

На правах рукописи



ЧУГУНОВА ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**НОВЫЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
БЕНЗОФУРОКСАНОВОЙ ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ КОНСТРУИРОВАНИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СИСТЕМ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

КАЗАНЬ - 2020

Работа выполнена в ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленном структурном подразделении ФИЦ КазНЦ РАН

Научный консультант: **Бурилов Александр Романович**
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Горностаев Леонид Михайлович**
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», профессор кафедры биологии, химии и экологии

Белоглазкина Елена Кимовна
доктор химических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», заведующая лабораторией биологически активных органических соединений

Тришин Юрий Георгиевич
доктор химических наук, профессор
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна», заведующий кафедрой органической химии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита диссертации состоится «27» мая 2020 г. в 14 часов 30 минут на заседании диссертационного совета Д 022.004.02 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук» по адресу: г. Казань, ул. Арбузова, 8, конференц-зал ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ИОФХ им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН и на сайте www.iorg.ru.

Отзывы на автореферат в двух экземплярах просим направлять по адресу: 420088, г. Казань, ул. Арбузова, 8, ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН, ученому секретарю совета.

Автореферат разослан «23» марта 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета,
кандидат химических наук

А.В. Торопчина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. *N*-Оксиды азотистых гетероциклов в последнее время привлекают пристальное внимание в научной литературе из-за их разнообразной химии и применения в качестве синтетических промежуточных продуктов, катализаторов, окислителей и лигандов в комплексах с металлами. Этот класс соединений известен с 1914 года благодаря работе Фридендера, который охарактеризовал *N*-оксидную субъединицу в соединении, выделенном во время его исследования, включающего восстановление этилового эфира *o*-нитрокоричной кислоты. Карбостирил *N*-оксид был первым синтезированным ароматическим гетероциклическим *N*-оксидом. Позднее работы Мейзенгеймера расширили знания и пролили свет на синтез этих производных *N*-оксидов, что сделало их легко доступными. Кроме того, интерес к гетероциклическим *N*-оксидам также можно объяснить обнаружением таких структур в некоторых биологически активных природных соединениях, включая аспергилловую кислоту и иодинин.

Поиск новых классов биологически активных веществ и разработка методов их синтеза является важной и актуальной задачей органической химии. Последнее время некоторые *N*-оксиды азотистых гетероциклов нашли применение в качестве противотуберкулезных, антибактериальных, противовирусных, антипротозойных и противораковых лекарственных препаратов. В частности, такие антимикробные препараты как Аципимокс, Миноксидил, Хлордиазепоксид, Хиноксидин, а также ветеринарные антимикробные средства Квиндоксин, Карбадокс содержат *N*-оксидный фрагмент при гетероцикле.

Широкий спектр биологической активности *N*-оксидов азотистых гетероциклов связан с их способностью выделять оксид азота (NO) в физиологических условиях. В конце 1990-х годов лауреаты Нобелевской премии R. F. Furchgott, L. J. Ignarro и F. Murad обнаружили, что оксид азота является необходимым и решающим регулятором клеточного метаболизма, влияющим на различные физиологические и патофизиологические процессы у млекопитающих. В настоящее время одним из важных направлений в современной медицинской химии является конструкция «гибридных» NO-донорных препаратов, способных высвободить этот жизненно важный регулятор в организме, либо ферментативно, либо независимо от NO-синтаз. «Гибридные» соединения, сочетающие в себе способность выделять NO (NO-доноры) и сохраняющие активность исходного лекарственного средства оказались эффективными для лечения сердечно-сосудистых, воспалительных, бактериальных, грибковых, вирусных, паразитарных, глазных заболеваний и рака.

Бензимидазол-*N*-оксиды представляют собой класс *N*-оксидсодержащих гетероциклов, химия которых бурно развивается в настоящее время. В отличие от других *N*-оксидов азотистых гетероциклов они не могут быть получены прямым *N*-окислением бензимидазолов, что привело к развитию обширной и богатой химии этих систем. Спектр биологической активности производных бензимидазол-*N*-оксидов весьма разнообразен и включает в себя антигельминтную, акарицидную, антибактериальную и антипротозойную активность. Эти соединения также нашли применение в органической химии в качестве синтетических полупродуктов для создания различных азотистых гетероциклов.

Важным классом циклических соединений, содержащих в своем составе *N*-оксидный фрагмент и способных высвободить NO, являются 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны). Фуроксаны обладают уникальной комбинацией различных химических характеристик, таких как таутомерия, легкое раскрытие цикла и трансфор-

мации в реакциях с электрофилами и нуклеофилами. Показано, что фуроксаны обладают NO-донорными, а также противоопухолевыми, кардиотропными, антибактериальными и противопаразитарными свойствами. Было обнаружено, что цитотоксическое действие фуроксанов частично вызвано «окислительным стрессом». Одним из представителей класса фуроксанов являются бензофуроксаны. Различные заместители в ароматическом кольце сильно влияют на физико-химические свойства бензофуроксанов и увеличивают их способность проникать в липидные мембраны, тем самым изменяя их биологическую активность.

За последнее десятилетие дизайн биоактивных бензофуроксанов был сфокусирован на развитии «гибридных» молекул, которые объединяют несколько фармакофорных структурных фрагментов, что привело к получению перспективных биологически активных соединений.

Синтетический потенциал бензофуроксанов, обусловленный легкостью введения в их структуру, при сохранении фуроксанового кольца, различных фармакофорных групп, ответственных за появление биологической активности, а также получение на их основе широкого спектра различных классов NO-содержащих гетероциклических соединений, определяет большие перспективы их использования для целенаправленного конструирования соединений с практически полезными свойствами. Все вышесказанное определяет актуальность проведенного исследования и его научную значимость.

Степень разработанности темы исследования. Благодаря широкому спектру биологической активности и разнообразной химии бензофуроксаны привлекают внимание химиков-синтетиков по всему миру. В настоящий момент в России основными наиболее развитыми химическими направлениями являются:

1) Изучение реакций 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана с гетероциклическими (ароматическими) аминами и разработка на его основе таких лекарственных препаратов, как «Нитроксан», «Димиксан» и «Тримиксан» – работы под руководством проф. Л. М. Юсуповой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

2) Изучение процессов фосфорилирования биоактивных хлорнитросодержащих бензофуроксанов третичными фосфинами, создание фосфониевых солей бензофуроксанов, обладающих антигельминтной, антибактериальной и антимикотической активностью – работы, проводимые научной группой Казанского Федерального университета г. Казани под руководством проф. И. В. Галкиной.

3) Использование бензофуроксанов в проточно-инжекционном анализе лекарственных веществ, осуществляемое проф. С. Ю. Гармоновым и проф. М. И. Евгеньевым в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет».

4) Работы, проводимые проф. С. В. Курбатовым и др. в Южном Федеральном Университете (г. Ростов-на-Дону) совместно с коллегами из Франции, посвященные разработке методов синтеза новых биполярных спироциклических σ -комплексов - интермедиатов внутримолекулярного нуклеофильного замещения, а также изучению способности бензофуроксанов вступать в реакции Дильса-Альдера с прямыми и обращенными электронными требованиями.

5) Создание ингибиторов интегразы ВИЧ-1 на основе нитросодержащих бензофуроксанов с активностью, приемлемой для дальнейших исследований – работы, проводимые под руководством С. П. Королева в МГУ имени М.В. Ломоносова.

6) Синтез конденсированных полигетероциклических структур на основе нитропроизводных бензофуроксанов – работы, проводимые группой А. М. Старосотникова в Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН.

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о значительном потенциале реакций бензофуроксанов с различными *N*-, *C*- и *S*-нуклеофилами для синтеза разнообразных многофункциональных производных бензофуроксана и *N*-оксид содержащих гетероциклов. К началу наших исследований в литературе практически неизвестны реакции галогенсодержащих бензофуроксанов с *S*-нуклеофилами, а реакции с *N*-, *C*- нуклеофилами представлены лишь единичными публикациями. Учитывая отмеченную выше привлекательность *N*-оксидов азотистых гетероциклических соединений, с точки зрения, создания биологически активных соединений, использование их в реакциях с различными лекарственными препаратами и биологически активными соединениями, которые нашли применение в современной медицинской практике, представляет большой интерес. Следует отметить, что возможность осуществления реакций на основе бензофуроксанов как с сохранением фуроксанового цикла (замещение легко уходящего одного или двух атомов хлора), так и с нарушением фуроксанового кольца (синтез бензимидазольных систем на основе реакций бензофуроксанов со спиртами), делает исследования в этой области химии *N*-оксид содержащих гетероциклов весьма перспективными с точки зрения синтеза новых классов гетероциклических соединений, в том числе обладающих практически полезными свойствами.

Целью работы являлась разработка методов синтеза многофункциональных биологически активных соединений и *N*-оксид содержащих гетероциклов, таких как *2H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, *3H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды *2H*-бензимидазола на платформе бензофуроксанов как основы новых потенциальных высокоэффективных лекарственных препаратов и установление связи между структурой биологических соединений и их биологической активностью.

Реализация поставленной цели складывалась из решения следующих взаимосвязанных задач:

1. Изучение взаимодействия 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами. Исследование реакций галогенсодержащих бензофуроксанов с диаминами.

2. Изучение взаимодействия галогенсодержащих бензофуроксанов с *S*-нуклеофилами ароматического ряда.

3. Разработка методов синтеза новых многофункциональных соединений на (ди)нитробензофуроксановой платформе, содержащих различные фармакофорные фрагменты: аминокислот; нитратов аминспиртов; аминоалкилтрифенилфосфониевых групп; аминоалкилнафталимидов; сульфаниламидных производных; полиеновых антибиотиков; фторхинолонов; бензотиазолов; *N*-, *S*-содержащих пространственно затрудненных фенолов и аммониевых солей

4. Синтез новых производных *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида на основе взаимодействия бензофуроксанов со спиртами в кислотах и в результате реакции кетонов с *o*-бензохинондиоксимами. Исследование реакций *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами и трансформаций *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в *3H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды *2H*-бензимидазола при нагревании.

5. Определение антибактериальной и противогрибковой активностей полученных соединений с помощью штаммов различных микроорганизмов, изучение гемолитической активности, цитотоксичности, способности подавлять разрушающее УФ-излучение с длиной волны 300-400 нм, исследование деструктивных эффектов бензофуруксанов с использованием бактериальных lux-биосенсоров *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 и *E.coli* MG1655 и токсичности на мышах.

Научная новизна. Впервые разработан и реализован «one-pot» метод синтеза многофункциональных соединений, в которых бензофуруксановые фрагменты объединены с различными фармакофорными фрагментами, такими, как: аминокислоты; нитраты аминспиртов; аминоалкилтрифенилфосфониевые группы; аминоалкилнафталимиды; сульфаниламидные производные; полиеновые антибиотики; фторхинолоны; 2-меркапто- и 2-аминобензотиазолы; *N*-, *S*-содержащие пространственно-затрудненные фенолы и аммониевые соли.

Проведено систематическое изучение реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуруксана с различными *N*-нуклеофилами (алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами). Получены данные квантово-химических расчетов, показавшие, что замещение атома хлора в положении 4 является термодинамически более предпочтительным по сравнению с замещением хлора в положении 6, как с точки зрения стабильности продукта реакции, большего теплового эффекта реакции, так и исходя из механизма реакции, согласно которому образование продукта замещения проходит с меньшим активационным барьером. Экспериментально подтверждена возможность замещения только одного атома хлора в положении 4 шестичленного цикла 5-нитро-4,6-дихлорбензофуруксана. Установлены общие закономерности протекания реакций этого бензофуруксана с *N*-нуклеофилами и показано влияние природы заместителя в анилине на скорость протекания этого процесса.

Впервые исследованы реакции галогенсодержащих бензофуруксанов с диаминами. Выявлено влияние структуры исходного бензофуруксана, природы диамина, а также экспериментальных условий, в частности растворителя и соотношения реагентов на структуру образующихся продуктов. Показано, что 4,6-динитро-7-хлорбензофуруксан является более электрофильным и склонен к образованию продуктов состава 2:1, в то время как менее электрофильный 5-нитро-4,6-дихлорбензофуруксан при варьировании условий реакции может образовывать продукты как состава 1:1, так и состава 2:1.

Впервые изучены реакции хлорсодержащих бензофуруксанов с *S*-нуклеофилами ароматического ряда, такими, как производные моноамино-, 1,3-диамино-, 1,3,5-триаминобензола и производными фенола. Наличие легко уходящего атома галогена в молекулах хлорсодержащих бензофуруксанов определяет направление реакции, приводя к образованию структур, содержащих углерод-углеродную связь.

Разработан новый, технологичный способ получения бензотрифуроксана, заключающийся в азидировании 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуруксана, позволяющий выделять бензотрифуроксан без соблюдения особых мер предосторожности.

Осуществлен целенаправленный синтез широкого круга новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакций бензофуруксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах. Впервые показана возможность использования в данных реакциях бензофуруксанов, содержащих электроноакцепторные заместители. Обнаружено, что структура полученных соединений зависит от строения применяемого в реакции спирта и структуры исходного бензофуруксана. Показано, что в эту реакцию

вступают только спирты, способные образовывать вторичные карбокатионы. Оптимизированы экспериментальные условия реакции, позволяющие получать целевые продукты с высоким выходом.

Разработан оригинальный одностадийный метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, основанный на кислотно-катализируемой реакции кетонов с *o*-бензохинондиоксимами. Использование в предложенном подходе хлорной кислоты в качестве катализатора вместо соляной кислоты ведет к увеличению выхода продукта. Данный подход существенно расширяет круг исходных *o*-бензохинондиоксимов и позволяет получать новые 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с различными заместителями в положении 2 гетероциклического кольца. Наличие в положении 2 бензимидазольного цикла 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов таких заместителей, как сложноэфирные, хлор и кетон, позволяет осуществить дополнительную модификацию этих молекул.

Установлено, что термоллиз производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов приводит к ряду различных гетероциклических соединений, таких, как 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола.

Изучены реакции 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами и впервые показано, что в зависимости от природы электрофила замещение водорода происходит в разных положениях 2*H*-бензимидазольного цикла. В результате реакции нитрования синтезированных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов получены аналоги Сепина-1, запатентованного в качестве ингибитора сепаразы.

В результате исследования фотохромизма 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов выявлено, что стабильность соединений зависит от природы заместителей в шестичленном цикле. Введение фрагментов гетероциклических аминов в изоциклическое кольцо 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов приводит к увеличению стабильности соединений.

Теоретическая и практическая значимость работы:

Предсказаны и реализованы реакции бензофуроксанов, осуществляемые по двум направлениям: реакции замещения, протекающие по изоциклическому кольцу бензофуроксана с образованием многофункциональных соединений, в которых бензофуроксановые фрагменты объединены с различными фармакофорными, и реакции с участием гетероциклического фрагмента, позволившие получить на основе бензофуроксанов различные гетероциклы, такие, как 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола.

Разработан новый одностадийный кислотно-катализируемый метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе взаимодействия кетонов с *o*-бензохинондиоксимами. Замена соляной кислоты на хлорную, которые в этой реакции используются в качестве катализатора, приводит к существенному увеличению выхода конечного продукта.

Разработан новый безопасный способ получения мощного безводородного взрывчатого вещества – бензотрифуроксана, основанный на реакции 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана с азидом натрия.

Синтезировано 218 новых *N*-оксид содержащих гетероциклов, из них 72 соединения было протестировано с помощью различных биологических объектов. Установлена зависимость «химическая структура – биологическая активность» и выявлены соединения-лидеры. Производные бензофуроксанов, содержащие фенольный фрагмент в качестве фармакофорной группы, оказались наиболее активными среди всех исследованных нами соединений и продемонстрировали высокую активность в

отношении штамма *Staphylococcus aureus* 209p. Соединение на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуороксана и 2-метилрезорцина более активно в отношении *Staphylococcus aureus* 209p (МИК 0.19 мкг/мл), по сравнению с контрольным препаратом Хлорамфениколом (МИК 62.5 мкг/мл), а также широко известным антибиотиком Ципрофлоксацином (МИК 0.25 мкг/мл) и более активно в отношении *Candida albicans* (МИК 3.1 мкг/мл), чем контрольный препарат Кетоконазол (МИК 3.9 мкг/мл), проявляя, таким образом, двойное действие - как в отношении грамположительных бактерий, так и грибов. Соли на основе бензофуороксанов и фторхинолонов проявили более высокую активность, чем исходные фторхинолоны в отношении грамположительных бактерий *Bacillus cereus* 8035. Бактерицидная активность соединения на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуороксана и Ломефлоксацина в 8 раз превысила активность исходного Ломефлоксацина.

Показано, что цитотоксичность 4-((4-бромфенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензофуороксана в отношении M-Hela и MCF7 сопоставима с препаратом сравнения Доксорубицином, при этом в отношении нормальной клеточной линии (Chang liver) исследованное соединение значительно менее токсично, чем Доксорубицин.

Биотестирование с использованием бактериальных lux-биосенсоров *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 и *E.coli* MG1655 показало, что соединения на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуороксана и ароматических аминов защищают бактериальные клетки от деструктивных эффектов ультрафиолета с длиной волны 300-400 нм.

Обнаружено, что производные бензофуороксанов при исследовании на бактериальных lux-биосенсорах не проявляют деструктивных биологических эффектов, т.е. не являются генотоксичными. Также изучена гемолитическая активность и токсичность ряда синтезированных соединений. Установлено, что некоторые из них представляют интерес в качестве базовых соединений для дальнейшей модификации с целью получения новых биологически активных веществ.

Результаты научной работы в области создания и изучения биологических свойств функционализированных бензофуороксанов используются в научно-исследовательской работе магистров и аспирантов кафедры «Химии и технологии органических соединений азота» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет» (ФГБОУ ВО КНИТУ) по направлениям подготовки 18.05.01 «Химическая технология», 33.06.01 «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» и в научно-исследовательской деятельности лаборатории экологии и молекулярной биологии микроорганизмов Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» при разработке методов тестирования биологических эффектов и токсичности веществ с помощью цельноклеточных бактериальных lux-биосенсоров и штаммов, а также оценки их влияния на бактериальные биопленки.

На защиту выносятся следующие положения:

- «One-pot» метод синтеза безлинкерных многофункциональных соединений на основе бензофуороксанов;
- Реакции галогенсодержащих бензофуороксанов с C-нуклеофилами ароматического ряда, приводящие к образованию углерод-углеродной связи;
- Метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, основанный на взаимодействии бензофуороксанов со спиртами в кислотах, позволяющий получать недоступные ранее соединения, содержащие электроно-акцепторные заместители в изоциклическом кольце;

- Метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе кислотно-катализируемой реакции кетонов с *o*-бензохинондиоксимами;
- Биологические исследования полученных классов *N*-оксид содержащих гетероциклов.

Результаты и сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту, полученные в рамках диссертационной работы, являются **крупным достижением в органической химии**, которое заключается в создании оригинальной стратегии синтеза полифункциональных *N*-оксид содержащих гетероциклических соединений, основанной на реакциях, протекающих как по изоциклическому кольцу бензофуроксана так и с участием гетероциклического фрагмента, а также выявлении их биологических свойств.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы докладывались и обсуждались на российских и международных конференциях: International Congress on Organic Chemistry dedicated to the 150-th anniversary of the Butlerov's Theory of Chemical Structure of Organic Compounds (Казань, 2011); IV Международной научно-практической конференции (Ростов-на-Дону, 2011); VI Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «Менделеев 2012» (Санкт-Петербург, 2012); Открытом конкурсе научных работ студентов и аспирантов им. Н.И.Лобачевского (Казань, 2012); Научной сессии КНИТУ (Казань, 2012); Всероссийской школе-конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием «ХимБиоАктив-2012» (Саратов, 2012); International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (24th ISHC-Congress) (Китай, 2013); 6th International conference "Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles" (Харьков, 2012); Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2013» (Москва, 2013); 9-ом Международном Междисциплинарном Конгрессе (Судак, Крым, Украина, 2013); Sigma-aldrich young chemists symposium (Riccione, Italy, 2013); XIV-XVI Конференциях молодых ученых и студентов - химиков Южного региона Украины (Одесса, 2012, 2013 и 2014); Международной научной школе «Международное сотрудничество в области химии и химической технологии: образование, наука, производство» (Казань, 2013); Sigma-aldrich young chemists ((SAYCS 2015), Rimini, Italy, 2015); IV Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и фармации», посвященная 80-летию со дня рождения В.В. Базыльчика (Чебоксары, 2015); Пятой Международной конференции "Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты", посвященной 100-летию профессора А. Н. Коста (Санкт-Петербург, Россия, 2015); International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» dedicated to 100 years anniversary of professor Alexei Kost (Москва, 2015); Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2016» (Москва, 2016); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016); IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Химия и современность», посвященной 85-летию факультета естественнонаучного образования Чувашского государственного педагогического университета им. И. Я. Яковлева (Чебоксары, 2016); XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Екатеринбург, 2016); Всероссийской молодежной школе-конференции (РУДН, Москва, 2016); IX Межрегиональной научно-практической конференции (Красноярск, 2016); XVIII научной молодежной конференции «Проблемы и достижения прикладной химии» (Киев, Украина, 2016); Научной конференции Казанского национального исследовательского технологического университета по итогам 2016 года (Казань, 2016); Международной научно-практической конференции

«Тенденции развития науки и образования в области естественнонаучных дисциплин», посвященной 70-летию со дня рождения доктора химических наук, почетного профессора университета Бутина Булата Мажекеновича (Алматы, 2016); школе-конференции молодых учёных с международным участием «V Научные чтения, посвященные памяти академика А. Е. Фаворского» (Иркутск, 2017); XX Всероссийской конференции молодых учёных-химиков с международным участием (Нижний Новгород, 2017); X Международной конференции молодых учёных по химии «Менделеев-2017» (Санкт-Петербург, 2017); конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (РУДН, Москва, 2017), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017); XIX научной молодежной конференции «Проблемы и достижения современной химии» (Одесса, Украина, 2017); X юбилейной Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию КГПУ им. В.П. Астафьева (Красноярск, 2017); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Химия и современность», посвященной Году экологии в Российской Федерации (Чебоксары, 2017); Всероссийской научной конференции с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017); Международном юбилейном конгрессе, посвященном 60-летию Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН «Фаворский-2017» (Иркутск, 2017); Симпозиуме молодых химиков (Merck Young Chemists Symposium, Milano Marittima, Italy, 2017); VIII молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2019); Марковниковском конгрессе по органической химии (Казань-Москва, 2019); Пятой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Судак, Крым, 2019).

Публикации. Диссертант является автором 41 публикации, из них 5 обзоров, 31 статья в отечественных и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ и включённых в международные системы цитирования Scopus, Chemical Abstracts и Web of Science; 1 глава в монографии; 2 патента; 1 свидетельство о государственной регистрации базы данных и 1 свидетельство о регистрации электронного ресурса.

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведённых исследований подтверждается использованием ряда физико-химических методов, таких, как: спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , ^{31}P , в том числе с использованием 2D корреляций; масс-спектрометрия, в том числе высокого разрешения; элементный и рентгеноструктурный анализ.

Работа выполнена в лаборатории Элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН, является частью исследований в соответствии с научным направлением Института по государственным бюджетным темам: «Синтез и изучение гетероциклических, гетеромакроциклических и клешневидных соединений, содержащих в своей структуре (арил)гетероарил-(гетероарил)арильные и дитерпеноидные фрагменты, способные взаимодействовать с периферическими участками биомишеней вне их активного центра. Молекулярно-фармакологический анализ связи «химическая структура – биологическая активность» с целью отбора перспективных препаратов, действующих на патогенез заболеваний» (№ гос. регистрации 01201455262, код ФАНО № 0093-2014-0004, 2014-2016 гг.), а также государственному заданию «Развитие научных основ молекулярного дизайна биологически активных веществ, разработка средств диагностики и лечения заболеваний растений, животных и человека» (Per. № НИОКТР АААА-А18-

118040390114-8, 2018 г. – по настоящее время). Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 12-03-97041-р, 12-03-90832-мол_рф_нр, 13-03-90700 мол_рф_нр, 14-03-31365 мол_а), Российским научным фондом (грант 14-50-00014), Федеральной целевой программой (№ 2012-1.4-12-000-1028-006, 2012-1.4-12-000-1016-010), грантом Правительства Республики Татарстан «Алгарыш» 2013 года, грантом президента РФ для государственной поддержки молодых российских учёных (МК-4838.2016.3).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 360 страницах машинописного текста, включает 121 рисунок, 134 схемы, 23 таблицы и 404 библиографических ссылки. Работа состоит из введения, списка сокращений, 4 глав, заключения и приложения. Первая глава посвящена обзору по синтезу, химическим свойствам, биологической активности бензофуроксанов и их трансформациям в 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды. Вторая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Третья глава содержит описание биологической активности синтезированных соединений. В четвертой главе приведено описание экспериментов и спектральные характеристики полученных соединений.

Личный вклад соискателя. Автором диссертации совместно с научным консультантом определены основные направления исследования, сформулированы цели, задачи, проведен анализ литературных данных по теме диссертации. Диссертантом лично выполнена основная часть экспериментальных исследований, проведена интерпретация полученных результатов, сформулированы выводы. Часть работ выполнена под руководством автора в рамках грантов 12-03-90832-мол_рф_нр, 13-03-90700 мол_рф_нр, 14-03-31365 мол_а, гранта Правительства Республики Татарстан «Алгарыш» 2013 года и гранта президента РФ для государственной поддержки молодых российских учёных МК-4838.2016.3, а также под руководством автора в рамках дипломных работ студентов ФГБОУ ВО КНИТУ.

Исследования токсичности, антибактериальной, противогрибковой и гемолитической активностей и цитотоксичности проводились совместно с д.б.н., профессором В. В. Зобовым, к.б.н. А. Д. Волошиной и Н. В. Кулик в лаборатории химико-биологических исследований и лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Исследование способности бензофуроксанов подавлять разрушающее действие УФ-излучения, изучение деструктивных эффектов с использованием бактериальных lux-биосенсоров проводилось сотрудниками Академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Иванова ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» д.б.н. М. А. Сазыкиной, к.б.н. И. С. Сазыкиным, Л. Е. Хмелевцовой. Рентгеноструктурные исследования выполнены в лаборатории дифракционных методов исследования ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН к.х.н. А. Б. Добрыниным, к.х.н. Ю. К. Ворониной, к.х.н. Д. Б. Криволаповым. ЯМР исследования проводились в лаборатории радиоспектроскопии ИОФХ им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН д.х.н. Ш. К. Латыповым, к.х.н. В. В. Сякаевым, А. Г. Стрельник. Масс-спектры и данные элементного анализа получены в лаборатории Физико-химического анализа ИОФХ им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН под руководством к.х.н. В. М. Бабаева. Квантово-химические расчеты проведены к.ф.-м.н. Т. П. Герасимовой, д.х.н. А. Р. Хаматгалимовым (лаборатория физико-химического анализа ИОФХ им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН), д.х.н. Ш. К.

Латыповым (лаборатория радиоспектроскопии ИОФХ им. А. Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН).

Автор выражает огромную благодарность и признательность своему учителю, научному консультанту д.х.н., профессору Александру Романовичу Бурилову, принимавшему участие в обсуждении и оформлении результатов данной диссертационной работы.

Автор глубоко признателен д.х.н., с.н.с. Альмиру Сабиновичу Газизову, принимавшему участие в обсуждении результатов данной диссертационной работы. Автор также выражает благодарность сотруднику Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук к.х.н., с.н.с. Владимиру Анатольевичу Самсонову за поддержку при выполнении работы.

Автор благодарит сотрудника ФГБУН Института физиологически активных веществ РАН д.х.н., в.н.с. Игоря Викторовича Серкова и сотрудников лаборатории дифракционных методов исследования, лаборатории физико-химического анализа, лаборатории радиоспектроскопии, лаборатории химико-биологических испытаний и лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН за обсуждение совместных результатов.

Особую благодарность автор выражает коллективу лаборатории Элементоорганического синтеза им. А. Н. Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН за дружескую помощь и поддержку на всех этапах выполнения диссертационной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Бензофуроксаны. Синтез, свойства и химические трансформации в 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды (литературный обзор)

Первая глава работы посвящена анализу литературных данных о бензофуроксанах, начиная с первых упоминаний в литературе и заканчивая последними разработками в области создания «гибридных» соединений на их основе. Бензофуроксаны также открывают путь к получению 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, биологические свойства которых на данный момент ограничиваются лишь описанием противопаразитарной и противораковой активности и 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов, химические и биологические свойства которых ранее изучены не были. Данные классы соединений малоизученны, в литературе представлены лишь единичными публикациями и представляют интерес, как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения, что и предопределило выбор направления наших исследований.

2. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с нуклеофилами. Получение 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола

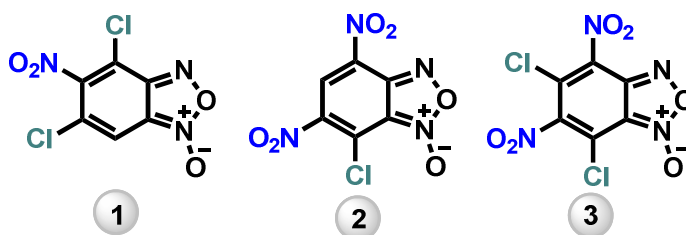
Обобщая литературные данные, можно выделить основные синтетические проблемы химии бензофуроксанов:

- Сложность и многостадийность получения линкерных многофункциональных соединений на платформе бензофуроксанов;
- Реакции галогенсодержащих бензофуроксанов с *S*- нуклеофилами в литературе практически не изучены, а данные о реакциях с *N*-, *C*-нуклеофилами представлены единичными публикациями;
- Высокая мутагенность и генотоксичность известных соединений-лидеров на платформе бензофуроксанов;

- Учитывая уже упоминавшуюся привлекательность бензофуроксанов в качестве исходных соединений для синтеза различных классов *N*-оксид содержащих соединений, одной из проблем также является отсутствие данных использования бензофуроксанов, содержащих электроноакцепторные фрагменты, в Бейрутской реакции.

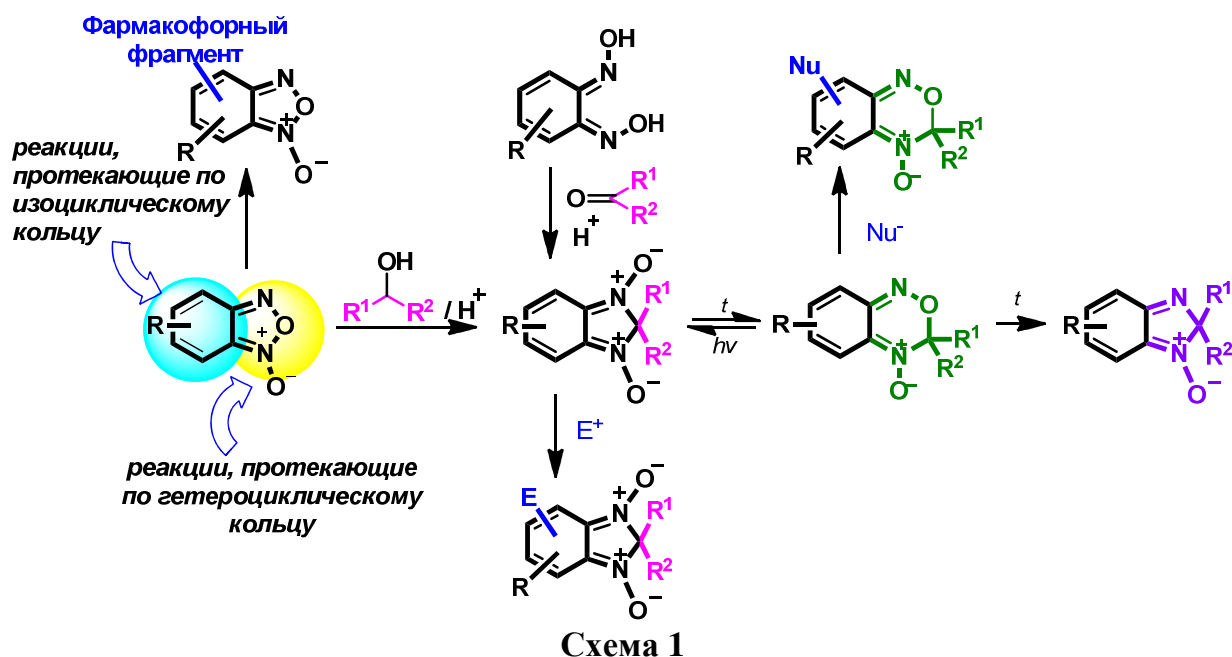
Использование бензофуроксанов **1-3**, содержащих сильные электроноакцепторные группы в своем составе, в качестве синтетической платформы позволяет решить перечисленные проблемы:

- Наличие в молекулах (ди)нитробензофуроксанов (**1-3**) одного или двух подвижных атомов галогена позволяет осуществить их лёгкое замещение на нужный фрагмент и получить многофункциональные безлинкерные соединения в одну стадию.



- Высокая реакционная способность (ди)нитробензофуроксанов (**1-3**) обуславливает использование большого количества разнообразных нуклеофилов.
- Тот факт, что данные платформы ранее применялись для получения лекарственного препарата «Нитроксан», обладающего низкой токсичностью, успешно прошедшего различные биологические испытания и рекомендованного к использованию в ветеринарии, позволяет надеяться на то, что полученные соединения проявят высокую биологическую активность и при этом низкие генотоксичность, цитотоксичность и токсичность.
- Разработанные в работе подходы также позволяют использовать бензофуроксаны, содержащие акцепторные фрагменты, для получения широкого круга *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, недоступных ранее описанными в литературе методами.

Реализация вышеизложенных положений была достигнута с помощью следующих подходов (**Схема 1**): функционализации изоциклического кольца бензофуроксана с образованием многофункциональных соединений, в которых бензофуроксановые фрагменты объединены с различными фармакофорными, и реакций, с участием гетероциклического фрагмента, позволившие получить на основе бензофуроксанов различные гетероциклы, такие, как *2H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды *2H*-бензимидазола.



2.1. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с *N*-нуклеофилами

2.1.1. Взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с алифатическими, гетероциклическими и ароматическими аминами

В своей работе мы использовали практически неизученный 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан. Наличие двух атомов галогена в его структуре обуславливает возможность замещения как одного, так и двух атомов хлора, поэтому на первом этапе нашей работы мы исследовали возможность их селективного замещения.

Проведенные квантово-химические расчеты показывают, что замещение атома хлора в положении 4 является термодинамически более предпочтительным по сравнению с замещением хлора в положении 6, как с точки зрения стабильности продукта реакции, большего теплового эффекта реакции, так и исходя из механизма реакции, согласно которому образование продукта замещения проходит с меньшим активационным барьером.

Осуществленные исследования взаимодействия 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** с различными алифатическими, гетероциклическими и ароматическими аминами подтверждают данные квантово-химических расчетов. В результате проведенных исследований нами было показано, что при взаимодействии 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с алифатическими **4а-и**, гетероциклическими (такими, как пирролидин **6**, морфолин **8а** и пиперидин **8б**) и ароматическими аминами **10а-о**, независимо от условий реакций и соотношения реагентов образуются только продукты монозамещения атома хлора в положении 4 ароматического кольца (Схема 2). Следует отметить, что длительность проведения реакций 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** с нуклеофилами анилинового ряда **10а-о** зависит от природы заместителя в анилине. Реакции с анилинами, имеющими донорные заместители, заканчиваются в течение одного-двух часов. Присутствие слабых акцепторных группировок в анилинах повышает длительность реакции до трех суток при комнатной температуре, а в случае *m*-нитроанилина **10ж** и *n*-аминобензонитрила **10о**, реакция осуществляется только при нагревании.

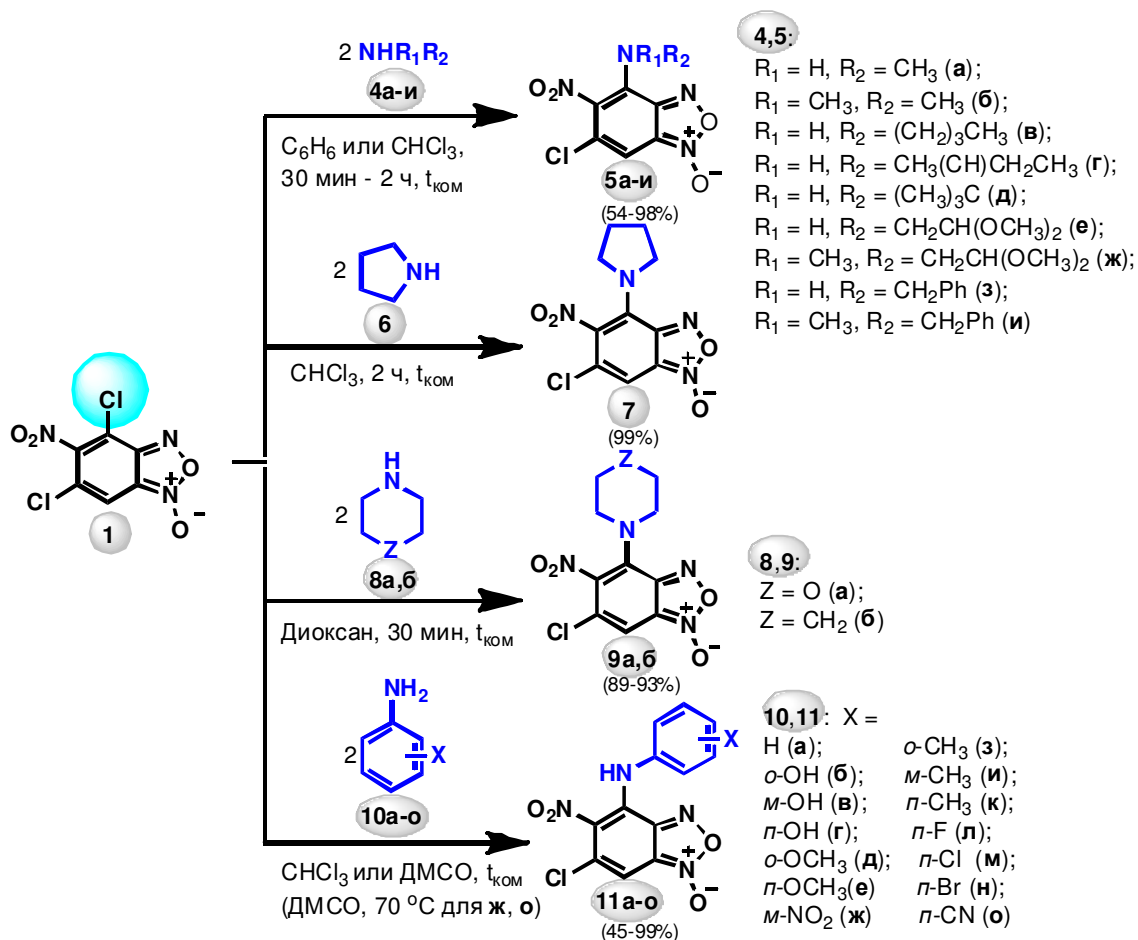


Схема 2

2.1.2. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с диаминами

Подобрав экспериментальные условия в реакциях с *N*-нуклеофилами, мы исследовали возможность получения соединений, содержащих два бензофуроксановых фрагмента. С этой целью нами были изучены реакции с различными диаминами. Было показано, что структура образующихся продуктов определяется природой амина, растворителя и условиями проведения экспериментов.

При взаимодействии бензофуроксана **1** с 1,5-диаминопентаном **12**, пиперазином **13** независимо от условий реакции образуются соединения только состава 1:2 (**14**, **15**) (Схема 3).

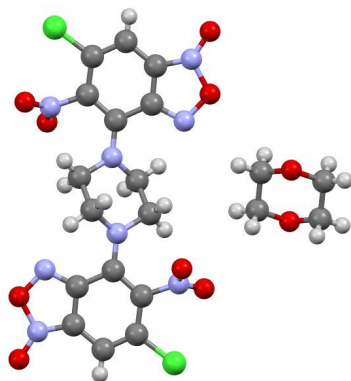


Рисунок 1 - Структура соединения **15** в кристалле согласно данным РСА

Реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с фенилендиаминами **16а-в** и бензидином **16г**, независимо от соотношения реагентов, приводят к образованию продуктов состава 1:1 (**17а-г**). Замещение по второй аминогруппе не осуществляется, по-видимому, из-за влияния акцепторного бензофуроксанового фрагмента, снижающего основность второй аминогруппы, входящей в ароматическое кольцо. Структура полученных соединений была подтверждена данными ЯМР-, ИК-спектроскопии. Структура соединения **15** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1).

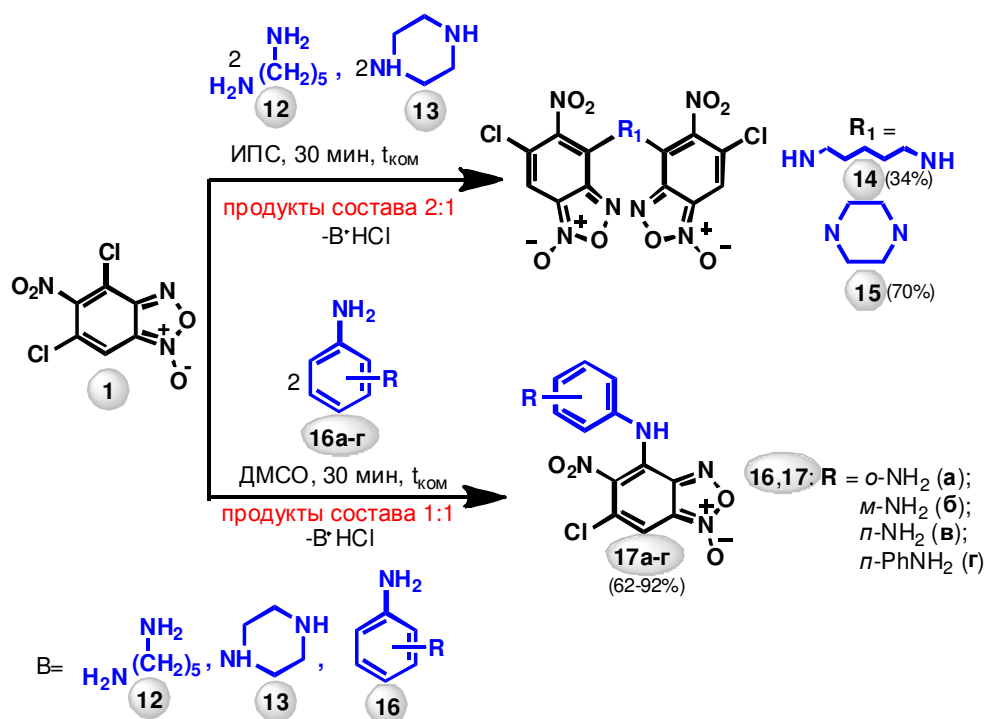


Схема 3

На синтетический результат реакций производных бензофуроксана с дианилинами со спейсерами различной природы оказывает влияние не только структура диамин, но и строение исходного бензофуроксана.

Взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с ароматическими дианинами **18a-в**, приводит, в зависимости от природы растворителя и соотношения реагентов, к образованию продуктов состава 1:1 и 1:2 (Схема 4).

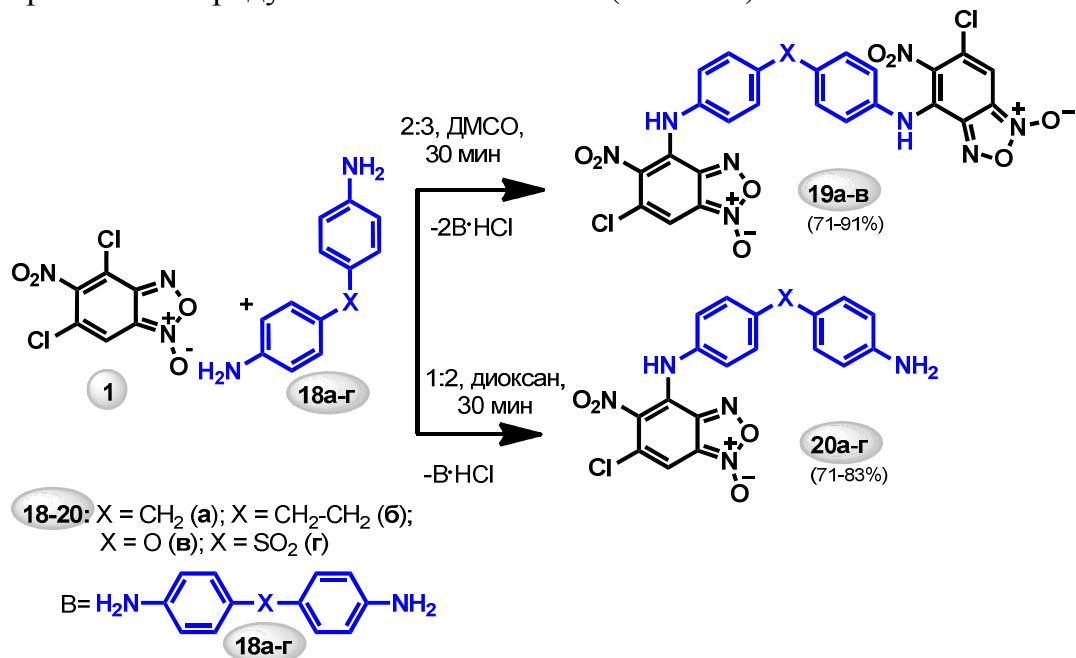


Схема 4

Первоначально, при проведении реакций в среде органических растворителей в результате реакций мы получили смесь продуктов моно- и дизамещения. Однако точное соблюдение соотношения реагентов и выбор подходящего растворителя позволяет выделить продукты в индивидуальном виде. Так, проведение реакции в ДМСО при соотношении реагентов 2:3 позволяет получить продукты **19a-в** состава 1:2, а проведение реакции в диоксане при соотношении реагентов 1:2 приводит к продуктам **20a-**

в состава 1:1. В случае реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с 4,4'-сульфонилдианилином **18г** (Дапсоном) происходит образование только соединения **20г** состава 1:1.

Учитывая столь разнообразное поведение 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана в реакциях с ароматическими диаминами, представляло интерес изучить подобные реакции других представителей нитросодержащих бензофураксанов **2-3**. Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана **2** с 4,4'-оксидианилином **18в** приводит к образованию смеси соединений состава 1:1 и 2:1 (Схема 5, соединения **21** и **22**). К сожалению, полученную смесь не удалось разделить за счет схожей растворимости веществ и близкого значения Rf. Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана **2** с 4,4'-сульфонилдианилином **18г** привело к образованию соединения **23** с высоким выходом (70%), содержащего два бензофураксановых фрагмента. Такое направление реакции обусловлено более высокой реакционной способностью бензофураксана **2** по сравнению с бензофураксаном **1**.

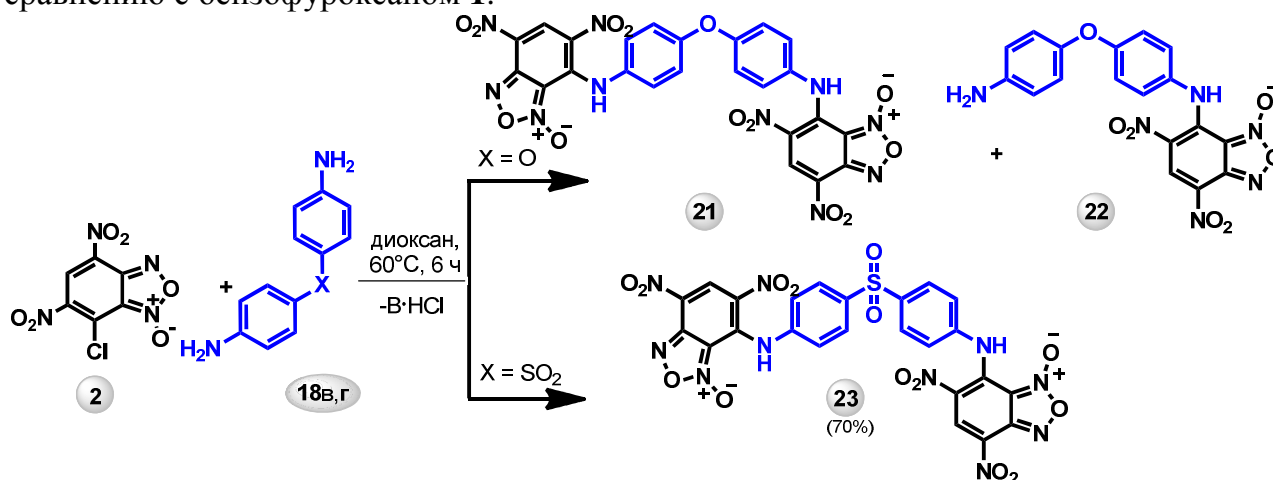


Схема 5

Благодаря присутствию в молекуле 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана **3** двух нитрогрупп в положениях 4 и 6 ароматического кольца, взаимодействие с 4,4'-сульфонилдианилином **18г** в ДМСО протекает с замещением обоих атомов хлора, при этом вторая аминогруппа в составе фрагмента ароматического диамина остается неактивной (Схема 6).

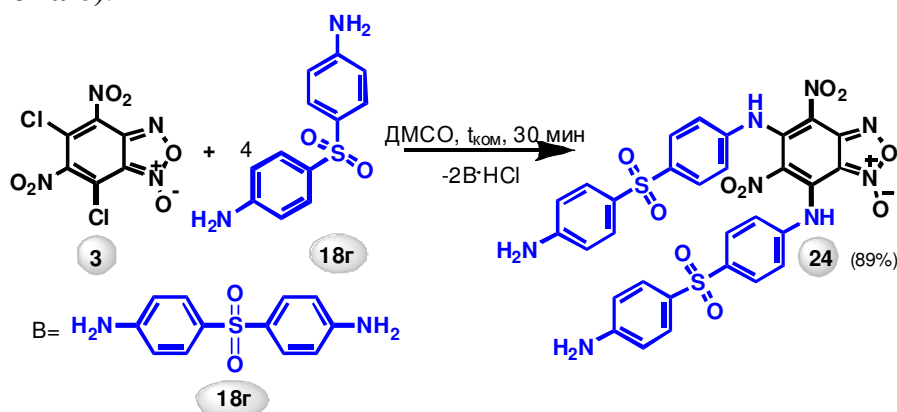


Схема 6

Таким образом, 4,6-динитро-7-хлорбензофураксан является более электрофильным и склонен к образованию продуктов состава 2:1, в то время как менее электрофильный 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксан при варьировании условий реакции может образовывать продукты как состава 1:1, так и состава 2:1.

2.2. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с *C*-нуклеофилами

Реакции замещения между ароматическими нейтральными углеродными нуклеофилами, такими как производные моноаминобензола, 1,3-диаминобензола, 1,3,5-триамино- и 1,3,5-тригидроксибензола и галогенсодержащими бензофуроксанами ранее не изучались и представляют несомненный интерес с точки зрения получения соединений, обладающих высокой биологической активностью.

2.2.1. *C-C* реакции сочетания между 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном и моно-, 1,3-ди- и 1,3,5-триаминобензолами

Наличие легкоуходящего атома хлора в молекуле 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксана определяет направление реакции, приводящей к образованию структур, содержащих углерод-углеродную связь (Схема 7). Реакции между производными 1,3-диалкиламинобензола **25а-г** и 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксаном **2** протекают региоселективно, образуя продукт атаки в менее затрудненное *орто*-положение к аминогруппам, расположенным на ароматическом кольце нуклеофила. Конверсия реакции бензофуоксана **2** с (*N,N*-диметил)моно- (**27б**) и диамино- (**25г**) бензолом за счет стерических затруднений более низкая по сравнению с другими нуклеофилами. В результате реакции 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксана **2** с производными 1,3,5-триаминобензола **29а-в** при использовании NaHCO_3 в качестве основания происходит образование продуктов, содержащих *C-C* связь, при эквимолярном соотношении реагентов в отсутствие основания образуется солянокислые продукты (на Схеме 7 не представлены), содержащие *C-C* связь.

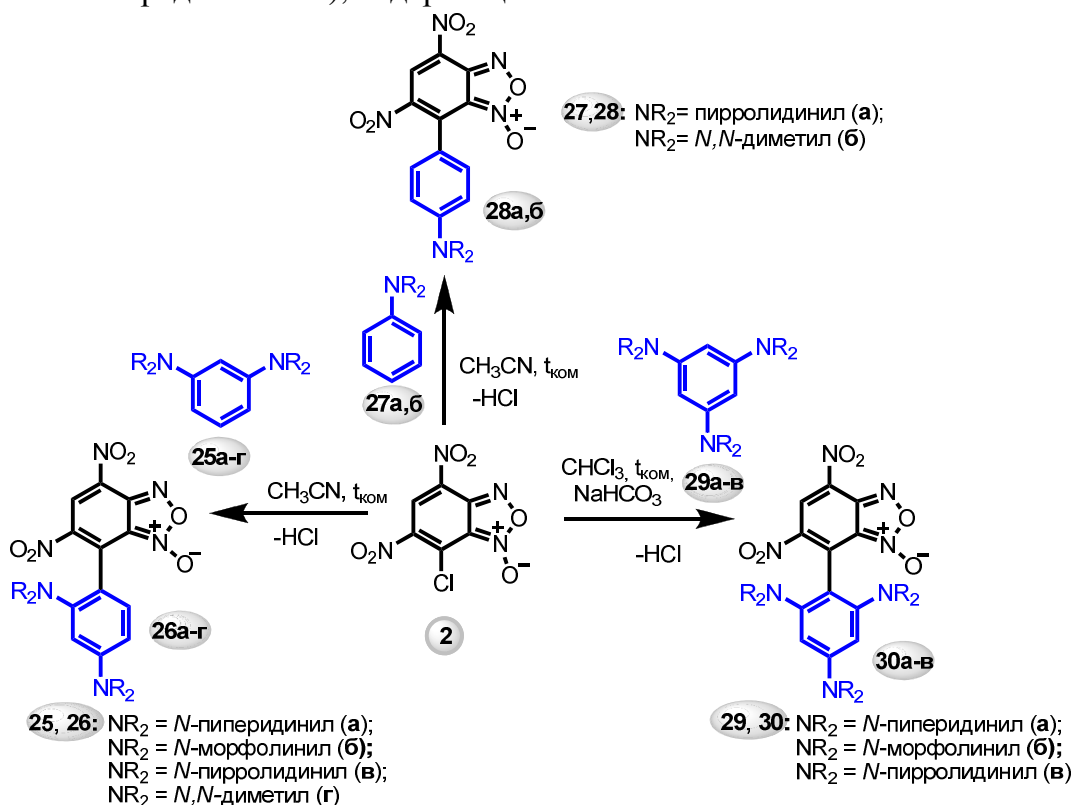


Схема 7

2.2.2. Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксана с производными 1,3,5-тригидроксибензола

В результате проведенных реакций 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксана **2** с производными 1,3,5-тригидроксибензола (Схема 8) было показано, что взаимодействие

бензофуроксана **2** с флороглюцином **31a** протекает легче, чем с 1,3,5-триметоксибензолом **31б**, что, вероятно, связано с более высокой нуклеофильностью флороглюцина, а также с возникновением возможных таутомерных равновесий с его участием.

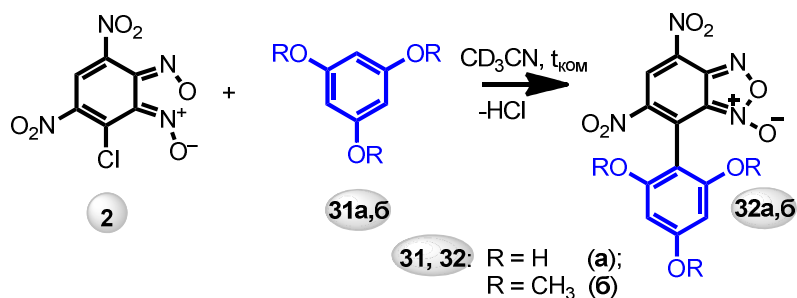


Схема 8

2.2.3. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с производными фенола

Производные фенола широко используются в качестве антибактериальных препаратов. В литературе отсутствуют сведения о реакциях галогенсодержащих бензофуроксанов с фенолом и его производными, поэтому представляло интерес изучение данных реакций и исследование биологических свойств соединений. Для получения фенолятов мы использовали свежеприготовленный метилат натрия. В результате реакций хлорсодержащих бензофуроксанов **1-3** с фенолят-анионами в среде метилового спирта происходит образование продуктов замещения **34a-г**, **35**, **36** с участием атомов углерода (Схема 9, 10), что подтверждается с помощью ЯМР спектроскопии (Рисунок 2). В случае реакции 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана **3** с 2-метилрезорцином **33a** помимо замещения одного атома хлора и образования продукта **36**, содержащего углерод-углеродную связь, мы наблюдаем гидролиз второго атома хлора (Схема 10, Рисунок 3).

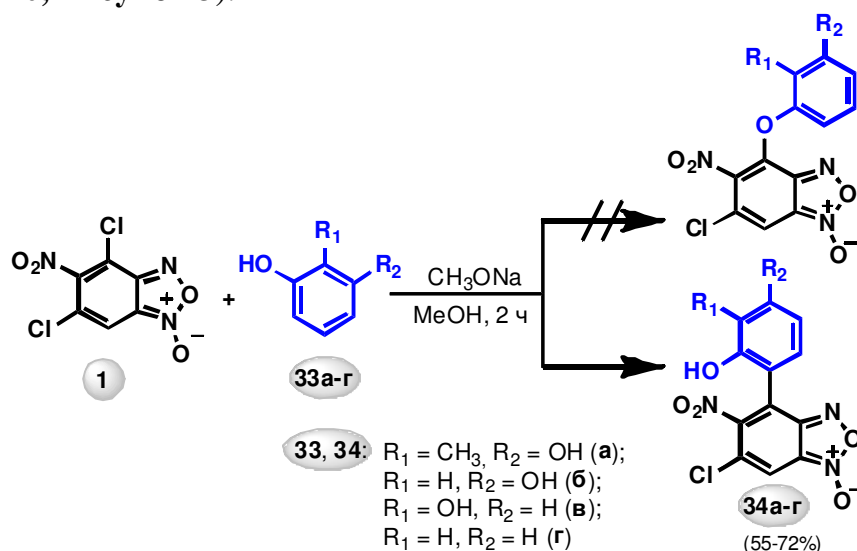


Схема 9

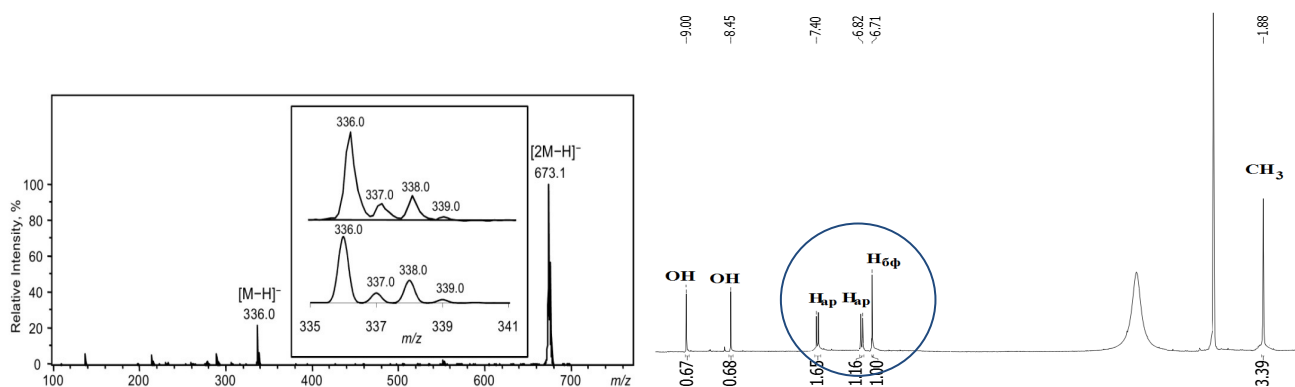


Рисунок 2 - ESI-MS и спектр ЯМР ^1H соединения **34a** (400 МГц, DMCO-d_6 , 303К)

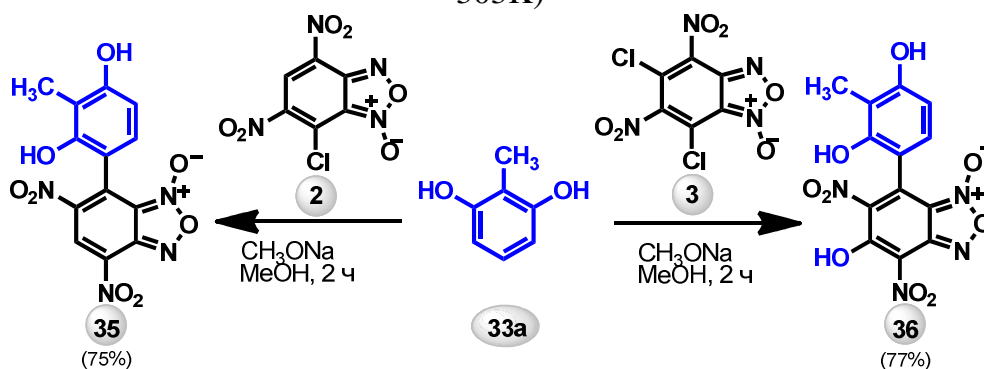


Схема 10

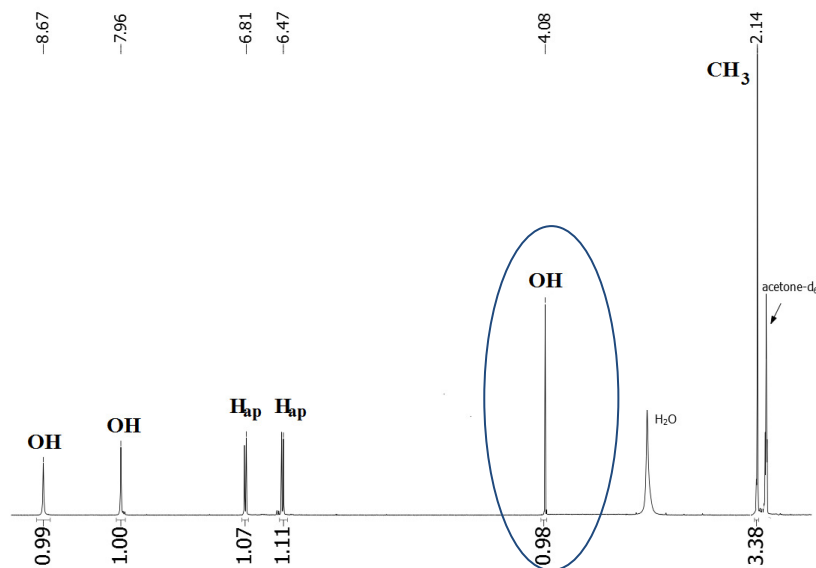


Рисунок 3 - Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6 , 303К) соединения **36**

2.3. Получение функциональных соединений на основе галогенсодержащих бензофуроксанов

Одним из наиболее эффективных современных подходов в создании лекарственных препаратов является функционализация биоактивного соединения различными фармакофорными группами. Идеальными для построения таких соединений с этой точки зрения могут служить бензофуроксаны, так как они проявляют высокую биологическую активность, низкую токсичность, а наличие в молекулах подвижных атомов хлора обеспечивает их легкое замещение на дополнительные фрагменты-фармакофоры. Так, P. S. de Carvalho и соавторы синтезировали новые нестероидные противовоспалительные соединения с использованием бензофуроксанового фрагмен-

та на основе диклофенака*. Введение бензофуроксанового фрагмента сохранило биологическую активность диклофенака, но при этом понизило его гастротоксичность (Рисунок 4).

Изучив химическое поведение бензофуроксанов в реакциях с *N*-нуклеофилами, мы приступили к целенаправленному синтезу многофункциональных соединений, вводя в молекулы бензофуроксанов различные фармакофорные фрагменты, известные в литературе благодаря их биологической активности.

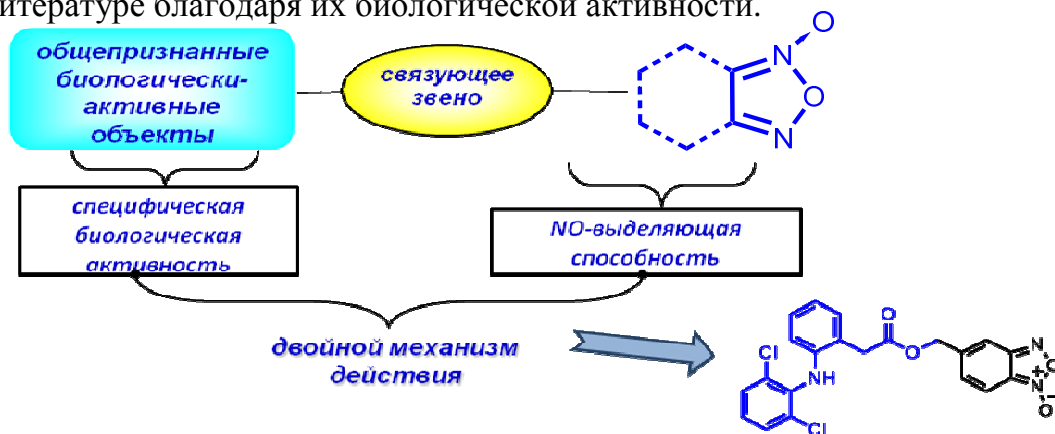


Рисунок 4 - Основной принцип построения функциональных производных на платформе бензофуроксанов

2.3.1. Взаимодействие бензофуроксанов с аминокислотами и нитратами аминоспиртов

Соединения, имеющие в своем составе аминокислотные фрагменты, обладают широким спектром биологической активности. Например, 8-хинолинамины, конъюгированные с такими аминокислотами, как аланин, лизин, орнитин и валин, проявили высокую антималярийную активность, а новые противогрибковые β -аминокислоты проявили активность в отношении *Candida albicans*. В связи с этим, представляло интерес расширить круг синтезируемых производных бензофуроксанов, вводя в их состав фрагменты таких аминокислот, как валин, лейцин, фенилаланин, гамма-аминомасляная и аминокапроновая.

При получении многофункциональных соединений **38,39(a-z)** на основе бензофуроксанов **1, 2** и нитратов аминоспиртов **37ж,з** и аминокислот **37а-д** нами были применены новые условия реакции нуклеофильного замещения – кипячение в метиловом спирте в присутствии бикарбоната натрия (Схема 11).

* de Carvalho, P.S. Synthesis and Pharmacological Characterization of a Novel Nitric Oxide-Releasing Diclofenac Derivative Containing a Benzofuroxan Moiety / P.S. de Carvalho, M. Maróstica, A. Gambero, J. Pedrazzoli // Eur. J. Med. Chem. - 2010. - V.45, № 6. - P.2489–2493.

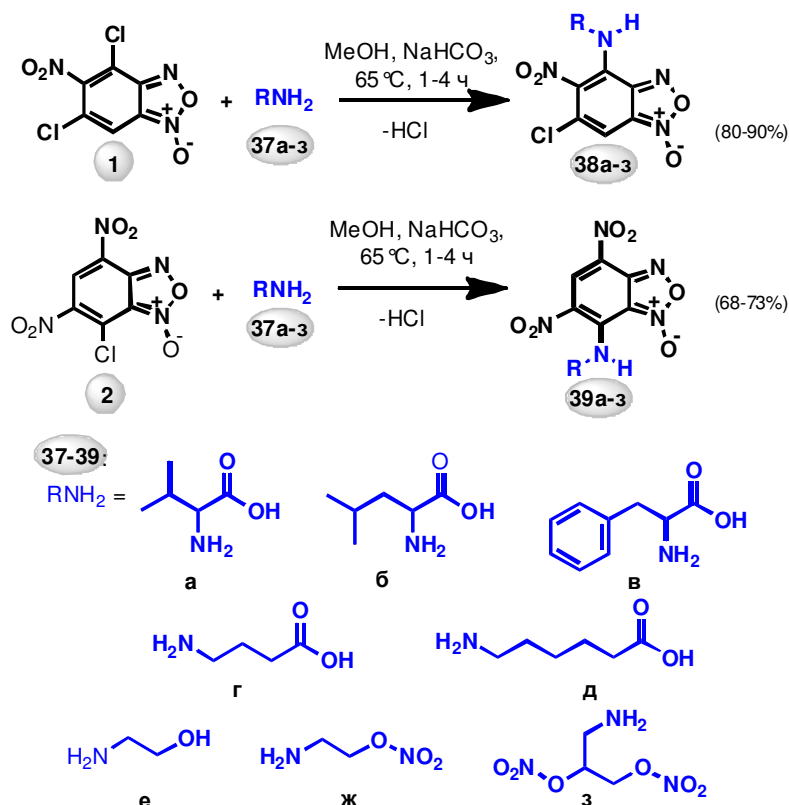
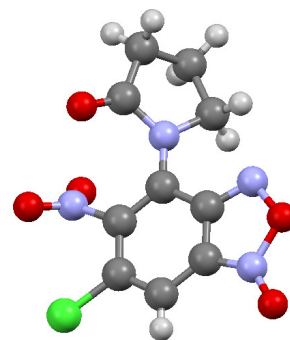


Схема 11

Использование ДМСО вместо метанола и использование третичных аминов, таких как триэтиламин или пиридин вместо бикарбоната натрия, сопровождалось значительным снижением выхода целевых соединений. Это связано с тем, что бензофуроксаны являются сильными электрофилами и легко вступают в реакцию с третичными аминами с образованием стабильных анионных аддуктов (комплексов Мейзенгеймера).

Присутствие свободной карбоксильной группы аминокислотного фрагмента в соответствующих производных бензофуроксанов **38-39а-д** определяет дальнейшее ее использование в качестве линкера для целенаправленного введения дополнительного фармакофора. На основе соединения **38г** нами был получен амид аминокислотного производного бензофуроксана **40** с нитратом этаноламина, нитроксигруппа которого выступает в качестве дополнительного NO-донорного фрагмента (Схема 12). Попытки получить в результате подобной реакции производное 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана, содержащее две нитроксигруппы, аналогичное полученному ранее реакции с 2-аминоэтилнитратом, потерпели неудачу и привели к получению продукта циклизации **41**. Структура соединения **41** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 5).

Рисунок 5 - Структура соединения **41** в кристалле согласно данным РСА

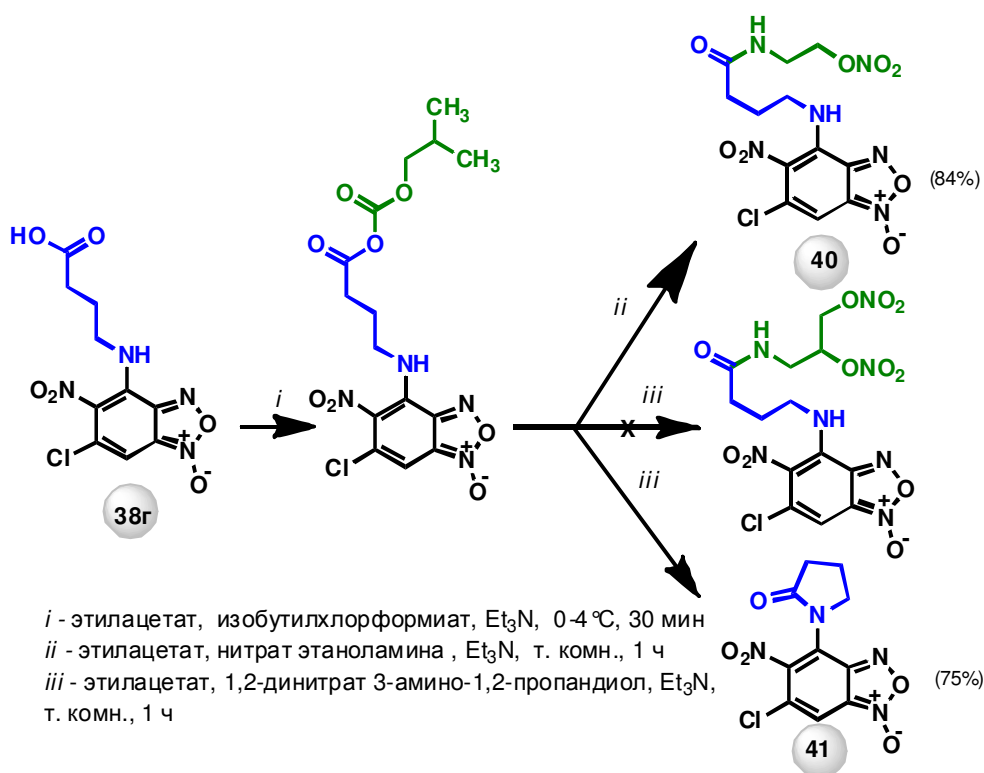


Схема 12

2.3.2. Получение «гибридных» производных бензофуроксанов, содержащих сульфаниламидные фрагменты

Сульфаниламид и его производные широко используются в химиотерапии благодаря их эффективности в отношении широкого круга микроорганизмов. Однако, в связи с длительным, часто неконтролируемым и чрезмерным использованием сульфонамидов большинство микроорганизмов развили устойчивость к ним. Получение «гибридных» производных сульфонамидов имеет целью создание более эффективных и менее токсичных соединений длительного действия.

«Гибридные» соединения были получены взаимодействием бензофуроксанов **1**, **2** в реакциях с сульфаниламидными препаратами, такими как Сульфаниламид **42а**, Сульфадиметоксин **42б** и Сульфадимезин **42в** (Схема 13).

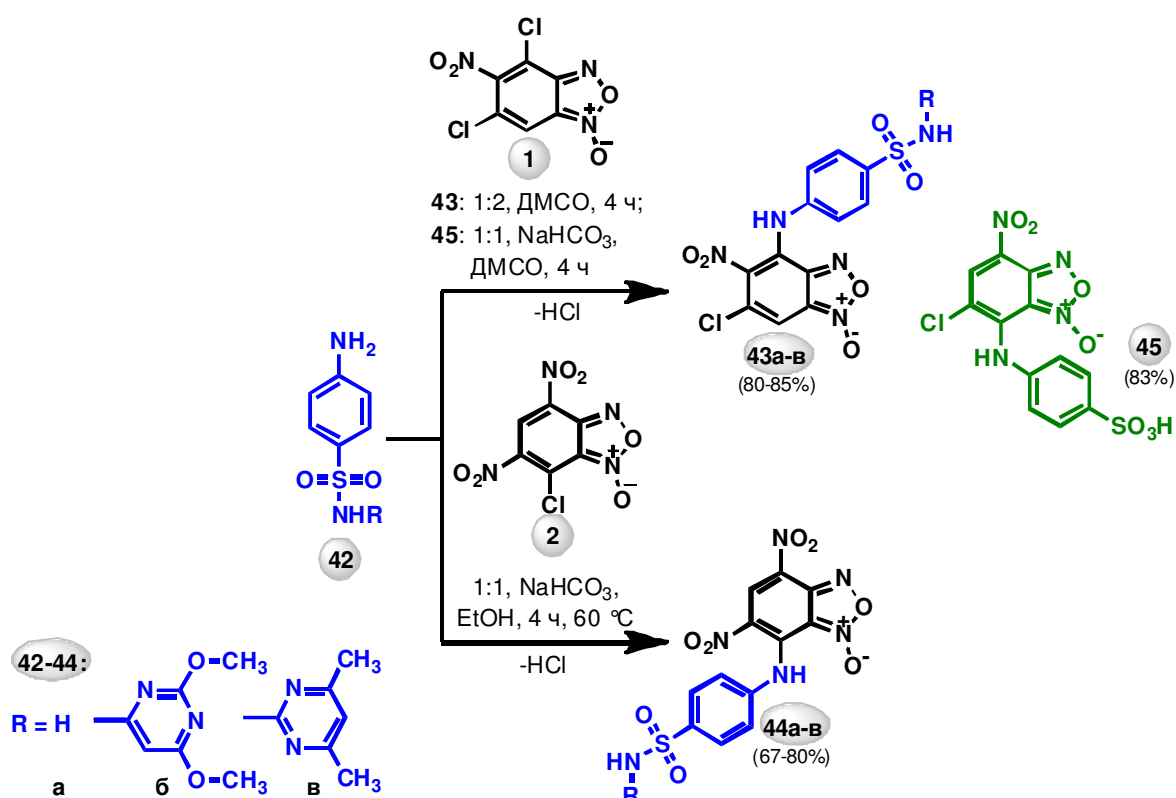


Схема 13

Важно отметить, что при взаимодействии 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана **1** с Сульфаниламидом в ДМСО при соотношении реагентов 1:2 мы получили соединение **43а**, в то время как при проведении реакции в присутствии бикарбоната натрия при соотношении реагентов 1:1 происходит образование соединения **45**, при этом происходит гидролиз сульфониламидной группы до сульфогруппы и перегруппировка Боултона-Катрицкого. В случае 4,6-динитро-7-хлорбензофуросана **2** такой разницы в поведении не наблюдается.

2.3.3. Получение многофункциональных соединений на основе бензофуросанов и различных фармакофоров

Многофункциональные соединения **46-48** были получены также в результате взаимодействия замещенных бензофуросанов **1-3** с противогрибковыми полиеновыми антибиотиками, такими как Амфотерицин В (**а**) и Нистатин (**б**), противовирусными аминоалкилнафталимидами (**в-д**) и способными адресно проникать в митохондрии аминами с трифенилфосфониевыми фрагментами (**ж**) (Схема 14).

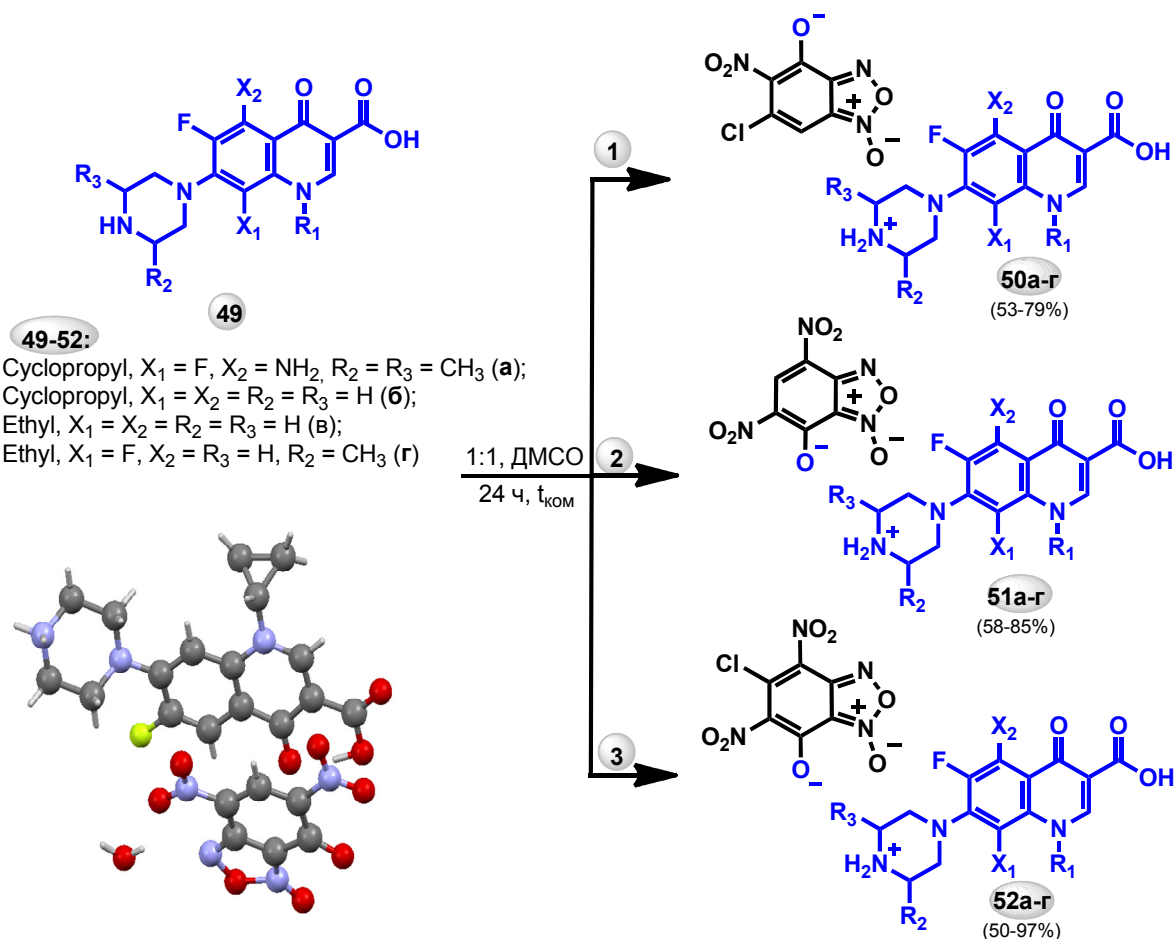


Рисунок 6 - Структура молекулы соединения **51б** в кристалле согласно данным РСА

Схема 15

2.3.5. Синтез новых функциональных производных бензофуроксанов и бензотиазолов

Интересными оказались результаты исследования реакций бензофуроксанов с производными бензотиазолов, которые широко используются в биоорганической и лекарственной химии. Поскольку 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан **2** среди используемых бензофуроксанов является наиболее сильным электрофилом, вступая в реакции даже с такими слабыми нуклеофилами, как вода или слабоосновный 2,4,6-тринитроанилин, мы использовали его для реализации комбинации электрофил/нуклеофил с производными 2-тио- или 2-аминобензотиазола.

Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана **2** с меркаптобензотиазолом **53** протекает легко с образованием продукта замещения **54** (Схема 16).

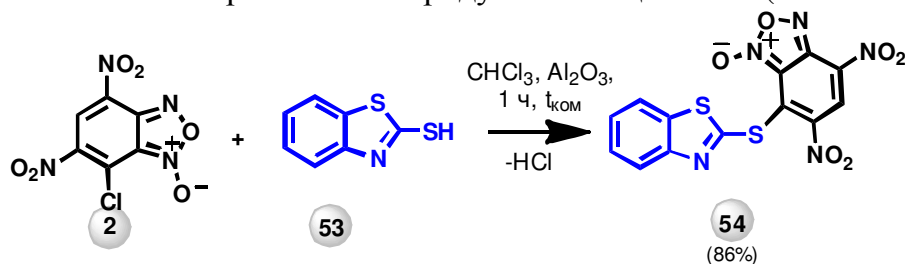


Схема 16

Большинство реакций 2-аминобензотиазолов протекает либо по циклическому азоту, либо по аминогруппе. Это связано с возможностью их существования в двух

таутомерных формах. В результате наших исследований мы обнаружили, что взаимодействие между бензофуроксаном **2** и производными 2-аминобензотиазола **55a-e** приводит в образованию смеси продуктов моно- и дизамещения (Схема 17). Однако исследования спектров ЯМР ^1H показали, что процентное содержание продукта монозамещения **56a-e** с течением времени увеличивается в реакционной смеси и зависит от заместителя в аминобензотиазоле и соотношения реагентов (Таблица 1). Единственными исключениями стали: 2-амино-4-метоксибензотиазол **55д**, который дал только продукт монозамещения **56д**, что вероятно объясняется стерическими препятствиями, создаваемыми заместителем; и аминобензотиазол **55е** с нитрогруппой в положении 5, образующий только продукт монозамещения **56е**; в этом случае присутствие акцепторной нитрогруппы препятствует второй атаке электрофила.

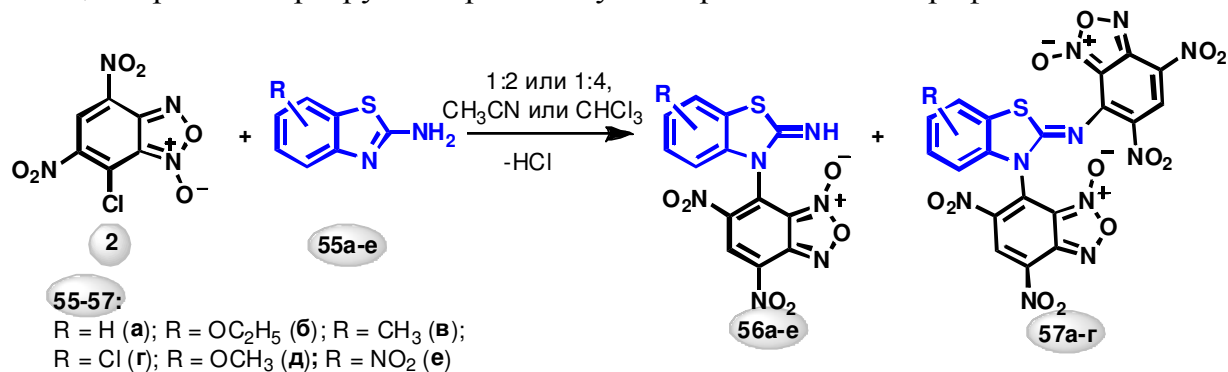


Схема 17

Таблица 1. Относительное содержание продуктов^а **56a-д** и **57a-д** в зависимости от времени реакции между соединениями **2** и **55a-д** при соотношениях реагентов 1:2 и 1:4^б

Реакционное время →		4 ч	24 ч	5 дней	14 дней	21 день
R ↓	Продукт					
H	56a	29 (50)	34 (86)	60 (100)	92	99
	57a	71 (50)	66 (14)	40 (0)	8	1
6-OC ₂ H ₅	56б	35 (71)	72 (97)	72	91	99
	57б	65 (29)	45 (3)	28	9	1
6-CH ₃	56в	10 ^с (68)	43 (84)	73 (100)	88	100
	57в	90 (32)	57 (16)	27 (0)	12	-
6-Cl	56г	34 (35)	19 (67)	62 (100)	99	е
	57г	66 (65)	81 (33)	38 (0)	1	е
4-OCH ₃	56д	100 ^д	100	е	е	е
	57д	-	-	е	е	е

^аВычисленное по спектру ^1H ЯМР (ацетон- d_6). ^бВ скобках. ^сВ спектре наблюдалось присутствие соединения **2** в количестве ~6%. ^дВ данном случае в спектре наблюдалось присутствие соединений **2** и **56д** в соотношении 25/75. ^еНе изучалось.

Мы обнаружили, что в присутствии избытка бензотиазола образование продукта монозамещения протекает гораздо быстрее, поскольку протекает автокатализ по механизму, изображенному на Схеме 18. Мы предполагаем, что сначала образуется продукт монозамещения, но быстрая атака бензофуроксана, находящегося в реакционной смеси приводит к образованию продукта дизамещения. С течением времени вторая молекула бензотиазола атакует продукт дизамещения и образуется две молекулы продукта монозамещения.

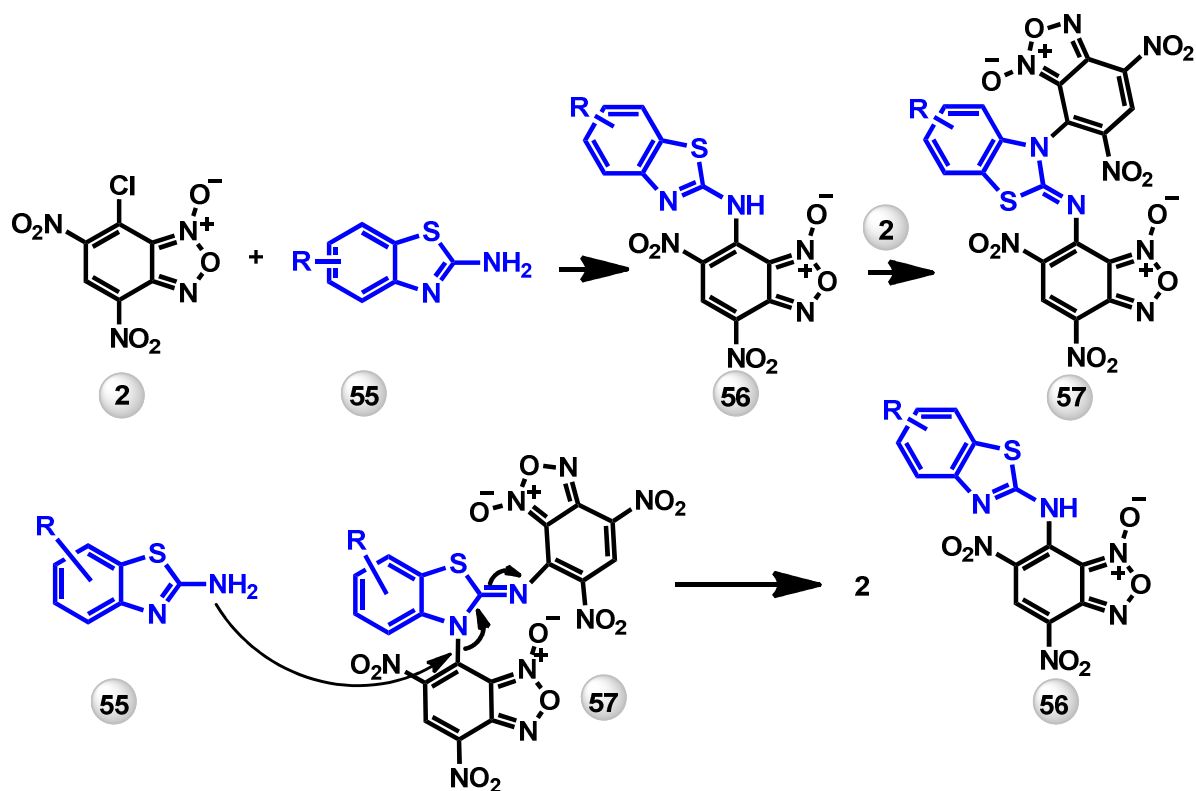


Схема 18

2.3.6. Синтез функциональных производных бензофуроксанов и *N*-, *S*-содержащих пространственно затрудненных фенолов

Пространственно затрудненные фенолы (ПЗФ) проявляют широкий спектр биологической активности: антибактериальной, противовирусной, противоопухолевой и др. В настоящее время производные бензофуроксанов, содержащие фрагменты ПЗФ, неизвестны, хотя они и представляют несомненный интерес. В результате проведенных реакций бензофуроксанов **1-3** и аминов или меркаптанов **58a-в**, содержащих 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксibenзильный фрагмент, было показано, что на структуру образующихся продуктов оказывает влияние строение исходного бензофуроксана и заместитель в пространственно затрудненном феноле – меркапто- или аминогруппа (Схема 19). 5-Нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** проявляет меньшую электрофильность и вступает в реакции только с amino-производным **58a**. 4-(Aминoметил)-2,6-ди-*трет*-бутилфенол **58a** взаимодействует с 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном **2** и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксаном **3** с образованием одного продукта замещения **60a** и **62a**, соответственно, в то время как 2,6-ди-*трет*-бутил-4-меркаптофенол **58б** и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(меркаптометил)фенол **58в** образуют в аналогичных условиях смесь двух таутомеров **60-61**. Взаимодействие 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана **3** с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-сульфанилфенолом **58б** и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(сульфанилметил)фенолом **58в** приводит к образованию смеси продуктов моно-(**62б,в**) и дизамещения (**63б,в**), которую не удалось разделить.

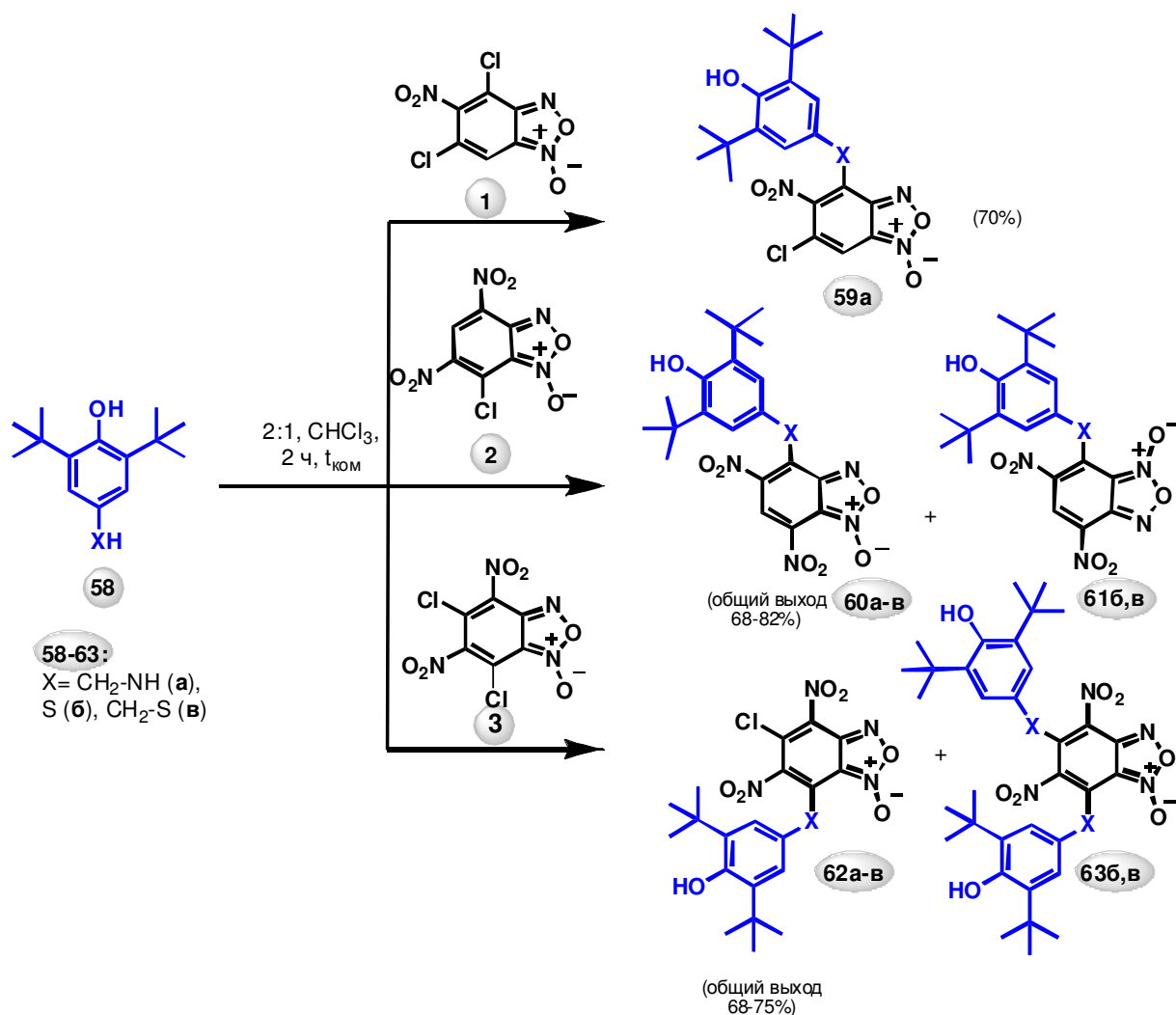
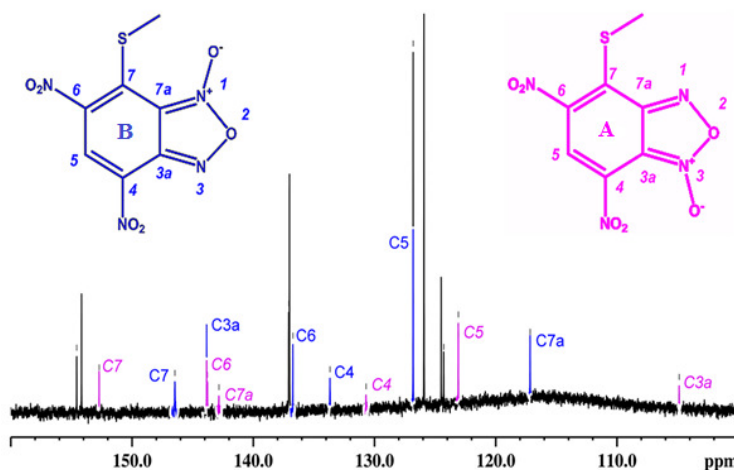


Схема 19

Интересно отметить, что в соединении **60а** в спектрах ЯМР имеется только один набор сигналов, позволяющий предположить преимущественно одну таутомерную форму **60а** в растворе или быстрый обмен между несколькими формами. Напротив, в спектрах ЯМР соединений **60-61б,в** имеется два набора сигналов, которые, предположительно, соответствуют двум таутомерным формам в растворе, которые находятся в медленном равновесии по шкале времени ЯМР (Рисунок 7). Строение соединений **60а** и **61в** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 8, 9).

Рисунок 7 - Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆, 100 МГц) смеси таутомеров **60-61в**

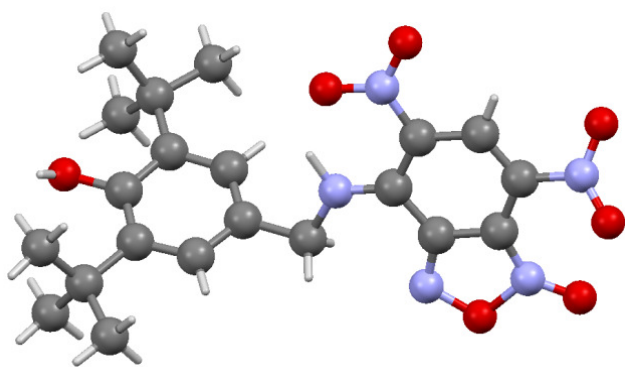


Рисунок 8 - Структура молекулы соединения **60a** в кристалле согласно данным РСА

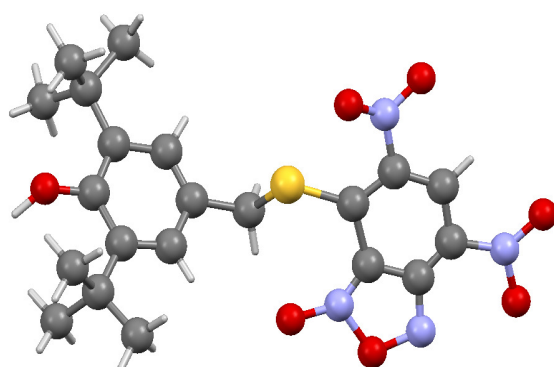


Рисунок 9 - Структура молекулы соединения **61b** в кристалле согласно данным РСА

2.3.7. Синтез четвертичных аммониевых солей бензофуроксанов

Полученные ранее экспериментальные данные позволили нам перейти к следующему этапу нашей работы – вовлекать в реакции диамины, содержащие с одной стороны первичную аминогруппу, а с другой стороны третичный атом азота, который может быть использован в дальнейших реакциях. Использованный оригинальный подход позволяет получить многофункциональные линкерные соединения на основе бензофуроксанов, включающие аммониевые фрагменты и представляющие интерес в качестве антибактериальных препаратов. Впервые антимикробная активность четвертичных аммониевых солей (ЧАС) была показана в 1930-х годах. В настоящее время ЧАС широко используются при очистке воды, при обработке поверхностей и в пищевой промышленности благодаря их низкой токсичности и высокой антимикробной активности.

Целевые соединения были получены нами в две стадии: на первой стадии были получены исходные соединения **65**, **66** в реакциях бензофуроксанов **1**, **2** с *N,N*-диметилендиамином **64** (Схема 20).

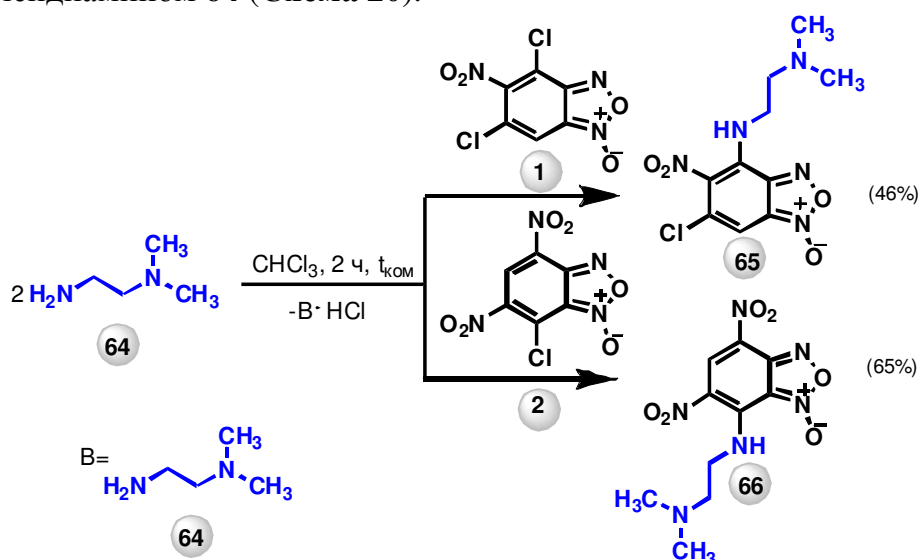


Схема 20

На второй стадии были получены аммониевые соли бензофуроксанов в результате реакций производных бензофуроксанов **65**, **66** с (ди)галогенидами (Схема 21). При этом обнаружено, что если в реакции с бензилбромидом образуется только один таутомер **68a**, **70a**, то четвертичные аммониевые соли бензофуроксана на основе *o*-, *m*-, *n*-дибромметилбензолов образуются в виде смеси двух таутомеров. При этом в ре-

акции кватернизации терминальной диметиламинной группы бензофуроксанов с различными дибромбензолами принимает участие только одна бромметильная группа.

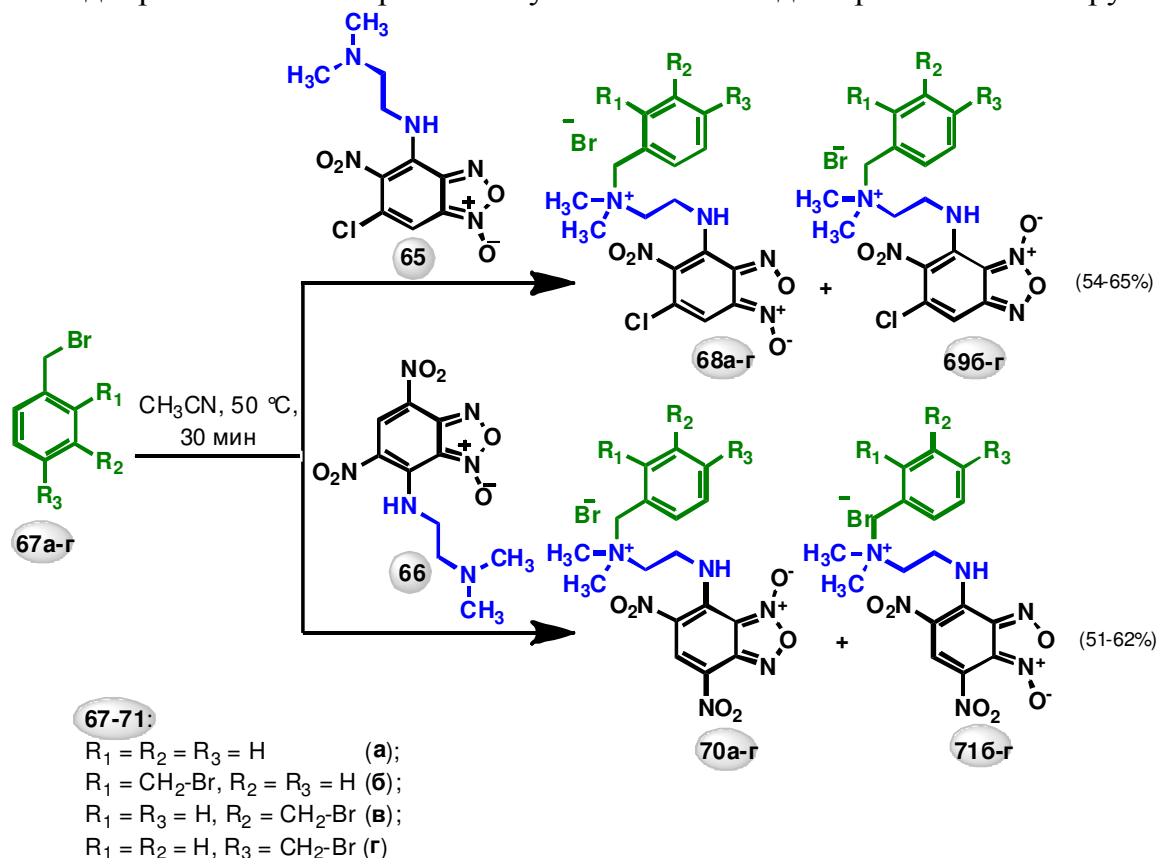


Схема 21

Структура полученных соединений была подтверждена данными ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI). Структура соединения **68a** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (**Рисунок 10**).

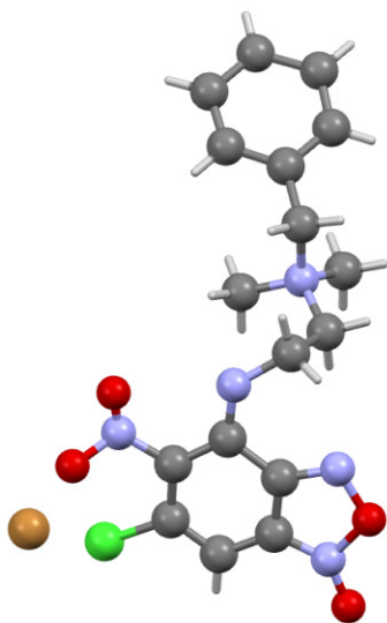
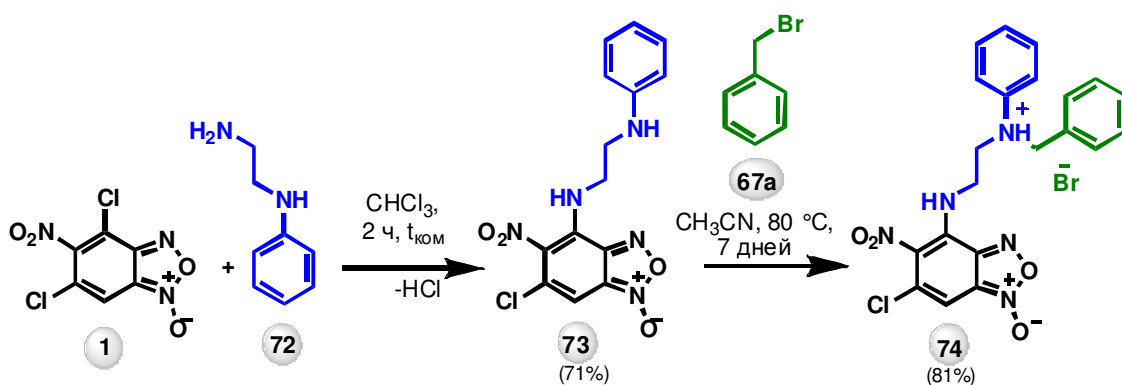


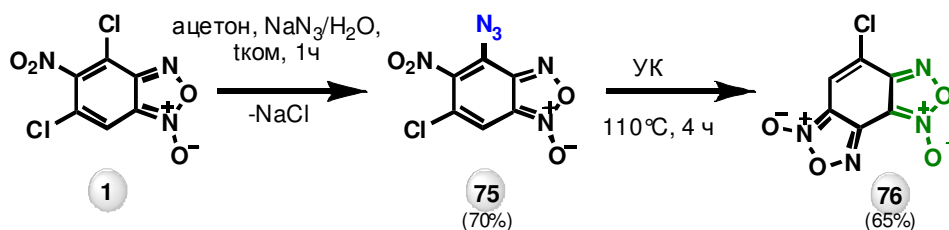
Рисунок 10 - Структура соединения **68a** в кристалле согласно данным РСА

В результате реакции соединения **73** с бензилбромидом **67a** было получено производное бензофуроксана **74**, содержащее терминальную фениламмониевую группу (**Схема 22**).

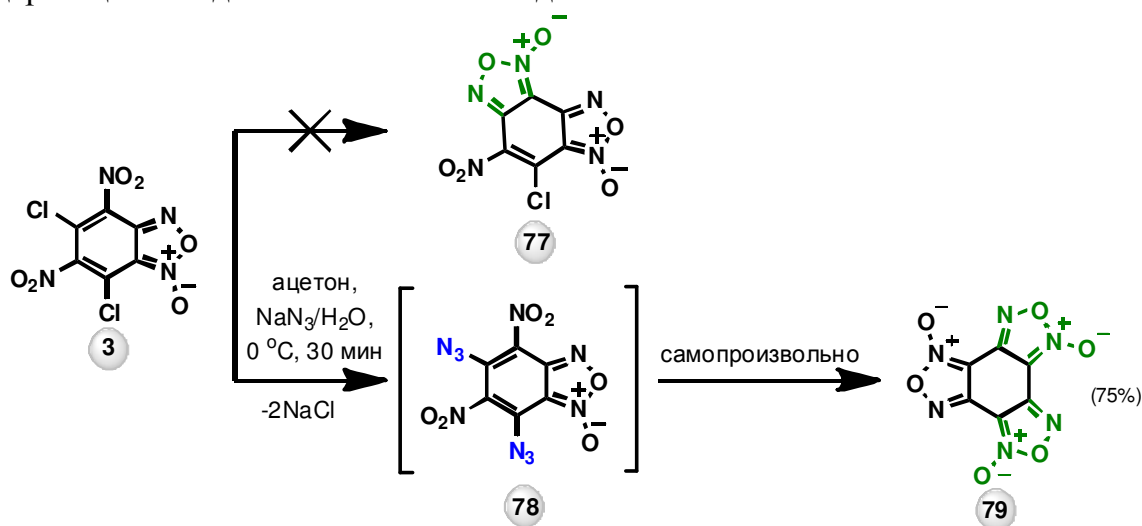


2.4. Новые методы получения 4-хлорбензодифуроксана и бензотрифуроксана

Синтез замещенных бензодифуроксанов и родственных соединений редко упоминается в литературе, в связи с этим получение новых представителей бензодифуроксанов и изучение их биологической активности представляет несомненный интерес. 4-Хлорбензодифуроксан **76** синтезировали в две стадии на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензодифуроксана **1** (Схема 23).



В результате наших попыток синтезировать 5-хлор-6-нитробензодифуроксан неожиданно для нас мы получили бензотрифуроксан **79**, безводородное взрывчатое вещество (Схема 24, Рисунок 12). Из литературы известно, что БТФ получают осторожным нагреванием триазидотринитробензола в инертных растворителях. Обнаруженный нами способ получения БТФ позволяет выделять БТФ без соблюдения особых мер предосторожности, так как в данном случае в реакционной смеси отсутствует триазидотринитробензол, реакция протекает моментально даже при пониженной температуре и образование потенциально взрывоопасного промежуточного азидо-содержащего соединения мы не наблюдаем.



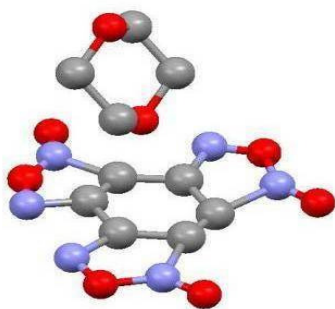


Рисунок 12 - Структура молекулы 79 в кристалле согласно данным РСА

2.5. Синтез и некоторые свойства 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов

2.5.1. Получение 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакции бензофуроксанов со спиртами в кислотах

Бензофуроксаны и их производные не только зарекомендовали себя как биологически активные вещества различного спектра действия, но и привлекают внимание как предшественники для синтеза целого ряда гетероциклических соединений. Из литературы известно, что некоторые представители 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов проявляют высокую биологическую активность против паразитов *Trypanosoma cruzi* и *Leishmania spp.* Основным методом синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов основан на взаимодействии нитроалканов с бензофуроксанами в присутствии основания. Ограничения в применении подобной реакции следующие: во-первых, относительно малая доступность нитроалканов, во-вторых, при наличии электроноакцепторных заместителей в фуроксановом цикле, например в случае 5-нитробензофуроксана, образование 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов не реализуется. На втором этапе нашей работы мы продолжили исследования в этой области, осуществив синтез целого ряда новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе взаимодействия бензофуроксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах.

Данный метод позволил ввести в реакцию бензофуроксаны, содержащие электроноакцепторные заместители и легко получить 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, недоступные ранее с помощью других методов.

На **Схеме 25** представлен механизм реакции, по которому взаимодействие бензофуроксанов со спиртами в кислоте происходит через образование карбокатиона из спирта, который далее атакует динитрозобензол **A**, образовавшийся при раскрытии цикла бензофуроксана, с получением катиона **B**, который, теряя протон, превращается в нитрозонитрон **C**. Замыкание цикла в последнем приводит либо к 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиду, в случае нуклеофильной атаки атомом азота нитрозо-группы, либо к бензоксадиазин-*N*-оксиду, в случае нуклеофильной атаки атомом кислорода по нитронной группе. В реакционной смеси наблюдается преобладание 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида, а бензоксадиазин-*N*-оксид образуется как примесь. Это объясняется большей устойчивостью 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида в кислой среде.

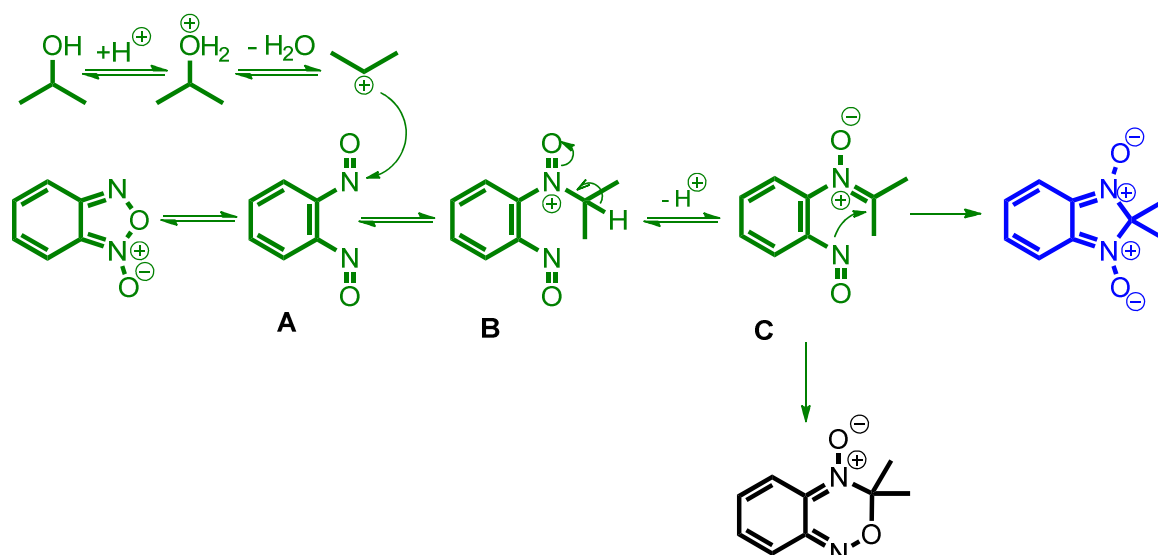


Схема 25

Реакции с изобутиловым спиртом и 1-гексанолюм позволили доказать данный механизм (Схема 26). Образование продукта **81** в реакции с изобутанолом и изомерных продуктов **82** и **83** в реакции с 1-гексанолюм объясняется перегруппировкой первоначального карбокатиона, образующегося из спирта.

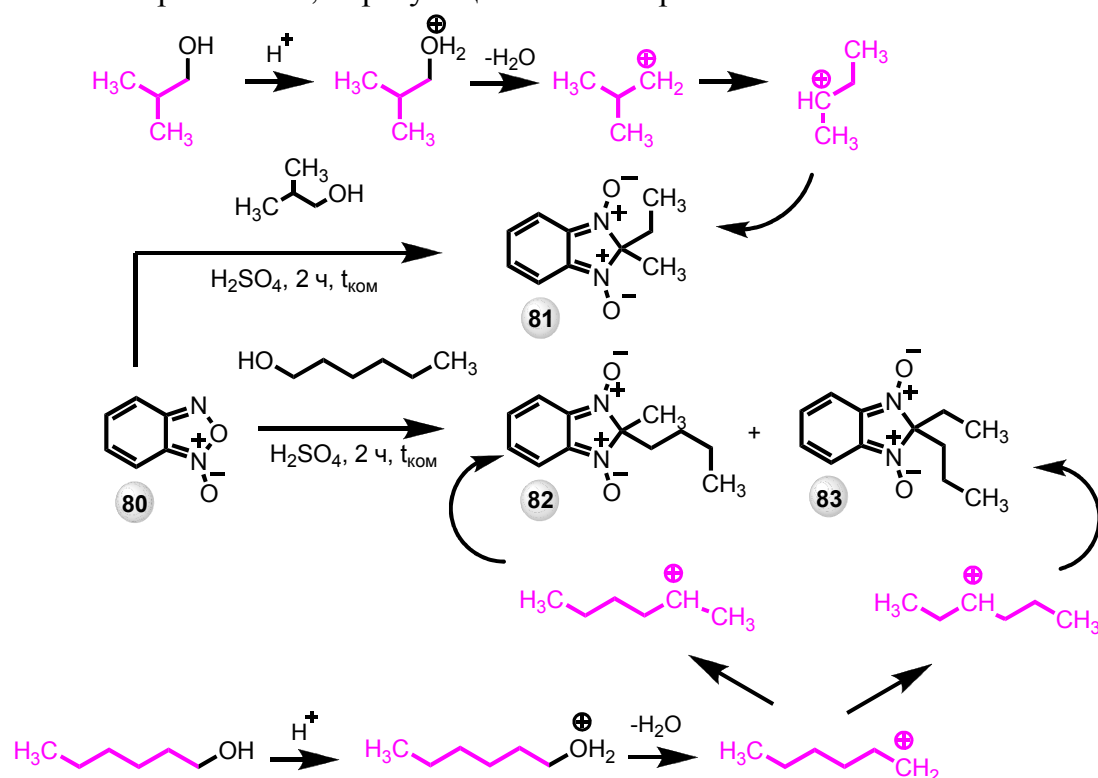


Схема 26

Взаимодействие бензофураксана **80** с 2,4-бутиленгликолем в кислоте приводит к образованию 2-метил-2-винил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **84** вместо ожидаемого бис-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида. 2-Метил-2(пропил-2-он)-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **85** был получен в реакции бензофураксана **80** с 4-гидроксипентанон-2 (Схема 27).

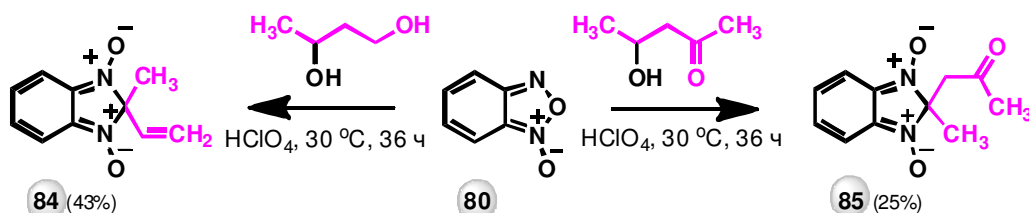


Схема 27

Бензофуруксаны **86а-д**, содержащие электроноакцепторные заместители в положении 5 ароматического кольца, легко вступают в реакцию с изопропиловым спиртом в серной кислоте с образованием 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с хорошим выходом (Схема 28).

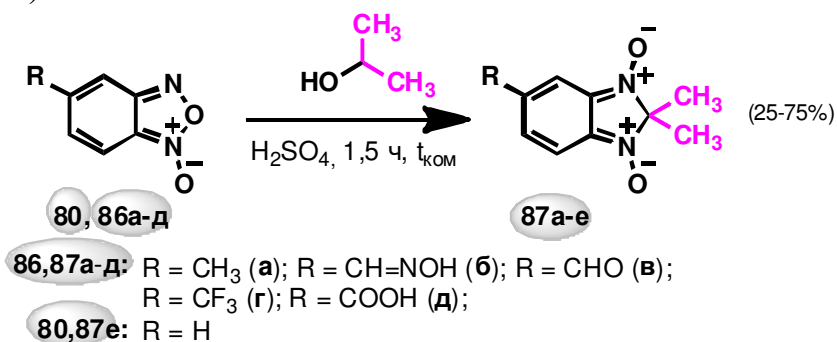


Схема 28

На основе бензофуруксанов, содержащих в положении 5 изоциклического кольца бензофуруксана фрагменты ванилина и бензотриазола в реакциях с изопропиловым спиртом были получены 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды **90а,б** (Схема 29).

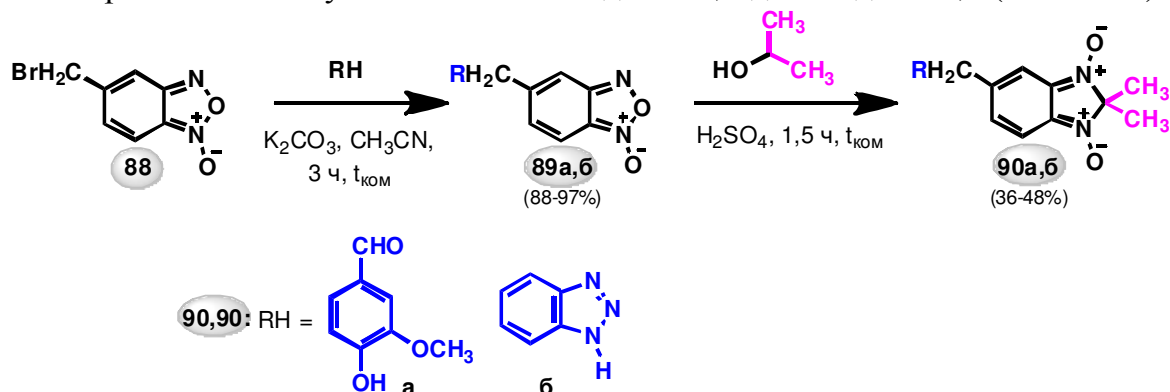
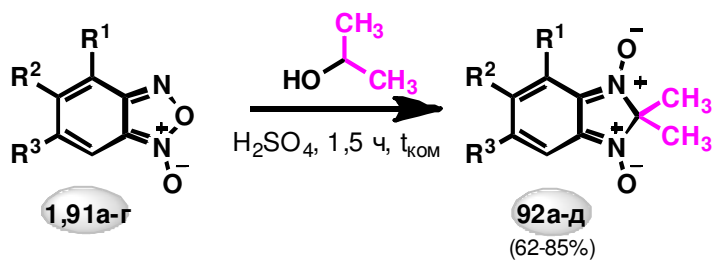


Схема 29

4,6-Дизамещенные бензофуруксаны **91а-в**, 4-нитробензофуруксан **91г**, и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуруксан **1** также образуют 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды **92а-д** при взаимодействии с изопропанолом в серной кислоте (Схема 30), однако бензофуруксаны, содержащие две нитрогруппы, такие как 4,6-динитро-, 4,6-динитро-5,7-дихлор- и 4,6-динитро-7-хлорбензофуруксан ввести в эту реакцию не удалось. Мы предполагаем, что присутствие двух электроноакцепторных нитрогрупп в изоциклическом кольце бензофуруксана сильно снижает электронную плотность на атоме азота, что затрудняет реакцию, вследствие чего взаимодействие не осуществляется.



- 91,92a-г:** $R^1 = R^3 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}$ (а); $R^1 = \text{Cl}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{NO}_2$ (б);
 $R^1 = \text{Br}, R^2 = \text{H}, R^3 = \text{NO}_2$ (в); $R^1 = \text{NO}_2, R^2 = R^3 = \text{H}$ (г);
1,92д: $R^1 = R^3 = \text{Cl}, R^2 = \text{NO}_2$

Схема 30

С целью расширения ряда исходных бензофуруксанов мы провели реакции нуклеофильного замещения атомов хлора в 4,6-дихлорбензофуруксане **91a**, легко осуществив реакции с морфолином и метилатом натрия (Схема 31). При взаимодействии 4,6-дихлорбензофуруксана **91a** с бензиламином или этаноламином наблюдается восстановление бензофуруксанового цикла с образованием 4,6-дихлор-1,2-бензохинондиоксима **94**. При действии на 4-метокси-6-хлорбензофуруксан **93a** изопропилового спирта в хлорной кислоте гладко образуется 4-метокси-6-хлор-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **95**, в то время как реакция морфолинилсодержащего бензофуруксана **93б** в аналогичных условиях приводит к образованию нового соединения **96**. По-видимому, первоначально произошло образование бензофуразана А из бензофуруксана и далее раскрытие бензофуразанового цикла и образование *o*-нитрозоалкилбензола **96**.

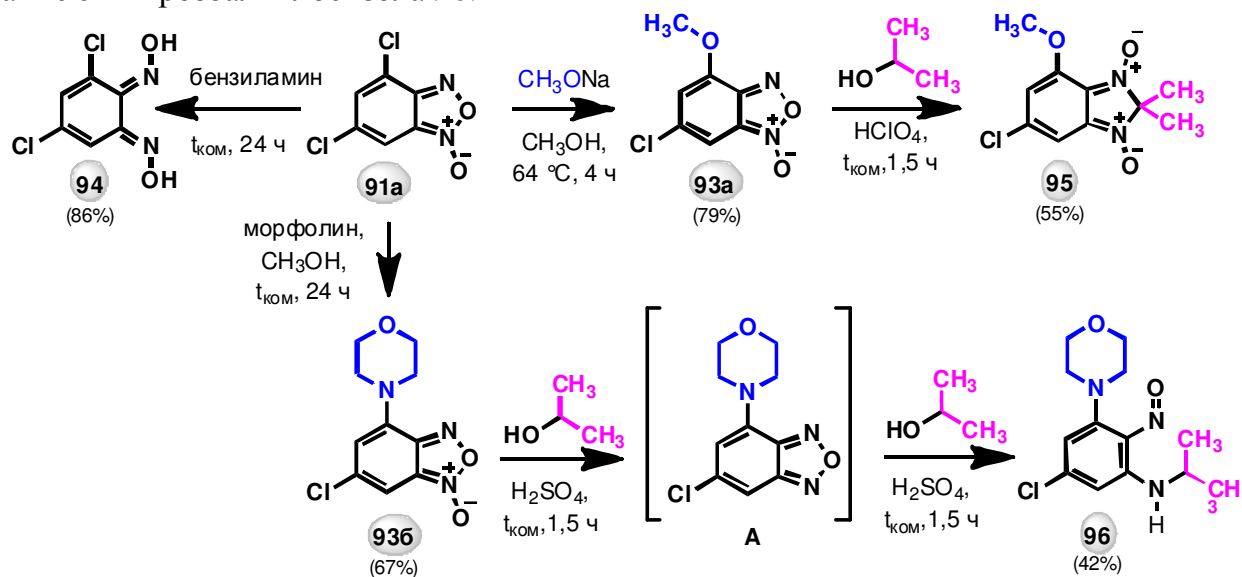


Схема 31

2.5.2. Синтез 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в результате взаимодействия кетонов с *o*-бензохинондиоксимами

Продолжая систематическое изучение методов синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в рамках данной работы мы не только расширили ряд производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с помощью взаимодействия бензофуруксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах, но и предложили новый подход к получению 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе кислотно-катализируемой реакции *o*-бензохинондиоксимов с кетонами. Достоинства этого метода синтеза следующие: а) синтетическая доступность кетонов; б) возможность легкого получения *o*-

бензохинондиоксимов. Данный подход позволил использовать разнообразные *o*-бензохинондиоксимы в качестве исходных реагентов, приводя к получению новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с различными заместителями положения 2 гетероциклического кольца (Схема 32, 33).

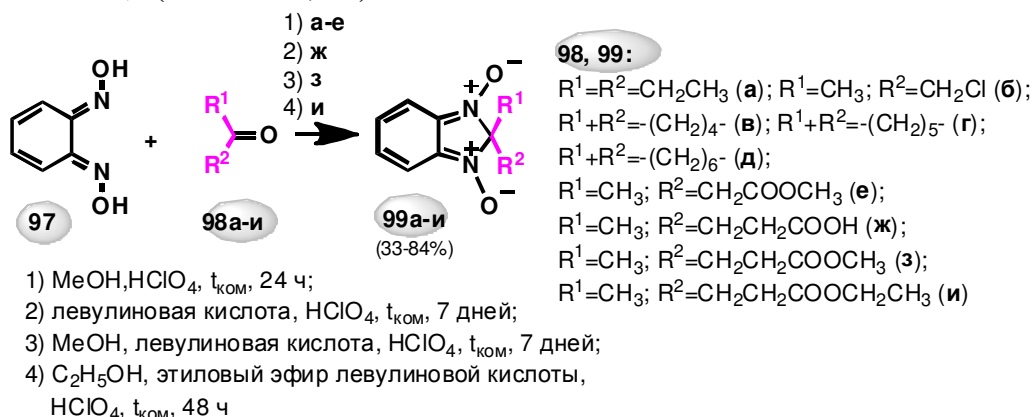


Схема 32

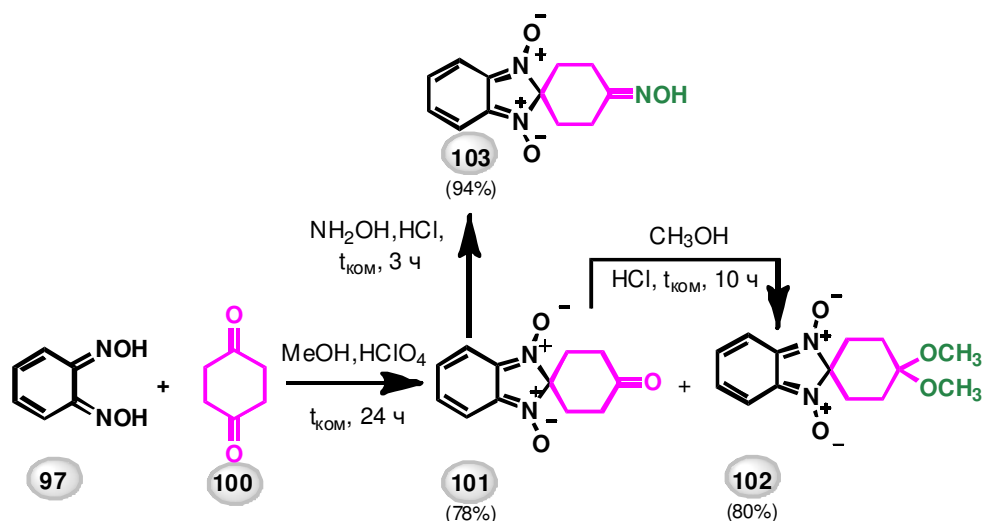


Схема 33

Наличие положения 2 бензимидазольного цикла таких заместителей как атомы хлора, сложноэфирные и кетонные группы, позволяет дополнительно модифицировать молекулы. Взаимодействие с аммиаком привело к образованию на основе эфиров **99з** и **99и** амида **104**, а гидролиз данных эфиров привел к соответствующей кислоте **99ж** (Схема 34).

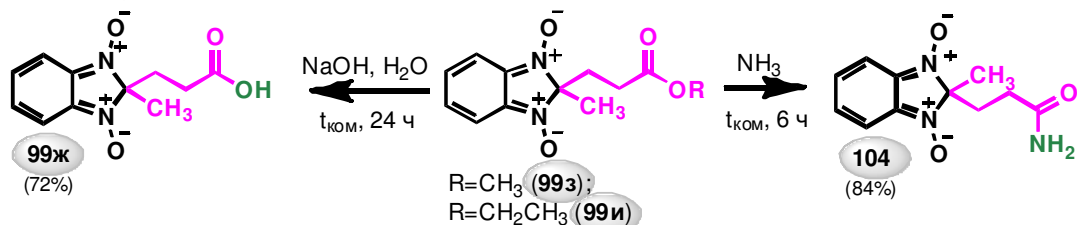
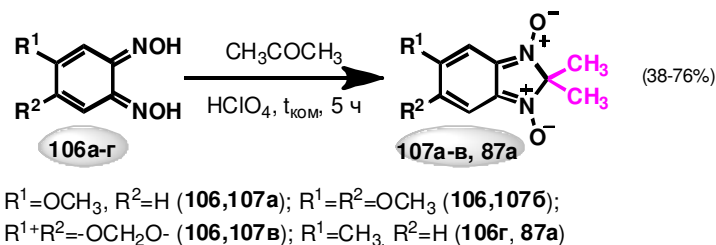
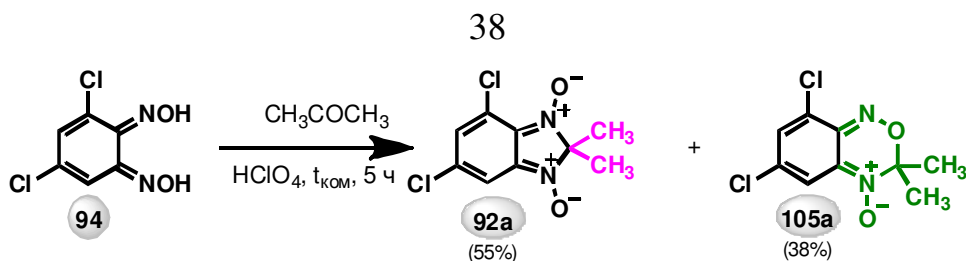


Схема 34

Нами также была показана возможность замещенных *o*-бензохинондиоксимов вступать в реакцию с кетонами. Так, 3,5-дихлорбензохинондиоксим **94** легко реагирует с ацетоном, образуя смесь из соответствующего 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **92а** и бензоксадиазина **105а** (Схема 35). Аналогично, замещенные *o*-бензохинондиоксимы **106а-г** вступают в реакцию с ацетоном, давая соответствующие 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды **87а**, **107а-в** (Схема 36).



2.5.3. Взаимодействие 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами

Нитрование полученных соединений позволяет получить широкий круг аналогов Сепина-1, запатентованного в литературе как ингибитора сепаразы, с различными заместителями в положении 2 (Схема 37). В отличие от нитрования, бромирование 2*H*-бензимидазол 1,3-диоксида **81** приводит к образованию продукта замещения в положение 4 ароматического кольца (Схема 38). Структура соединения **109** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 13).

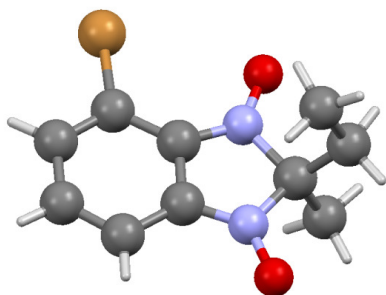
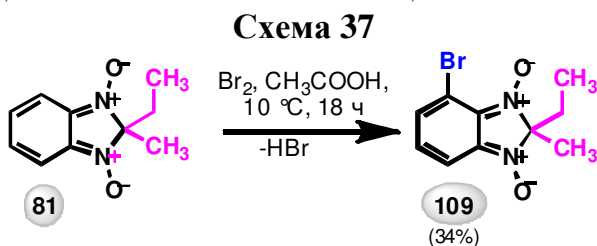
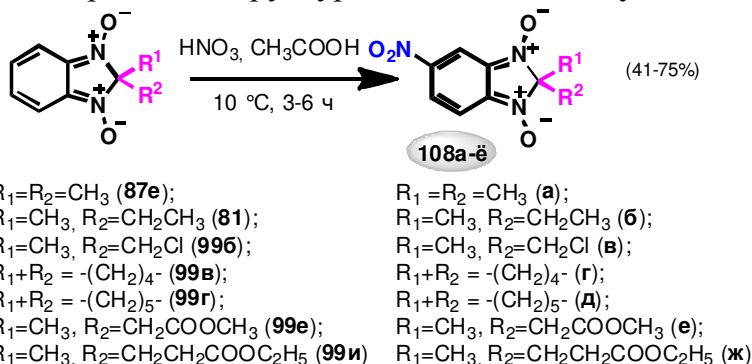
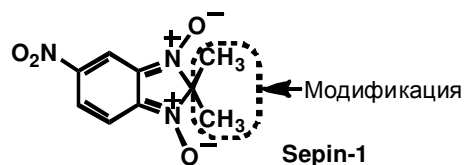
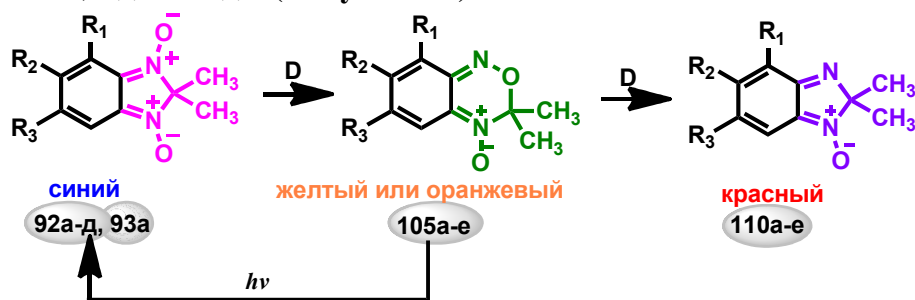


Рисунок 13 - Структура молекулы соединения **109** в кристалле согласно данным РСА

2.5.4. Термохромизм 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов

Наряду с их высокой биологической активностью еще одним интересным свойством 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов является то, что они могут быть вовлечены в термические реакции. При нагревании 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды легко перегруппировываются в 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды **105а-е**, при дальнейшем нагревании бензоксадиазинов осуществляется их трансформация в моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола **110а-е** с выделением кислорода (Схема 39). Наличие электроноакцепторных заместителей повышает устойчивость бензоксадиазинов. На свету полученные бензоксадиазины очень неустойчивы и легко изомеризируются в исходные 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды (Рисунок 14).



92, 105, 110: R₁=R₃=Cl, R₂=H (а); R₁=Cl, R₂=H, R₃=NO₂ (б); R₁=Br, R₂=H, R₃=NO₂ (в);
 R₁=NO₂, R₂=R₃=H (г); R₁=R₃=Cl, R₂=NO₂ (д);
93а, 105е, 110е: R₁=OCH₃, R₂=H, R₃=Cl

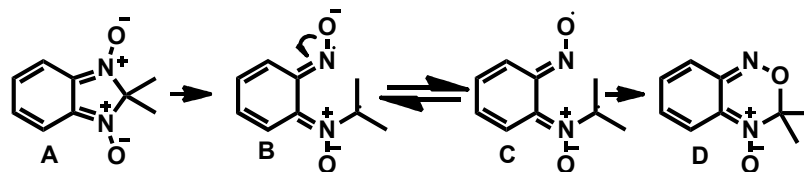


Схема 39

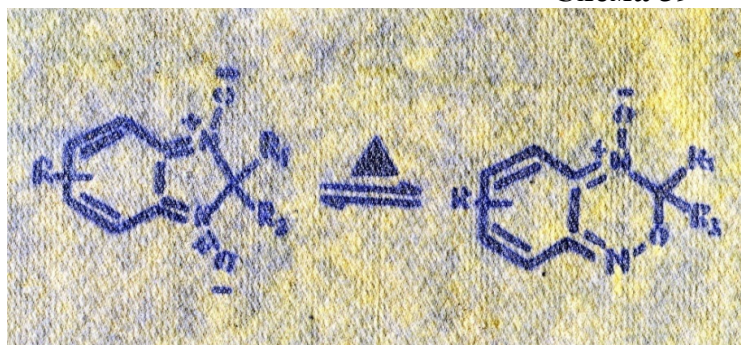


Рисунок 14 - Фотохимическое превращение 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида (желтый цвет), нанесенного на бумагу, в 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (синий цвет) под действием света

2.5.5. Изучение реакций 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов с *N*-нуклеофилами

3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды являются новыми соединениями, химические и биологические свойства которых ранее не изучались. 6,8-Дихлор-3,3-диметил-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид **105д** отличается более высокой стабильностью по сравнению с ранее полученными незамещенными бензоксадиазинами. Этот факт, а также наличие подвижного атома хлора в составе изоциклического кольца позволили изучить его химическое поведение в реакциях с *N*-нуклеофилами, такими как, морфолин **8а**, пиперидин **8б** и *N*-метилпиперазин **8в**, и расширить ряд производных бензоксадиазин-4-оксидов (Схема 40). Строение и состав полученных соединений **111а-в** были доказаны с помощью ЯМР ¹H, ¹³C – спектроскопии, ИК-спектроскопии, РСА (Рисунки 15, 16), состав – данными масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и элементного анализа.

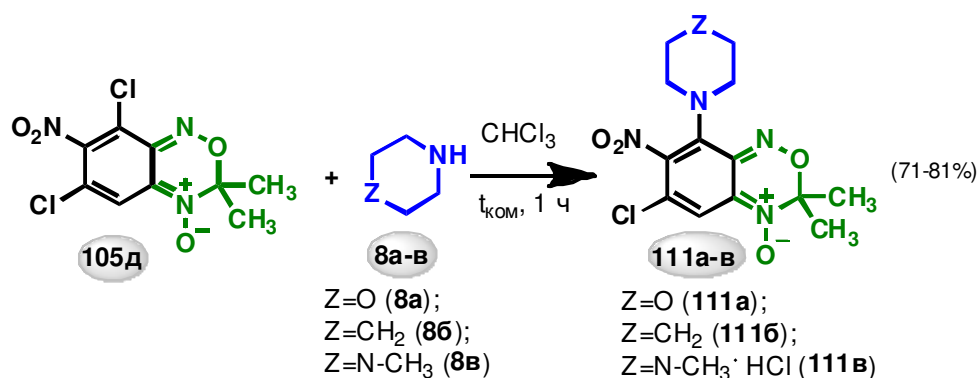
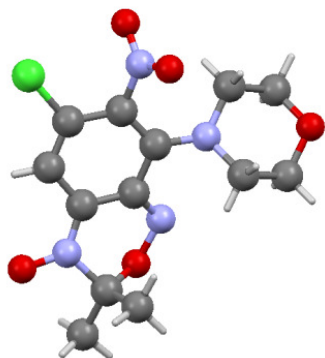
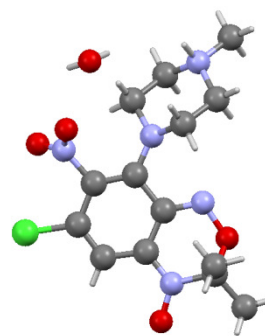


Схема 40

Рисунок 15 - Структура молекулы соединения **111а** в кристалле согласно данным РСАРисунок 16 - Структура молекулы соединения **111в** в кристалле согласно данным РСА

В результате реакции с 4-аминоморфолином **112** вместо образования продукта замещения происходит раскрытие бензоксадиазинового цикла и сдвигивание полученной молекулы с образованием соединения **113** (Схема 41). Мы предполагаем, что бензоксадиазин **105д** выступает в качестве окислителя, а 4-аминоморфолин – в качестве восстановителя.

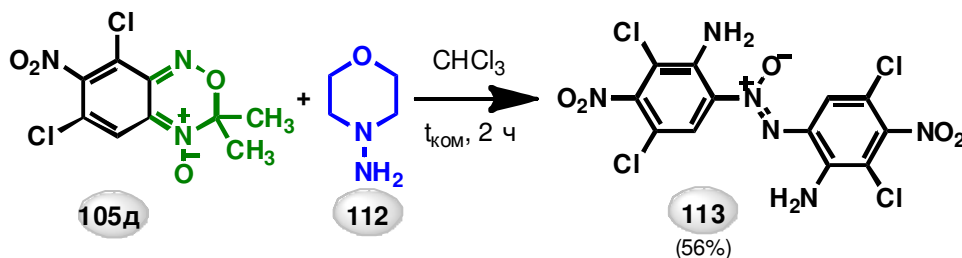


Схема 41

Бензоксадиазины являются неустойчивыми и при облучении солнечным светом изомеризуются в исходные 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды. Исследования спектров ЯМР ¹N бензоксадиазинов показали, что с течением времени под действием видимого света количество бензоксадиазина уменьшается и постепенно происходит образование 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида и моно-*N*-оксида 2*H*-бензимидазола.

Было обнаружено, что 6,8-дихлор-3,3-диметил-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин 4-оксид **105д** распадается на свету довольно быстро (через сутки наблюдается 50% бензоксадиазина и 50% 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида, через двое суток в реакционной смеси уже отсутствуют оба соединения и, возможно, происходит процесс разложения). В то же время бензоксадиазины **111а-в**, содержащие в своем составе гетероциклические *N*-нуклеофилы, являются существенно стабильнее, а процесс их разложения идет значительно медленнее.

3. Исследование биологической активности синтезированных соединений

3.1. Способность производных бензофуруксанов супрессировать генотоксические эффекты ультрафиолета А

Разработав методы синтеза производных бензофуруксанов, мы приступили к исследованию их биологической активности совместно с нашими коллегами-биологами.

Биотестирование с использованием бактериальных lux-биосенсоров (штаммов *E. coli*, отвечающих усилением свечения на специфические изменения метаболизма), проведенное сотрудниками НИИ биологии ФГАОУ ВО «Южный Федеральный университет», г. Ростов-на-Дону, показало, что производные 5-нитро-4,6-дихлорбензофуруксана с ароматическими аминами и диаминами защищают бактериальные клетки от деструктивных эффектов ультрафиолета с длиной волны 300-400 нм.

При сопоставлении результатов, полученных для различных бензофуруксанов, и синтетического антиоксиданта тролокса видно, что количественно бензофуруксаны проявляют аналогичный протекторный эффект, а соединение **20б** обладает более высоким защитным потенциалом по сравнению с тролоксом и классическим природным антиоксидантом α -токоферолом (витамином Е) (**Рисунок 17**).

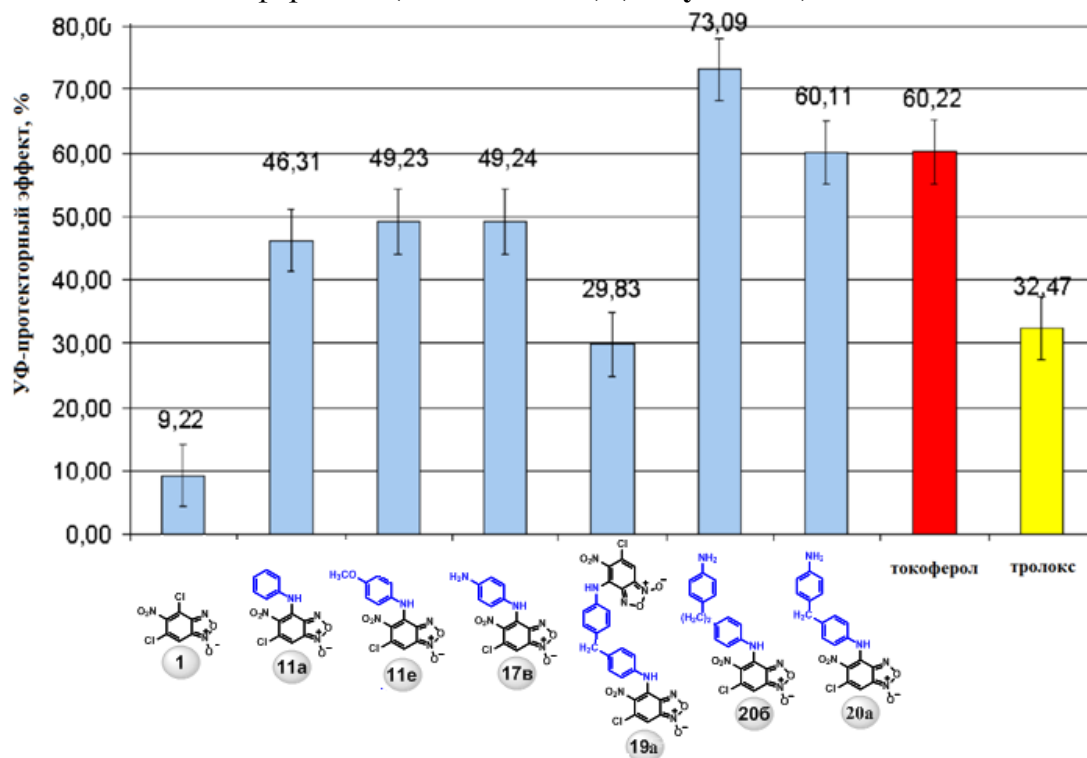


Рисунок 17 - Максимальный протекторный эффект производных бензофуруксанов при УФ-излучении с длиной волны 300-400 нм

3.2. Цитотоксичность производных бензофуруксанов

Соединения **11в** и **11н** были исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий человека. Показано, что цитотоксичность 4-((4-бромфенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензофуруксана **11н** в отношении M-HeLa и MCF7 (4.8 мкМ, 3.7 мкМ, соответственно) сопоставима с препаратом сравнения Доксорубицином (3.0 мкМ), при этом в отношении нормальной клеточной линии

(Chang liver) исследованное соединение значительно менее токсично (15.0 мкМ), чем Доксорубин (3.0 мкМ).

3.3. Антибактериальная и противогрибковая активности

Антимикробная активность в отношении микроорганизмов *Staphylococcus aureus*; *Bacillus cereus*; *Escherichia coli*; *Pseudomonas aeruginosa*; *Aspergillus niger*; *Trichophyton mentagrophytes*; *Candida Albicans* некоторых из синтезированных соединений была изучена в лаборатории микробиологии ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленного структурного подразделения ФИЦ КазНЦ РАН. Была выявлена высокая фунгиостатическая и бактериостатическая активность продуктов взаимодействия 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с ароматическими аминами, нитратами аминоспиртов и аминокислотами. Многие из солей на основе бензофураксанов и фторхинолонов обладают более высокой активностью, чем исходные фторхинолоны против грамположительных бактерий *Bacillus cereus* 8035. Например, бактерицидная активность соединения **50г** на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана и Ломефлоксацина в 8 раз превышает активность исходного Ломефлоксацина. Соединение **34а** на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана и 2-метилрезорцина более активно в отношении *Staphylococcus aureus* 209p (МИК 0.19 мкг/мл), по сравнению с контрольным препаратом Хлорамфениколом (МИК 62.5 мкг/мл), а также широко известным антибиотиком Ципрофлоксацином (МИК 0.25 мкг/мл) и более активен в отношении *Candida albicans* (МИК 3.1 мкг/мл), чем контрольный препарат Кетоконазол (МИК 3.9 мкг/мл), проявляя, таким образом, данное двойное действие - как в отношении грамположительных бактерий, так и грибов (**Рисунок 18**).

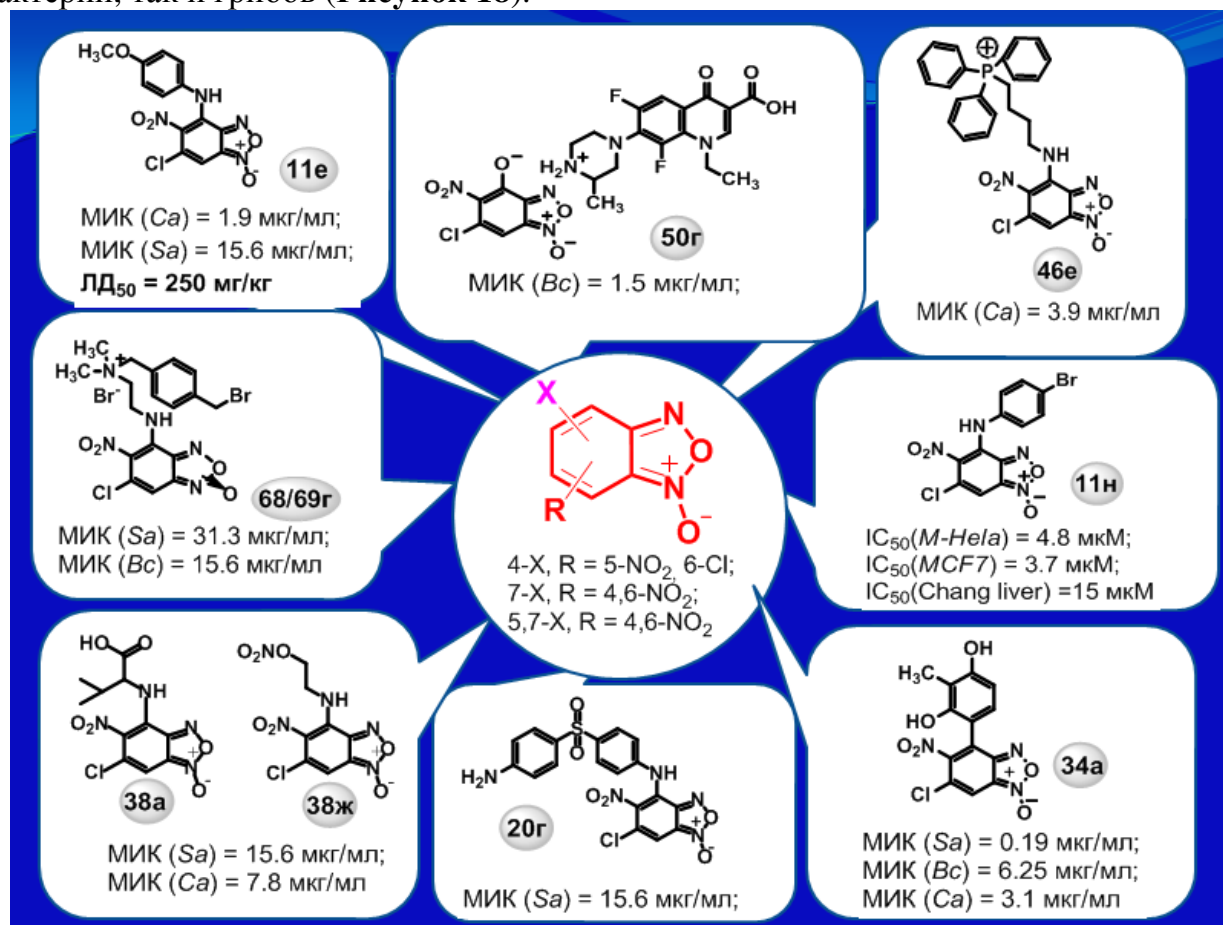


Рисунок 18 - Соединения-лидеры, проявившие максимальную антимикробную активность

При этом многие из исследованных соединений в бактериостатических концентрациях проявляют очень низкую гемолитическую активность и не проявляют деструктивных биологических эффектов, не разрушают ДНК и белок клетки, то есть не являются генотоксичными. Согласно уровням острой токсичности для млекопитающих производные бензофураксана можно рассматривать как умеренно токсичные соединения ($LD_{50} = 101-1000$ мг/кг).

* * *

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны оптимальные методы синтеза гетероциклических соединений на платформе бензофураксана. Среди синтезированных производных бензофураксана обнаружены вещества, обладающие УФ-протекторным потенциалом, цитотоксичностью, высокой фунгицидной и бактерицидной активностями; отсутствие гемолитической активности, генотоксичности и низкая токсичность делает эти соединения перспективными для создания на их основе лекарственных препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработан метод синтеза новых многофункциональных соединений на (ди)нитробензофураксановой платформе, содержащих различные фармакофорные фрагменты: аминокислот; нитратов аминспиртов; аминоалкилтрифенилфосфониевых групп; аминоалкилнафталимидов; сульфаниламидных производных; полиеновых антибиотиков; фторхинолонов; 2-меркапто- и 2-аминобензотиазолов; *N*-, *S*-содержащих пространственно-затрудненных фенолов и аммониевых солей.

2. Впервые показано, что при взаимодействии 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с различными *N*-нуклеофилами (алифатическими, гетероциклическими и ароматическими аминами) образуются только продукты монозамещения атома хлора в положении 4 изоциклического кольца, что также подтверждают проведенные квантово-химические расчеты, показавшие, что замещение атома хлора в положении 4 является термодинамически более предпочтительным по сравнению с замещением хлора в положении 6, как с точки зрения стабильности продукта реакции, большего теплового эффекта реакции, так и исходя из механизма реакции, согласно которому образование продукта замещения проходит с меньшим активационным барьером.

3. Впервые установлено, что структура образующихся продуктов реакций галогенпроизводных бензофураксанов с ароматическими диаминами определяется природой диамина, строением исходного бензофураксана и условиями проведения эксперимента. Показано, что 4,6-динитро-7-хлорбензофураксан является более электрофильным и склонен к образованию продуктов состава 2:1, в то время как менее электрофильный 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксан при варьировании условий реакции может образовывать продукты как состава 1:1, так и состава 2:1.

4. Показано, что наличие легко уходящего атома галогена в молекулах хлорсодержащих бензофураксанов определяет направление реакции с *C*-нуклеофилами ароматического ряда, такими, как производные моноамино-, 1,3-диамино-, 1,3,5-триаминобензола и производными фенола, приводя к образованию структур, содержащих углерод-углеродную связь.

5. Впервые осуществлён целенаправленный синтез широкого круга новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в результате реакций бензофураксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах. Впервые показана возможность использования в данных реакциях бензофураксанов, содержащих электроноакцепторные заместители. Обнаружено, что структура полученных соединений зависит от строения применяе-

мого в реакции спирта и структуры исходного бензофуросана, в реакцию вступают только спирты, способные образовывать вторичные карбокатионы.

6. Впервые разработан оригинальный метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, базирующийся на реакции *o*-бензохинондиоксимов с кетонами. Показано, что реакции 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами в зависимости от природы электрофила приводят к замещению водорода в разных положениях 2*H*-бензимидазольного цикла. В результате нитрования синтезированных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов получены аналоги Сепина-1, запатентованного в качестве ингибитора сепаразы.

7. Показано, что нагревание 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов приводит к получению целого ряда 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола. Установлено, что стабильность 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов на свету зависит от заместителей в шестичленном цикле, введение фрагментов гетероциклических аминов в изоциклическое кольцо 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов приводит к увеличению стабильности соединений.

8. Установлено, что продукты взаимодействия 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана с различными нуклеофилами проявляют высокую фунгистатическую и бактериостатическую активности, сопоставимую или превышающую активность веществ сравнения - Нитроксолина и Кетокконазола, обладая при этом низкой гемолитической активностью и генотоксичностью.

9. Впервые выявлен антигенотоксический эффект функциональных производных 5-нитро-6-хлорбензофуросана, содержащих фрагменты ароматических аминов в положении 4 изоциклического кольца при действии ультрафиолета с длиной волны 300-400 нм. Показано, что соединение на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана и этилендианилина обладает более высокой ДНК-протекторной активностью (73 %) по сравнению с классическим природным антиоксидантом α -токоферолом (60%).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНО В ПУБЛИКАЦИЯХ:

Главы в монографиях:

Серков, И.В. Аминокислотные производные бензофуросана / И.В. Серков, Е.А. Чугунова // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты / под ред. Карцева В.Г., - М.: МБФНП, - 2014. - Т. 3, - С. 223-224.

Обзоры:

[1] Чугунова, Е.А. Биологическая активность бензофуросанов / Е.А. Чугунова, И.С. Сазыкин, М.А. Сазыкина // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Сер.: ест. науки. – 2011. – Т.2. – С.47–50.

[2] Jovené, C.C. The Properties and the Use of Substituted Benzofuroxans in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: A Comprehensive Review / C.C. Jovené, E.A. Chugunova, R. Goumont // Mini-Reviews Med. Chem. – 2013. – V.13, № 8. – P.1089–1136.

[3] Chugunova, E.A. Novel Structural Hybrids on the Base of Benzofuroxans and Furoxans. Mini-Review / E.A. Chugunova, A.R. Burilov // Curr. Top. Med. Chem. – 2017. – V.17, № 9. – P.986–1005.

[4] Чугунова, Е.А. *N*-Оксиды 2*H*-бензимидазола: синтез, химические свойства и биологическая активность / Е.А. Чугунова, В.А. Самсонов, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, М.А. Пудовик, О.Г. Синяшин // Изв. АН. Сер. хим. – 2018. – Т.11. – С.1955–1970.

[5] Чугунова, Е.А. Бензофуросаны. Синтез, свойства и биологическая активность / Е.А. Чугунова, А.С. Газизов, А.Р. Бурилов, Л.М. Юсупова, М.А. Пудовик, О.Г.

Синяшин // Изв. АН. Сер. хим. – 2019. – Т.5. – С.887–910.

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций:

- [1] Чугунова, Е.А. Взаимодействие дихлорнитробензофуороксанов с аминами и их производными / Е.А. Чугунова, Э.М. Касымова, А.Р. Бурилов, Д.Б. Криволапов, Л.М. Юсупова, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2009. - Т.79, № 10. - С.1713–1717.
- [2] Тимашева, Р.Э. Производные бис(4-аминофенилового) эфира, содержащие бензофуороксановые фрагменты / Р.Э. Тимашева, Е.А. Чугунова, Э.М. Гибадуллина, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров // Вестник Казанского технологического университета. - 2012. - Т.7. - С.29–30.
- [3] Гибадуллина, Э.М. Взаимодействие 4,6-дихлор-5-нитробензофуороксана с ароматическими аминами и азотосодержащими гетероциклами / Э.М. Гибадуллина, Е.А. Чугунова, Е.В. Миронова, Д.Б. Криволапов, А.Р. Бурилов, Л.М. Юсупова, М.А. Пудовик // ХГС. - 2012. - Т.48, № 8. - С.1318–1325.
- [4] Чугунова, Е.А. Взаимодействие хлорнитро- и дихлординитробензофуороксанов с 4[(4-аминобензен)сульфонил]анилином / Е.А. Чугунова, Р.Э. Тимашева, Э.М. Гибадуллина, А.Р. Бурилов, А.Д. Волошина, В.В. Зобов, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2012. - Т.82, № 9. - С.1565–1567.
- [5] Chugunova, E.A. First Synthesis of Benzotrifuroxan at Low Temperature: Unexpected Behavior of 5,7-Dichloro-4,6-Dinitrobenzo-Furoxan with Sodium Azide / E.A. Chugunova, R.E. Timasheva, E.M. Gibadullina, A.R. Burilov, R. Goumont // Propellants Explos. Pyrotech. - 2012. - V.37, № 4. - P.390–392.
- [6] Chugunova, E.A. Synthesis, Genotoxicity and UV-Protective Activity of New Benzofuroxans Substituted by Aromatic Amines / E.A. Chugunova, M.A. Sazykina, E.M. Gibadullina, A.R. Burilov, I.S. Sazykin, V.A. Chistyakov, R.E. Timasheva, D.B. Krivolapov, R. Goumont // Lett. Drug Des. Discov. - 2013. - V.10, № 2. - P.145–154.
- [7] Серков, И.В. Бензофуороксаны с NO-генерирующим фрагментом / И.В. Серков, Е.А. Чугунова, А.Р. Бурилов, А.Д. Волошина, Н.В. Кулик, В.В. Зобов, А.Н. Прошин // ЖОХ. - 2013. - Т.83, № 5. - С.873–875.
- [8] Серков, И.В. Синтез Аминокислотных Производных Бензофуороксана / И.В. Серков, Е.А. Чугунова, А.Р. Бурилов, С.О. Бачурин // ДАН. - 2013. - Т.450, № 4. - С.417–419.
- [9] Chugunova, E.A. The Study of the Biological Activity of Amino-Substituted Benzofuroxans / E.A. Chugunova, A.D. Voloshina, R.E. Mukhamatdinova, I.V. Serkov, A.N. Proshin, E.M. Gibadullina, A.R. Burilov, N.V. Kulik, V.V. Zobov, D.B. Krivolapov, A.V. Dobrynin, R. Goumont // Lett. Drug Des. Discov. - 2014. - V.11, № 4. - P.502–512.
- [10] Мухаматдинова, Р.Э. Синтез новых производных аминокислот, содержащих бензофуороксановый фрагмент / Р.Э. Мухаматдинова, Е.А. Чугунова, Э.М. Гибадуллина, Р.Ф. Амиров, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров // Вестник Казанского технологического университета. - 2014. - Т.17, № 1. - С.59–60.
- [11] Чугунова, Е.А. Необычная реакция 4-[(3-карбоксыпропил)амино]-6-хлор-5-нитробензофуороксана с 1,2-динитратом 3-аминопропан-1,2-диола / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, И.В. Серков, С.В. Харламов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // ЖОХ. - 2014. - Т.84, № 8. - С.1325–1328.
- [12] Chugunova, E. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Structural Hybrids of Benzofuroxan and Benzothiazole Derivatives / E. Chugunova, C. Boga, I. Sazykin, S. Cino, G. Micheletti, A. Mazzanti, M. Sazykina, A. Burilov, L. Khmelevtsova, N. Kostina // Eur. J. Med. Chem. - 2015. - V.93. - P.349–359.

- [13] Chugunova, E. Synthesis and Some Properties of 2*H*-Benzimidazole 1,3-Dioxides / E. Chugunova, V. Samsonov, T. Gerasimova, T. Rybalova, I. Bagryanskaya // *Tetrahedron*. - 2015. - V.71, № 39. - P.7233–7244.
- [14] Чугунова, Е.А. Взаимодействие бензофуроксанов с аминоалкилтрифенилфосфонийбромидами / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, А.Р. Бурилов // *ЖОХ*. - 2015. - Т.85, № 5. - С.872–875.
- [15] Булатова, А.А. Соли бензофуроксанов с ломефлоксацином, обладающие антибактериальной активностью / А.А. Булатова, Л.Ф. Шакирова, Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.В. Гаврилов, А.Р. Бурилов, С.В. Бухаров // *Вестник технологического университета*. - 2015. - Т.18, № 23. - С.5–6.
- [16] Chugunova, E. Synthesis of New ‘Hybrid’ Compounds Based on Benzofuroxans and Aminoalkyl-naphthalimides / E. Chugunova, R. Mukhamatdinova, M. Sazykina, A. Dobrynin, I. Sazykin, A. Karpenko, E. Mirina, M. Zhuravleva, N. Gavrilov, S. Karchava, A. Burirov // *Chem. Biol. Drug Des.* - 2016. - V.87, № 4. - P.626–634.
- [17] Jovené, C. Synthesis and 1-Oxide/3-Oxide Interconversion of 4-Substituted Benzodifuroxans: A Thorough NMR and Theoretical Study of the Structure of 4-Fluoro- and 4-Chloro-Benzodifuroxan / C. Jovené, M. Jacquet, E.A. Chugunova, S. V. Kharlamov, R. Goumont // *Tetrahedron*. - 2016. - V.72, № 16. - P.2057–2063.
- [18] Chugunova, E. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Structural Hybrids of Benzofuroxan Derivatives and Fluoroquinolones / E. Chugunova, N. Akylbekov, A. Bulatova, N. Gavrilov, A. Voloshina, N. Kulik, V. Zobov, A. Dobrynin, V. Syakaev, A. Burirov // *Eur. J. Med. Chem.* - 2016. - V.116. - P.165–172.
- [19] Чугунова, Е.А. Новые гибридные соединения на основе бензофуроксанов и сульфаниламидов / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, М.А. Сазыкина, И. Сазыкин, Н.В. Гаврилов, А.Б. Добрынин, Е.М. Кудеевская, А.Р. Бурилов // *ЖОХ*. - 2016. - Т.86, № 5. - С.767–771.
- [20] Чугунова, Е.А. Синтез первого представителя третичного аммониевого производного 6-хлор-5-нитробензофуроксана / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.О. Аппазов, Е.М. Махрус, А.Р. Бурилов // *ЖОрХ*. - 2016. - Т.52, № 6. - С.924–925.
- [21] Chugunova, E.A. Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of Compounds Derived from Benzo[*c*][1,2,5]Oxadiazole-1-Oxides and Phenolates / E.A. Chugunova, N.I. Akylbekov, A.D. Voloshina, N.V. Kulik, V.V. Zobov, V.M. Babaev, N.V. Gavrilov, A.R. Burirov // *Synth. Commun.* - 2016. - V.46, № 18. - P.1560–1565.
- [22] Чугунова, Е.А. Синтез и биологическая активность новых гибридных соединений на основе бензофуроксанов и полиеновых антибиотиков / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, М.А. Сазыкина, И.С. Сазыкин, М.И. Хаммами, Н.И. Акылбеков, А.Р. Бурилов, Н.В. Кулик, В. Зобов // *ЖОХ*. - 2016. - Т.86, № 5. - С.772–776.
- [23] Chugunova, E. Synthesis of Hybrids of Benzofuroxan and N-, S-Containing Sterically Hindered Phenols Derivatives. Tautomerism / E. Chugunova, N. Akylbekov, L. Shakirova, A. Dobrynin, V. Syakaev, S. Latypov, S. Bukharov, A. Burirov // *Tetrahedron*. - 2016. - V.72, № 41. - P.6415–6420.
- [24] Чугунова, Е.А. Синтез новых 3*H*-бензо[1,2,5]оксадиазин-4-оксидов, содержащих гетероциклические фрагменты в бензольном кольце / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, Н.В. Гаврилов, В.А. Самсонов, С.А. Ситнов, А.Б. Добрынин, М.А. Пудовик, А.Р. Бурилов // *ЖОХ*. - 2016. - Т.86, № 11. - С.1908–1910.
- [25] Чугунова, Е.А. Фотохромизм 3*H*-бензо[1,2,5]оксадиазин-4-оксидов, содержащих гетероциклические фрагменты в бензольном кольце / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, В.А. Самсонов, С.А. Ситнов, А.Р. Бурилов // *ЖОрХ*. - 2017. - Т.53, № 4. -

C.628–629.

[26] Chugunova, E. Synthesis of 2*H*-Benzimidazole 1,3-Dioxides, Separase Inhibitors, by Reaction of *o*-Benzoquinone Dioximes with Ketones / E. Chugunova, V. Samsonov, N. Akylbekov, D. Mazhukin // *Tetrahedron*. - 2017. - V.73, № 27–28. - P.3986–3992.

[27] Micheletti, G. C-C Coupling Reactions between Benzofurazan Derivatives and 1,3-Diaminobenzenes / G. Micheletti, S. Bordoni, E. Chugunova, C. Boga // *Molecules*. - 2017. - V.22, № 5. - P.684.

[28] Чугунова, Е.А. Получение новых производных 2*H*-бензимидазол 1,3-диоксида – аналогов ингибитора сепаразы (Сепина-1) / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, М.Р. Газиев, В.А. Самсонов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // *ЖОрХ*. - 2017. - Т.53, № 12. - С.1860–1862.

[29] Чугунова, Е.А. Необычная реакция 6,8-дихлор-3,3-диметил-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин 4-оксида с 4-аминоморфолином / Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, М.Р. Газиев, В.А. Самсонов, А.Б. Добрынин, А.Р. Бурилов // *ЖОХ*. - 2017. - Т.87, № 12. - С.2073–2075.

[30] Chugunova, E.A. Synthesis and Study of Antimicrobial Activity of Quaternary Ammonium Benzofuroxan Salts / E.A. Chugunova, N.I. Akylbekov, E.M. Mahrous, A.D. Voloshina, N. V Kulik, V. V Zobov, A.G. Strel'nik, T.P. Gerasimova, A.B. Dobrynin, A.R. Buri'lov // *Monatsh. Chem*. - 2018. - V.149, № 1. - P.119–126.

[31] Micheletti, G. Highly Conjugated Architectures and Labile Reaction Intermediates from Coupling between 10π Electron-Deficient Heteroaromatics and Sym-Trihydroxy- or Triamino-Benzene Derivatives / G. Micheletti, C. Boga, S. Cino, S. Bordoni, E. Chugunova // *RSC Adv*. - 2018. - V.8, № 72. - P.41663–41674.

Патенты и свидетельства:

[1] Пат. 2428419 РФ, МПК С07D271/12, С07D413/04, А01N43/828, А61К31/4245. Новые бензофуроксаны, обладающие фунгицидной и бактерицидной активностью / А.Р. Бурилов, Э.М. Касымова, Е.А. Чугунова, Л.М. Юсупова, В.В. Зобов // Заявитель и патентообладатель ФГБУН Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (RU). Бюль. №25. – № 2009139700/04; Заявлен 27.10.2009; опубл. 10.09.2011. – 6 с.

[2] Пат. 2602804 РФ, МПК С07D273/00, С07D271/12, С07D215/20, А61Р31/04. Соли бензофуроксанов с Ломефлоксацином, обладающие антибактериальной активностью / А.Р. Бурилов, Е.А. Чугунова, Н.И. Акылбеков, А.Д. Волошина, В.В. Зобов, М.А. Пудовик // Заявитель и патентообладатель ФГБУН Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (RU). Бюль. №32. Заявлен 30.09.2015; опубликован 20.11.2016. - 8 с.

[3] Свидетельство о регистрации электронного ресурса №22222. База данных по биологической активности производных бензофуроксанов / М.А. Сазыкина, Е.А. Чугунова, И.С. Сазыкин, А.Р. Бурилов, Ш.К. Карчава, Р.Э. Мухаматдинова, М.В. Журавлева, Л.Е. Хмелевцова, М.И. Хаммами, Е.М. Кудеевская, Е.Ю. Гаврилов, Н.В., Селиверстова // Дата регистрации 20.10.2016.

[4] Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2017621207. Синтез и свойства производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов и 3*H*-бензо[1,2,5]оксадиазин-4-оксидов / Е.А. Чугунова // Дата выдачи 17.10.2017.