

**Схема 32**



Аналогичные закономерности просматриваются и при окислении других аминифуроксанов с электроноакцепторными заместителями в цикле. При окислении соединения **59** в жестких условиях был получен 3-[(1-метил-1-нитроэтил)-1-*ONN*-азокси]-4-нитрофуроксан **83** с выходом 46%. Кроме того, удалось провести окисление амина до азопроductа **84** с низким выходом с применением  $KMnO_4$  в кислой среде (схема 33).<sup>47</sup>

Для проведения окисления в более мягких условиях из аминифуроксанов **74**, **75** были синтезированы соответствующие сульфилимины **85a,b**. Окислением данных соединений с хорошими выходами были получены как известные нитрофуроксаны **64a,b**, так и ранее неизвестные 4-нитрозофуроксаны **86a,b** (схема 34). Однако выходы самих сульфилиминов **85a,b** были невысокими, что объясняется крайне слабой нуклеофильностью аминогруппы.<sup>63</sup>

Схема 33

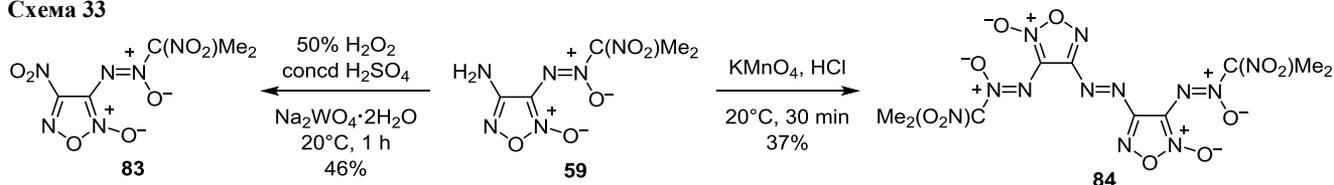


Схема 34

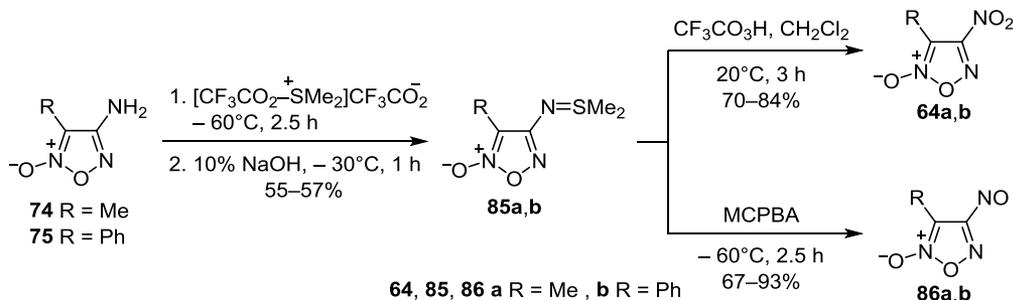
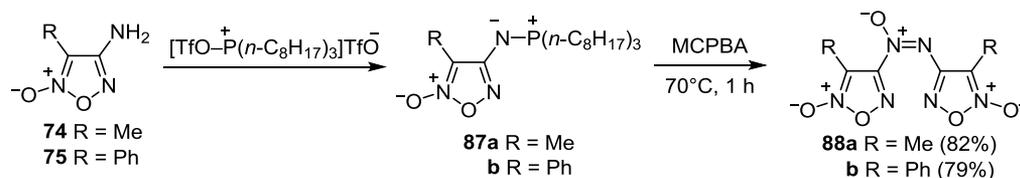


Схема 35



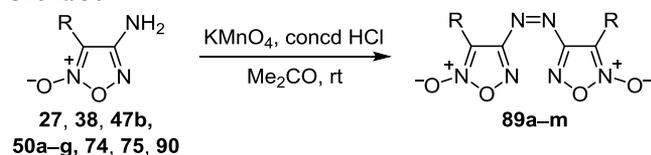
По аналогии с сульфилиминами фуруксанового ряда были получены и соответствующие фосфинимины **87a,b**, окисление которых с помощью MCPBA привело к образованию ранее неизвестных азосифуруксанов **88a,b** с хорошими выходами (схема 35).<sup>64</sup>

Целый ряд азофуруксанов **89a–o** получен окислительным сочетанием аминфуруксанов под действием  $\text{KMnO}_4$  в смеси концентрированной  $\text{HCl}$  и  $\text{Me}_2\text{CO}$ . В реакцию вступают как 3-, так и 4-аминфуруксаны (схема 36), причем эффективность процесса практически не зависит от природы второго заместителя в фуруксановом цикле.<sup>41,42,46,65</sup> Кроме  $\text{KMnO}_4$  для

окислительного сочетания может быть использован дибромизоцианурат.<sup>66</sup> Также недавно была продемонстрирована возможность применения для этой цели электрохимически сгенерированного  $\text{NaOCl}$ , однако, как было показано, этот окислитель может способствовать частичной изомеризации фуруксанового цикла.<sup>67</sup>

При проведении окислительной димеризации диаминофуразанилфуруксана **13** первой вступает в реакцию аминогруппа, находящаяся у атома углерода фуруксанового цикла C-3, с полностью региоселективным образованием азосоединения **92** (схема 37).<sup>23</sup>

Схема 36



75, **89a** R = Ph, **74**, **89b** R = Me, **47b**, **89c** R =  $\text{CO}_2\text{Et}$ ,  
**38**, **89d** R = Ac, **90**, **89e** R = Bz, **27**, **89f** R = CN,  
**50a**, **89g** R =  $\text{C}(\text{O})\text{NHMe}$ , **50b**, **89h** R =  $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  
**50c**, **89i** R =  $\text{C}(\text{O})\text{NH}n\text{-Pr}$ , **50d**, **89j** R =  $\text{C}(\text{O})\text{NH}n\text{-Bu}$ ,  
**50e**, **89k** R =  $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$ , **50f**, **89l** R =  $\text{C}(\text{O})\text{NHCS}_2$ ,  
**50g**, **89m** R =  $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2)_5$

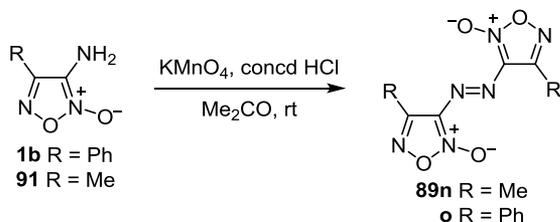
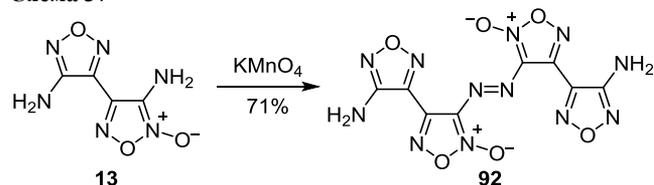
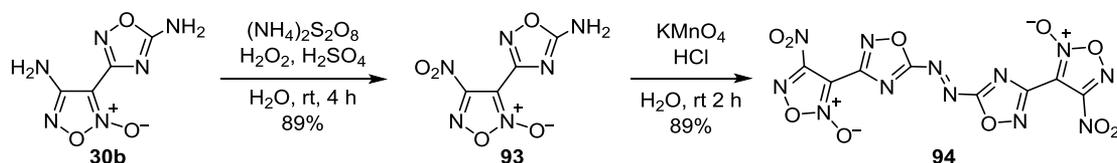


Схема 37



Аминогруппы при фуруксановом и 1,2,4-оксадиазольном цикле также существенно различаются по реакционной способности. Так, аминогруппа при фуруксановом цикле в соединении **30b** может быть селективно окислена до нитрогруппы с последующим окислением амино-1,2,4-оксадиазольного фрагмента в структуре **93** до азо-1,2,4-оксадиазола **94** (схема 38). Соединение **94** относится к числу перспективных высокоэнергетических материалов с высокой энтальпией образования ( $\Delta H_f^0$  1189 кДж/моль), высокими детонационными параметрами и умеренной чувствительностью к механическим воздействиям.<sup>68</sup>

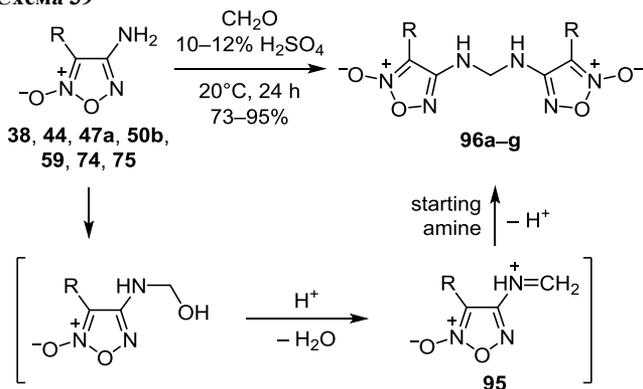
Схема 38



## 2.2. Реакция Манниха

Одним из наиболее удобных методов трансформации аминогруппы является реакция Манниха. Низкая основность аминогруппы фуруксана накладывает ограничения и на проведение данной реакции. В реакцию вступают только 4-аминофуруксаны,<sup>69</sup> причем процесс протекает лишь в сильноокислых средах, что, по-видимому, связано с трудностью формирования соответствующего иминиевого катиона **95**. Так, большое число метиленбис(аминофуруксанов) **96a–g** было получено взаимодействием исходных 4-аминофуруксанов с формальдегидом в 10–12%  $H_2SO_4$  при 20 °C в течение суток (схема 39).<sup>47,69</sup>

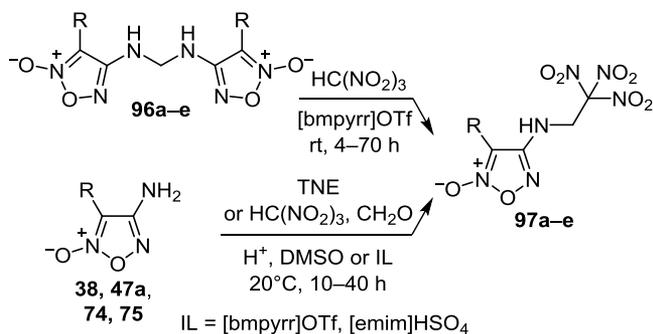
Схема 39



**74, 96a** R = Me, **75, 96b** R = Ph, **38, 96c** R = Ac,  
**47a, 96d** R = CO<sub>2</sub>Me, **44, 96e** R = C(O)N<sub>3</sub>, **50b, 96f** R = C(O)NH<sub>2</sub>,  
**59, 96g** R = N=N(O)C(NO<sub>2</sub>)Me<sub>2</sub>

Как исходные 4-аминофуруксаны, так и метиленбис(аминофуруксаны) **96a–e** способны взаимодействовать с тринитроэтанолом (TNE) в среде ионных жидкостей с образованием (2,2,2-тринитроэтиламино)фуруксанов **97a–e** (схема 40).<sup>70</sup>

Схема 40



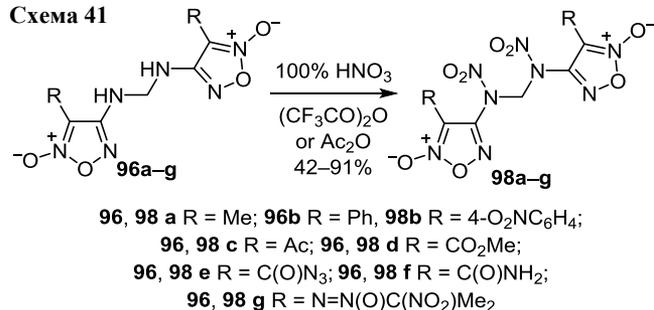
**97 a** R = Me (80%), **b** R = Ph (68%), **c** R = Ac (61%),  
**d** R = CO<sub>2</sub>Me (79%), **e** R = C(O)N<sub>3</sub> (36%)

К сожалению, 4-аминофуруксаны с функциональными заместителями малодоступны, а их растворимость в водных средах ограничена, поэтому реакция Манниха с участием данных субстратов до сих пор остается малоисследованной.

## 2.3. Реакции нитрования

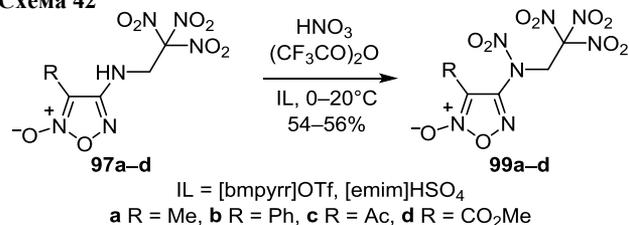
Продукты реакции Манниха, описанные в предыдущем разделе, могут быть пронитрованы. Как и в ряде других случаев, для этого требуется использование чрезвычайно активных реагентов. Так, наиболее эффективной нитрующей системой для получения соединений **98a–g** оказалась смесь 100%  $HNO_3$  и  $(CF_3CO)_2O$ . Из-за жестких условий реакция проходит неселективно, например при введении в реакцию аминофуруксана **96b** наблюдалось нитрование как группы NH, так и фенильного фрагмента (схема 41).<sup>47,69</sup>

Схема 41



Продукты реакции Манниха **97a–d**, содержащие тринитрометильный фрагмент, также подвергаются нитрованию с образованием соединений **99a–d**, однако с более низкими выходами (схема 42).<sup>70</sup>

Схема 42



Кроме того, описано<sup>71</sup> деструктивное нитрование 4-диметиламино-3-метилфуруксана **100** под действием смеси концентрированных  $HNO_3$  и  $H_2SO_4$  (схема 43).

Схема 43

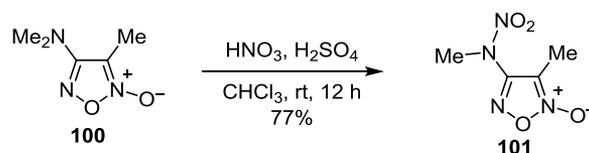
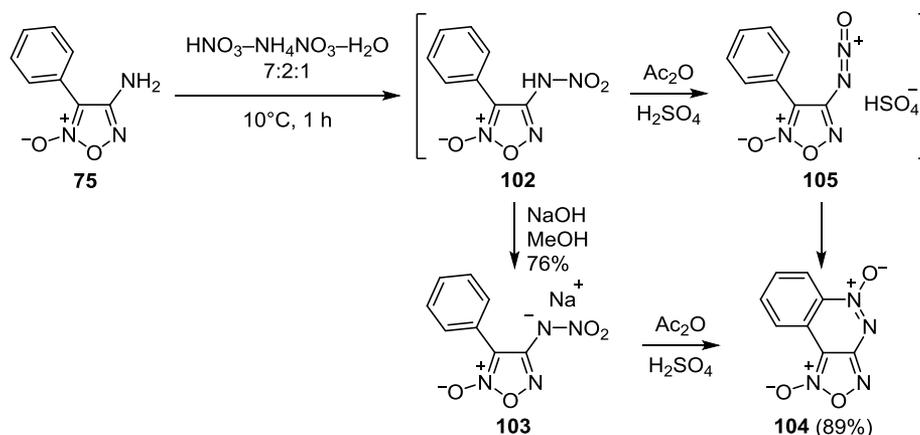


Схема 44



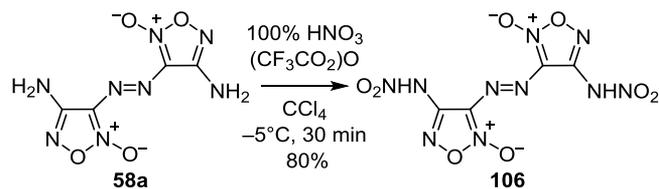
К сожалению, полученный нитрамин **101**, оказавшись гидролитически нестойким, разрушается уже под действием атмосферной влаги.

В ряде работ было исследовано нитрование аминфуруксанов с незамещенной аминогруппой. Так, нитрованием 4-амино-3-фенилфуруксана **75** получен соответствующий нитрамин **102**, который не удалось выделить в твердом виде из-за его низкой стабильности. Тем не менее в результате его взаимодействия с  $\text{NaOH}$  образуется стабильная натриевая соль **103**. Интересно, что под действием смеси  $\text{Ac}_2\text{O}$  и концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  как сам нитрамин **102**, так и его натриевая соль **103** превращаются в конденсированную циннолин-*N*-оксидную систему **104** с высоким выходом. По-видимому, данная реакция протекает с промежуточным образованием оксидиазониевого катиона **105** (схема 44).<sup>72</sup>

Динитрамин **106**, полученный нитрованием диамина **58a**, хотя и может быть выделен в индивидуальном состоянии, быстро разлагается при любых попытках его нейтрализации органическими или неорганическими основаниями (схема 45).<sup>73</sup>

Нитрование обеих аминогрупп фуразанилфуруксана **13** приводит к соответствующему динитрамину **107**,

Схема 45



однореакторная нейтрализация которого позволяет получить диаммониевую и дигидразиниевую соли **108a,b** с умеренными выходами (схема 46). Соединения **108a,b** обладают детонационными параметрами, сравнимыми с таковыми октогена, поэтому они могут рассматриваться как альтернатива бризантным взрывчатым веществам.<sup>74</sup>

Нитрованию были подвергнуты изомерные 3,3'-диамино-4,4'-бифуруксан **18** и 4,4'-диамино-3,3'-бифуруксан **19**.<sup>75</sup> Как и в предыдущих случаях, свободные нитрамины **109a,b** оказались малоустойчивыми. Целая серия энергоемких солей **110, 111 a-c** была получена взаимодействием соединений **109a,b** с различными азотсодержащими основаниями (схема 47). Подобные соли являются экологичной альтернативой классиче-

Схема 46

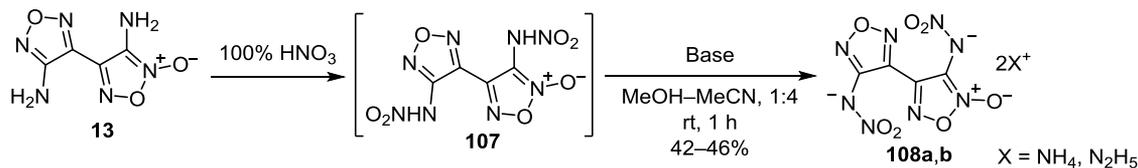


Схема 47

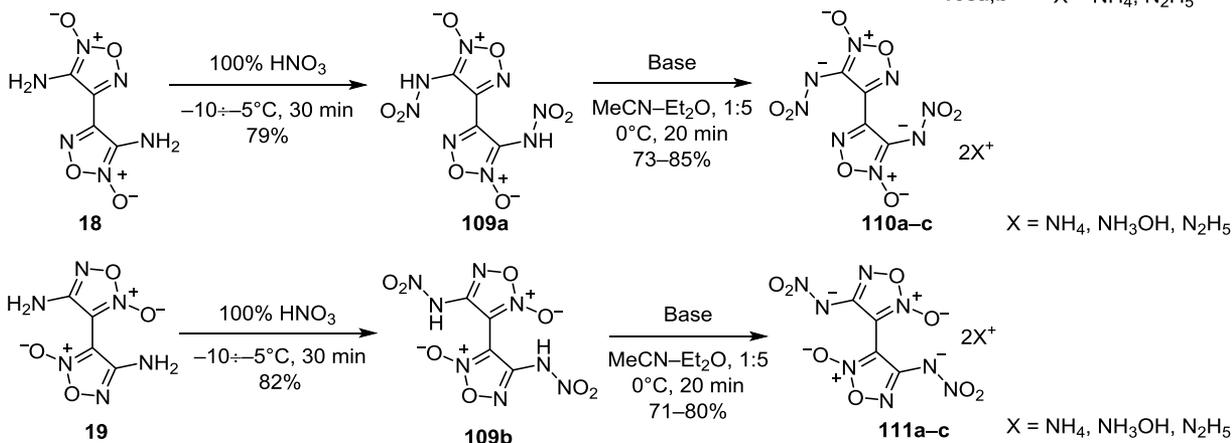
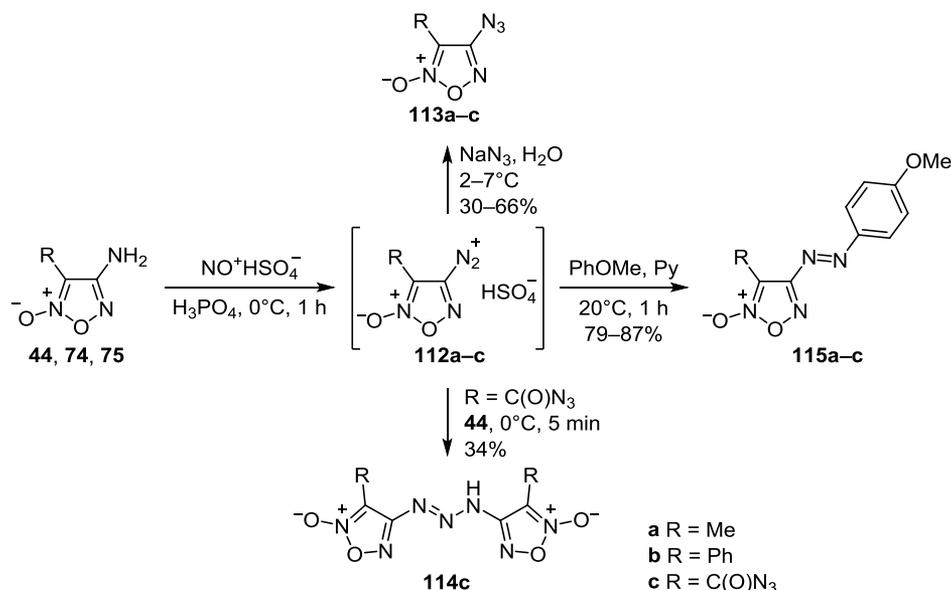


Схема 48



ским инициирующим взрывчатым веществам, поскольку не уступают им по физико-химическим и детонационным характеристикам, но в то же время не содержат в своем составе тяжелых металлов.

#### 2.4. Реакции диазотирования

Аминофуроксаны являются крайне слабоосновными аминами, поэтому для их диазотирования предпочтительно использование сильноокислых сред. Так, диазотирование 4-аминофуроксанов **44**, **74** и **75** было проведено с использованием генерируемой *in situ* нитрозилсерной кислоты в смеси концентрированных H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>. Следует отметить, что 3-аминофуроксаны не вступают в реакцию в данных условиях. Описанная методика имеет ряд недостатков: реакционная смесь обладает высокой вязкостью, что препятствует ее эффективному охлаждению, а смесь концентрированных кислот очень агрессивна, что значительно ограничивает круг превращений образующихся диазониевых солей. Кроме того, образующиеся гидросульфаты фуроксанилдiazония **112a–c** нестабильны даже в растворе, а попытки выделить их в твердом виде не увенчались успехом. Тем не менее данные соли вступают в ряд превращений, характерных для классических диазониевых солей. Так, после предварительной нейтрализации реакционной смеси пиридином протекает реакция азосочетания с анизолом с получением

продуктов **155a–c**. Кроме того, под действием NaN<sub>3</sub> удается получить азидофуроксаны **113a–c** с умеренными выходами. При добавлении исходного амина **44** к раствору диазониевой соли **112c** с низким выходом образуется соответствующий триазен **114c** (схема 48).<sup>76</sup>

Однако попытки ввести данные соли в реакцию Зандмейера с галогенидами или нитритами щелочных металлов в присутствии солей меди приводят к полному разложению диазониевых солей **112a–c**. По-видимому, это связано с нестабильностью фуроксанильных радикалов, образующихся в ходе данного процесса. Тем не менее в литературе описана замена диазониювого фрагмента на нитрогруппу.<sup>77</sup> Исходные аминофуроксаны **74**, **75** диазотировали действием NaNO<sub>2</sub> в смеси ДМСО и водной HCl. Для реакции использовался большой избыток NaNO<sub>2</sub>, что способствовало ускорению процесса. Однако превращение удалось осуществить только для диазониювых солей **116a,b**, в то время как фуроксанилдiazониевые соли с акцепторными заместителями (CO<sub>2</sub>Et, C(O)N<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>) в этих условиях быстро разлагались. Стоит отметить, что, несмотря на схожесть с реакцией Зандмейера, данный процесс протекает иначе. По-видимому, механизм реакции включает азосочетание диазониювых солей **116a,b** с нитрит-анионом и последующее подобное S<sub>N</sub>Ar замещение (схема 49). Образование триазена

Схема 49

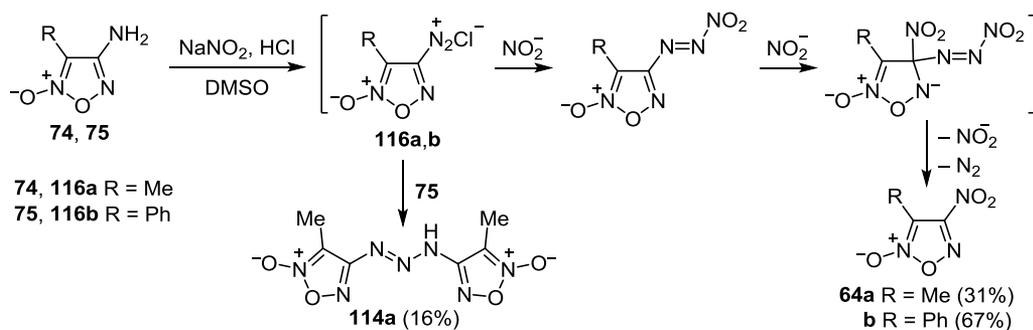
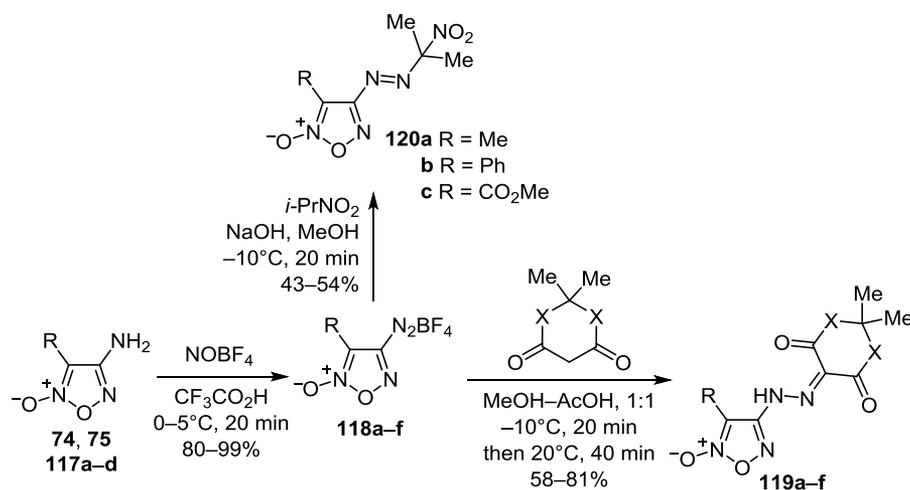
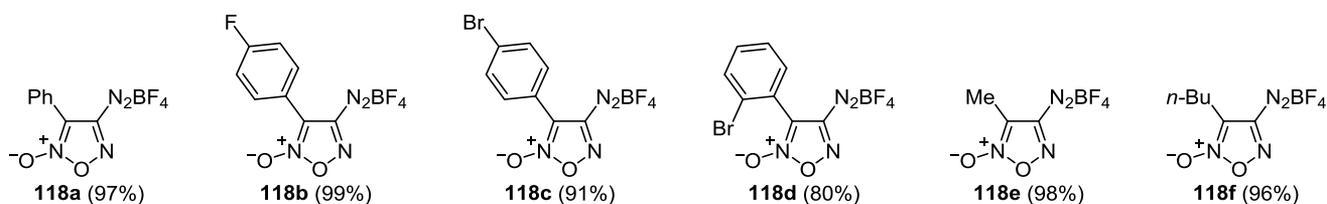


Схема 50



74 R = Me; 75 R = Ph; 117a R = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, b R = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, c R = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, d R = *n*-Bu;  
 119a X = CH<sub>2</sub>, R = Me; b X = CH<sub>2</sub>, R = Ph; c X = CH<sub>2</sub>, R = CO<sub>2</sub>Me; d X = O, R = Me; e X = O, R = Ph; f X = O, R = CO<sub>2</sub>Me



**114a** в небольшом количестве свидетельствует о том, что диазониновые соли **116a,b** образуются даже при невысокой кислотности среды, тем не менее в данных условиях они крайне нестабильны.

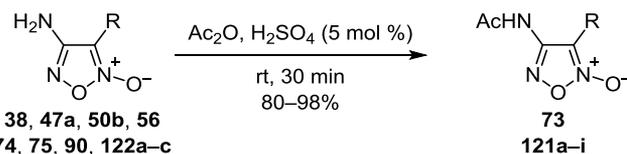
Недавно был разработан новый метод диазотирования 4-аминофуроксанов **74**, **75**, **117a-d** в очень мягких условиях под действием NOBF<sub>4</sub> в CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H. Существенным достоинством данного подхода является возможность выделить соответствующие фуроксанилдиазониевые соли **118a-f** с алифатическими и ароматическими заместителями в индивидуальном виде с высокими выходами. В дальнейшем на основе реакции азосочетания солей **118a-f** с метиленактивными соединениями была получена серия гидразонов **119a-f** и азосоединений **120a-c** (схема 50).<sup>78</sup>

## 2.5. Реакции ацилирования и азол-азольные перегруппировки

Широкий ряд 4-(*N*-ацетиламино)фуроксанов **73**, **121a-i** получен взаимодействием 4-аминофуроксанов **38**, **47a**, **50b**, **56**, **74**, **75**, **90**, **122a-c** с Ac<sub>2</sub>O. Из-за низкой основности аминогруппы для проведения ацилирования требуется сильная активация, для этого к реакционной смеси добавляют каталитические количества концентрированной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Метод позволяет получить с высокими выходами ацетиламинопроизводные с широким спектром заместителей при втором атоме углерода фуроксанового цикла, причем реакция протекает при комнатной температуре (схема 51).<sup>45</sup>

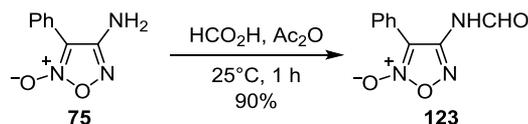
Более того, 4-амино-3-фенилфуроксан (**75**) с высоким выходом формилируется до соединения **123** в смеси муравьиной кислоты и Ac<sub>2</sub>O (схема 52). Однако изомерный 3-амино-4-фенилфуроксан не вступает в реакцию.<sup>20</sup>

Схема 51



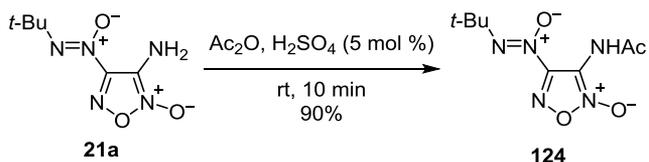
74, 121a R = Me; 73, 75 R = Ph; 38, 121b R = Ac;  
 47a, 121c R = CO<sub>2</sub>Me; 90, 121d R = Bz; 50b, 121e R = C(O)NH<sub>2</sub>;  
 121f, 122a R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=N; 121g, 122b R = 4-ETOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=N;  
 121h, 122c R = 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>N=N; 56, 121i R = 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N=N

Схема 52



К настоящему моменту описан лишь один пример ацилирования 3-аминофуроксана: с использованием ранее описанного метода был получен 3-(*N*-ацетиламино)-4-(*tert*-бутил-*NNO*-азокси)фуроксан **124** с выходом 90% (схема 53).<sup>25</sup>

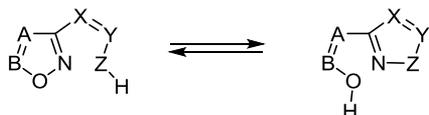
Схема 53



Гетероциклическая система 1,2,5-оксадиазол-2-оксида характеризуется низкой ароматичностью и присутствием слабой эндоциклической связи N–O. По этим

причинам фуроксаны способны вступать во внутримолекулярные азол-азольные перегруппировки с образованием более термодинамически устойчивых гетероциклических соединений. До недавнего времени известные примеры таких превращений были ограничены перегруппировкой Боултона–Катрицкого, в которую вступают некоторые замещенные бензофуроксаны.<sup>79</sup> С развитием методов синтеза аминифуроксанов и их ацилпроизводных были обнаружены и исследованы азол-азольные перегруппировки и для ряда моноциклических производных. Эти реакции могут быть инициированы термически, фотохимически или под действием оснований. Для протекания азол-азольных перегруппировок в общем случае требуется наличие в молекуле азота трехатомного заместителя с терминальным нуклеофильным фрагментом. Реакция протекает с нуклеофильной атакой данного фрагмента по одному из атомов азота гетероцикла с последующим расщеплением соседней связи N–O и образованием нового азота (схема 54).

Схема 54



Так, под действием водного раствора NaOH протекает перегруппировка 3-арилазо-4-(*N*-ацетиламино)-фуроксанов **121f–h**.<sup>45</sup> Этот процесс включает две последовательных стадии. На первом этапе каскадного превращения атом кислорода в депротонированных

амидах **125a–c** атакует фуроксанный цикл с высвобождением "скрытой" нитрогруппы. Образующиеся анионы нитрогидразонов **126a–c** повторно вступают в перегруппировку с образованием 2-арил-4-ацетиламино-5-нитро-2*H*-1,2,3-триазолов **127a–c** (схема 55).

Похожим образом протекает перегруппировка продукта ацилирования 4,4'-диамино-3,3'-азофуроксана (**58a**) и его ди-*N,N'*-замещенного аналога **58b**. Для данного процесса не требуется основной катализатор, реакция инициируется термически при нагревании ацетиламинопроизводных **128a,b** в AcOH или EtOAc (схема 56).<sup>50</sup>

Термическая активация была использована и для проведения перегруппировки 3-(*N*-ацетиламино)-4-(*tert*-бутил-*NNO*-азокси)фуроксана (**124**).<sup>25</sup> На первой стадии процесса происходит изомеризация исходного 3-(*N*-ацетиламино)фуроксана **124**. Образующийся 4-(*N*-ацетиламино)-3-(*tert*-бутил-*NNO*-азокси)фуроксан (**130**) вступает в каскад из двух последовательных азол-азольных перегруппировок, в конечном итоге приводящих через интермедиат **132** к *N*-оксиду нитротриазола **131**, образующемуся с низким выходом (схема 57).

Для более детального исследования азол-азольных перегруппировок в ряду фуроксана некоторые 4-аминофуроксаны были трансформированы в соответствующие уреидопроизводные **133a–g** под действием высокорекционноспособного этоксикарбонилизоцианата. Реакция протекает в среде EtOAc при комнатной температуре с высокими выходами. К сожалению, менее реакционноспособные арилизоцианаты не вступают в реакцию, что объясняется низкой нуклеофильностью аминогруппы фуроксана (схема 58).<sup>80,81</sup>

Схема 55

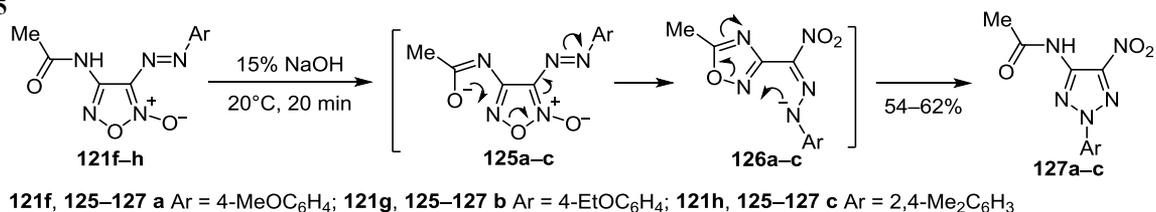


Схема 56

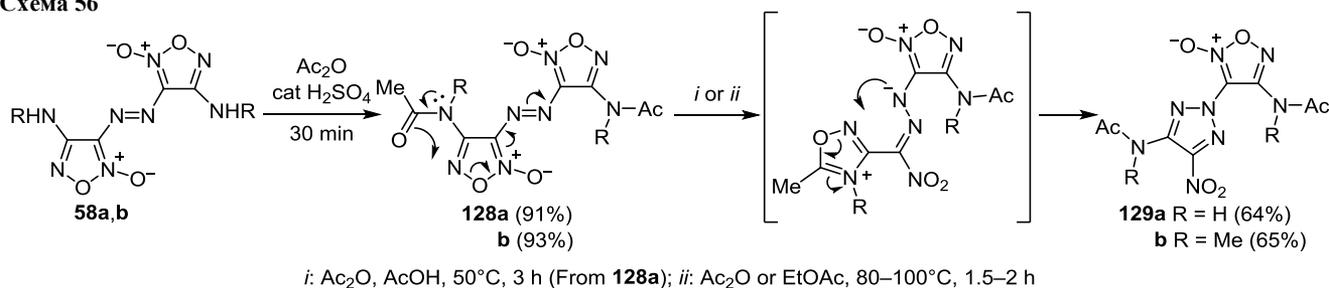
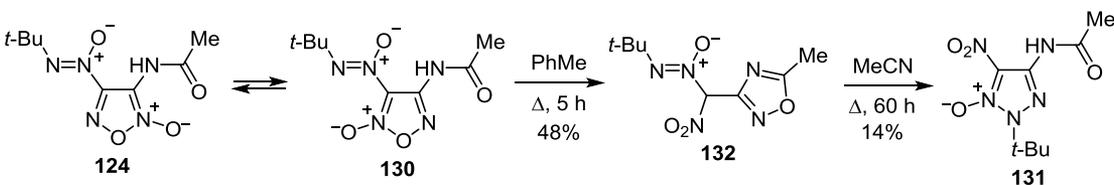
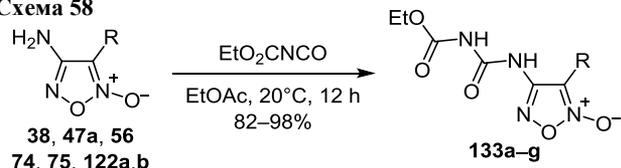


Схема 57



## Схема 58



**74, 133a** R = Me; **75, 133b** R = Ph; **38, 133c** R = Ac;

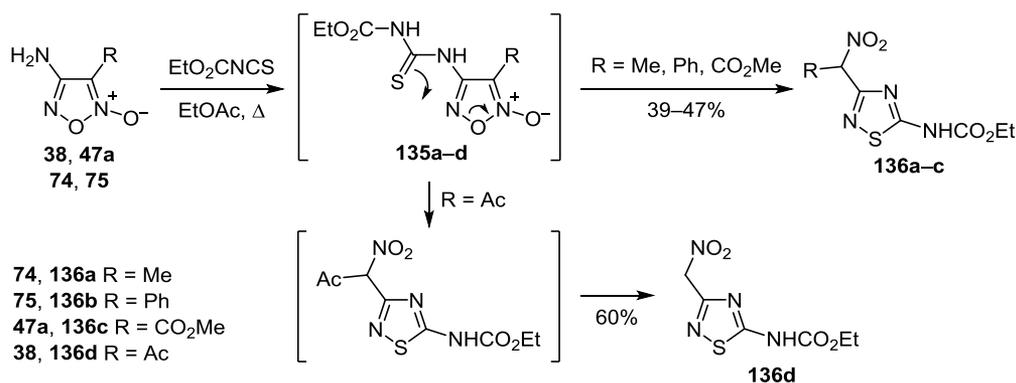
**47a, 133d** R = CO<sub>2</sub>Me; **122a, 133e** R = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=N;

**122b, 133f** R = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>N=N; **56, 133g** R = 2,4,6-Me<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>N=N

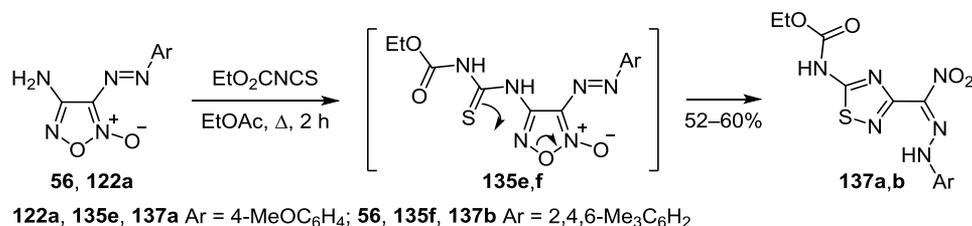
Из всего ряда полученных уреидов только 3-арилазо-4-(3-этоксикарбонилуреидо)фуроксаны **133e-g** вступают в азол-азольную перегруппировку. Реакция, как и в случае 4-(*N*-ацетиламино)-3-арилазофуроксанов **121f-h**, включает каскад двух последовательных перегруппировок, однако для ее проведения требуются гораздо более жесткие условия, поскольку уреидный фрагмент обладает меньшей кислотностью по сравнению с амидной группой. Для осуществления данного превращения были использованы как термическое (условия *i*), так и катализируемое основанием (условия *ii*) инициирование. На последней стадии реакции происходит гидролиз лабильного уреидного производного с образованием 4-амино-2-арил-5-нитро-1,2,3-триазолов **134a-c** (схема 59, табл. 2).<sup>80,81</sup>

Этоксикарбонилизоотиоцианат значительно менее активен, чем его кислородсодержащий аналог, и не так легко взаимодействует с 4-аминофуроксанами, поэтому для протекания конденсации требуется длительное кипячение в EtOAc. Проведение процесса в более жестких условиях приводит к тому, что реакция не останавливается на образовании тиоуреидов **135a-d**. Эти соединения претерпевают последующую азол-азольную перегруппировку, превращаясь в замещенные 1,2,4-тиадиазолы **136a-d**. Любопытно, что в случае 4-амино-3-ацетилфуроксана на последней стадии

## Схема 60



## Схема 61



## Схема 59

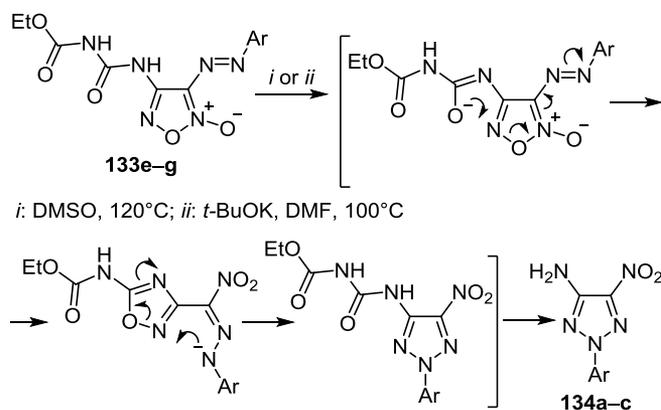


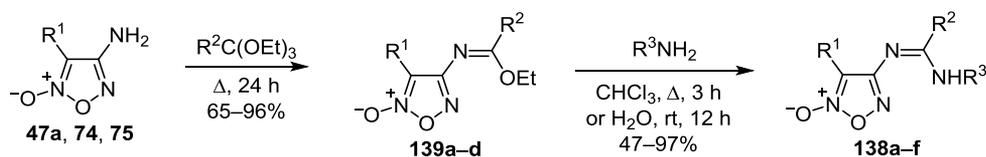
Таблица 2. Выходы 4-амино-2-арил-5-нитро-1,2,3-триазолов **134a-c**

Соединение	Ar	Выход, %	
		Условия <i>i</i>	Условия <i>ii</i>
<b>134a</b>	4-EtOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	65	–
<b>134b</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	32
<b>134c</b>	2,4,6-Me <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	45	65

процесса протекает гидролиз ацетильной группы с образованием нитрометильного производного **136d** (схема 60).<sup>82</sup>

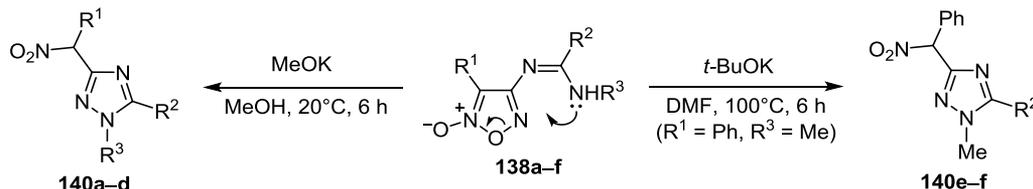
Ожидалось, что тиоуреиды **135e,f** будут претерпевать две последовательных перегруппировки по аналогии с уреидами **133e-g**. Однако оказалось, что реакция останавливается на первой стадии, а образующиеся арилгидразоны 1,2,4-тиадиазолилнитроформальдегида **137a,b** не вступают в дальнейшие превращения (схема 61).<sup>82</sup>

Схема 62



**47a** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me; **74** R<sup>1</sup> = Me; **75** R<sup>1</sup> = Ph;  
**138 a** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **b** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **c** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>;  
**d** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **e** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = Me; **f** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = Me;  
**139 a** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H; **b** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; **c** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me; **d** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = H

Схема 63



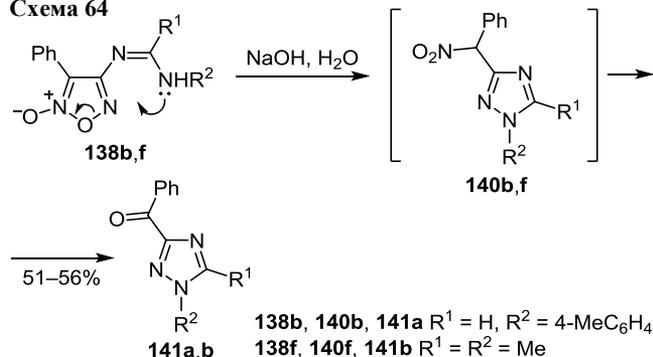
**140 a** R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>1</sup> = Me (86%); **b** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (92%);  
**c** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (95%); **d** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (68%);  
**e** R<sup>2</sup> = H (70%); **f** R<sup>2</sup> = Me (58%)

1 Другим примером субстратов, вступающих в индуцируемую основанием азол-азольную перегруппировку, являются амидины **138a–f**. Для синтеза данных соединений исходные 4-аминофуроксаны конденсировали с триэтилортоформиатом или триэтилортоацетатом. В образующихся иминоэфирах **139a–d** этоксигруппа легко замещается под действием ароматических и алифатических аминов с образованием амидинов **138a–f** (схема 62).<sup>80,83</sup>

20 Полученные соединения претерпевали перегруппировку под действием оснований, причем природа заместителей при амидиновом фрагменте определяет скорость процесса. Так, ариламидины **138a–d** вступают в реакцию под действием MeOK в MeOH уже при 20 °C, в то время как для превращения алкиламидинов **138e–f** требуется использование *t*-BuOK при повышенной температуре. В результате была получена серия 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолов **140a–f** с хорошими выходами (схема 63).<sup>80,83</sup>

21 Проведение перегруппировки амидинов **138b,f** в водной среде под действием NaOH приводит к образованию 3-бензил-1,2,4-триазолов **141a,b**. По-видимому, 3-(1-нитроалкил)-1,2,4-триазолы **140b,f**, образующиеся в ходе процесса, вступают в реакцию Нефа, гидролизуясь до соответствующих кетонов (схема 64).<sup>80,83</sup>

Схема 64

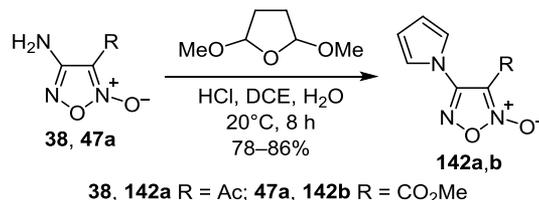


**138b, 140b, 141a** R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>  
**138f, 140f, 141b** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me

## 2.6. Другие реакции

В результате конденсации Клаусона–Кааса аминифуроксаны **38** и **47a** образуются (*N*-пиррол-1-ил)-фуроксаны **142a,b** с хорошими выходами (схема 65).<sup>84</sup>

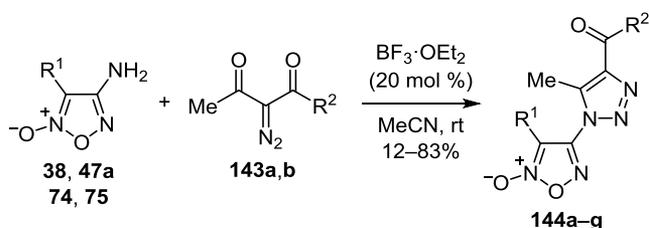
Схема 65



**38, 142a** R = Ac; **47a, 142b** R = CO<sub>2</sub>Me

Гетероциклизация серии 4-аминофуроксанов с диазоб-дикетонами **143a,b**, катализируемая BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>, приводит к (1,2,3-триазол-1-ил)фуроксанам **144a–g** (схема 66).<sup>85</sup> Реакция протекает в MeCN при комнатной температуре полностью региоселективно, по сравнению с ранее описанным методом конструирования (1,2,3-триазолил)фуроксанов на основе азид-алкинового присоединения.<sup>86</sup>

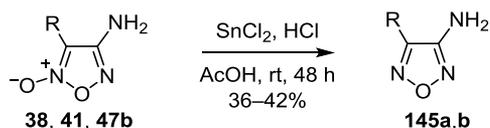
Схема 66



**38** R<sup>1</sup> = Ac; **47a** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me; **74** R<sup>1</sup> = Me; **75** R<sup>1</sup> = Ph;  
**143 a** R<sup>2</sup> = Me; **b** R<sup>2</sup> = OEt;  
**144 a** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me; **b** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = OEt;  
**c** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = Me; **d** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = OEt;  
**e** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = Me; **f** R<sup>1</sup> = CO<sub>2</sub>Me, R<sup>2</sup> = OEt;  
**g** R<sup>1</sup> = Ac, R<sup>2</sup> = Me

Некоторые 4-аминофуроксаны удается селективно восстановить до соответствующих аминифуразанов **145a,b**. Для восстановления используется  $\text{SnCl}_2$  в смеси  $\text{HCl}$  и  $\text{AcOH}$ . В случае соединения **41** одновременно с восстановлением  $N$ -оксидного фрагмента происходит превращение бромэтильного фрагмента в ацетильный (схема 67).<sup>87</sup>

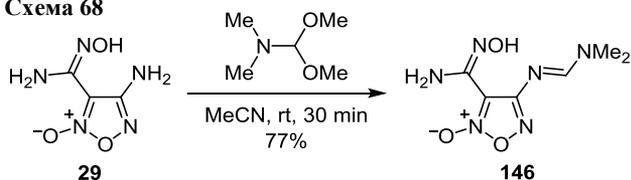
Схема 67



**38, 145a** R = Ac; **47b, 145b** R =  $\text{CO}_2\text{Et}$ ; **41** R =  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{Br}$

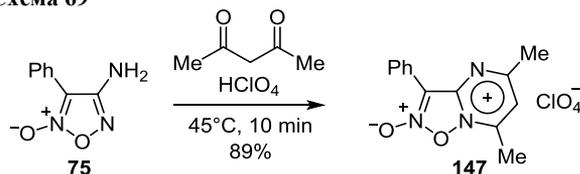
Интересно, что диметилацеталь диметилформаида достаточно селективно реагирует с 4-аминофуроксан-3-карбоксимидамидом (**29**) с образованием соединения **146**. В конденсацию вступает аминогруппа фуроксанового цикла, амидоксимный фрагмент в данных условиях не затрагивается (схема 68).<sup>27</sup>

Схема 68



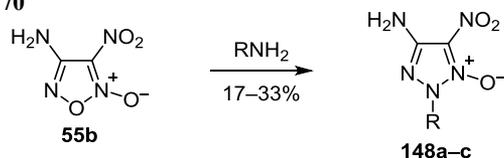
В реакции 3-фенил-4-аминофуроксана (**75**) с ацетилацетоном в присутствии  $\text{HClO}_4$  образуется конденсированная гетероциклическая система фуроксано-пиримидина **147** (схема 69).<sup>88</sup> Данное превращение является единственным примером синтеза бициклической системы, в которой фуроксановый цикл аннелирован по связи  $\text{C}=\text{N}$  цикла.

Схема 69



Описана необычная конденсация аминонитрофуроксана **55b** с некоторыми первичными аминами. В реакциях с низкими выходами образуются 4-амино-5-нитротриазол-1-оксиды **148a-c**, процесс протекает по механизму ANRORC<sup>53,89</sup> (схема 70).

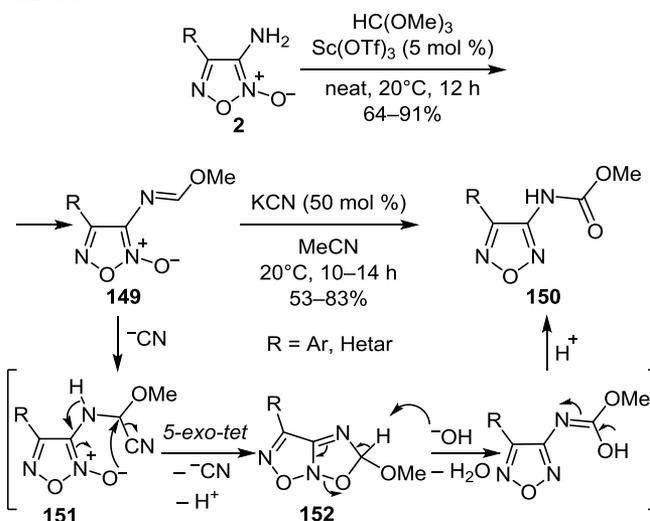
Схема 70



**148 a** R = Me, **b** R = *t*-Bu, **c** R =  $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$

Недавно на примере 3-аминофуроксанов **2** была обнаружена новая внутримолекулярная перегруппировка в ряду гетероциклических  $N$ -оксидов. Конденсация исходных аминов с триметилортоформиатом приводит к соответствующим иминоэфирам **149**, которые под действием субстехиометрических количеств  $\text{KCN}$  претерпевают перегруппировку в фуразанилкарбаматы **150**. Предполагаемый механизм этой трансформации включает присоединение цианид-аниона по связи  $\text{C}=\text{N}$  иминоэфира с последующей 5-экзо-тет-циклизацией интермедиата **151** в бициклическую структуру **152**. Размыкание 1,2,4-оксадиазолинового цикла в интермедиате **152** приводит к конечным фуразанилкарбаматам **150** (схема 71). Данная перегруппировка также успешно протекает в ряду шестичленных гетероциклических  $N$ -оксидов (пиридинов и пиримидинов) при катализе кислотами Льюиса.<sup>90</sup>

Схема 71



Таким образом, на основе обобщения имеющихся литературных данных можно заключить, что лишь относительно недавно были разработаны общие методы синтеза изомерных 3- и 4-аминофуроксанов, содержащих различные заместители. Эти методы включают окисление соответствующих аминглиоксимов, секстетные перегруппировки Шмидта и Курциуса с участием электрон-дефицитного азота, нуклеофильное замещение нитрогруппы в нитрофуроксанах, а также недавно разработанный метод хемоселективного восстановления нитрофуроксанов, открывший доступ к 4-аминофуроксанам с широким спектром заместителей. Основными препятствиями к функционализации аминифуроксанов являются крайне низкая основность аминогруппы, связанная с акцепторным влиянием фуроксанового цикла, а также неустойчивость фуроксанового цикла к действию сильных нуклеофилов и оснований. Тем не менее в последние годы удалось разработать принципиально новые методы регио- и хемоселективной трансформации аминифуроксанов, включающие как классические реакции окисления,

ацилирования, нитрования, так и целую серию нетри-  
виальных перегруппировок на их основе с образо-  
ванием различных азотсодержащих гетероциклических  
систем. С практической точки зрения аминифуроксаны  
остаются важными предшественниками в получении  
новых фармакологически активных соединений и  
перспективных высокоэнергетических материалов.  
Поэтому можно с уверенностью заключить, что синтетический и прикладной потенциал аминифуроксанов  
далеко не исчерпан, и настоящий обзор будет  
стимулировать исследования в этой области.

Работа выполнена при финансовой поддержке  
РФФИ и Правительства Москвы в рамках научного  
проекта № 19-33-70001.

### Список литературы

- (a) Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Rev.* **2016**, *85*, 1097. [Успехи химии **2016**, *85*, 1097.] (b) Makhova, N. N.; Fershtat, L. L. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 2317. (c) Makhova, N. N.; Rakitin, O. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 849. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 849.] (d) Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 622.
- (a) Nikonov, G. N.; Bobrov, S. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2008, vol. 5, p. 316. (b) Ogurtsov, V. A.; Dorovatovskii, P. V.; Zubavichus, Y. V.; Khrustalev, V. N.; Fakhruddinov, A. N.; Zlotin, S. G.; Rakitin, O. A. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3143.
- (a) Qu, Y.; Babailov, S. P. *J. Mater. Chem. A* **2018**, *6*, 1915. (b) Klapötke, T. M. *Chemistry of High-Energy Materials*; De Gruyter: Berlin, 2015, 3rd ed. (c) Agrawal, J. P.; Hodgson, R. D. *Organic Chemistry of Explosives*; Wiley: New York, 2007. (d) Pepekin, V. I.; Korsunskii, B. L.; Matyushin, Yu. N. *Combust., Explos. Shock Waves* **2008**, *44*, 110. (e) Bogdanova, Yu. A.; Gubin, S. A.; Korsunskii, B. L.; Pepekin, V. I. *Combust., Explos. Shock Waves* **2009**, *45*, 738.
- (a) Serafim, R. A. M.; Pernichelle, F. G.; Ferreira, E. I. *Expert Opin. Drug Discovery* **2017**, *12*, 941. (b) Granik, V. G.; Grigoriev, N. B. *Russ. Chem. Rev.* **2011**, *80*, 171. [Успехи химии **2011**, *80*, 182.] (c) Граник, В. Г.; Григорьев, Н. Б. *Оксид азота (NO)*; Вузовская книга: Москва, 2004.
- (a) Schönafinger, K.; Bohn H. US Patent 5486531, 1996. (b) Bohn, H.; Brendel, J.; Martorana, P. A.; Schönafinger, K. *Br. J. Pharmacol.* **1995**, *114*, 1605. (c) Sorba, G.; Ermondi, G.; Fruttero, R.; Galli, U.; Gasco, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 327. (d) Civelli, M.; Giossi, M.; Caruso, P.; Razzetti, R.; Bergamaschi, M.; Bongrani, S.; Gasco, A. *Br. J. Pharmacol.* **1996**, *118*, 923. (e) Balbo, S.; Lazzarato, L.; Di Stilo, A.; Fruttero, R.; Lombaert, N.; Kirsch-Volders, M. *Toxicol. Lett.* **2008**, *178*, 44. (f) Hu, Q.; Wu, D.; Ma, F.; Yang, S.; Tan, B.; Xin, H.; Gu, X.; Chen, X.; Chen, S.; Mao, Y.; Zhu, Y. Z. *Antioxid. Redox Signaling* **2016**, *25*, 498.
- (a) Ustyuzhanina, N. E.; Fershtat, L. L.; Gening, M. L.; Nifantiev, N. E.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2016**, *26*, 513. (b) Ustyuzhanina, N. E.; Fershtat, L. L.; Gening, M. L.; Nifantiev, N. E.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 49. (c) Larin, A. A.; Fershtat, L. L.; Ustyuzhanina, N. E.; Gening, M. L.; Nifantiev, N. E.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 595. (d) Rosseto, L. A.; Pires, M. E. L.; Melchior, A. C. B.; Bosquesi, P. L.; Pavan, A. R.; Marcondes, S.; Chung, M. C.; dos Santos, J. L. *Molecules* **2015**, *20*, 18185. (e) Lazzarato, L.; Cena, C.; Rolando, B.; Marini, E.; Lolli, M. L.; Guglielmo, S.; Guaita, E.; Morini, G.; Coruzzi, G.; Fruttero, R.; Gasco, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5852. (f) Turnbull, C. M.; Cena, C.; Fruttero, R.; Gasco, A.; Rossi, A. G.; Megson, I. L. *Br. J. Pharmacol.* **2006**, *148*, 517.
- Lolli, M. L.; Rolando, B.; Tosco, P.; Chaurasia, S.; Di Stilo, A.; Lazzarato, L.; Gorassini, E.; Ferracini, R.; Oliaro-Bosso, S.; Fruttero, R.; Gasco, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2428.
- (a) Huang, L. Y.; Tsui, D. Y.; Williams, C. M.; Wyse, B. D.; Smith, M. T. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2015**, *42*, 921. (b) Pippin, A. B.; Arshad, Z. H. M.; Voll, R. J.; Nye, J. A.; Ghassabian, S.; Williams, C. M.; Mancini, A.; Liotta, D. C.; Smith, M. T.; Goodman, M. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 563.
- (a) Sayed, A. A.; Simeonov, A.; Thomas, C. J.; Inglese, J.; Austin, C. P.; Williams, D. L. *Nat. Med.* **2008**, *14*, 407. (b) Ross, F.; Hernández, P.; Porcal, W.; López, G. V.; Cerecetto, H.; González, M.; Basika, T.; Carmona, C.; Fló, M.; Maggioli, G.; Bonilla, M.; Gladyshev, V. N.; Boiani, M.; Salinas, G. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e35033. (c) Boiani, L.; Aguirre, G.; González, M.; Cerecetto, H.; Chidichimo, A.; Cazzulo, J. J.; Bertinaria, M.; Guglielmo, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7900. (d) Serafim, R. A. M.; Gonçalves, J. E.; de Souza, F. P.; de Melo Loureiro, A. P.; Storpirtis, S.; Krogh, R.; Andricopulo, A. D.; Dias, L. C.; Ferreira, E. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *82*, 418. (e) Hernández, P.; Rojas, R.; Gilman, R. H.; Sauvain, M.; Lima, L. M.; Barreiro, E. J.; González, M.; Cerecetto, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *59*, 64. (f) dos Santos Fernandes, G. F.; de Souza, P. C.; Marino, L. B.; Chegaev, K.; Guglielmo, S.; Lazzarato, L.; Fruttero, R.; Chung, M. C.; Pavan, F. R.; dos Santos, J. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 523. (g) Florence, G. J.; Fraser, A. L.; Gould, E. R.; King, E. F.; Menzies, S. K.; Morris, J. C.; Thomson, M. I.; Tulloch, L. B.; Zacharova, M. K.; Smith, T. K. *ChemMedChem* **2016**, *11*, 1503. (h) Bertinaria, M.; Guglielmo, S.; Rolando, B.; Giorgis, M.; Aragno, C.; Fruttero, R.; Gasco, A.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Martins, Yu. C.; Carvalho, L. J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1757. (i) Mott, B. T.; Cheng, K. C.-C.; Guha, R.; Kommer, V. P.; Williams, D. L.; Vermeire, J. J.; Cappello, M.; Maloney, D. J.; Rai, G.; Jadhav, A.; Simeonov, A.; Inglese, J.; Posner, G. H.; Thomas, C. J. *Med. Chem. Commun.* **2012**, *3*, 1505. (j) Bertinaria, M.; Orjuela-Sanchez, P.; Marini, E.; Guglielmo, S.; Hofer, A.; Martins, Yu. C.; Zanini, G. M.; Frangos, J. A.; Gasco, A.; Fruttero, R.; Carvalho, L. J. M. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7895. (k) Guglielmo, S.; Cortese, D.; Vottero, F.; Rolando, B.; Kommer, V. P.; Williams, D. L.; Fruttero, R.; Gasco, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 135.
- Kuchurov, I. V.; Arabadzhi, S. S.; Zharkov, M. N.; Fershtat, L. L.; Zlotin, S. G. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6*, 2535.
- (a) Cheng, R.; Ridnour, L. A.; Glynn, S. A.; Switzer, C. H.; Flores-Santana, W.; Hussain, P.; Thomas, D. D.; Ambis, S.; Harris, C. C.; Wink, D. A. In *Nitric Oxide (NO) and Cancer. Prognosis, Prevention and Therapy*; Bonavida, B., Ed.; Springer: New York, 2010, p. 3. (b) 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. *ARKIVOC* **2017**, (iii), 250. (c) Kulikov, A. S.; Epishina, M. A.; Churakov, A. I.; Anikina, L. V.; Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 623.
- (a) Cabrera, M.; Mastandrea, I.; Otero, G.; Cerecetto, H.; González, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 1665. (b) Fang, Y.; Wang, R.; He, M.; Huang, H.; Wang, Q.; Yang, Z.; Li, Y.; Yang, S.; Jin, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 98. (c) Lai, Y.; Shen, L.; Zhang, Z.; Liu, W.; Zhang, Y.; Ji, H.; Tian, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6416. (d) Zhao, N.; Tian, K.-t.; Cheng, K.-g.; Han, T.; Hu, X.; Li, D.-h.; Li, Z.-l.; Hua, H.-m. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2971. (e) Ling, Y.;

- Ye, X.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; Lai, Y.; Ji, H.; Peng, S.; Tian, J. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 3251. (f) Ling, Y.; Ye, X.; Ji, H.; Zhang, Y.; Lai, Y.; Peng, S.; Tian, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3448. (g) Nortcliffe, A.; Ekstrom, A. G.; Black, J. R.; Ross, J. A.; Habib, F. K.; Botting, N. P.; O'Hagan, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 756. (h) Li, X.; Wang, X.; Xu, C.; Huang, J.; Wang, C.; Wang, X.; He, L.; Ling, Y. *Med. Chem. Commun.* **2015**, *6*, 1130. (i) Liu, M.-M.; Chen, X.-Y.; Huang, Y.-Q.; Feng, P.; Guo, Y.-L.; Yang, G.; Chen, Y. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 9343. (j) Han, C.; Huang, Z.; Zheng, C.; Wan, L.; Zhang, L.; Peng, S.; Ding, K.; Ji, H.; Tian, J.; Zhang, Y. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4738. (k) Zhao, J.; Gou, S.; Sun, Y.; Fang, L.; Wang, Z. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 10317. (l) Tang, X.; Gu, X.; Ai, H.; Wang, G.; Peng, H.; Lai, Y.; Zhang, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 801. (m) Zou, Z.-h.; Lan, X.-b.; Qian, H.; Huang, W.-l.; Li, Y.-m. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5934. (n) Chegaev, K.; Riganti, C.; Lazzarato, L.; Rolando, B.; Guglielmo, S.; Campia, I.; Fruttero, R.; Bosia, A.; Gasco, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 494. (o) Duan, W.; Li, J.; Inks, E. S.; Chou, C. J.; Jia, Y.; Chu, X.; Li, X.; Xu, W.; Zhang, Y. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4325. (p) Kolomeichuk, S. N.; Nizhnik, Y. P.; Makhova, N. N.; Ovchinnikov, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 70. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 70.]
13. (a) Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Ovchinnikov, I. V.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6764. (b) Larin, A. A.; Muravyev, N. V.; Pivkina, A. N.; Suponitsky, K. Yu.; Ananyev, I. V.; Khakimov, D. V.; Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 4225.
14. (a) Fershtat, L. L.; Larin, A. A.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Ovchinnikov, I. V.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4268. (b) Fershtat, L. L.; Ovchinnikov, I. V.; Epishina, M. A.; Romanova, A. A.; Lempert, D. B.; Muravyev, N. V.; Makhova, N. N. *ChemPlusChem* **2017**, *82*, 1315.
15. Kuchurov, I. V.; Zharkov, M. N.; Fershtat, L. L.; Makhova, N. N.; Zlotin, S. G. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 3914.
16. Makhova, N. N.; Kulikov, A. S. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 1007. [Успехи химии **2013**, *82*, 1007.]
17. Wieland, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1903**, 328, 154.
18. (a) Stepanov, A. I.; Dashko, D. V.; Astrat'ev, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 776. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 830.] (b) Strelenko, Yu. A.; Rakitin, O. A.; Khmel'nitskii, L. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1990**, *39*, 912. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1990**, 1023.]
19. Gagneux, A.; Meier, R. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 1883.
20. (a) Chan, S.-C.; England, J.; Wieghardt, K.; Wong, C.-Y. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3883. (b) Pasinszki, T.; Hajgató, B.; Havasi, B.; Westwood, N. P. C. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 5263. (c) Stevens, J.; Schweizer, M.; Rauhut, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7326.
21. Kalinina, M. I.; Moiseev, I. K.; Pavskii, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1988**, *24*, 927. [Химия гетероцикл. соединений **1988**, 1124.]
22. (a) Walstra, P.; Trompen, W. P.; Hackmann, J. Th. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1968**, *87*, 452. (b) Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, *57*, 644. [Изв. АН, Сер. хим. **2008**, 631.]
23. Ungnade, H. E.; Kissinger, L. M. *Tetrahedron* **1963**, *19* (Suppl. 1), 143.
24. Fischer, D.; Klapötke, T. M.; Stierstorfer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 5808.
25. Zelenov, V. P.; Voronin, A. A.; Churakov, A. M.; Strelenko, Yu. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovskiy, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, *62*, 117. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 118.]
26. Tho, N. M.; Malone, S.; Hegarty, A. F.; Williams, I. I. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3683.
27. Andrianov, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, *33*, 973. [Химия гетероцикл. соединений **1997**, 1115.]
28. Willer, R. L.; Moore, D. W. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5123.
29. Liang, L.; Wang, K.; Bian, C.; Ling, L.; Zhou, Z. *Chem.–Eur. J.* **2013**, *19*, 14902.
30. Hermann, T. S.; Klapötke, T. M.; Krumm, B.; Stierstorfer, J. *J. Heterocycl. Chem.* **2018**, *55*, 852.
31. Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Ovchinnikov, I. V.; Kachala, V. V.; Makhova, N. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 754. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, *51*, 754.]
32. Fershtat, L. L.; Larin, A. A.; Epishina, M. A.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 31526.
33. Pukhov, S. A.; Anikina, L. V.; Larin, A. A.; Fershtat, L. L.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2019**, *68*, 158. [Изв. АН, Сер. хим. **2019**, 158.]
34. Makhova, N. N.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Khakimov, D. V.; Molchanova, M. S.; Pivina, T. S. *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2012**, *37*, 549.
35. Makhova, N. N.; Blinnikov, A. N.; Khmel'nitskii, L. I. *Mendeleev Commun.* **1995**, *2*, 56.
36. Blinnikov, A. N.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 1692. [Изв. АН, Сер. хим. **1996**, 1782.]
37. Sheremetev, A. B.; Kulikov, A. S.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, *42*, 708. [Изв. АН, Сер. хим. **1993**, 744.]
38. Kulikov, A. S.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, *47*, 139. [Изв. АН, Сер. хим. **1998**, 137.]
39. Ovchinnikov, I. V.; Blinnikov, A. N.; Makhova, N. N.; Khmel'nitskii, L. I. *Mendeleev Commun.* **1995**, *2*, 58.
40. Guo, T.; Liu, M.; Huang, X.-C.; Wang, Z.-j.; Qiu, S.-j.; Ge, Z.-x.; Meng, Z.-h. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2017**, *128*, 451.
41. Kulikov, A. S.; Ovchinnikov, I. V.; Molotov, S. I.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 1822. [Изв. АН, Сер. хим. **2003**, 1822.]
42. Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Tosco, P.; Di Stilo, A.; Fruttero, R.; Gasco, A. *Farmaco* **2003**, *58*, 677.
43. Finogenov, A. O.; Kulikov, A. S.; Epishina, M. A.; Ovchinnikov, I. V.; Nelyubina, Yu. V.; Makhova, N. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, *50*, 135.
44. Tang, Y.; Imler, G. H.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 8039.
45. Baryshnikova, E. L.; Kulikov, A. S.; Ovchinnikov, I. V.; Solomentsev, V. V.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2001**, *11*, 230.
46. Ovchinnikov, I. V.; Makhova, N. N.; Khmel'nitskii, L. I.; Kuz'min, V. S.; Akimova, L. N.; Pepekin, V. I. *Dokl. Chem.* **1998**, *359*, 67.
47. Parakhin, V. V.; Gordeev, P. B.; Luk'yanov, O. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, *67*, 1065. [Изв. АН, Сер. хим. **2018**, 1065.]
48. Gasco, A.; Mortarini, V.; Rua, G.; Serafino, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1973**, *10*, 587.
49. Bianco, M. A.; Gasco, A.; Mortarini, V.; Serafino, A.; Menziani, E. *Farmaco* **1973**, *28*, 701.
50. Makhova, N. N.; Blinnikov, A. N. *Mendeleev Commun.* **1999**, *9*, 17.
51. Godovikova, T. I.; Rakitin, O. A.; Golova, S. P.; Vozchikova, S. A.; Khmel'nitskii, L. I. *Mendeleev Commun.* **1993**, *3*, 209.
52. Godovikova, T. I.; Rakitin, O. A.; Golova, S. P.; Vozchikova, S. A.; Povorin, M. V.; Khmel'nitskii, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, *30*, 465. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 529.]

53. Godovikova, T. I.; Golova, S. P.; Vozchikova, S. A.; Ignat'eva, E. L.; Povorin, M. V.; Khmel'nitskii, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1996**, 32, 580. [Химия гетероцикл. соединений **1996**, 675.]
54. Zavarzina, O. V.; Rakitin, O. A.; Khmel'nitskii, L. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 979. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 1133.]
55. Zavarzina, O. V.; Rakitin, O. A.; Khmel'nitskii, L. I. *Mendeleev Commun.* **1994**, 4, 135.
56. Boschi, D.; Sorba, G.; Bertinaria, M.; Fruttero, R.; Calvino, R.; Gasco, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1751.
57. Defilippi, A.; Sorba, G.; Calvino, R.; Garrone, A.; Gasco, A.; Orsetti, M. *Arch. Pharm.* **1988**, 321, 77.
58. Хмельницкий, Л. И.; Новиков, С. С.; Годовикова, Т. И. *Химия фуросанов. Строение и синтез*; Наука: Москва, 1996.
59. Fershtat, L. L.; Bystrov, D. M.; Zhilin, E. S.; Makhova, N. N. *Synthesis* **2019**, 747.
60. Fershtat, L. L.; Struchkova, M. I.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Makhova, N. N. *Heteroat. Chem.* **2014**, 25, 226.
61. Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Ovchinnikov, I. V.; Struchkova, M. I.; Romanova, A. A.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5685.
62. Makhova, N. N.; Ovchinnikov, I. V.; Khasanov, B. N.; Khmel'nitskii, L. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1982**, 31, 573. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1982**, 31, 646.]
63. Rakitin, O. A.; Vlasova, O. G.; Chertanova, L. F.; Khmel'nitskii, L. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1990**, 39, 1474. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1990**, 39, 1625.]
64. Rakitin, O. A.; Vlasova, O. G.; Blinnikov, A. N.; Makhova, N. N.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Bull.* **1991**, 40, 455. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1991**, 40, 523.]
65. Blinnikov, A. N.; Makhova, N. N.; Khmel'nitskii, L. I. *Mendeleev Commun.* **1999**, 9, 15.
66. Zelenov, V. P.; Voronin, A. A.; Churakov, A. M.; Klenov, M. S.; Strelenko, Yu. A.; Tartakovskiy, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, 61, 351. [Изв. АН, Сер. хим. **2012**, 349.]
67. Lyalin, B. V.; Sigacheva, V. L.; Fershtat, L. L.; Makhova, N. N.; Petrosyan, V. A. *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 518.
68. Xiong, H.; Cheng, G.; Zhang, Z.; Yang, H. *New J. Chem.* **2019**, 43, 7784.
69. Finogenov, A. O.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Anan'ev, I. V.; Tartakovskiy, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2010**, 59, 2108. [Изв. АН, Сер. хим. **2010**, 2054.]
70. Epishina, M. A.; Finogenov, A. O.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Anan'ev, I. V.; Tartakovskiy, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, 61, 1575. [Изв. АН, Сер. хим. **2012**, 1559.]
71. Ogurtsov, V. A.; Shastin, A. V.; Zlotin, S. G.; Rakitin, O. A. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 4027.
72. Zelenov, V. P.; Voronin, A. A.; Churakov, A. M.; Klenov, M. S.; Strelenko, Yu. A.; Tartakovskiy, V. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, 60, 2046. [Изв. АН, Сер. хим. **2011**, 2009.]
73. Larin, A. A.; Ovchinnikov, I. V.; Fershtat, L. L.; Makhova, N. N. *Molbank* **2018**, M1003.
74. Tang, Y.; He, C.; Mitchell, L. A.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 11846.
75. He, C.; Tang, Y.; Mitchell, L. A.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *J. Mater. Chem. A* **2016**, 4, 8969.
76. Rakitin, O. A.; Zalesova, O. A.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Godovikova, T. I.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Bull.* **1993**, 42, 1865. [Изв. АН, Сер. хим. **1993**, 1949.]
77. Finogenov, A. O.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, 61, 472. [Изв. АН, Сер. хим. **2012**, 472.]
78. Zhilin, E. S.; Fershtat, L. L.; Bystrov, D. M.; Kulikov, A. S.; Dmitrienko, A. O.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4248.
79. Buncel, E.; Chuaqui-Offermans, N.; Norris, A. R. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 2512.
80. Makhova, N. N.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Molotov, S. I.; Baryshnikova, E. L. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1691.
81. Molotov, S. I.; Kulikov, A. S.; Strelenko, Yu. A.; Makhova, N. N.; Lyssenko, K. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 1829. [Изв. АН, Сер. хим. **2003**, 1829.]
82. Molotov, S. I.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Lyssenko, K. A. *Mendeleev Commun.* **2003**, 13, 188.
83. Molotov, S. I.; Kulikov, A. S.; Lyssenko, K. A.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, 62, 1238. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 1238.]
84. Fershtat, L. L.; Kulikov, A. S.; Ananyev, I. V.; Struchkova, M. I.; Makhova, N. N. *J. Heterocycl. Chem.* **2016**, 53, 102.
85. Fershtat, L. L.; Radzhabov, M. R.; Romanova, A. A.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *ARKIVOC* **2017**, (iii), 140.
86. Fershtat, L. L.; Ashirbaev, S. S.; Kulikov, A. S.; Kachala, V. V.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 257.
87. Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Godovikova, T. I.; Golova, S. P.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 43, 630. [Изв. АН, Сер. хим. **1994**, 679.]
88. Struchko, Yu. T.; Batsanov, A. S.; Chuiguk, V. A.; Batog, L. V.; Kulikov, A. S.; Pivina, T. S.; Strelenko, Yu. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 193. [Химия гетероцикл. соединений **1992**, 233.]
89. Godovikova, T. I.; Vozchikova, S. A.; Ignat'eva, E. L.; Khmel'nitskii, L. I.; Korsunskii, B. L. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 608. [Химия гетероцикл. соединений **2003**, 704.]
90. Bystrov, D. M.; Zhilin, E. S.; Fershtat, L. L.; Romanova, A. A.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3157.