

**«ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ
ИМ. А.Е. АРБУЗОВА – ОБОСОБЛЕННОЕ СТРУКТУРНОЕ
ПОДРАЗДЕЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР «КАЗАНСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»**

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

Чугунова Елена Александровна

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

02.00.03 – Органическая химия

**ДИССЕРТАЦИЯ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ ДОКТОРА
ХИМИЧЕСКИХ НАУК**

*Научный консультант:
доктор химических наук,
профессор А.Р. Бурилов*

КАЗАНЬ - 2020

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. БЕНЗОФУРОКСАНЫ. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ В 2 <i>H</i> -БЕНЗИМИДАЗОЛ-1,3-ДИОКСИДЫ (Литературный обзор).....	18
1.1. Строение и таутомерия бензофуроксанов.....	19
1.2. Перегруппировка Боултона-Катрицкого.....	21
1.3. Методы синтеза бензофуроксанов.....	23
1.3.1. Метод А. Получение бензофуроксанов на основе 1,2-бензохинондиоксимов.....	23
1.3.2. Метод В. Получение бензофуроксанов на основе <i>o</i> -нитрофенилазидов.....	24
1.3.3. Метод С. Получение бензофуроксанов окислением 2-нитроанилинов.....	25
1.4. Химические свойства бензофуроксанов.....	25
1.4.1. Реакции бензофуроксанов, протекающие по гетероциклическому кольцу.....	26
1.4.1.1. Восстановление.....	26
1.4.1.2. Окисление.....	28
1.4.1.3. Бейрутская реакция.....	28
1.4.2. Реакции, протекающие по изоциклическому кольцу бензофуроксанов.....	32
1.4.2.1. Реакции электрофильного замещения.....	32
1.4.2.2. Реакции бензофуроксанов с нуклеофилами.....	32
1.4.2.3. Реакции бензофуроксанов с нуклеофилами с образованием промежуточных σ - комплексов.....	33
1.4.2.4. Реакции [4+2]-, [2+4]- и [3+2]-циклоприсоединения.....	34
1.5. Бензофуроксаны в медицинской химии.....	36
1.5.1. Химиотерапевтическое действие бензофуроксанов.....	40
1.5.1.1. Антипаразитарная активность в отношении <i>Trypanosoma cruzi</i> и <i>Leishmania</i> <i>spp</i>	41
1.5.1.2. Противораковая активность.....	48
1.5.1.3. Антимикробная активность бензофуроксанов.....	50
1.5.2. Терапевтическое применение NO-донорных «гибридных» соединений на основе бензофуроксана.....	52
1.5.2.1. Многофункциональные соединения для лечения нейродегенеративных заболеваний.....	52
1.5.2.2. Ингибирование альдоредуктазы.....	52
1.5.2.3. Антитромбоцитарные свойства.....	53

1.5.2.4.	Сосудорасширяющие свойства.....	55
1.5.2.5.	Противовоспалительная активность	56
1.6.	Бензофуроксаны как прекурсоры для синтеза различных гетероциклических соединений.....	57
1.6.1.	2 <i>H</i> -Бензимидазол-1,3-диоксиды. Синтез, химические свойства и биологическая активность	58
1.6.2.	Трансформации 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов в 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды	73
1.6.3.	Моно- <i>N</i> -оксиды 2 <i>H</i> -бензимидазолов.....	76
1.7.	Заключение.....	80
ГЛАВА 2. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с нуклеофилами. Получение 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов, 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно- <i>N</i> -оксидов 2 <i>H</i> -бензимидазола (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ).....		
2.1.	Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с <i>N</i> -нуклеофилами	84
2.1.1.	Взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с алифатическими, гетероциклическими и ароматическими аминами.....	84
2.1.2.	Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с диаминами	97
2.2.	Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с <i>C</i> -нуклеофилами ароматического ряда	105
2.2.1.	<i>C</i> - <i>C</i> реакции сочетания между 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном и моно- и 1,3-диаминобензолами	106
2.2.2.	Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана с производными 1,3,5-триаминобензола	108
2.2.3.	Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с производными фенола	113
2.2.4.	Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана с производными 1,3,5-тригидроксибензола	117
2.3.	Получение функциональных производных на основе галогенсодержащих бензофуроксанов	119
2.3.1.	Получение функциональных производных на основе галогенсодержащих бензофуроксанов и нитратов аминоспиртов	119
2.3.2.	Получение многофункциональных соединений на основе бензофуроксанов и аминокислот.....	121
2.3.3.	Получение «гибридных» производных бензофуроксанов, содержащих сульфаниламидные фрагменты.....	125

2.3.4.	Синтез «гибридных» соединений на основе галогенсодержащих бензофуроксанов и полиеновых антибиотиков	128
2.3.5.	Синтез функциональных производных бензофуроксанов, содержащих нафталимидные фрагменты.....	130
2.3.6.	Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с аминоалкилтрифенилфосфоний бромидами	133
2.3.7.	Синтез новых производных галогенсодержащих бензофуроксанов и фторхинолонов	136
2.3.8.	Синтез новых функциональных производных бензофуроксанов и бензотиазолов	141
2.3.9.	Синтез многофункциональных производных бензофуроксанов и <i>N</i> -, <i>S</i> -содержащих пространственно затрудненных фенолов	147
2.3.10.	Синтез четвертичных аммониевых солей бензофуроксанов	155
2.4.	Новые методы получения 4-хлорбензодифуроксана и бензотрифуроксана.....	163
2.5.	Синтез и некоторые свойства 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов	169
2.5.1.	Получение 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакции бензофуроксанов со спиртами в присутствии кислот.....	169
2.5.2.	Синтез 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов в результате взаимодействия кетонов с <i>o</i> -бензохинондиоксимами	178
2.5.3.	Реакции 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами	182
2.5.4.	Трансформации 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов в 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды	184
2.5.4.1.	Изучение реакций 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов с <i>N</i> -нуклеофилами.....	188
2.5.4.2.	Изучение трансформаций 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов под действием света	191
ГЛАВА 3. Биологическая активность производных бензофуроксанов, 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов, 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно- <i>N</i> -оксидов 2 <i>H</i> -бензимидазола.....		198
3.1.	Антибактериальная и противогрибковая активности производных бензофуроксанов, 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов, 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно- <i>N</i> -оксидов 2 <i>H</i> -бензимидазола.....	198
3.2.	Способность производных бензофуроксанов подавлять разрушающее УФ-излучение в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм.....	205
3.3.	Изучение деструктивных эффектов производных бензофуроксанов с использованием бактериальных lux-биосенсоров.....	210
3.4.	Гемолитическая активность производных бензофуроксанов, 2 <i>H</i> -бензимидазол-1,3-диоксидов и 3 <i>H</i> -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов.....	216

3.5. Цитотоксичность производных бензофуроксанов.....	217
3.6. Токсичность производных бензофуроксанов.....	218
ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	221
4.1. Физико-химические методы исследования.....	221
4.2. Экспериментальная часть к главе 2	223
4.3. Методика исследования биологических эффектов производных бензофуроксанов (экспериментальная часть к главе 3)	312
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	318
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	320
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	322
Приложение.....	358

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы: *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 [1], катализаторов [2,3], окислителей [4] и лигандов в комплексах с металлами [5]. Этот класс соединений известен с 1914 года благодаря работе Фридлиндера, 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 [6]. Позднее работы Мейзенгеймера расширили знания и пролили свет на синтез этих производных *N*-оксидов, что сделало их легко доступными [7,8]. Кроме того, интерес к гетероциклическим *N*-оксидам также можно объяснить обнаружением таких структур в некоторых биологически активных природных соединениях, включая аспергилловую кислоту и иодинин [9,10].

Поиск новых классов биологически активных веществ и разработка методов их синтеза является важной и актуальной задачей органической химии. В последнее время некоторые *N*-оксиды азотистых гетероциклов нашли применение в качестве противотуберкулезных [11], антибактериальных [12], противовирусных [13,14], антипротозойных [15] и противораковых [16] лекарственных препаратов. Многие гетероциклические *N*-оксиды являются перспективной платформой для создания новых лекарственных средств против туберкулеза, малярии и забытых тропических болезней (таких, как лейшманиоз и болезнь Шагаса) [17]. 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 [18–20]. 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 [21–23]. В отличие от других *N*-оксидов азотистых гетероциклов они не могут быть получены прямым *N*-окислением бензимидазолов [22,24], 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 [25] и антипротозойную [26,27] активность. Эти соединения также нашли применение в органической химии в качестве синтетических полупродуктов для создания различных азотистых гетероциклов [28].

Важным классом циклических соединений, содержащих в своем составе *N*-оксидный фрагмент и способных высвобождать NO, являются 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны) [29]. Фуроксаны обладают уникальной комбинацией различных химических характеристик, таких как таутомерия, легкое раскрытие цикла и трансформации в реакциях с электрофилами и нуклеофилами [30,31]. Показано, что фуроксаны обладают NO-донорными, а также противоопухолевыми, кардиотропными, антибактериальными и противопаразитарными свойствами [32,33]. Было обнаружено, что цитотоксическое действие фуроксанов частично вызвано «окислительным стрессом» [34]. 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 [35].

За последнее десятилетие дизайн биоактивных фуроксанов и бензофуроксанов был сфокусирован на развитии «гибридных» молекул [36], которые объединяют несколько фармакофорных структурных фрагментов, что привело к получению перспективных биологически активных соединений [37–39].

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-дихлорбензофураксана 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» [40–43].

2) Изучение процессов фосфорилирования биоактивных хлорнитросодержащих бензофураксанов третичными фосфинами, создание фосфониевых солей бензофураксанов, обладающих антигельминтной, антибактериальной и антимикотической активностью – работы, проводимые научной группой Казанского Федерального университета г. Казани под руководством проф. И. В. Галкиной [44,45].

3) Использование бензофураксанов 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» [46–48].

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 бензофураксанов вступать в реакции Дильса-Альдера с прямыми и обращенными электронными требованиями [49,50].

5) Создание ингибиторов интегразы ВИЧ-1 на основе нитросодержащих бензофураксанов с активностью, приемлемой для дальнейших исследований – работы, проводимые С. П. Королевым в МГУ имени М.В. Ломоносова [51].

6) Синтез конденсированных полигетероциклических структур на основе нитропроизводных бензофураксанов – работы, проводимые группой А. М. Старосотникова в Институте органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН [52].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о значительном потенциале реакций бензофураксанов с различными *N*-, *C*- и *S*-нуклеофилами для синтеза разнообразных многофункциональных производных бензофураксана и *N*-оксид содержащих гетероциклов. К началу наших исследований в литературе практически неизвестны реакции галогенсодержащих бензофураксанов 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 *C*-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 бензофуроксанов 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 бензофуроксановые 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-дихлорбензофуроксана 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-дихлорбензофуроксана. Установлены общие закономерности протекания реакций этого бензофуроксана с *N*-нуклеофилами и показано влияние природы заместителя в анилине на скорость протекания этого процесса.

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

Впервые изучены реакции хлорсодержащих бензофуроксанов 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 бензофуроксанов 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-дихлорбензофуроксана, позволяющий выделять бензотрифуроксан без соблюдения особых мер предосторожности.

Осуществлен целенаправленный синтез широкого круга новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакций бензофуроксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах. Впервые показана возможность использования в данных реакциях бензофуроксанов, содержащих электроноакцепторные заместители. Обнаружено, что структура полученных соединений зависит от строения применяемого в реакции спирта и структуры исходного бензофуроксана. 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 кислотнo-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 кислотнo-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* 209*p*. Соединение на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и 2-метилрезорцина более активно в отношении *Staphylococcus aureus* 209*p* (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 бензофуроксанов 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-дихлорбензофуроксана и Ломефлоксацина в 8 раз превысила активность исходного Ломефлоксацина.

Показано, что цитотоксичность 4-((4-бромфенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензофуроксана в отношении М-Нелл и МСF7 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-дихлорбензофуроксана и ароматических аминов защищают бактериальные клетки от деструктивных эффектов ультрафиолета с длиной волны 300-400 нм.

Обнаружено, что производные бензофуроксанов 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 бензофуроксанов 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 (см. Приложение).

На защиту выносятся следующие положения:

- «One-pot» метод синтеза безлинкерных многофункциональных соединений на основе бензофуроксанов;
- Реакции галогенсодержащих бензофуроксанов с *C*-нуклеофилами ароматического ряда, приводящие к образованию углерод-углеродной связи;
- Метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, основанный на взаимодействии бензофуроксанов 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 биомембраны 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» (Пер. № 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. Ивановского 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.

ГЛАВА 1.

**БЕНЗОФУРОКСАНЫ. СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ В
2*H*-БЕНЗИМИДАЗОЛ-1,3-ДИОКСИДЫ****(Литературный обзор)**

Бензофуороксаны (бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксидиазол-1-оксиды, БФО) широко используются в органической химии как промежуточные соединения для синтеза многочисленных гетероциклов. В то же время, среди производных бензофуороксана выявлены многочисленные соединения с широким спектром действия. Они обладают антимикробными и антипаразитарными свойствами, антиагрегирующей и сосудорасширяющей активностью, проявляют мутагенные, иммунодепрессивные и антиканцерогенные эффекты и т.д. [29,53].

В течение последних 15 лет значительно выросло количество зарегистрированных патентов, которые предлагают использовать эти соединения в качестве тиол-зависимых доноров оксида азота [54]. По сравнению с другими NO-донорами бензофуороксаны медленно высвобождают молекулу оксида азота (II), что приводит к увеличению продолжительности их биологического действия.

В последнее время в результате научных исследований и разработок в медицинской химии и химии бензофуороксановых систем были созданы бифункциональные («гибридные») соединения, в которых бензофуороксановые фрагменты совместно с различными фармакофорными группами объединены в одном соединении [55]. Такие вещества, которые сочетают фармакофорную группу лекарственного средства и NO-донорную способность бензофуороксана, часто имеют более широкий спектр фармакологического действия и проявляют значительно меньшую токсичность, чем вещество с одной фармакофорной группой. Биологическая активность «гибридных» соединений – доноров NO – была расширена от первоначальных противовоспалительных свойств и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до лечения желудочно-кишечных расстройств, микробных инфекций, рака, нейродегенеративных заболеваний, гипертонии и т.д.

В данном литературном обзоре мы попытались обобщить данные о бензофуороксанах, начиная с первых упоминаний в литературе и заканчивая последними разработками в области создания «гибридных» соединений на их основе. В обзоре не ставится задача рассмотреть все публикации, касающиеся синтеза и описания свойств соединений данного класса, – их количество весьма велико и выходит далеко за рамки обзора. Поэтому мы выделили ряд примеров, наиболее полно характеризующих строение, таутомерию и распространённые

подходы к синтезу этих соединений, а также их химические свойства и биологическую активность [56].

Бензофуроксаны также интересны в плане получения на их основе целого ряда гетероциклических соединений. Среди них мы остановили свой выбор на 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидах, которые, несмотря на свои интересные химические трансформации и биологические свойства, еще мало освещены в литературе.

1.1.Строение и таутомерия бензофуроксанов

С начала химии бензофуроксанов структура этого соединения и его необычные свойства вызывают неослабевающий интерес химиков-органиков [57,58].

Ранее считалось, что бензофуроксан имеет *орто*-динитрозильную структуру **1**, затем ему приписывали пероксидную структуру **2** и только в 1912 году была установлена его правильная формула **3** (Рисунок 1.1) [59].

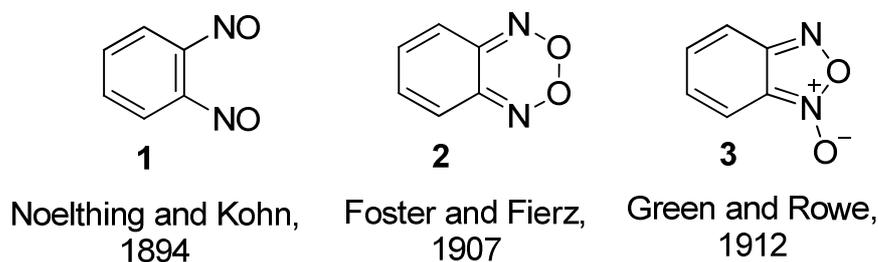


Рисунок 1.1

Однако позднее при попытках доказать несимметричный характер бензофуроксана при окислении изомерных *o*-нитроанилинов гипохлоритом натрия был получен один и тот же продукт (Схема 1.1) [60].



Схема 1.1

В связи с этим в дальнейшем было предложено несколько других формул, включая трициклическую структуру **4** и маловероятную псевдоструктуру **5** (Рисунок 1.2) [59].

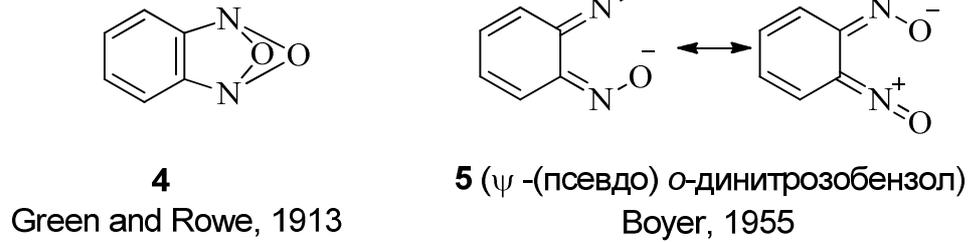
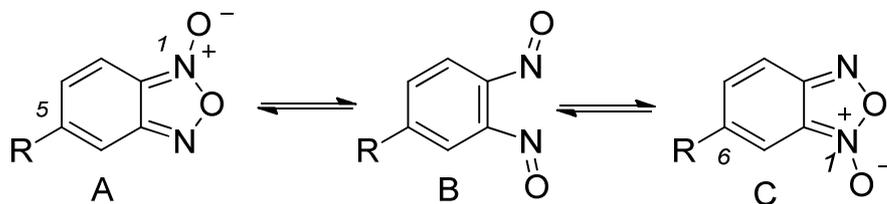


Рисунок 1.2

Правильное объяснение этой дилеммы, предложенное ранее в работе [61], состояло в том, что бензофуроксан быстро перестраивается между двумя асимметричными бициклическими структурами через открытую динитрозоформу (Схема 1.2). Данный постулат был позднее доказан с помощью спектроскопии ЯМР [62]. Так, спектры ^1H и ^{13}C ЯМР, записанные при низкой температуре, представляют собой несимметричную форму, а спектры, записанные при высокой температуре, соответствуют быстрому взаимному переходу эквивалентных несимметричных форм. Если при комнатной температуре наблюдался один сигнал ЯМР ^{14}N (-19.7 м.д.), то при низкой температуре в спектре присутствовало два сигнала неэквивалентных атомов азота (ЯМР ^{15}N : δ -6.7 и -20.2 м.д.). Исследования методом спектроскопии ЯМР ^{17}O также указывают на наличие двух неэквивалентных атомов кислорода в молекуле бензофуроксана [63].



Таким образом, динамические резонансные эффекты в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N и ^{17}O подтверждают несимметричную структуру и таутомерию бензофуроксана. Полное описание истории установления структуры в фуроксановых системах представлено в обзоре A. Gasco и A. J. Boulton [64]. Методы спектроскопии ЯМР и рентгеноструктурного анализа позволили убедительно доказать, что соединения имеют структуру *N*-оксида бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазола [65,66]. Противоречия по структурам фуроксана и бензофуроксана и их реакционная способность были всесторонне рассмотрены в обзорах российских ученых [30,31,67].

Существование бензофуроксана в виде смеси **A**, **B** и **C** таутомеров при комнатной температуре в 5(6)-замещенных бензофуроксанах (Схема 1.2) интенсивно изучалось

различными методами. Термодинамические равновесные концентрации зависят от ряда факторов, таких как растворитель, температура, характер и положение заместителей в кольце. Например, при одних и тех же условиях (растворитель и температура) в 5(6)-замещенных бензофуросанах присутствие электроноакцепторной группы обычно благоприятствует стабилизации таутомера С, в то время как электронодонорные группировки способствуют образованию таутомера А [59].

1.2. Перегруппировка Боултона-Катрицкого

При наличии нитрогруппы в положении 4 молекулы бензофуросана осуществляется открытая в 1962 году внутримолекулярная перегруппировка с участием фуросанового фрагмента (Схема 1.3), получившая название перегруппировка Боултона-Катрицкого [68].

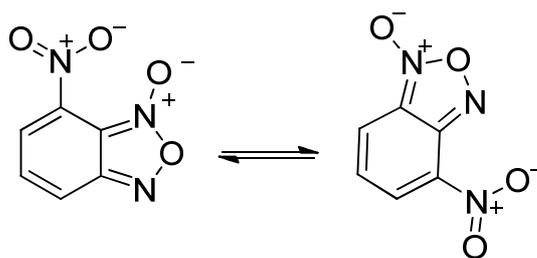


Схема 1.3

При анализе литературных данных Боултоном и Катрицким было обнаружено образование двух разных соединений при нитровании 5-метилбензофуросана **6** и 4-метилбензофуросана **7**. Дальнейшие исследования этой реакции показали, что первичный продукт нитрования – 5-метил-4-нитробензофуросан **8**, плавящийся при быстром нагревании в интервале 98-100 °С, затем затвердевает вследствие его изомеризации в термодинамически более стабильный изомер – 7-метил-4-нитробензофуросан **9** с температурой плавления 160-165 °С (Схема 1.4) [30].

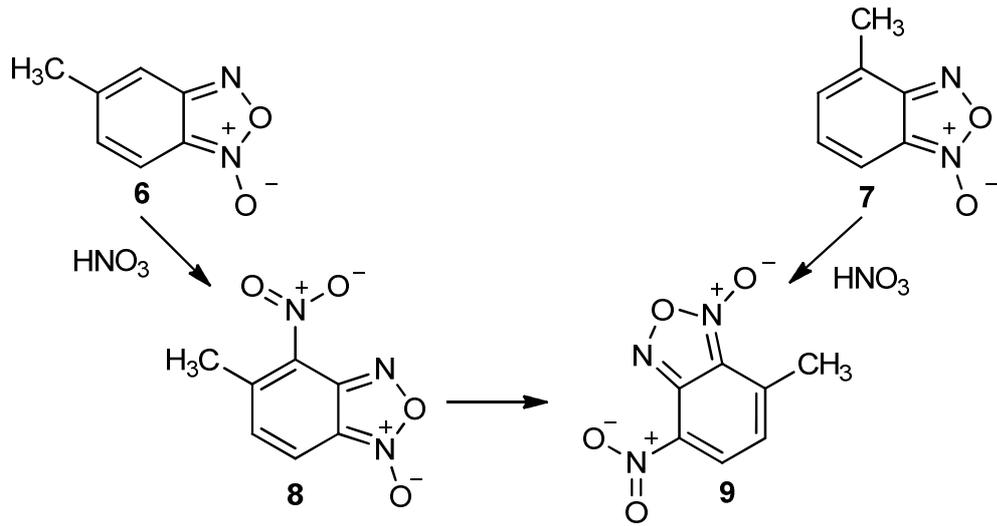


Схема 1.4

В работах [69,70] было показано, что заместитель в положении 5 ароматического кольца оказывает большое влияние на константу скорости. Например, метильная группа ускоряет перегруппировку Боултона-Катрицкого с образованием 7-метил-4-нитро-бензофураксана, в то время как фениламино- или гидроксигруппа смещает равновесие в обратную сторону.

Аналогичные трансформации в ряду 1,2-алкилендиоксибензофураксанов обобщены на Схема 1.5 [71,72].

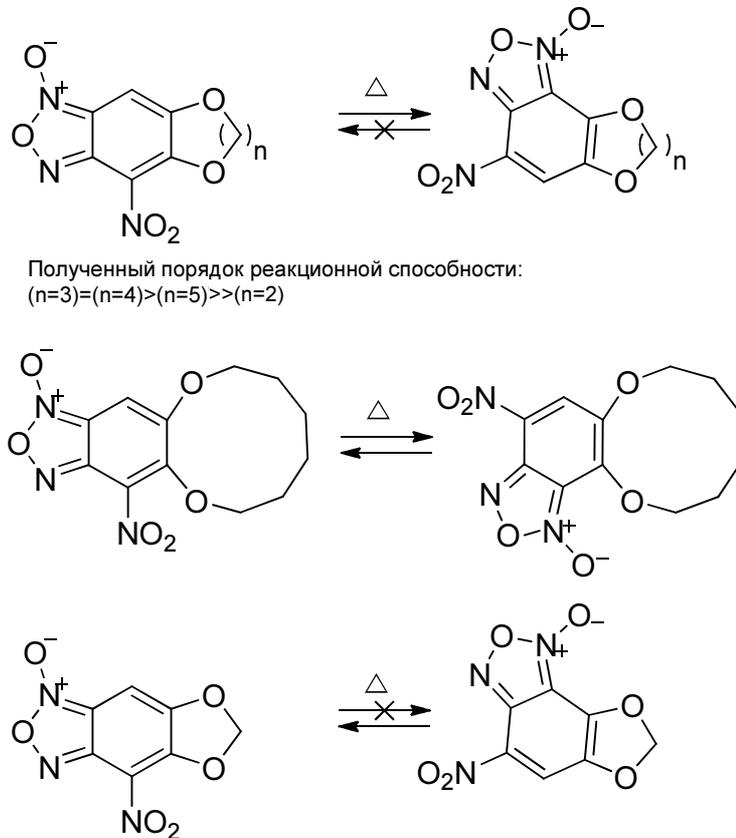


Схема 1.5

1.3. Методы синтеза бензофуроксанов

Традиционные методы синтеза бензофуроксанов включают окисление бензохинондиоксимов разбавленной азотной кислотой или феррицианидом калия в щелочном растворе (метод А) [73], термоллиз *орто*-нитрофенилазидов (метод В) и окисление *орто*-нитроанилинов гипохлоритами (метод С) [74–76] или фенилйодозоацетатом [77] (Схема 1.6).

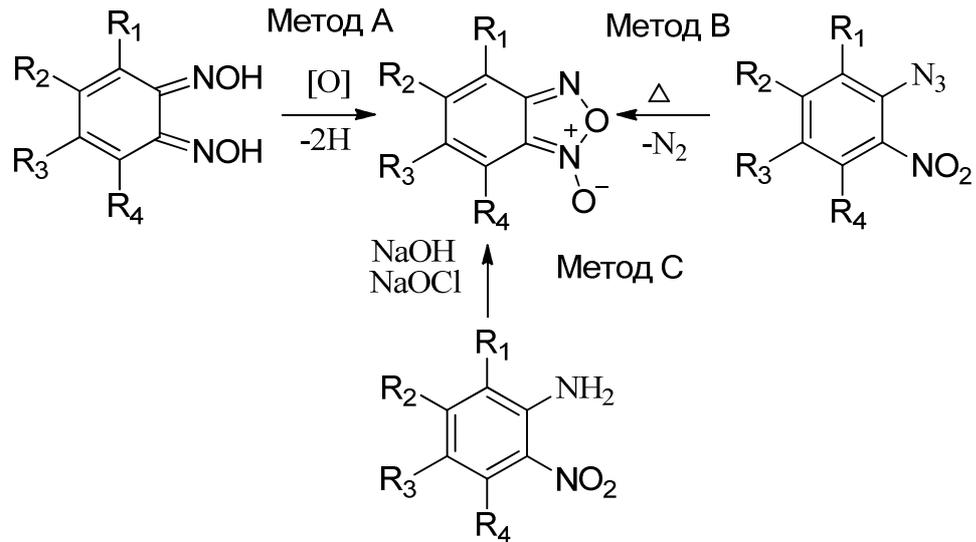


Схема 1.6

1.3.1. Метод А. Получение бензофуроксанов на основе 1,2-бензохинондиоксимов

Бензофуроксаны могут быть легко получены окислением 1,2-бензохинондиоксимов, по методу, используемому для превращения глиоксимов в моноциклические [1,2,5]оксадиазол-2-оксиды. Хотя данная реакция достаточно проста в эксперименте и протекает с высоким выходом, она имеет существенные ограничения, которые связаны с труднодоступностью исходных соединений, получаемых восстановлением бензофуроксанов. Однако это прекрасный метод в том случае, если исходный хинон может быть получен другими способами. Именно этот метод использовали для получения первого ароматического фуроксана – нафтобензофуроксана [78]. Подходящими окислительными агентами являются гипогалогениты, гексацианоферрат (III) калия, азотная кислота и хлор [79].

1.3.2.Метод В. Получение бензофуроксанов на основе *o*-нитрофенилазидов

Получение бензофуроксанов из *орто*-нитрофенилазидов представляет собой модификацию методов E. Noelting и A. Kohn [74] и T. Zincke и P. Schwarz [73]. Термическое разложение 2-нитрофенилазидов – один из наиболее надежных способов получения бензофуроксанов (Таблица 1.1). При нагревании (например, в толуоле или AcOH при 100-120 °C) происходит замыкание кольца с потерей атома азота.

Относительно низкие температуры, требуемые для этих реакций по сравнению с условиями разложения других арилазидов, авторы объясняют реализацией согласованного механизма с участием *орто*-нитрогруппы и выделением атома азота из азида.

Метод гипохлоритного окисления был использован в синтезе различных замещенных бензофуроксанов [80]. Одностадийная реакция при обработке азидом натрия в присутствии катализатора фазового переноса превращает 1-нитро-2-хлорарены в бензофуроксаны. К бензофуроксанам также может приводить фотолиз 2-нитрофенилазидов [81]. *Орто*-нитрофенилазиды получают из соответствующих нитроанилинов диазотированием с последующей обработкой водным раствором азида натрия или с помощью нуклеофильного замещения атома хлора азидом натрия в диметилсульфоксиде [82]. Условия эксперимента зависят от природы заместителя. В случае электроноакцепторной группы S_NAr -процесс удаления атома хлора легко протекает в мягких условиях (2 ч, 20 °C), тогда как при наличии электронодонорной группы предпочтительным методом является окисление с использованием, например, спиртового раствора гипохлорита натрия [83,84].

Таблица 1.1 Получение бензофуроксанов из 2-нитрофенилазидов

R₁	R₂	R₃	R₄	Условия	Выход, %	Ссылка
H	H	H	H	Толуол, 100 °C, 3 ч	85	[85]
H	CHO	H	H	Толуол, 100 °C, 30 мин	82	[86]
H	OCMe ₂ O	H	H	Толуол, 115 °C, 2 ч	85	[87]
H	O(CH ₂) ₃ O	H	H	Толуол, 115 °C, 2 ч	89	[88]
H	NO ₂	H	H	ClCH ₂ CH ₂ Cl, BnNBu ₃ Br, 60 °C, 6 ч	95	[89]
H	NMe ₂	Cl	H	AcOH, кипение, 1 ч	95	[82]

1.3.3. Метод С. Получение бензофуроксанов окислением 2-нитроанилинов

Окислительная циклизация 2-нитроанилинов является широко используемым методом получения БФО, причем в нем часто используют щелочной гипохлорит (Таблица 1.2, [90]). Однако способ ограничен чувствительностью некоторых бензофуроксанов к щелочным окислительным условиям. В качестве окислителя также может использоваться диацетоксиидобензол [91], однако при этом в качестве побочных продуктов часто образуются азосоединения.

Таблица 1.2 Получение бензофуроксанов окислением 2-нитроанилинов

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Условия	Выход, %	Ссылки
H	H	H	H	NaOCl, EtOH/КОН, 0 °С, 10 мин	82	[90]
H	1,2-С ₆ Н ₄	H	H	PhI(OAc) ₂ , бензол, комн. температура, 15 ч	70	[92]
H	OMe	H	H	NaOCl, EtOH/КОН, 0-5 °С, 10 мин	95	[80]
H	ОСН ₂ СН ₂ О	H	H	NaOCl, EtOH/КОН, 0 °С, 10 мин	67	[93]

Метод В обычно более предпочтителен, чем метод С, поскольку окислитель, используемый в последнем способе, может размыкать фуроксановое кольцо или вступать в реакции замещения в ароматическом цикле. Например, щелочной гипохлорит реагирует с 2,4-динитроанилином с образованием 4-метокси-5-хлорбензофуроксана вместо ожидаемого 5-нитробензофуроксана [94].

1.4. Химические свойства бензофуроксанов

Реакции бензофуроксанов можно разделить на два типа: реакции, протекающие с участием гетероциклического кольца и реакции, затрагивающие изоциклическое кольцо. Подробно химические свойства бензофуроксанов описаны в статьях А. J. Boulton и Р. В. Ghosh [62], монографии Л. И. Хмельницкого и др. [30], работе Г. П. Шарнина, И. Ф. Фаляхова и др.

[95]. В данном обзоре мы лишь кратко остановимся на каждом типе реакций с иллюстрацией на отдельных примерах.

1.4.1. Реакции бензофуоксанов, протекающие по гетероциклическому кольцу

1.4.1.1. Восстановление

Восстановление бензофуоксанов в зависимости от условий может приводить к большому количеству разнообразных продуктов (Схема 1.7).

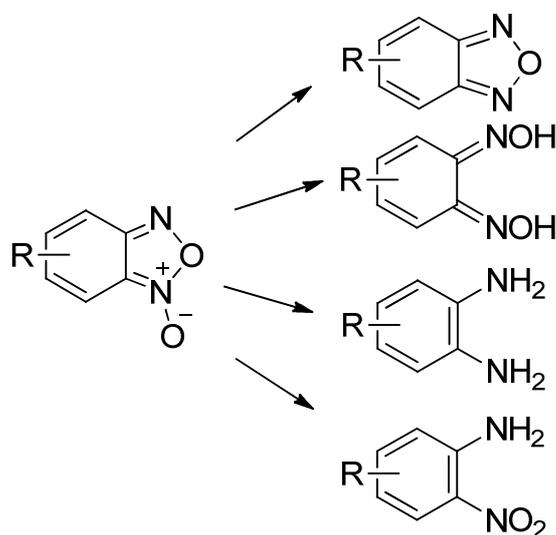


Схема 1.7

Восстановление *N*-оксидного фрагмента – одна из наиболее изученных реакций для этих систем. В целом метод отличается мягкими условиями проведения и высокой региоселективностью. Деоксигенирование до бензофуразанов может происходить либо напрямую при использовании триалкилфосфитов, трибутил- или трифенилфосфина [96], либо через образование в качестве промежуточных продуктов *o*-хинондиоксимов при использовании метанола и гидроксида калия, щелочного гидроксиламина или гидразина [62].

Отдельно следует упомянуть открытый в 2007 году новый, доступный, безопасный и селективный восстановительный агент для трансформации бензофуоксанов в бензофуразаны – элементарную серу [97]. Реакция осуществляется в этиленгликоле в течение 2 ч при 160 °С. Добавление морфолина к реакционной смеси увеличивает активность серы. Восстановление

завершается в течение 30 мин и сопровождается увеличением выхода бензофуразана в 2 раза. Восстановление нитропроизводных бензофуроксана приводит к соответствующим производным бензофуразана с сохранением нитрогруппы.

Описано также биовосстановление бензофуроксанов. Они образуют 1,2-бензохинондиоксимы под действием ферментов млекопитающих (β -никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ)) [98]. При биотрансформации микроорганизмами желудочного сока коров в анаэробных условиях в качестве продукта восстановления вместо ожидаемого бензофуразана получен нитроанилин [99].

Бензофуроксаны способны восстанавливаться в производные 1,2-нитроанилина под действием оксигемоглобина [100]. Этот факт указывает на то, что кровь является возможным местом для метаболизма бензофуроксанов с последующей метгемоглобинемией.

Разработан простой и дешевый способ получения 1,2-арилдиаминов с помощью восстановления бензофуроксанов пекарскими дрожжами в неферментативных условиях в буферном растворе с pH 7 [101]. Реакция характеризуется прекрасными выходами и не затрагивает галоген или нитрогруппы (как заместители в изоциклическом кольце бензофуроксанов). Тот факт, что нитрогруппа не подвергается воздействию, является поразительным, поскольку ранее в работе [102] описано селективное восстановление ароматических нитросоединений в ароматические амины под действием пекарских дрожжей в основных растворах.

Недавно было продемонстрировано селективное асимметричное восстановление бензофуроксанов **3**, **6**, **11** гидридом рутения **10** до продуктов **13а-в** через промежуточное образование комплексов **12а-в** (Схема 1.8) [103].

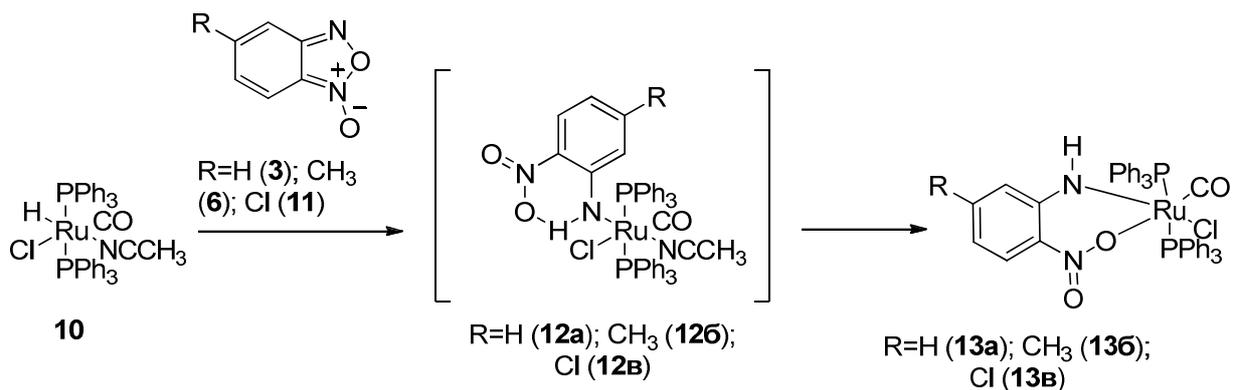


Схема 1.8

1.4.1.2. Окисление

Окисление бензофуроксана и 5-метилбензофуроксана до *орто*-динитробензола и 3,4-динитротолуола соответственно было достигнуто только под действием трифторперуксусной кислоты, но выход продуктов оказался невелик [104]. Нитропроизводные бензофуроксана **14а,б** удалось окислить лишь смесью трифторперуксусной кислоты и перекиси водорода (Схема 1.9) [105].

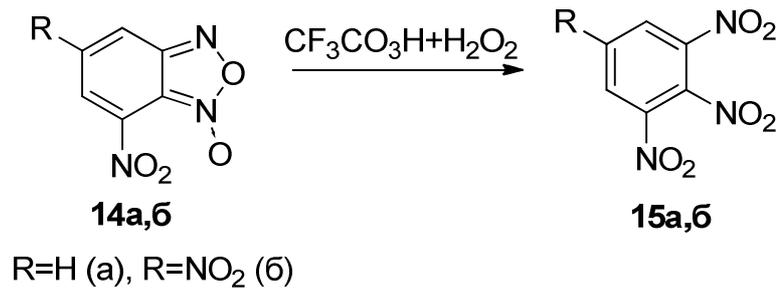


Схема 1.9

1.4.1.3. Бейрутская реакция

Описанное в 1965 году взаимодействие между бензофуроксаном и енаминами, ненасыщенными кетонами, 1,3-динитрилами или енолятами, приводящее к хиноксалин-*N,N'*-диоксидам **16-19**, упоминается в химической литературе как Бейрутская реакция в честь города, в котором оно было обнаружено (Схема 1.10) [106–108].

С помощью Бейрутской реакции можно получить феназин-*N,N'*-диоксиды и 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды. В действительности еноляты, полученные из фенола, резорцина, гидрохинона или бензохинона, подвергаются аналогичной реакции с бензофуроксаном с получением производных феназин-*N,N'*-диоксида **20**, тогда как карбанионы из нитроалкильных производных реагируют с БФО с получением бензимидазол-1,3-диоксидов **21-22** [109].

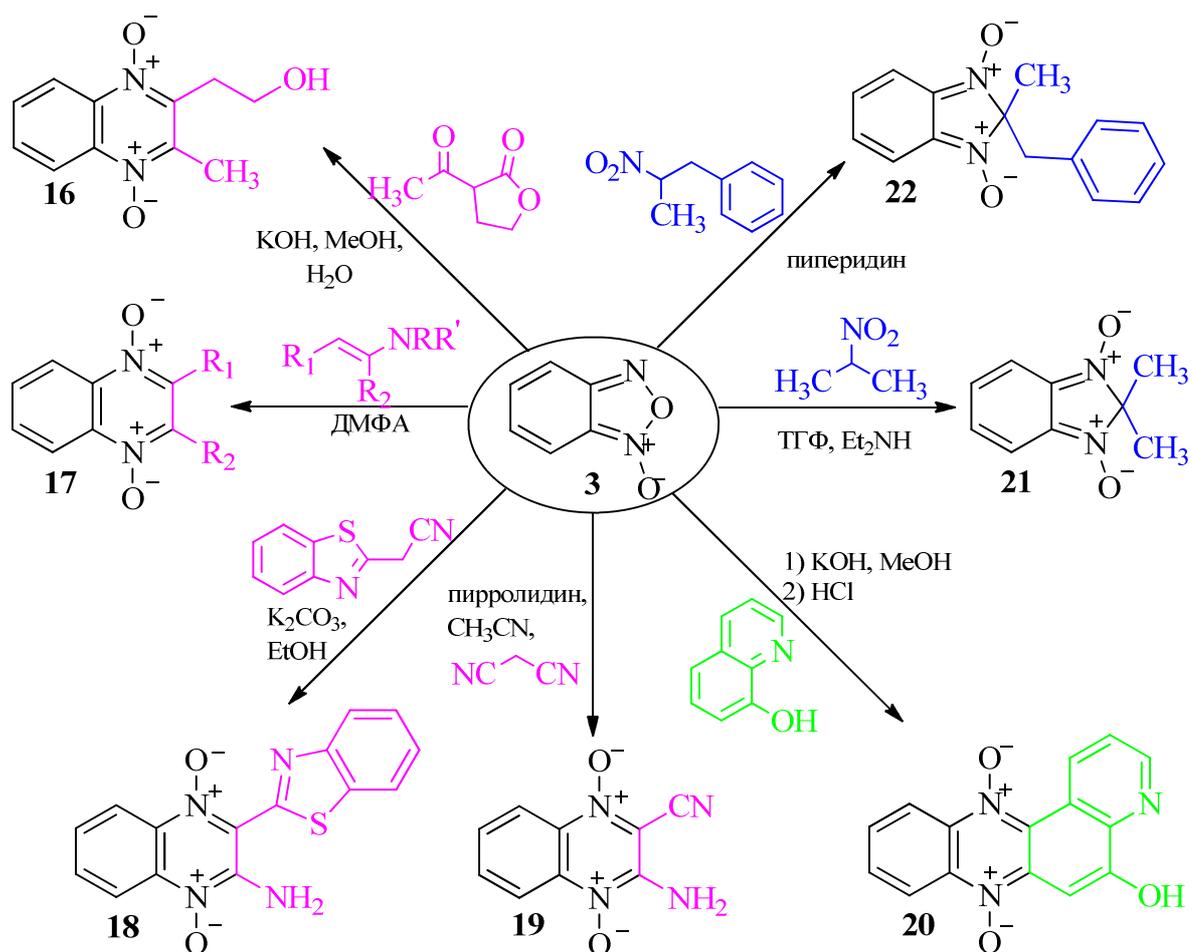


Схема 1.10

Классически общими источниками енолятов для Бейрутской реакции, которая выполняется с использованием основания в качестве катализатора в присутствии протонных или апротонных растворителей, являются кетоны, β-дикетоны, β-кетоэфиры, β-кетонитрилы, β-кетокислоты и β-кетоамиды.

Бейрутская реакция с использованием несимметричного монозамещенного или дизамещенного бензофураксана, несущего различные группы в положениях 5 и 6, дает два региоизомера, в результате чего получается смесь хиноксалин-1,4-диоксидов, феназин-*N,N'*-диоксидов или бензимидазол-1,3-диоксидов. Этот факт можно объяснить таутомерией, наблюдаемой для бензофураксановой системы, которая существует как смесь двух различных изомеров, как показано на Схеме 1.2.

Бейрутская реакция по-прежнему актуальна и в недавних работах было показано, что данный подход можно применять для синтеза 2-фосфонилированных хиноксалин-1,4-диоксидов, в том числе с использованием фтор- и хлорзамещенных бензофураксанов. Установлено, что под действием микроволнового излучения процесс значительно ускоряется [110,111].

Гетероциклические соединения, полученные по Бейрутской реакции в одну стадию с различными уровнями функционализации, представляют особый интерес для фармацевтической промышленности. Они могут быть восстановлены с образованием различных цитотоксических радикалов (например, нитроксильных), которые подвергают радикальному окислению цепи ДНК и белка. Предполагают, что их гипоксидная селективность связана с обратным окислением радикалов молекулярным кислородом в начальной стадии их метаболизма [112]. Многочисленные хиноксалин-1,4-диоксиды, феназин-*N,N'*-диоксиды и некоторые 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды были описаны как противоопухолевые, противопаразитарные и противомикробные средства [113–116]. 1,4-Диоксид 6-хлор-2-хиноксалинкарбоновой кислоты **23** и 1,6-феназиндиол-5,10-диоксид **24** (Рисунок 1.3) являются примерами встречающихся в природе гетероциклических ароматических аминоксидов, впервые полученных из культур *Streptomyces ambofaciens*, и позднее выделенных из *Chromobacterium iodinium* и *Pseudomonas iodine* [117,118]. Клиническое применение феназин-5,10-диоксида **20** было ограничено его высокой токсичностью, однако это не помешало использовать его в качестве пигмента, известного как иодинин [119,120].

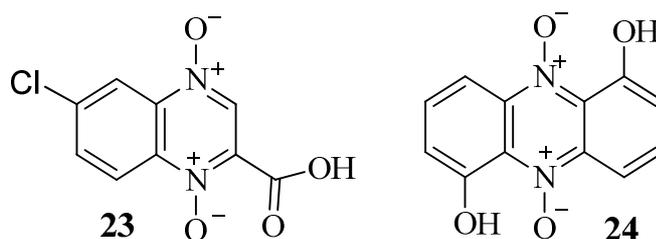


Рисунок 1.3

Производные диоксида хиноксалина также обладают хорошей противотуберкулезной активностью [121,122].

Важно, что производные хиноксалина активны не только против туберкулеза или кандидоза, но и против болезни Шагаса, которой инфицировано около 8 миллионов человек [123]. Более 70 производных были протестированы для определения оптимальных условий получения активных соединений в отношении *Trypanosoma Cruzi*. Производные, содержащие электроноакцепторные заместители, оказались наиболее активными. С учетом этих особенностей, а также принимая во внимание их цитотоксичность для млекопитающих, некоторые диоксиды трифторметилхиноксалина были предложены в качестве кандидатов для дальнейших клинических исследований [124].

Данные гетероциклы вызывают огромный интерес и у российских исследователей. Так, О. Н. Чупахиним и др. в результате Бейрутской реакции 5,6-дифторбензо[1,2-

c][1,2,5]оксидиазол-1-оксида **25** с 1,3-дикетонами, β-кето-эфирами и амидами **26а-г** были получены 6,7-дифторхиноксалин-1,4-диоксиды **27а-г** (Схема 1.11). Показана возможность дальнейшей функционализации этих структур нуклеофильным замещением атома фтора и восстановлением связей N—O [125].

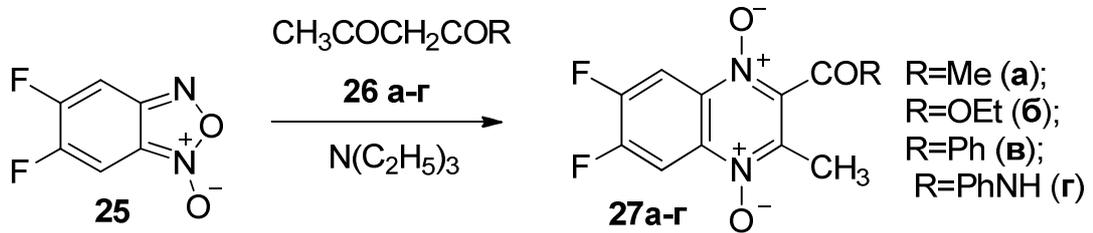


Схема 1.11

В Санкт-Петербургском государственном технологическом институте (технический университет) на основе реакции замещенных бензо[1,2-с][1,2,5]оксидиазол-1-оксидов **6**, **11**, **28а-в** с C-нуклеофилами, такими как стирол **29** (Схема 1.12) и ацетилацетон **31** (Схема 1.13), разработаны методы синтеза ранее малодоступных (в частности, нитросодержащих) хиноксалин-*N,N'*-диоксидов **30а-д** и **32** [126,127].

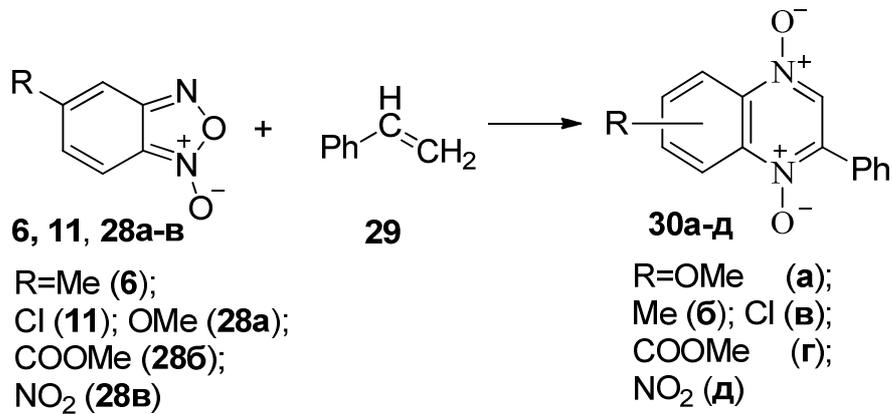


Схема 1.12

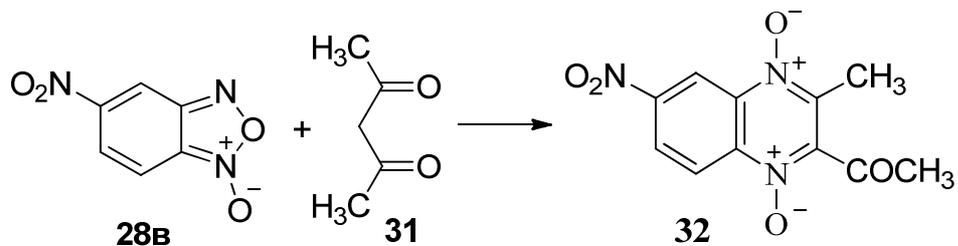


Схема 1.13

1.4.2. Реакции, протекающие по изоциклическому кольцу бензофуроксанов

1.4.2.1. Реакции электрофильного замещения

Реакции нитрования бензофуроксанов (Схема 1.14) и взаимодействие с диазониевыми солями (Схема 1.15) изучены наиболее полно [128], причем электрофильное замещение в положении 4, как правило, сопровождается перегруппировкой Боултона-Катрицкого.

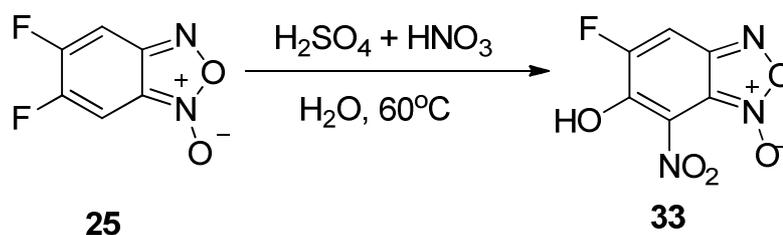


Схема 1.14

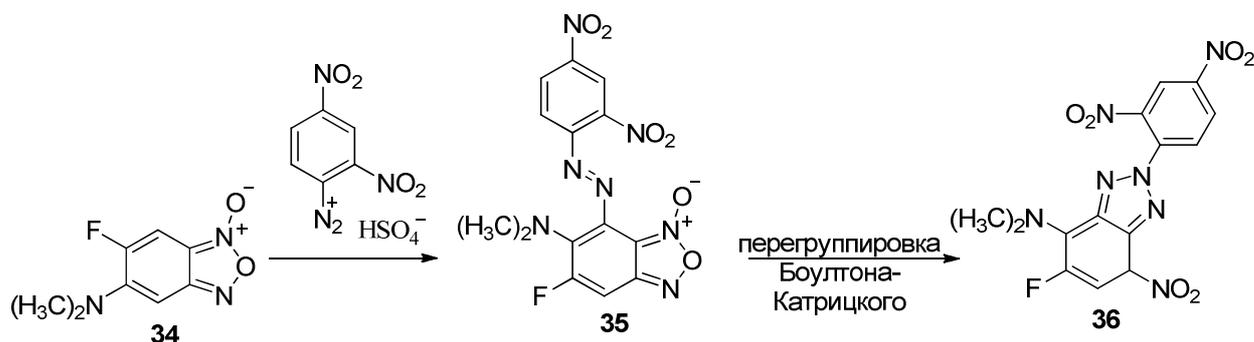


Схема 1.15

1.4.2.2. Реакции бензофуроксанов с нуклеофилами

Благодаря наличию фуоксанового фрагмента замещенное бензольное кольцо в бензофуоксанах становится активным в нуклеофильных реакциях по механизму S_NAr . Так, в случае 5,6-дифторбензофуоксана **25** реакции с алкиламинами, циклоалкиламинами, азидом и алкоголятами натрия, осуществляются с замещением одного или двух атомов фтора, причем образуются легко переходящие друг в друга таутомеры (Схема 1.16) [129].

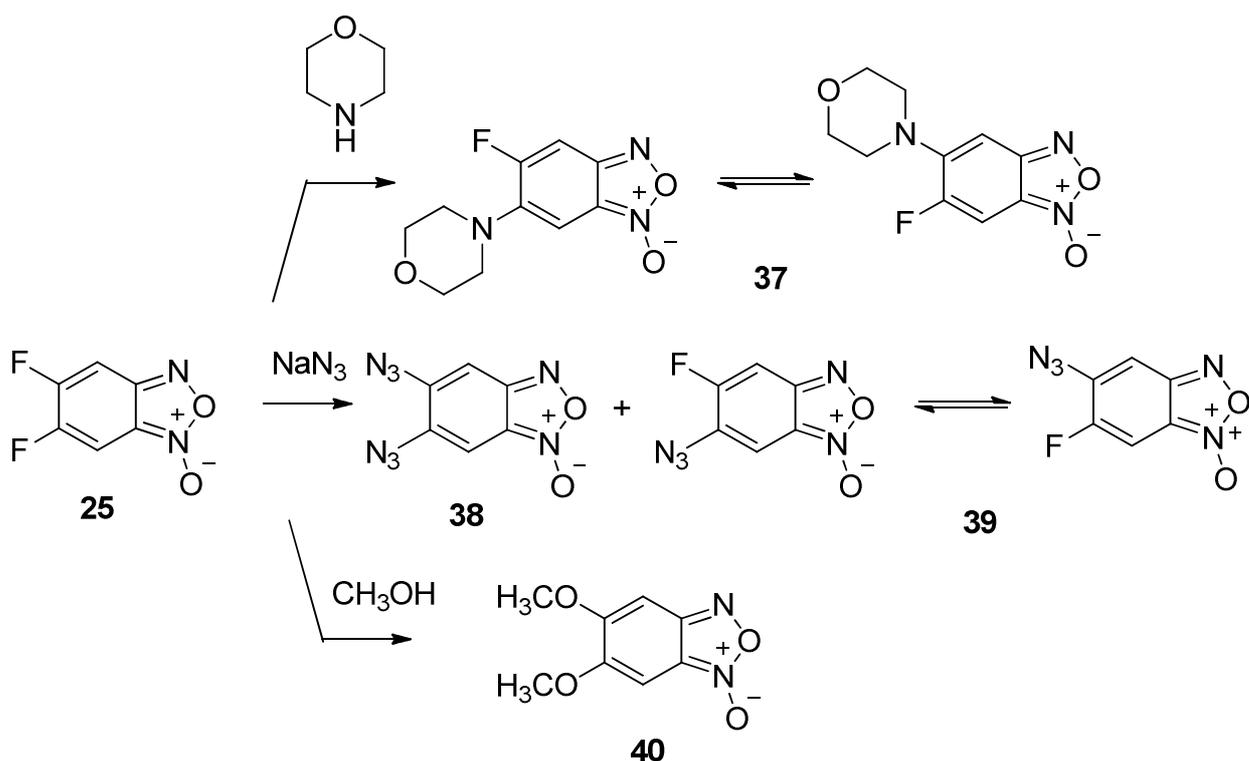


Схема 1.16

1.4.2.3. Реакции бензофуоксанов с нуклеофилами с образованием промежуточных σ -комплексов

Динитробензофуоксаны имеют гетероароматическую структуру с 10π -электронами [130,131], и благодаря наличию нитрогрупп в их карбоциклическом кольце они считаются сверхэлектрофильными гетероароматическими соединениями [132], способными стабилизировать отрицательный заряд в комплексах Мейзенгеймера. Полученные при этом цвиттер-ионные комплексы довольно стабильны при низкой температуре и могут быть охарактеризованы методами спектроскопии ЯМР [133].

4,6-Динитро-7-хлорбензофуоксан **41** реагирует как суперэлектрофил с таким слабым углеродным нуклеофилом, как замещенные индолы **42** (Схема 1.17) с образованием продукта замещения **43** через промежуточный стабильный σ -комплекс **44**. По аналогии в реакции с 1,2,5-триметилпирролом **45** (Рисунок 1.4) через промежуточные σ -комплексы **46** и **47** образуется продукт **48**, а в реакции с азуленом **49** (Рисунок 1.5) через промежуточные σ -комплексы **50** и **51** – продукт **52** [49,134].

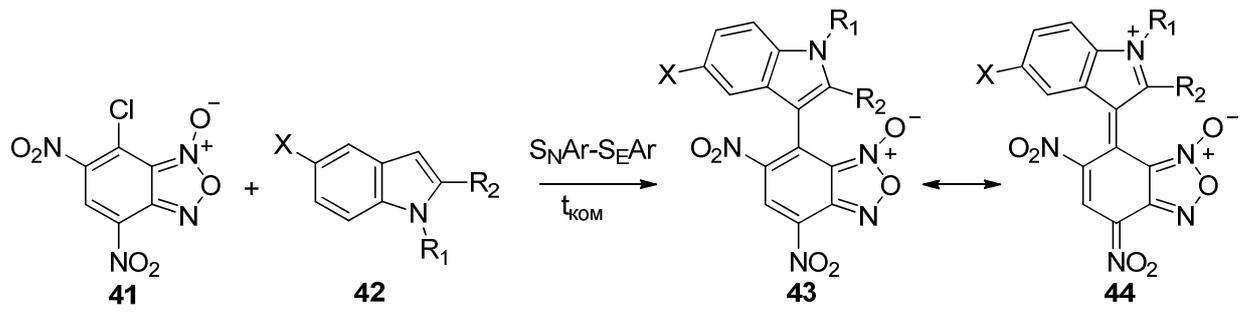


Схема 1.17

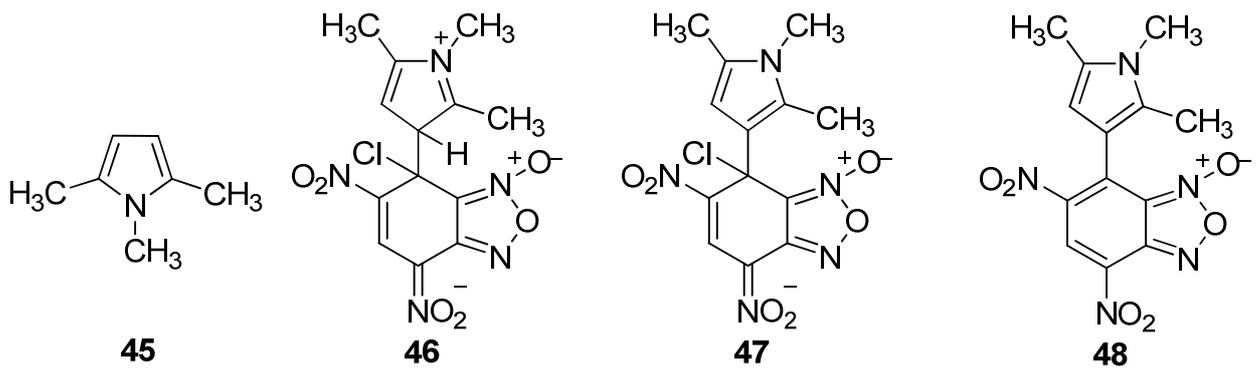


Рисунок 1.4

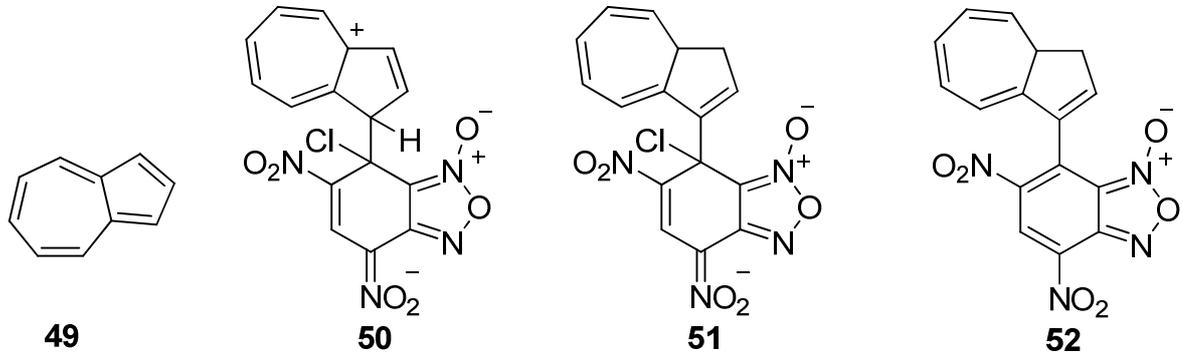


Рисунок 1.5

1.4.2.4. Реакции [4+2]-, [2+4]- и [3+2]-циклоприсоединения

Нитропроизводные бензофуороксанов представляют собой универсальные реагенты Дильса-Альдера, способные вступать в реакции [4+2]- и [2+4]-циклоприсоединения (Схемы 1.18, 1.19) [135–137].

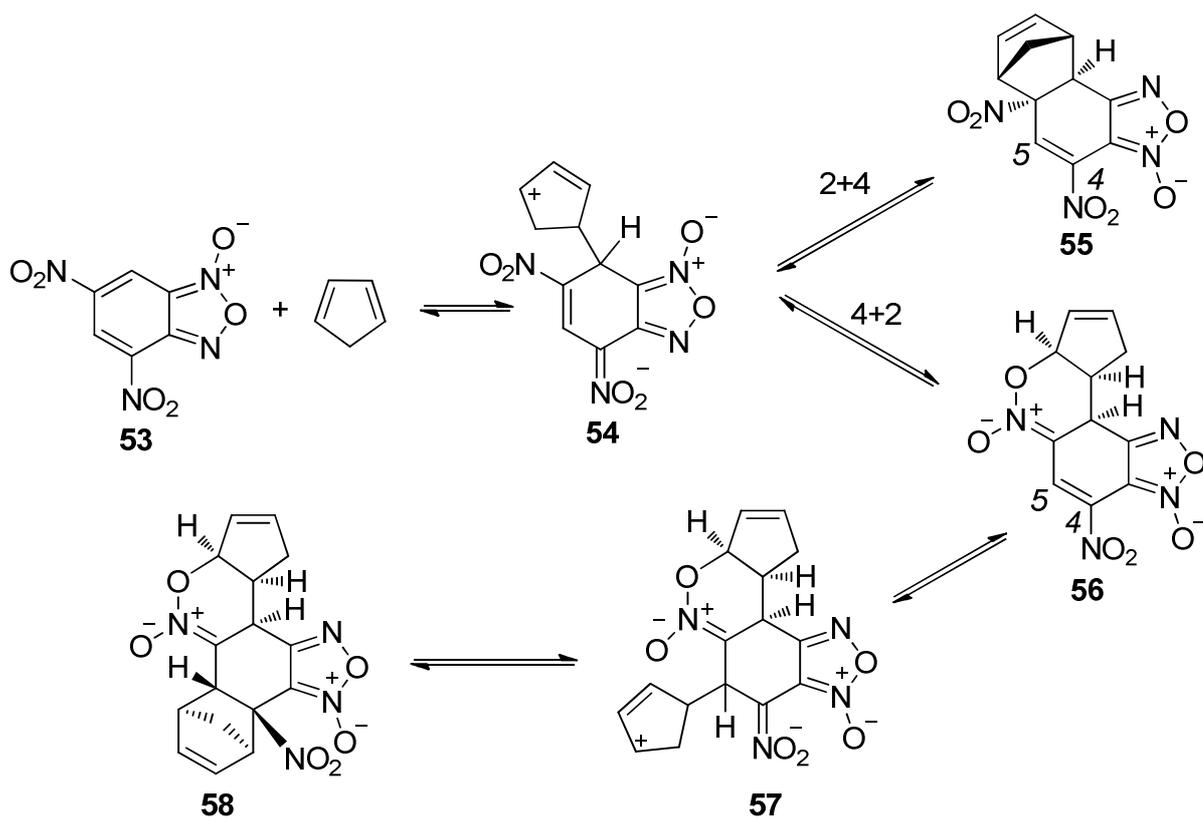


Схема 1.18

Недавно также были открыты реакции [3+2]-циклоприсоединения замещенных бензофуроксанов (продукты **60а-ж**, Схема 1.19) [138].

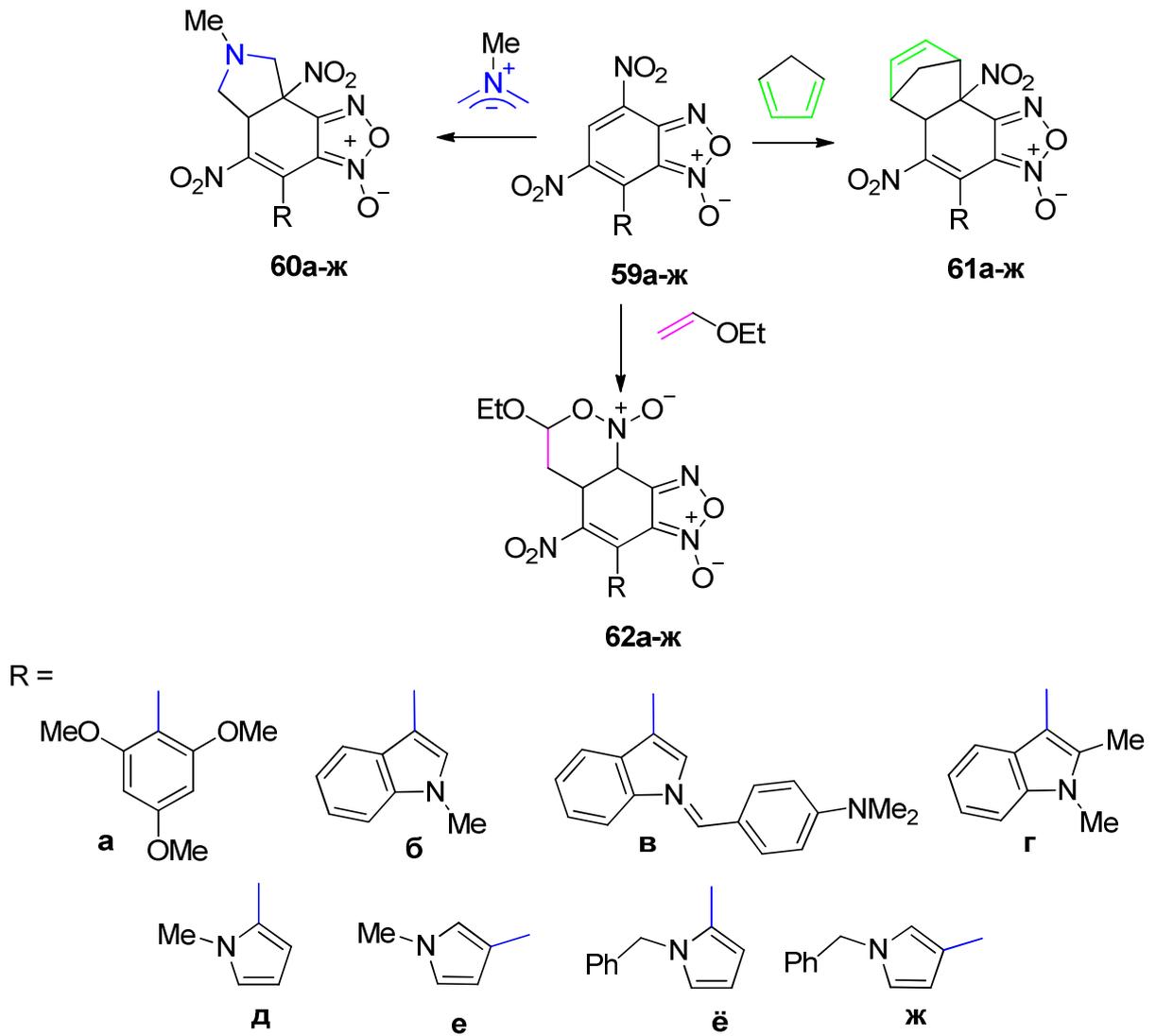


Схема 1.19

1.5. Бензофуросаны в медицинской химии

Создание лекарственных препаратов на основе новых химических соединений является весьма дорогостоящим процессом, включающим годы исследований и требующим больших усилий ученых различных специальностей [139,140]. Поэтому оптимизация уже имеющихся биологически активных веществ стать хорошей и доступной в финансовом отношении альтернативой, которая способна обеспечить получение более эффективных и перспективных лекарственных средств. Молекулярная модификация представляется довольно привлекательной стратегией в разработке аналогов лекарств с лучшей биодоступностью, более высокой биологической активностью и меньшей токсичностью.

Стратегия создания многофункциональных соединений основана на сочетании двух или более фармакофоров в новом химическом объекте, также определяемом как «гибридное» соединение [141]. Одним из наиболее перспективных подходов к разработке лекарственных препаратов является создание «гибридных» молекул, состоящих из определенного фрагмента фармакофора и донора оксида азота (NO) (Рисунок 1.6) [142]. В последние полтора десятилетия отмечен «фармацевтический взрыв», который возник после открытия ключевой роли оксида азота как уникального внутриклеточного регулятора метаболизма в организме. Нарушение биосинтеза и метаболизма NO приводит к тяжелым заболеваниям, таким как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, астма, нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), диабет и т.д. [143]. В связи с этим весьма актуальной и перспективной представляется разработка новых соединений, имеющих в составе NO-генерирующий фрагмент. NO-Доноры – это вещества, способные высвобождать NO в физиологических условиях в различных органах и таким образом проявляющие разнообразные положительные эффекты в организме [144,145]. Например, предполагают, что высвобождение NO из лекарственного средства может привести к таким благоприятным эффектам, как снижение артериального давления и предотвращение атеросклероза [146].

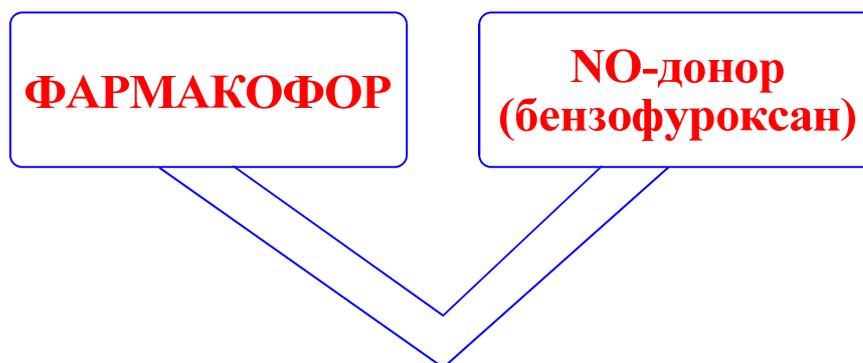


Рисунок 1.6

Бензофуороксаны относятся к одному из классов гетероциклических соединений, производные которого являются донорами оксида азота. Производные бензофуороксанов, их реакционная способность и биологическая активность исследуются уже более 50 лет. В 1981 году была впервые опубликована работа [147], в которой широко изучалась биохимическая активность бензофуороксанов. За последние десятилетия изучено и описано огромное количество производных бензофуороксанов, которые проявляют широкий спектр биологической активности [29]. Некоторые бензофуороксаны запатентованы как альгициды и инсектициды. Имеются сообщения о применении бензофуороксановых соединений в качестве сосудорасширяющих препаратов. Некоторые из нитробензофуороксанов проявляют

антиангинальные и антиагрегационные свойства или заявлены как эффективные агенты против болезнетворных микроорганизмов человека и животных [148].

Первые упоминания о бензофуроксанах как сосудорасширяющих агентах за счёт способности выделения NO относятся к 1974 году [149]. Бензодифуроксан **63** (Рисунок 1.7) вместе с другими производными бензофуроксана был описан как потенциальное сосудорасширяющее средство. Топологическое подобие с глицерилтринитратом было использовано для объяснения этой активности [147]. В 1999 году исследования, охватывающие бензотрифуроксан **64** и производные бензофуроксана **3**, **6**, **7**, **65**, **66** (Рисунок 1.7) продемонстрировали роль высвобождения NO в сосудорасширяющем действии соединения **63** [150]. Соединения **64** и **66** показали полную вазодилатацию при 30 мкМ, несмотря на то, что соединение **64** является NO-донором, а соединение **66**, возможно, вызывает умеренную стимуляцию растворимой гуанилатциклазы (pГЦ). Прирост циклического 3,5-гуанозинмонофосфата (цГМФ) в изучаемых клетках для производных бензофуроксана **3**, **6**, **7**, **65**, **66** может указывать на стимулирование pГЦ. Механизм не включает тиол-индуцированную NO-генерацию, но, вероятно, включает взаимодействие бензофуроксана с участком гема pГЦ.

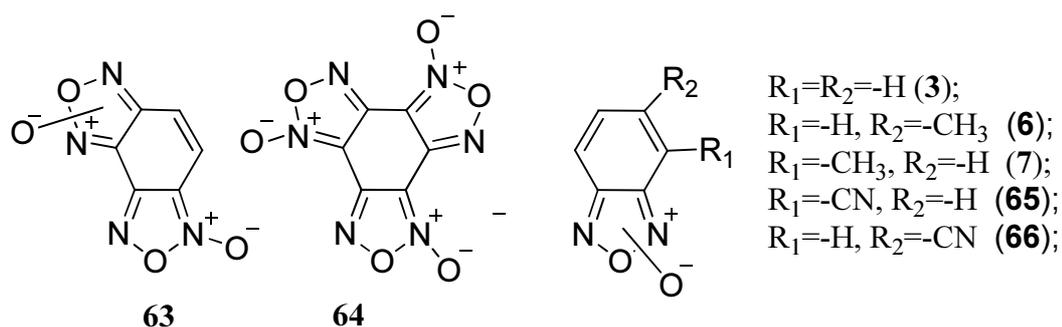


Рисунок 1.7

В течение последних 15 лет значительно выросло количество патентов, которые предлагают использовать в качестве донора оксида азота эти соединения. Бензофуроксаны представляют собой класс гетероциклических соединений, которые являются тиол-зависимыми NO-донорными агентами [151,152]. Таким образом, бензофуроксаны считаются NO-высвобождающими пролекарствами, чья биологическая активность которых вызывается действием на pГЦ, которая, в свою очередь, инициирует образование молекулы-мессенджера цГМФ. По сравнению с другими донорами NO, бензофуроксан обладает определенными преимуществами из-за медленного высвобождения молекулы NO, что приводит к большей продолжительности действия. Механизм (Схема 1.20), включающий атаку тиолатного аниона на атом С-3 и/или С-4 фуроксанового кольца с раскрытием цикла и последующим высвобождением NO, впервые был предложен в работе Гаско и его коллег [153] для

индуцированного тиолом высвобождения NO из фуруксанов, что отмечено в обзоре В. Г. Граница и Н. Б. Григорьева [154].

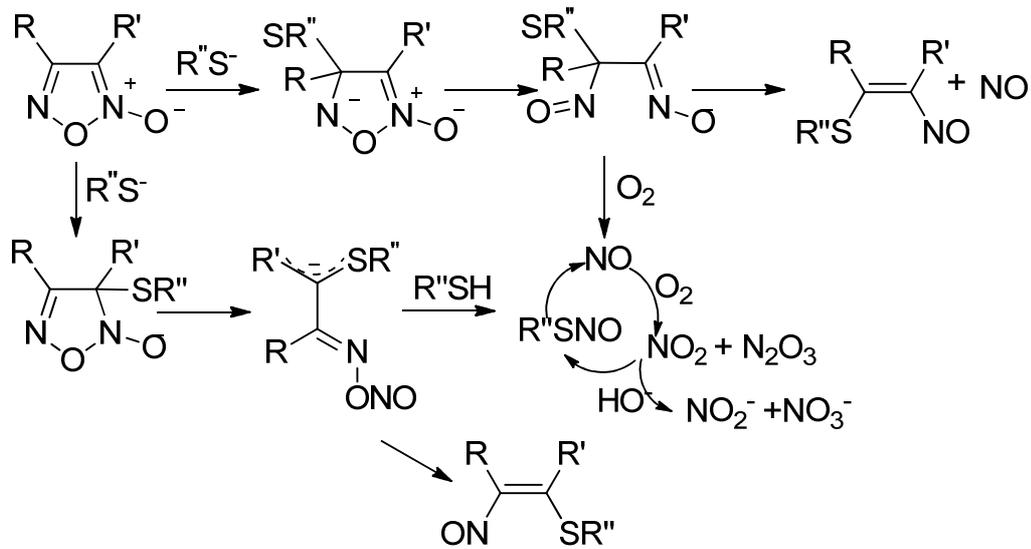


Схема 1.20

В своих недавних исследованиях группа под руководством С. В. Курбатова продемонстрировала способность бензофуруксанов вызывать SOX-индукцию с использованием генно-инженерных Lux-биосенсоров *E. coli* MG 1655 (pSoxSlux) [155]. Эта генетическая конструкция усиливает биолюминесценцию в ответ на присутствие соединений, которые генерируют оксид азота (II) или супероксидный анионный радикал во внутриклеточной среде. Если исследуемое соединение претерпевает трансформации внутри клетки, что приводит к образованию NO, это будет стимулировать люминесценцию, интенсивность которой может быть количественно сравнима с люминесценцией, вызванной эталонными препаратами (известными донорами NO).

Биохимические исследования хорошо согласуются с результатами расчетных активационных характеристик реакций. Два возможных радикальных механизма высвобождения NO бензофуруксаном было предложено О. Н. Буровым и его коллегами [156]. В соответствии с первым вариантом атака на атом C3 тиольным радикалом представляет собой четырехстадийный процесс с максимальным энергетическим барьером, равным 20.2 ккал/моль. Этот процесс приводит к образованию нитрозотиофенола (Схема 1.21).

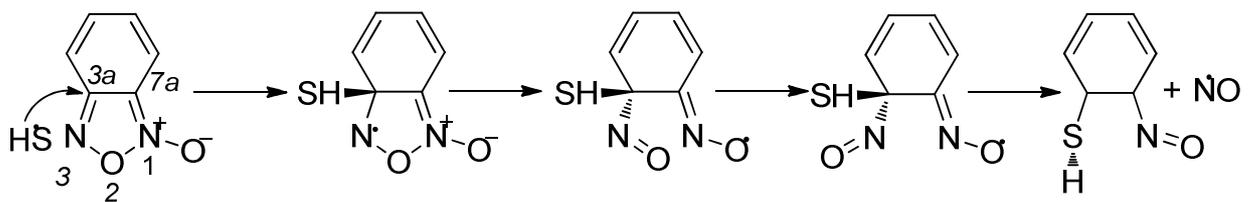


Схема 1.21

Атака тиильным радикалом на атом $C7a$ бензофуроксана кинетически более благоприятна. Образование оксида азота (II) при этом происходит в два этапа, причем барьеры активации этих процессов ниже (Схема 1.22).

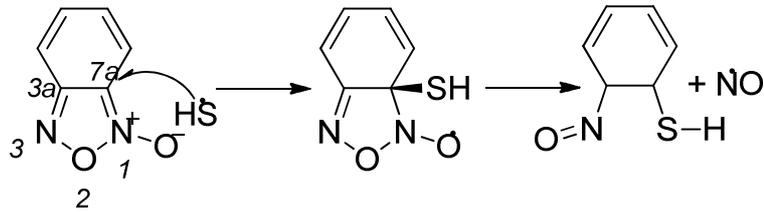


Схема 1.22

Введение электроноакцепторных заместителей в ароматическое кольцо бензофуроксана практически не влияет на энергетические барьеры фрагментации фуроксанового фрагмента и последовательность конкретных этапов в этом процессе.

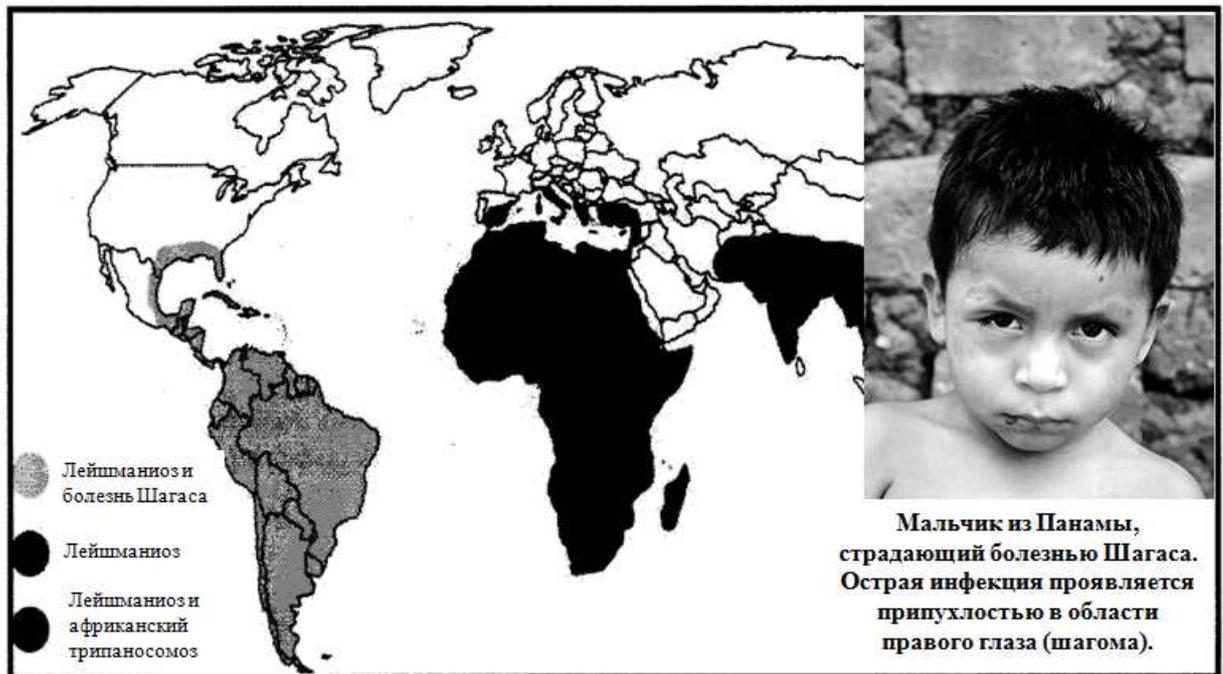
С середины 1990-х годов до настоящего времени было синтезировано и изучено значительное количество «гибридных» соединений, содержащих бензофуроксановый фрагмент в качестве NO-донора. Бифункциональные препараты, которые сочетают в составе фармакофорную группу лекарственного средства и NO-донорную способность бензофуроксана, часто имеют более широкий спектр фармакологического действия и проявляют значительно меньшую токсичность, чем одно вещество с одной фармакофорной группой. Спектр активности «гибридных» соединений, являющихся NO-донорами, был расширен от первоначальных противовоспалительных свойств и лечения сердечно-сосудистых заболеваний до лечения желудочно-кишечных расстройств, микробных инфекций, рака, нейродегенеративных заболеваний, гипертонии и других. Они включают α_1 -антагонисты, β_1 -антагонисты, K^+ -канальные активаторы, Ca^{2+} -канальные блокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты, а также H_3 - и H_2 -антагонисты. Рассмотрим более подробно некоторые из них.

1.5.1. Химиотерапевтическое действие бензофуроксанов

Оксид азота (II) является необходимым компонентом неспецифического защитного механизма против многих патогенов, включая бактерии, вирусы, грибы и клетки злокачественных опухолей.

1.5.1.1. Антипаразитарная активность в отношении *Trypanosoma cruzi* и *Leishmania spp*

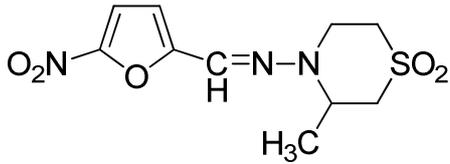
В настоящий момент ведётся непрерывный поиск новых эффективных соединений, обладающих активностью против болезни Шагаса (американский трипаносомоз) и лейшманиоза (географическое распределение лейшманиоза, американского трипаносомоза (болезни Шагаса) и африканского трипаносомоза (сонной болезни) представлено на рисунке 1.8) [157].



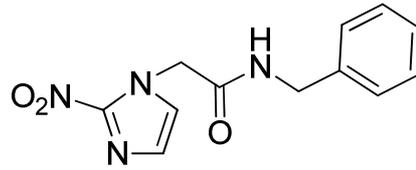
Мальчик из Панамы, страдающий болезнью Шагаса. Острая инфекция проявляется припухлостью в области правого глаза (шагома).

Рисунок 1.8

На сегодняшний день существует два препарата, используемых для лечения болезни Шагаса, – Бензнидазол и Нифуртимокс (Рисунок 1.9). Однако в терапии этими препаратами имеются некоторые ограничения: высокая эффективность наблюдается только при лечении на острой стадии заболевания, при наступлении хронической фазы они становятся неэффективными, причем высока вероятность появления побочных эффектов (наблюдается у 40% пациентов, получающих лечение).



Нифуртимокс



Бензнидазол

Рисунок 1.9

Обширные исследования за последние десятилетия помогли понять молекулярную основу антишагасовской активности обоих препаратов, используемых в настоящее время в клинике [158,159]. Нифуртимокс действует путем восстановления нитрогруппы до нитроанионного радикала, который с течением времени реагирует с кислородом, образуя супероксид – высокотоксичный метаболит – в процессе, известном как циклическое восстановление. Эта гипотеза является общепринятой, несмотря на то что были представлены основания для её опровержения. Механизм действия Бензнидазола также включает нитровосстановление. Наиболее частыми побочными эффектами этих лекарств являются анорексия, рвота, периферическая полинейропатия и аллергическая дермопатия, которые, вероятно, являются результатом повреждения ткани хозяина за счет окислительного или восстановительного процесса. Таким образом, проблема поиска новых эффективных соединений, обладающих активностью против болезни Шагаса и лейшманийоза, на сегодняшний день, является весьма актуальной.

Однако было показано, что препараты, которые вызывают окислительный стресс путем окислительно-восстановительного цикла, могут быть селективными до тех пор, пока они селективно восстанавливаются с помощью оксидоредуктаз, которые являются уникальными для паразита [160]. То же самое можно сказать о лекарственных средствах, которые вызывают повреждения за счет процесса восстановления, такие как Бензнидазол. Для создания менее токсичных и более селективных антишагасовских препаратов группой учёных под руководством Н. Cerecetto был изучен ряд гетероциклов, содержащих *N*-оксидный фрагмент (Рисунок 1.10), и показана способность некоторых производных бензофуроксана ингибировать *in vitro* рост паразитов *Trypanosoma cruzi*, вызывающих болезнь Шагаса [161–163]. Активность веществ располагалась в следующем порядке: **69** > **68** > **67**.

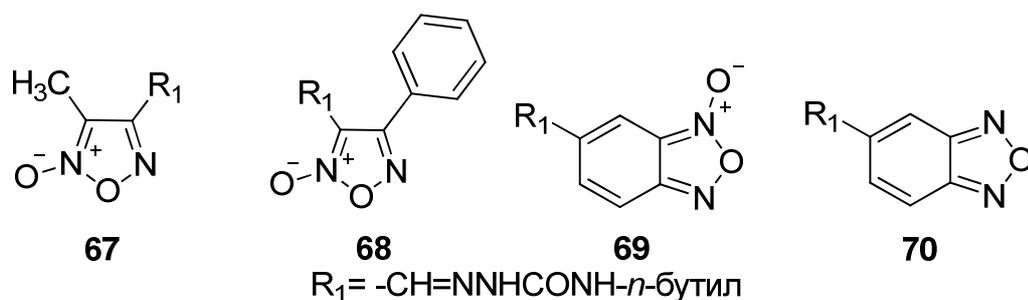


Рисунок 1.10

Для подтверждения важности *N*-оксидной группы в активности этой серии были разработаны некоторые дезоксигенированные производные, например, бензофуразан **70**, у которого наблюдалась полная потеря биологической активности. Цитотоксичность производных бензофуруксана, наиболее активно уничтожающих трипаносом, была сравнима с цитотоксичностью рекомендованных лекарств – Нифуртимокса и Бензнидазола.

Для того чтобы получить зависимость активности от структуры, были проанализированы липофильные и электрохимические свойства бензофуруксана. Интересной особенностью этого класса соединений оказалось то, что большинство липофильных производных имели самые высокие показатели активности. Электронный парамагнитный резонанс (как электролитическая, так и микросомная свободно-радикальная генерация) и электрохимические исследования (циклическая вольтамперометрия в органических растворителях) показали, что разрушение клетки трипаносомы может быть вызвано окислительным воздействием в результате био-восстановления бензофуруксана. Учитывая, что активность при этом была сопоставима, а в некоторых случаях даже выше активности лекарственных препаратов, данные результаты позволили авторам выбрать БФО как лидирующую систему для дальнейших структурных модификаций.

На Схемах 1.23 и 1.24 представлен синтез ряда «гибридных» соединений **73**, **77**, **78**, **80**, **81**, содержащих фрагменты гидразонов и бензофуруксанов. Они были разработаны как потенциальные соединения, которые подавляют размножение *Trypanosome Cruzi* и включают по меньшей мере два механизма действия – модификацию митохондриального мембранного потенциала и ингибирование крузипана [164]. Присутствие амидинового фрагмента в молекуле хорошо известного ингибитора крузипана – оксирана **E-64** (Рисунок 1.11) – обусловило его использование в соединениях **77** и **81**. Большинство разработанных соединений показали замечательную активность *in vitro* в отношении различных штаммов *T. cruzi*. Неспецифическая цитотоксичность, оцененная с использованием макрофагов мышей, показала, что изотиосемикарбазон **77** и тиосемикарбазон **80** проявляют индекс селективности (макрофаг/паразит), равный 21 и 27, соответственно. Авторы предполагают, что основным

механизмом действия этих соединений является создание окислительного стресса в паразите главным образом за счет образования свободных радикалов, идентифицированных как *N*-оксид- и гидроксид-радикалы.

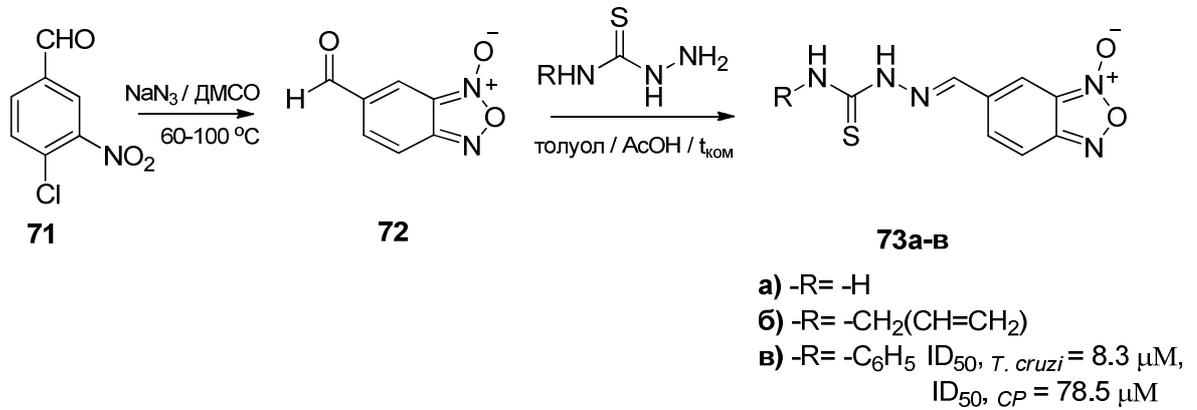


Схема 1.23

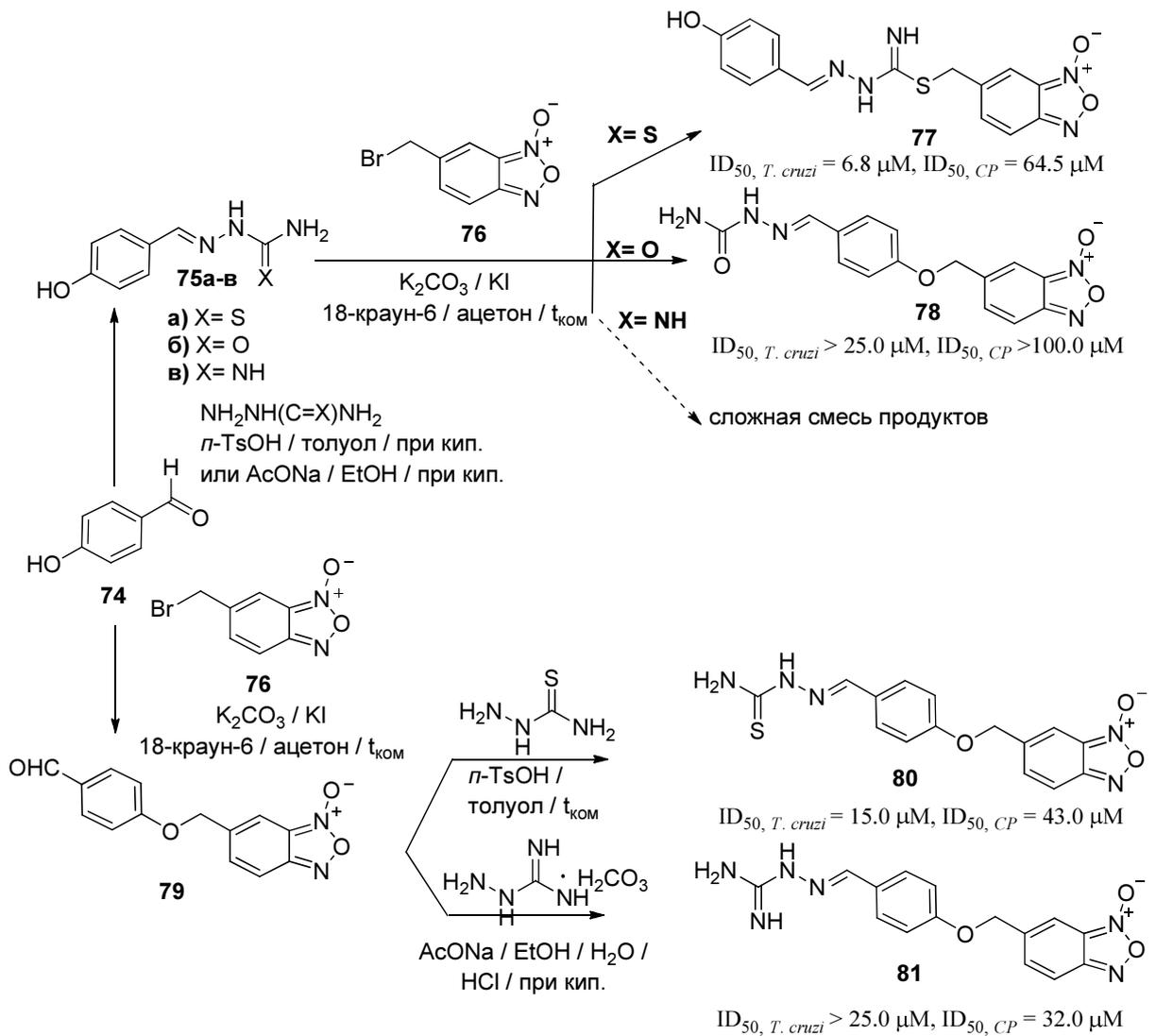


Схема 1.24

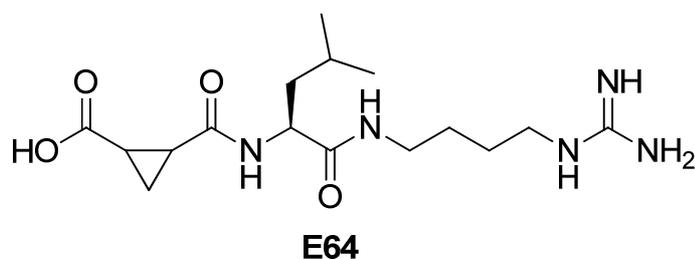


Рисунок 1.11

Учитывая, что соединения **77** и **80**, включающие гидразоновые фрагменты, показали высокую трипаносомицидную активность, был синтезирован ряд соединений с амидиногидразоновым, тио- и семикарбазоновым фрагментами, которые содержат различные заместители (Схема 1.25).

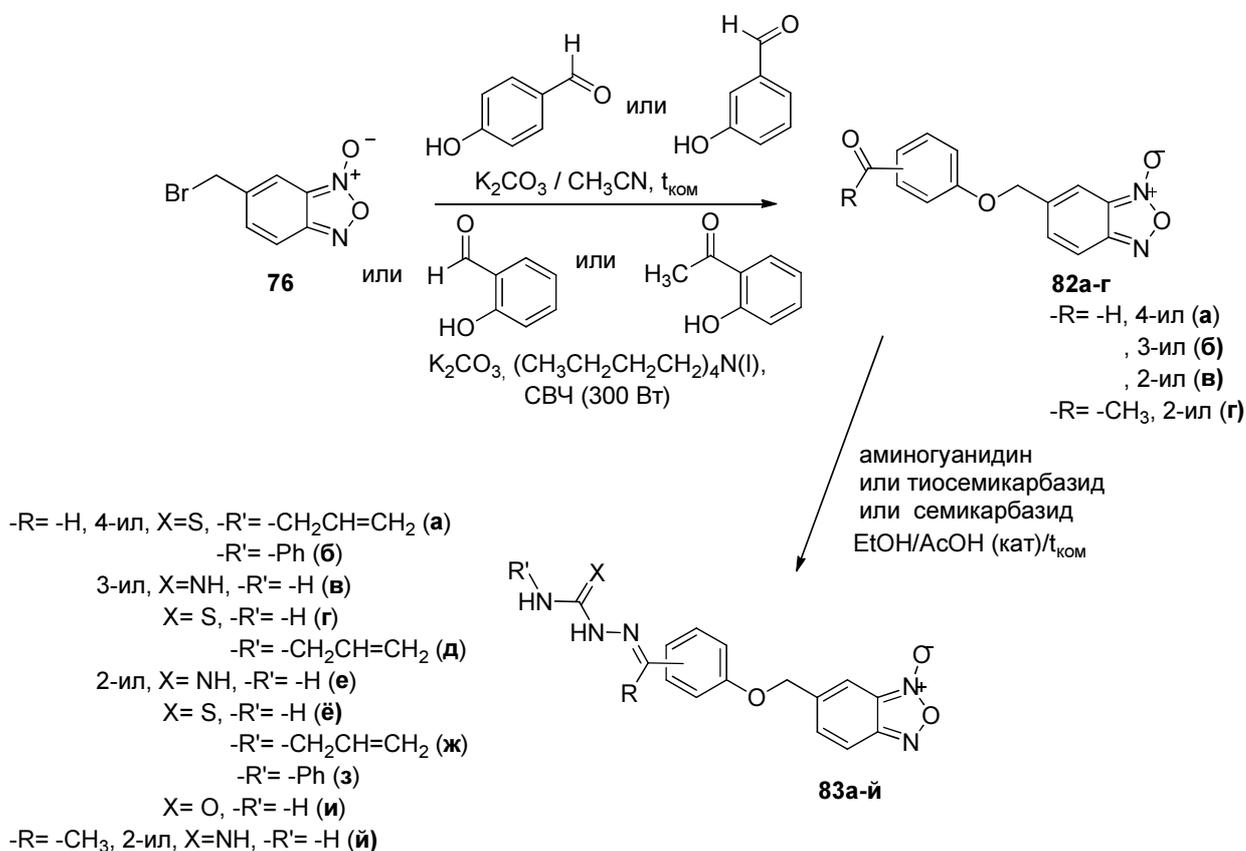


Схема 1.25

Данная стратегия обоснована тем, что производные бензофуроксана способны модифицировать активность дегидрогеназы паразитов и влиять на митохондриальный мембранный потенциал, тогда как амидиногидразоновый и тиосемикарбазоновые фрагменты уже были описаны как фармакофоры для трипанотион-редуктазы и ингибиторов инфекции *T. cruzi* (крузипан), соответственно. В этом исследовании соединение **83з** показало наилучшую

активность в отношении *T. Cruzi*, а цитотоксичность этого соединения по отношению к эритроцитам была ниже, чем у ранее синтезированного соединения **80** и известных препаратов, таких как Нифуртимокс и Амфотерицин В [165].

В 2010 году на основе бензофуроксана и соединений, содержащих фрагмент алиламиногруппы, были синтезированы новые «гибридные» соединения **84-86** (Схема 1.26). Фрагмент алиламиногруппы также присутствует в известном противогрибковом препарате – Нафтифине. Для синтезированных соединений была показана высокая активность в отношении *T. cruzi*, цитотоксичность на мышинных макрофагах линии J774 и в отношении широкой широкой группы грибов [166].

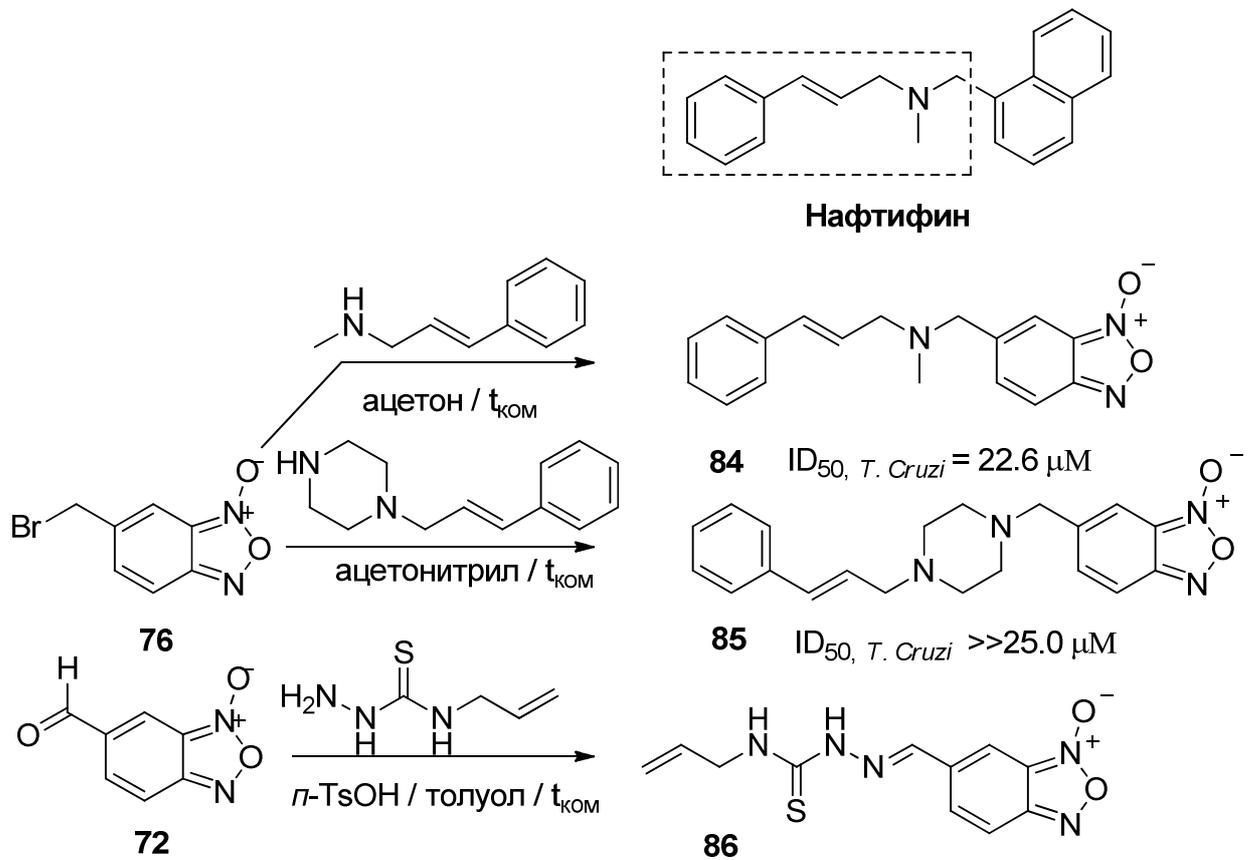


Схема 1.26

В другой работе [167] в одной молекуле были объединены бензофуроксановые гетероциклы и амидиновые фрагменты (Схема 1.27). Авторы предполагают, что за счет «гибридного» строения соединения **87a-г** будут действовать по двум механизмам – модифицировать митохондриальный мембранный потенциал и ингибировать протеазу.

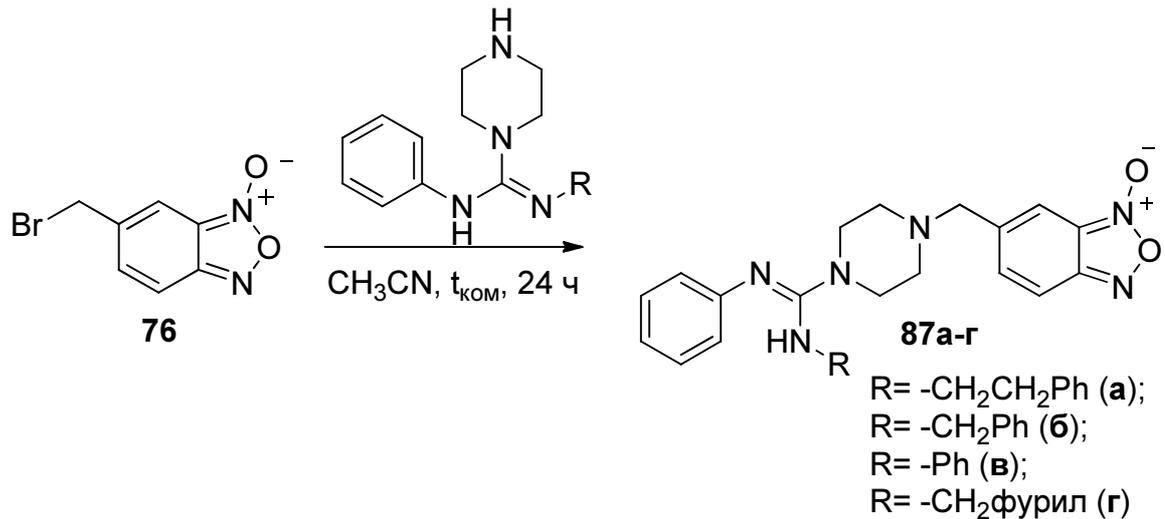
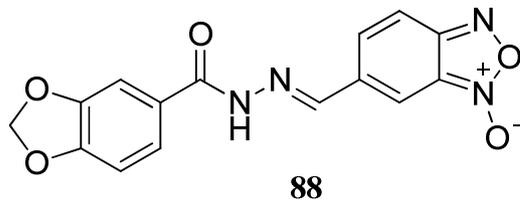


Схема 1.27

В работе [168] синтезирована серия производных бензофуроксана, действующих против *Leishmania amazonensis*, которые содержат фрагмент *N*-ацилгидразона. Он описан в литературе как фрагмент с различными фармакологическими эффектами, включая противопаразитарную активность. (Е)-*N*-(5-Бензофуроксинилметилен)бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбогидразид **88** (Рисунок 1.12) оказался менее активным, чем Амфотерицин В, однако в 28.5 раз более селективным, чем контрольный препарат в исследованиях цитотоксичности на мышинных макрофагах.



$\text{IC}_{50, \text{LTB-012}} = 1.3 \mu\text{M}$ (SI=134), немутогенное

Рисунок 1.12

В нескольких исследованиях было показано [169,170], что фрагмент *N*-ацилгидразона является фармакоформной группой для получения ингибиторов цистеинилпротеазы, и способствует повышению биологической активности новых производных бензофуроксана. Так, соединение **89a** (Схема 1.28) демонстрирует селективную лейшманицидную активность, превосходящую активность Амфотерицина В и Пентамидина, и способно увеличивать концентрацию нитрита в среде супернатанта мышинных макрофагов, инфицированных *L. amazonensis* при концентрации 0.75 ммоль/л через 48 ч [171].

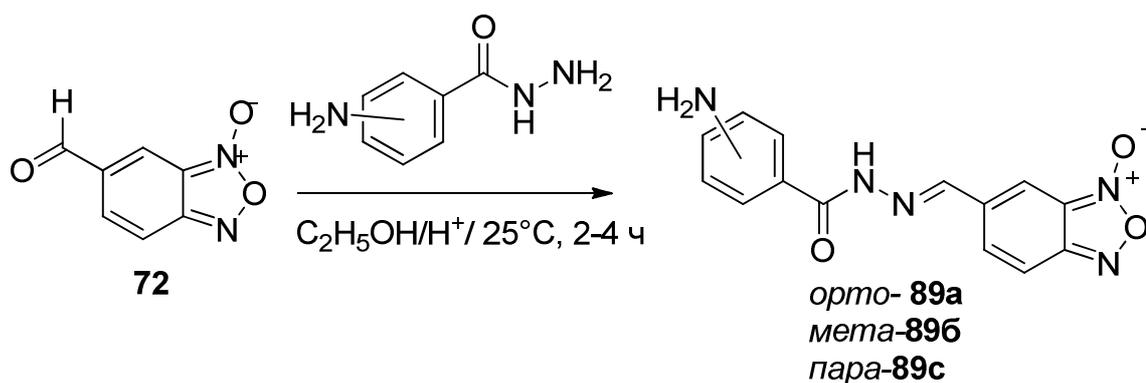


Схема 1.28

1.5.1.2. Противораковая активность

Рак является одним из самых серьезных заболеваний, угрожающих здоровью людей в мире. Существующие противоопухолевые средства по-прежнему не отвечают требованиям высокой эффективности и низкой токсичности. Бензофуроксаны представляют собой важный класс липофильных доноров NO и играют все более важную роль в разработке противораковых агентов, которые способны высокие уровни NO и ингибировать рост опухолей *in vivo* [172].

С тех пор как впервые были описаны противоопухолевые свойства некоторых бензофуроксанов [33,173–175], многие производные бензофуроксана были протестированы в отношении клеточных линий рака человека в качестве цитотоксических соединений [176–180]. Некоторые из них обладали значительной активностью против лимфатической лейкемии P388 и асцитной карциномы Эрлиха у мышей. Производные бензофуроксана *in vitro* ингибировали рост клеток HeLa [181]. В экспериментах по деградации ДНК *in vitro* предположили, что метаболит(ы) лекарственного соединения, а не сами нитробензофуроксаны, могут быть ответственны за деградацию ДНК [182].

Весьма интересными являются исследования новых противоопухолевых препаратов [183]. Была оценена эффективность 3,4-дихлор-[N-бензофуроксан-5-ил)метиле]бензгидразида (BFD-22) отдельно и в сочетании с Сорафенибом (Смесь **90**) (Рисунок 1.13) на клеточной линии легких человека NCI-H460 с целью уменьшения побочных эффектов Сорафениба. Отметим, что BFD-22 оказывает цитотоксическое действие на клетки NCI-H460. Важно отметить, что BFD-22 в сочетании с Сорафенибом обладает более сильным цитотоксическим эффектом. Кроме того, BFD-22 в сочетании с Сорафенибом увеличивает производство активных форм кислорода и одновременно уменьшает экспрессию перлекана в клетках NCI-H460. Эти факты доказывают

преимущество сочетания BFD-22 с Сорафенибом (Смесь **90**) в качестве новой терапевтической стратегии в борьбе с раком легких. Проведенные позднее на модели мышинной меланомы *in vivo* исследования продемонстрировали [184], что BFD-22 обладает более сильными антиметастатическими эффектами в сочетании с превосходными терапевтическими эффектами по сравнению со Сорафенибом и Таксолом. Таким образом, BFD-2 является весьма перспективным соединением-лидером для лечения меланомы.

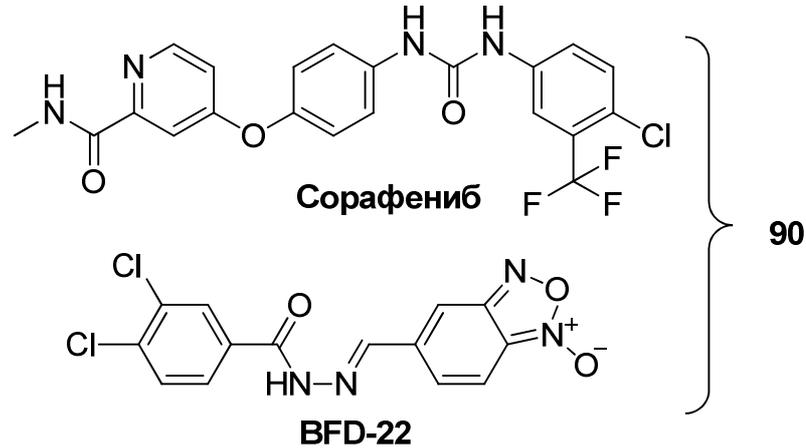


Рисунок 1.13

Новые «гибридные» соединения **91а-в** (Рисунок 1.14), которые объединяют в структурах фрагменты бензофураксана и халконов, были разработаны как химиопрепаративные средства для лечения рака, способные индуцировать детоксикационные ферменты [185].

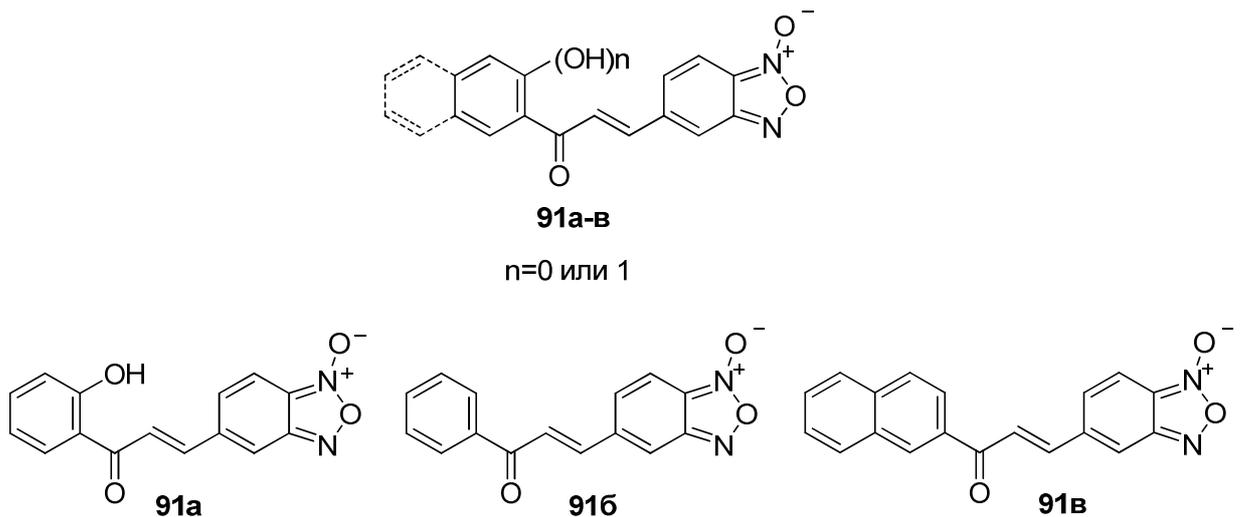


Рисунок 1.14

1.5.1.3. Антимикробная активность бензофуроксанов

При воздействии на клетки липополисахаридов микробного происхождения или цитокинов в макрофагах начинается синтез фермента NOS2 (индуцируемой синтазы оксида азота) и продуцирование NO, который оказывает цитостатическое действие на бактериальные и раковые клетки.

В поисках новых соединений с потенциальной антимикробной активностью была синтезирована (Схема 1.29) и испытана новая серия 4-замещенных [N'-(бензофуроксан-5-ил)]метиле]бензогидразидов **95а-м** (производных Нифуроксазида) в отношении стандартных и резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* [186]. Все соединения были получены в виде смеси изомеров, наблюдаемых при комнатной температуре. Выбор групп заместителей основывался на физико-химических свойствах, таких, как гидрофобность и электронный эффект. Двенадцать соединений проявили близкую бактериостатическую активность в отношении стандартных и резистентных штаммов (МИК = 13.1-29.1 мкг/мл). Наиболее активным соединением оказалось 4-CF₃-замещенное производное **95д**, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) которого равна 13.1-14.6 мкг/мл со значением *SlogP*, равным 1.87.

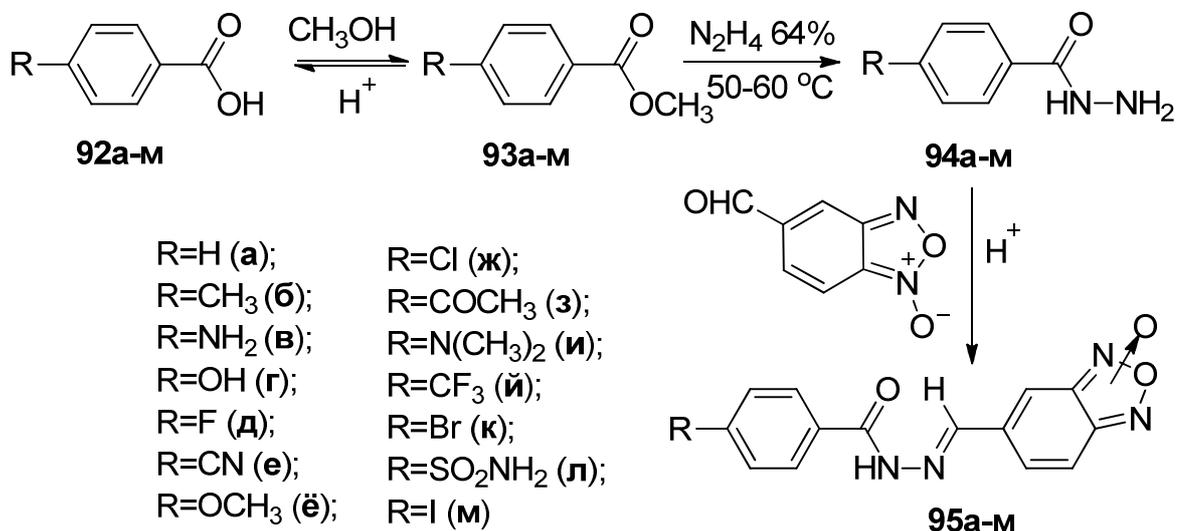


Схема 1.29

Достижения современной медицины в лечении инфекционных заболеваний в значительной степени реализуются за счет использования сульфаниламидных препаратов. В последние годы применение сульфаниамидов в клинической практике сократилось, поскольку они значительно уступают современным антибиотикам и имеют относительно высокую

токсичность. С целью модификации сульфаниламидов для создания более эффективных, длительных и менее токсичных препаратов И. В. Галкина и коллеги [187] разработали «гибридные» бензофуруксаны **98а-д** (Схема 1.30) со включенными сульфониламидными группами, которые показали хорошую антимикробную активность *in vitro* на грамположительных бактериях *Staphylococcus aureus*; грамотрицательных бактериях *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*, а также грибах *Aspergillus niger* и *Candida albicans*.

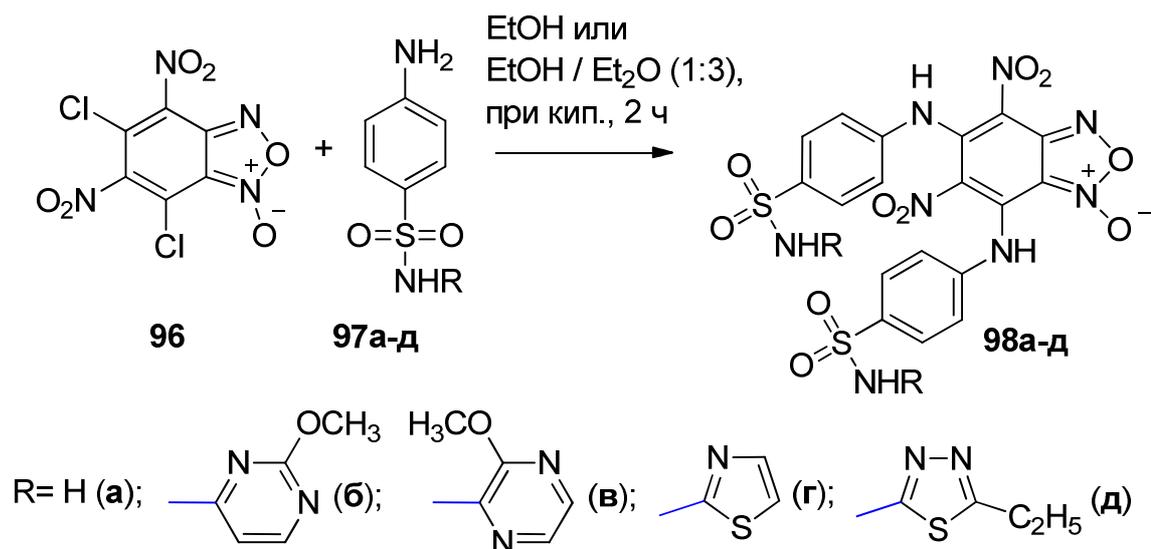


Схема 1.30

Ароматические амины сами по себе являются канцерогенными соединениями, но при этом многие биологически активные вещества содержат эти фрагменты. Л. М. Юсупова и соавторы синтезировали серию соединений на основе 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуруксана **96** и ароматических или гетероциклических аминов, таких как анилин, *мета*- и *пара*-нитроанилин, *мета*-хлоранилин, *пара*-аминобензойная кислота и 2-амино-4-хлорпиридин. Показано, что активность полученных соединений зависит от природы заместителя в ароматическом кольце. Введение нитро- и карбоксильных групп в *пара*-положение относительно центра замещения уменьшало фунгицидную активность, в то же время при замещении анилинами, ароматическое ядро которых содержало галоген, начальная высокая биологическая активность сохранялась [188].

1.5.2.Терапевтическое применение NO-донорных «гибридных» соединений на основе бензофуроксана

1.5.2.1.Многофункциональные соединения для лечения нейродегенеративных заболеваний

Новое соединение **99** (Схема 1.31), которое содержит нитроновый фрагмент, способный проявлять нейропротекторные свойства, и бензофуроксановый фрагмент, способный стабилизировать генерируемые свободные радикалы, было синтезировано и оценено в качестве нейропротекторного агента на модели клеток нейробластомы человека (SH-SY5Y) [189]. Исследования показали отличную способность к выделению свободных радикалов и хороший нейропротекторный эффект без клеточной токсичности. Авторы продемонстрировали потенциальную возможность использования этого соединения в качестве нейропротекторного средства для предотвращения гибели клеток, подверженных повышенному окислительному стрессу и повреждению.

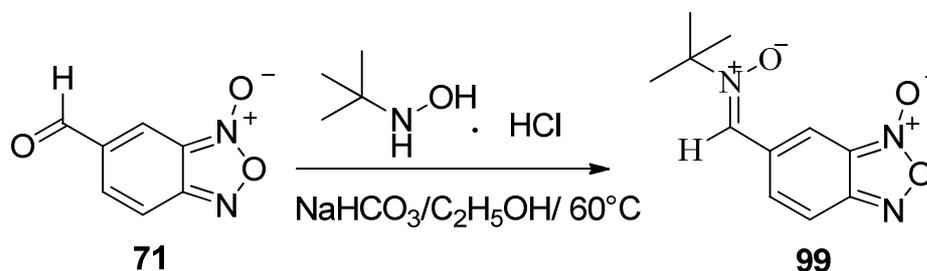


Схема 1.31

1.5.2.2.Ингибирование альдоредуктазы

Сахарный диабет является основным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Альдоредуктаза – фермент, обеспечивающий реакцию полиольного пути – играет ключевую роль в патогенезе диабетических осложнений. Соответственно, ингибирование этого фермента становится главной терапевтической стратегией для лечения сердечно-сосудистых патологий, вызванных гипергликемией. На Схеме 1.32 представлен синтез серии 5(6)-замещенных производных бензофуроксана **103а-л**. Они получены путем введения ароматических и

липофильных групп в молекулы бензофуоксана и описаны в качестве ингибиторов альдозоредуктаз [190]. Фармакофорные группы выбрались из групп, уже известных в качестве ингибиторов альдозоредуктазы. Помимо эффективного ингибирования целевого фермента, соединения **103а-л** дополнительно проявляли свойства доноров NO и антиоксидантов. Бензилоксипроизводное **103а** – наиболее перспективное из всей серии – показало хорошо сбалансированный, многофункциональный профиль, состоящий из субмикромольной ингибиторной эффективности ALR2 ($IC_{50} = 0.99 \pm 0.02$ мкмоль/л), значительной и спонтанной генерации NO и превосходной активности при удалении гидроксильных радикалов.

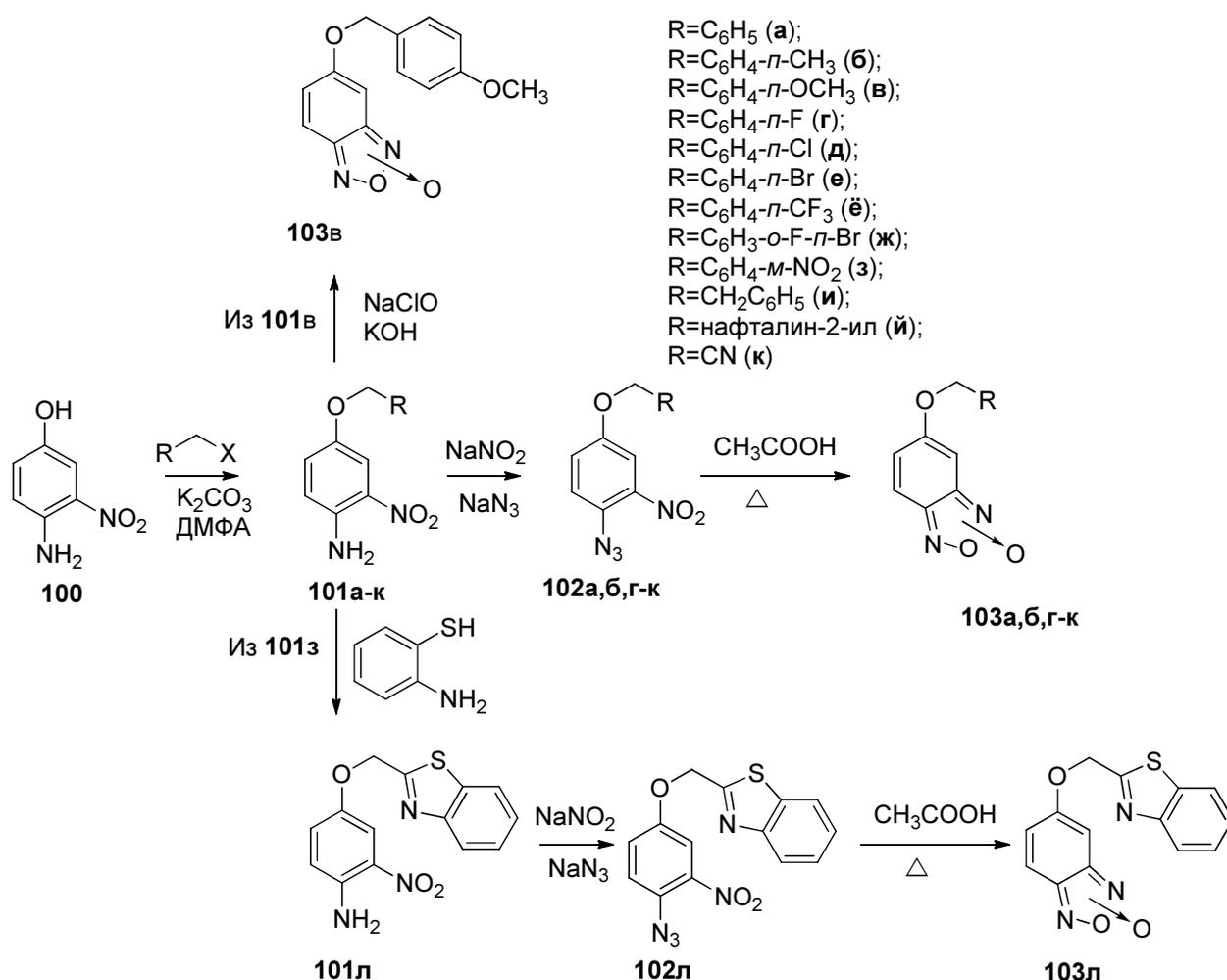


Схема 1.32

1.5.2.3. Антитромбоцитарные свойства

Тромбоз является основным результатом многих сердечно-сосудистых заболеваний. Современные методы лечения для предотвращения тромбоцитоза связаны с долгосрочным

использованием антиагрегантов. Бензофуроксаны (например, соединение **104**, Рисунок 1.15) известны как перспективные прототипы для разработки новых соединений для лечения сердечно-сосудистых заболеваний благодаря их антиагрегационной активности [191].

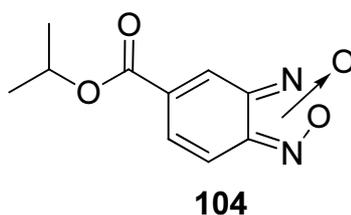


Рисунок 1.15

Соединения **105а,б** и **106а,б** (Схема 1.33), полученные на основе бензофуранов и гидроксibenзгидразидов, ингибировали агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозин-5-дифосфатом, коллагеном и арахидоновой кислотой, и в испытаниях с использованием лабораторных мышей продемонстрировали способность предотвращать легочную тромбоэмболию, вызванную смесью коллагена и адреналина, уменьшая при этом тромбоэмболический исход до 80% [192]. Учитывая, что соединение **105а** не индуцирует генотоксичность *in vivo*, авторы предлагают его в качестве нового антитромбоцитарного прототипа для профилактики атеротромботических поражений.

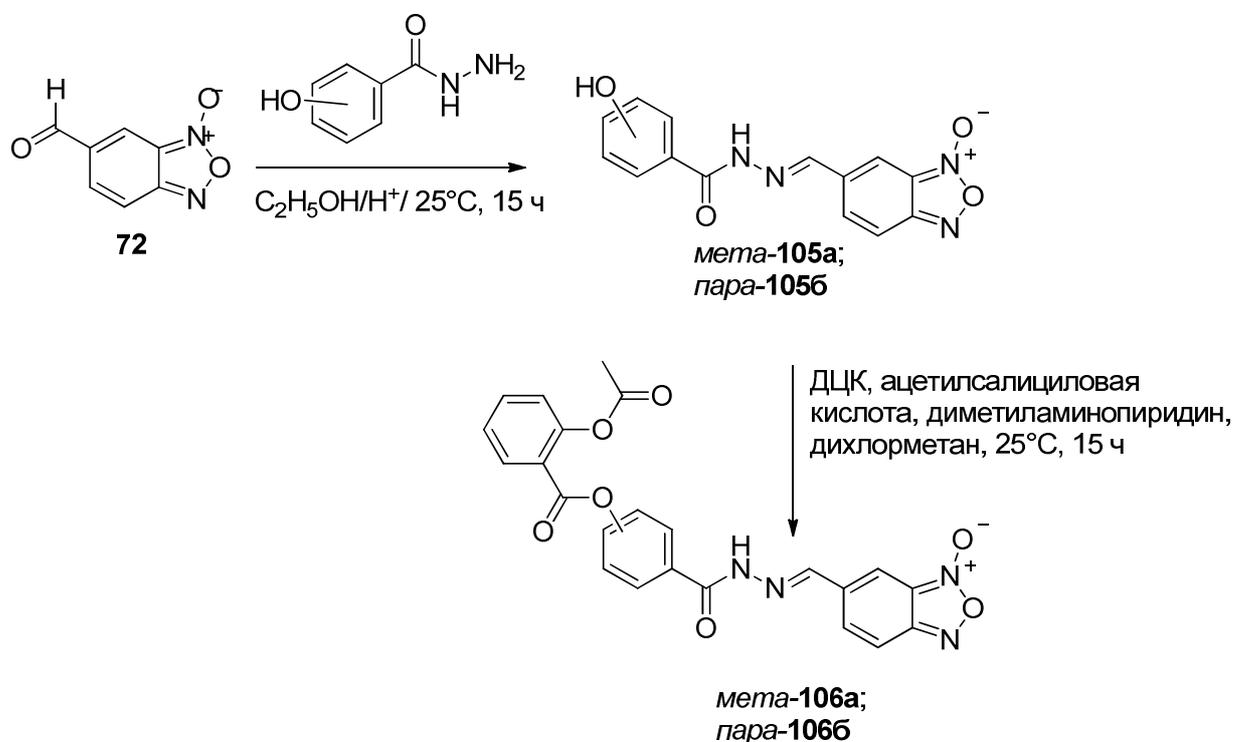


Схема 1.33

1.5.2.4. Сосудорасширяющие свойства

В последнее время особое внимание исследователей направлено на производные бензофуороксанов, имеющие дигидропиридиновые заместители, которые способны найти применение в качестве модуляторов кальциевых каналов. В 1996 году А. Gasco и др. синтезировали дигидропиридины **107** и **108**, содержащие 4- или 5-бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазольные фрагменты (Рисунок 1.16) [193]. 4-Изомер **107** оказался активным на образце изолированной базилярной артерии кролика, показав эффективность, близкую к эффективности эталонного препарата – Нифедипина, в то время как 5-изомер **108** был в 10 раз менее эффективным. Обнаружено, что эти соединения не способны активировать гуанилатциклазу, присутствующую в клеточной линии фибробластов легкого крысы (RFL-6). *N*-Оксид в основном не изменяет зону и скорость действия производных или механизм их сосудорасширяющего действия. Также были синтезированы нитросодержащие аналоги соединений **107** и **108** – производные **109** и **110** [194], полученные в виде рацемических смесей и разделенные на индивидуальные энантиомеры с помощью хиральной ВЖХ. Однако полученные соединения проявили весьма низкую способность к изменению величины константы активации кальциевого канала.

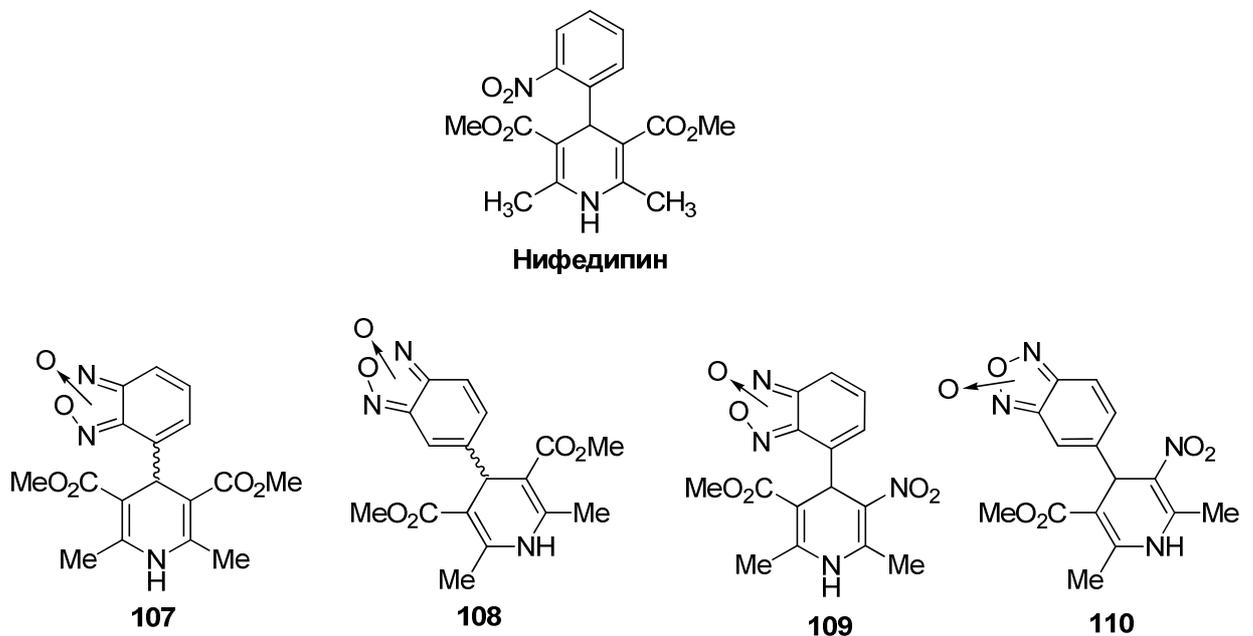


Рисунок 1.16

1.5.2.5. Противовоспалительная активность

Оценка *in vitro* и *in vivo* снижения уровней простагландина E2 и тромбксана B2 в образцах плазмы крови производным Диклофенака **111**, полученного путем связывания с бензофуроксановым фрагментом (Схема 1.34), показала, что после введения NO-донорной части данное соединение сохраняет фармакологические характеристики Диклофенака, включая анальгетическую и противовоспалительную активности, тогда как повреждение слизистой оболочки снижается по сравнению с прототипом. Вероятно, это снижение связано с высвобождением NO бензофуроксановым фрагментом, что подтверждается образованием нитритов при pH 7.4, чего, как и предполагалось, не происходит в случае исходного Диклофенака [195].

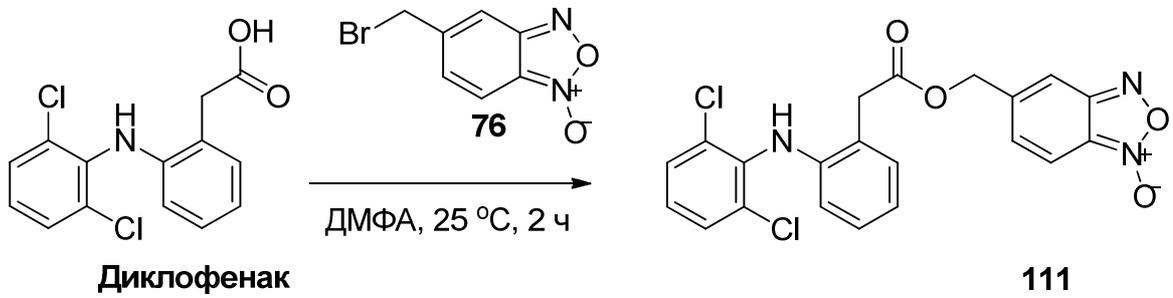


Схема 1.34

В 2012 году с использованием метода молекулярной гибридизации были синтезированы бензофуроксанил-*N*-ацилгидразоны **113а-д** (Схема 1.35), после чего была проведена биологическая оценка их обезболивающей и противовоспалительной активности [196]. Среди них бензофуроксанилпроизводное **113г** проявило как анальгетическую, так и противовоспалительную активность при пероральном применении.

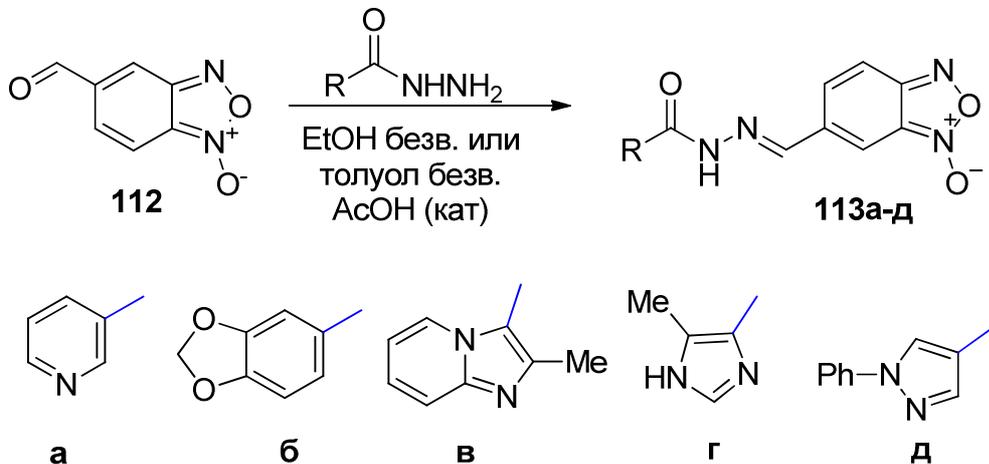


Схема 1.35

1.6. Бензофуросаны как прекурсоры для синтеза различных гетероциклических соединений

Один из наиболее обширных разделов органической химии – химия гетероциклических соединений – в последние десятилетия получила широкое развитие. Об этом свидетельствует тот факт, что примерно 60% всех публикаций по химии посвящено именно этим соединениям.

Особое место среди гетероциклических соединений занимают циклические структуры с 1,3-положением атомов азота (имидазолы, бензимидазолы, пиримидины и т.д.). Давно известны многие природные соединения – ферменты, нуклеиновые кислоты, алкалоиды и т.п., в состав которых входят имидазольные группировки. Имидазол и его производные являются объектами постоянного изучения [197–199].

В последнее время внимание исследователей привлекают 2*H*-бензимидазолы и их производные, которые оказались удобными предшественниками для синтеза множества гетероциклических соединений [200]. 2*H*-Бензимидазолы на данный момент достаточно хорошо изучены, им посвящено множество публикаций [201,202], в том числе обзорных [203,204].

В то же время, моно- и ди-*N*-диоксиды 2*H*-бензимидазолов представлены в литературе лишь единичными примерами. Единственный обзор по синтезу и химическим свойствам соединений данных классов датируется 1981 г. [205]. Известно, что некоторые представители 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов проявляют высокую биологическую активность и могут быть использованы как лекарственные средства для защиты от паразитов *Trypanosoma cruzi* и *Leishmania spp* [206]. Этими «забытыми» паразитарными заболеваниями инфицировано по данным Всемирной организации здравоохранения около 18 млн. человек. В настоящий момент эти заболевания встречаются не только в Латинской Америке; посредством миграции они распространяются в Европе, Северной Америке, Японии и Австралии [207,208]. В связи с этим разработка новых методов синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, синтез новых представителей этого класса соединений, а также изучение их химических и биологических свойств представляет актуальную задачу.

В данной главе литературного обзора мы попытались обобщить имеющиеся в литературе данные по методам синтеза, основным химическим свойствам и биологической активности моно и ди-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола [209].

1.6.1.2*H*-Бензимидазол-1,3-диоксиды. Синтез, химические свойства и биологическая активность

Описанное М. Ф. Haddadin, С. Н. Issidores в 1965 году взаимодействие между бензофуроксаном и енаминами, ненасыщенными кетонами, 1,3-динитрилами или енолятами, приводящее к хиноксалин-*N,N'*-диоксидам, феназин-*N,N'*-диоксидам и 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидам, упоминается в химической литературе как Бейрутская реакция (в честь города, в котором она была обнаружена) [107]. Однако в статье, на которую в настоящий момент ссылается большинство авторов, нет описания синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов. Синтез из бензофуроксана **3** первых трех представителей соединений данного класса **21**, **114** и **115** (Схема 1.36) был описан позднее, в 1970 году, в патенте М. Ф. Haddadin и С. Н. Issidores [210]. В дальнейшем ряд 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов был расширен введением различных заместителей как в положение 2 гетероциклического фрагмента, так и в ароматическое кольцо молекулы [211]. Кроме того, была продемонстрирована активность трёх первых представителей соединений этого класса в отношении бактерии *Pasteurella multocida*, вызывающей пастереллёз – острое инфекционное заболевание у животных (МИК для **21** - 3.12 мкг/мл, для **114** - 3.12 мкг/мл, для **115** - 6.25 мкг/мл) [212,213].

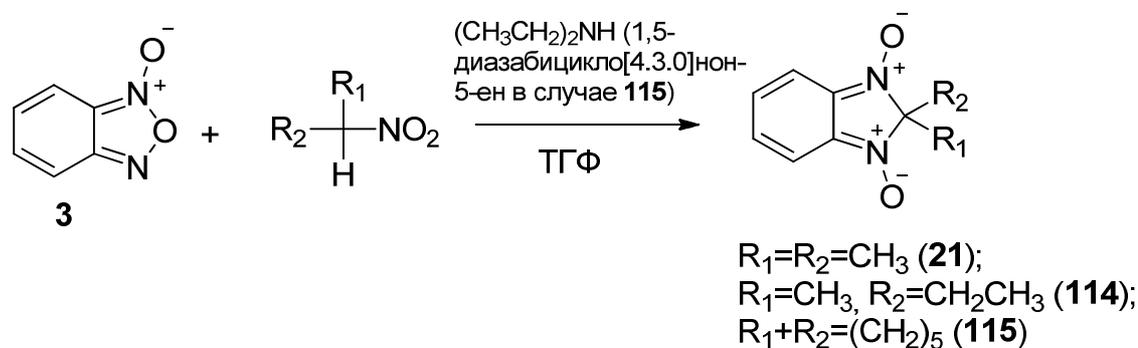


Схема 1.36

В 1972 году были опубликованы одновременно две статьи, описывающие синтез 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов: М. J. Abu El-Нај повторил получение соединений **21**, **114** и **115** [214] по методике, описанной в патенте [210], в то время как D. W. A. Lantham и др. осуществили аналогичную реакцию в хлороформе в присутствии триэтиламина в качестве катализатора, получив продукты **21**, **115**, **116** (Рисунок 1.17) [215]. При этом отмечалась хорошая растворимость данных соединений в воде.

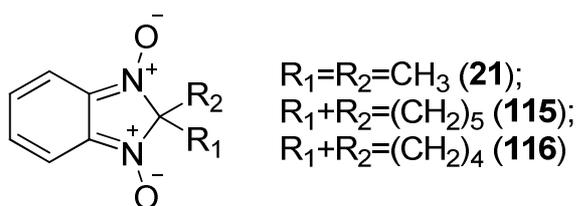


Рисунок 1.17

Предполагаемый М. J. Abu El-Нај механизм образования продуктов приведен на Схеме 1.37 [214]. В соответствии с этой схемой на первой стадии реакции происходит образование карбаниона из нитроалкана под действием основания. Полученный карбанион атакует молекулу бензофуроксана **1** по атому азота в положении **3**, с образованием аддукта **A**, который в результате раскрытия цикла приводит к промежуточному соединению **B**. В результате элиминирования нитрит-аниона NO_2^- возникает соединение **C**, которое, в свою очередь, подвергается внутримолекулярному замыканию цикла с образованием конечного продукта **D**.

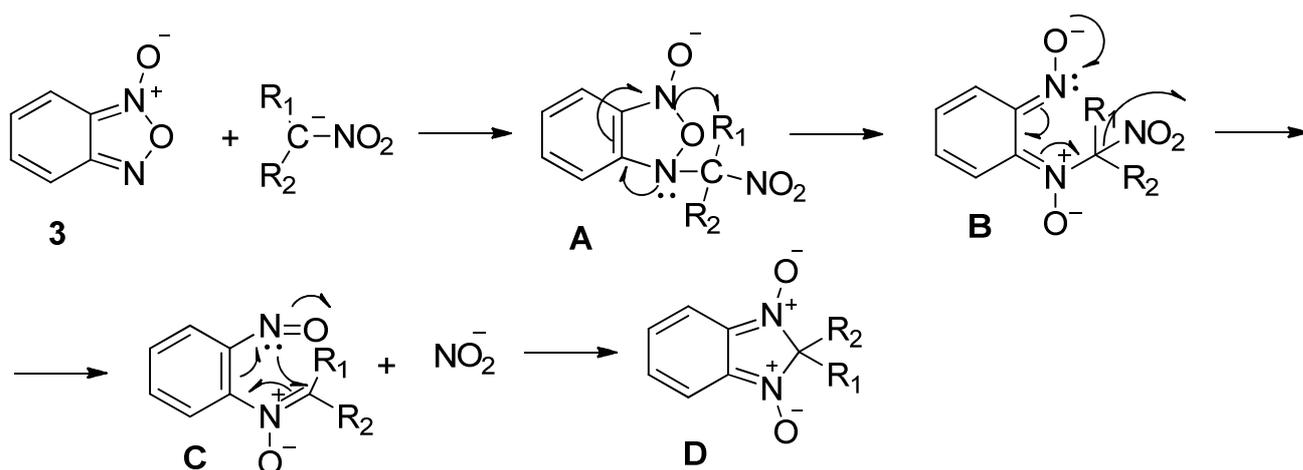


Схема 1.37

По аналогичному механизму протекает, по-видимому, и взаимодействие бензофуроксана **3** с фенилдиазометаном (Схема 1.38), в результате которого образуется 2,2-дифенил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид **117** [216].

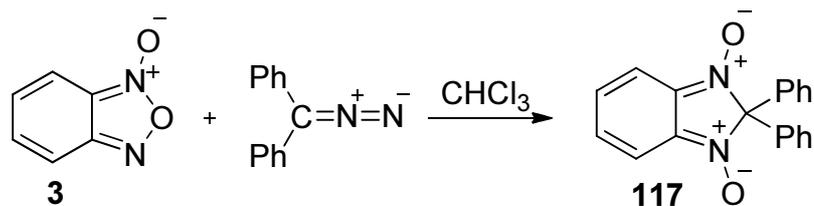


Схема 1.38

В 1977 году ряд 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов был расширен группой авторов [217] после введения в данную реакцию 5-хлор-, 5-бром-, 5-метокси- и 5-трифторметилбензофуруксанов. Таким образом, было показано, что заместитель в положении 5 ароматического кольца не препятствует протеканию реакции. Следует, однако, отметить, что нитропроизводные бензофуруксанов не вступают в аналогичную реакцию.

Авторами [217] также был предложен способ получения 2-спироциклогексан-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **115** окислением соединения **118** *мета*-хлорпербензойной кислотой (Схема 1.39). При этом первоначально происходит образование моно-*N*-оксида 2*H*-бензимидазола **119**, который при дальнейшем окислении превращается в 2-спироциклогексан-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **115**.

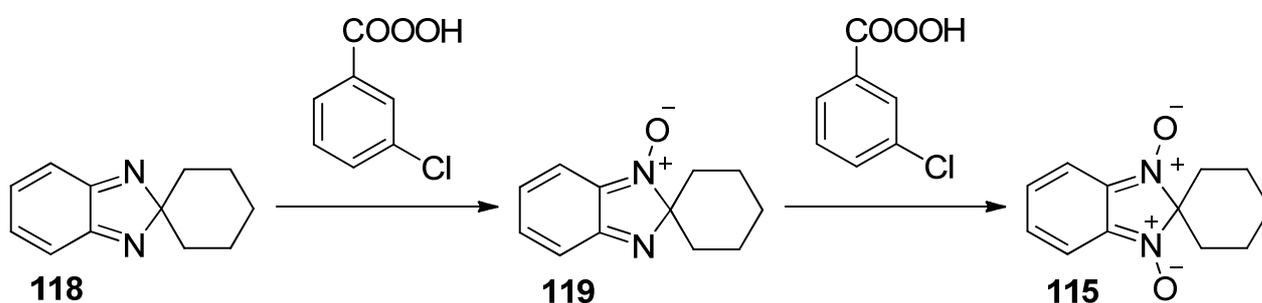


Схема 1.39

D. Latham и др. впервые изучили химические свойства 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на примере соединения **21** [217,218]. Можно было бы ожидать, что 2,2-дизамещенные 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, обладающие хиноноподобной структурой, будут вступать в реакцию Дильса-Альдера. Однако этого не происходит: взаимодействие между *N,N'*-диоксидами и многими известными диенофилами (например, малеиновым ангидридом) не осуществляется, а реакции с диметилацетилендикарбоксилатом, дегидробензолом и тетрацианоэтиленом приводят к продуктам **120-122** (Схема 1.40).

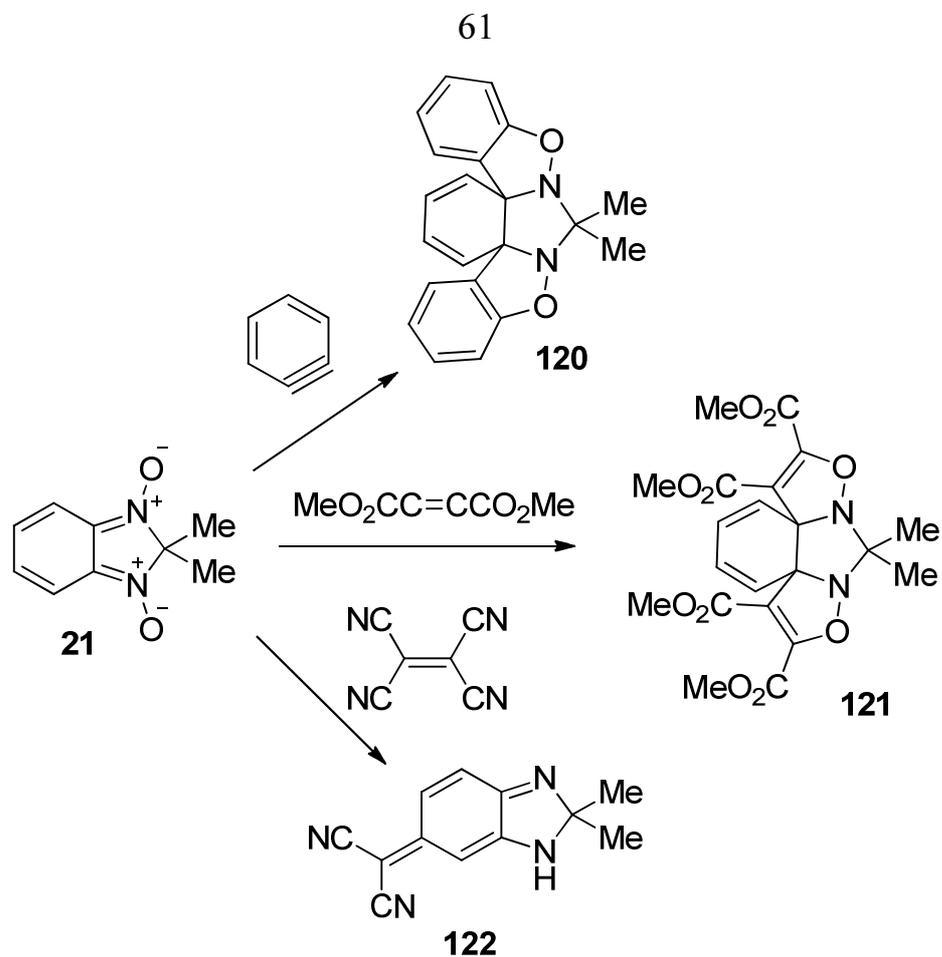


Схема 1.40

В 1977 г. группа авторов [219] впервые описала получение 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в виде комплексов **124а-в** в реакции 1,2-бензохинондиоксима **123** с золотохлороводородной кислотой при использовании различных кетонов в качестве растворителей (Рисунок 1.18).

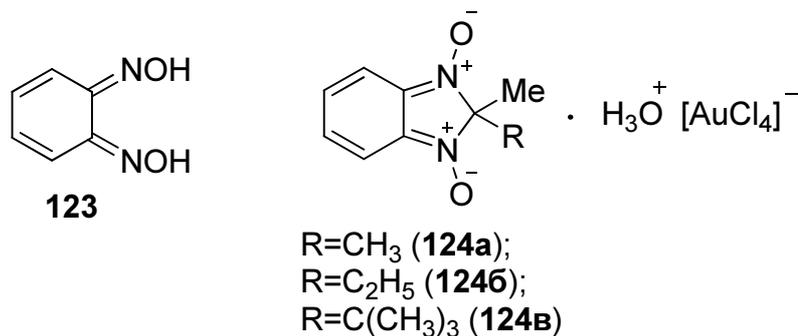


Рисунок 1.18

Параллельно с немецкими учеными российские исследователи В. А. Самсонов и Л. Б. Володарский на примере взаимодействия 1,2-бензохинондиоксима **123** с ацетоном показали

возможность получения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с использованием хлороводородной кислоты в качестве катализаторов на примере соединения **21** (Схема 1.41) [220].

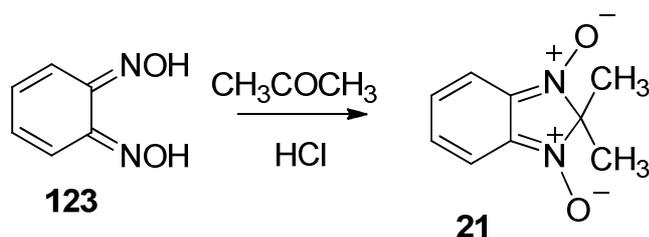


Схема 1.41

2*H*-Бензимидазол-1,3-диоксиды могут быть получены из соответствующих тетрагидробензимидазол-1,3-диоксидов. Так, при бромировании 4,5,6,7-тетрагидро-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **125** с последующим дегидробромированием тетрабромпроизводного **126** образуется 4,7-дибром-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **127** (Схема 1.42) [221].

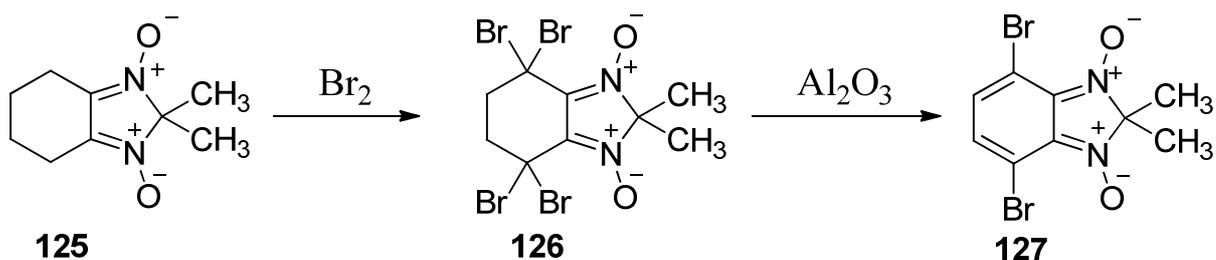


Схема 1.42

Авторами также были изучены некоторые свойства полученного 4,7-дибром-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **127**. Оказалось, что обработка соединения **127** морфолином (Схема 1.43) приводит к образованию 4,7-дибром-5-морфолино-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол 1-оксида **128** в качестве основного продукта. Кроме того, наблюдалось образование небольших количеств 4,7-дибром-5-морфолино-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **129**. Синтез соединений **128** и **129** можно объяснить механизмом, согласно которому первоначально происходит присоединение морфолина в положение 5 диоксида **127** (аналогично присоединению аминов к хинонам) с образованием интермедиата. Последний подвергается либо дегидратации, что приводит к соединению **128**, либо окислению с регенерацией *N*-оксидной группы и образованием соединения **129** [221].

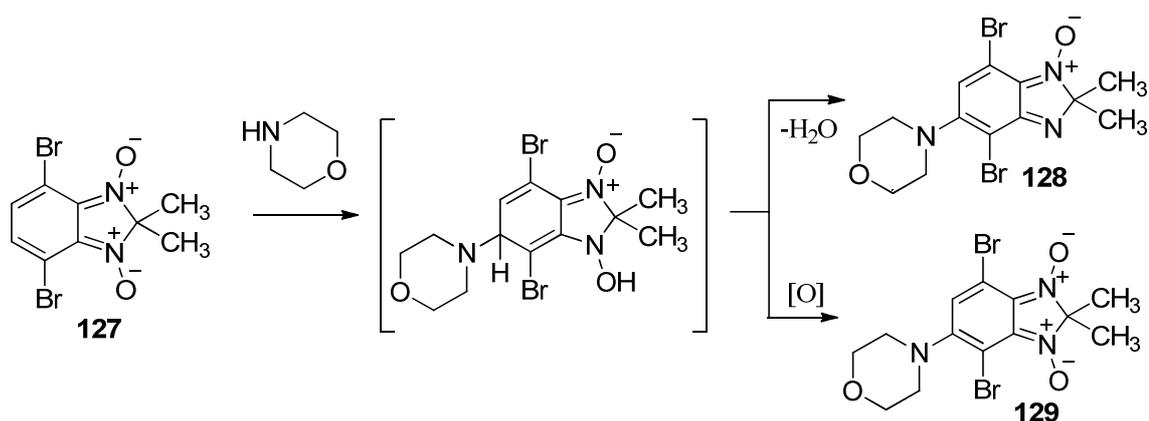


Схема 1.43

Позднее, в 1994 году, В. А. Самсонов и Л. Б. Володарский разработали новый способ получения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакции бензофуроксанов со спиртами или галогеналканами с использованием концентрированной серной или хлорной кислот (Схема 1.44) [222]. Ранее считалось, что фуроксанный цикл в бензофуроксанах инертен к действию электрофильных реагентов и реакция с образованием 1-гидроксибензимидазол-3-*N*-оксида протекает только при действии очень сильных алкилирующих агентов, таких, как алкиловые эфиры трифторметансульфокислоты [30]. Однако, авторами было показано, что и менее активные электрофилы легко взаимодействуют с фуроксанным циклом в бензофуроксанах. Предложенный авторами подход открыл новые возможности для расширения соединений этого класса, поскольку он не требует применения труднодоступных нитроалканов, используемых в Бейрутской реакции. Кроме того, он позволяет получать ранее недоступные соединения, в частности, нитропроизводные бензофуроксана, синтез которых в рамках Бейрутской реакции не реализуется.

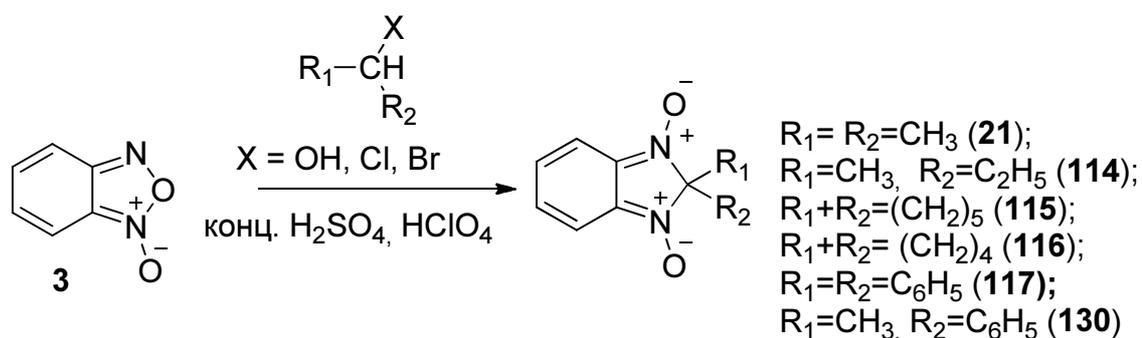


Схема 1.44

С 2006 по 2012 годы Н. Serecetto и его коллеги опубликовали цикл работ, посвященный синтезу и изучению биологической активности 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в отношении паразитов *T. Cruzi* и *Leshmania spp.*

В течение многих лет эта научная группа проводит исследования, направленные на разработку эффективных препаратов для лечения болезни Шагаса, вызываемой паразитом *Trypanosoma cruzi* и являющейся бичом населения Южной Америки [223]. Первым объектом пристального внимания стали бензофуроксаны, которые, как было установлено, проявляют достаточно высокую активность в отношении паразитов [164]. Продолжая исследования в этой области, Н. Cerecetto с коллегами использовали бензофуроксаны как платформу для дальнейших модификаций. Так, на их основе с использованием Бейрутской реакции был осуществлён синтез производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов (Рисунок 1.19) [27]. Впервые была продемонстрирована высокая активность 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов **21**, **131a-ё** в отношении штамма Tulahuen 2*Trypanosoma cruzi*. Соединения **21**, **131a** и **131г** оказались более эффективными, чем препараты сравнения Нифуртимокс и Бензнидазол.

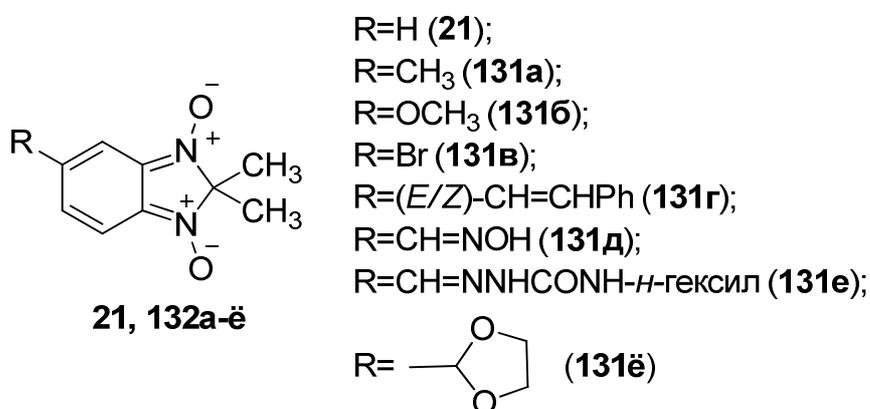


Рисунок 1.19

Активность соединений этой группы оценили и в отношении других штаммов *T. cruzi*: чувствительного штамма CL Brener и частично резистентного к Нифуртимоксу и Бензнидазолу Y-штамма 26 (Таблица 1.3). Наиболее эффективным оказалось соединение **131г**, наименьшую активность проявило соединение **131б**, имеющее метоксильный заместитель. Кроме того, соединения **21**, **131д** и **131ё** проявили активность в отношении промастиготы паразита *Leshmania spp.*

Таблица 1.3 *In vitro* активность 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в отношении *T. Cruzi* (эпимастиготная форма)

Соединение	IC ₅₀ , μM			GI*, %
	Штамм Tulahuen 2	Штамм CL Brener	Y штамм	
21	4.3	9.0	14.0	87.0

Соединение	IC ₅₀ , μM			GI*, %
	Штамм Tulahuen 2	Штамм CL Brener	У штамм	
131а	5.1	13.5	13.0	85.0
131б	28.5	25.0	17.0	55.0
131в	8.3	12.0	13.8	77.0
131г	3.4	6.0	5.0	100.0
131д	12.5	14.5	11.8	72.0
131ё	22.7	20.0	14.0	59.0
Нифуртимокс	7.7	8.5	6.5	
Бензнидазол	8.5	3.4	3.8	

* процент ингибирования роста эпитимиготы *Tulahuen 2 T. cruzi* при 25 μM на 5-й день испытаний

Изучение токсичности полученных соединений показало, что 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **131д**, содержащий оксимный заместитель, является нетоксичным даже при самой высокой концентрации. Наиболее перспективные соединения **131д** и **131ё** были оценены *in vivo* в экспериментальной модели болезни Шагаса. Соединения оказались не цитотоксичны в отношении мышинных макрофагов J774 в анализируемых дозах и уменьшали уровень антител к паразиту *T. Cruzi*. Кроме того, они способствовали увеличению выживаемости животных по сравнению с веществом сравнения - Бензнидазолом.

Структурные исследования полученных соединений показали, что наиболее важными характеристиками с точки зрения активности в отношении *T. cruzi* являются их потенциал восстановления и электрофильность. Более активные соединения являются более сильными электрофилами и легче восстанавливаются, по сравнению с менее активными. Полученные результаты согласуются с участием производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида в процессе биоредукции. Дополнительным преимуществом соединений данной серии оказалась их водорастворимость, что значительно упрощает их применение в качестве биологически активных препаратов.

Следующим шагом в том же направлении стал синтез 15-ти новых производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида путём модификации положений 5 и 6 ароматического цикла (серия А), введения в положение 2 вместо метильных заместителей циклического фрагмента с образованием спиропроизводных (серия В) и замены одного метильного заместителя в положении 2 на арильный или алкильный фрагменты (серия С) (Рисунок 1.20, Схема 1.45), а также изучение влияния структуры этих соединений на их антипаразитарную активность [224].

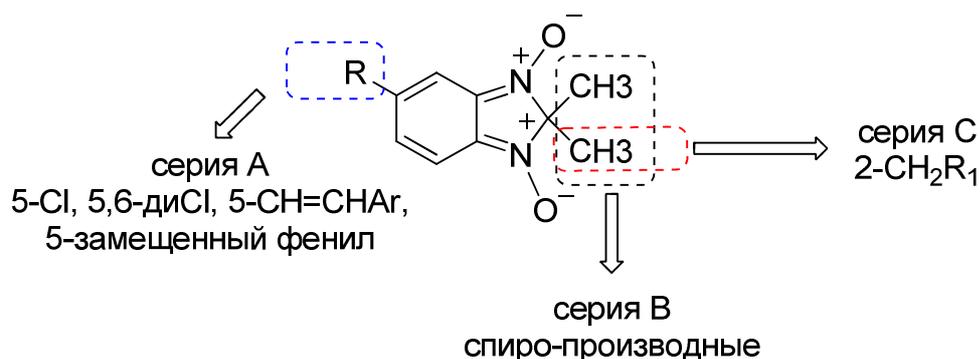


Рисунок 1.20

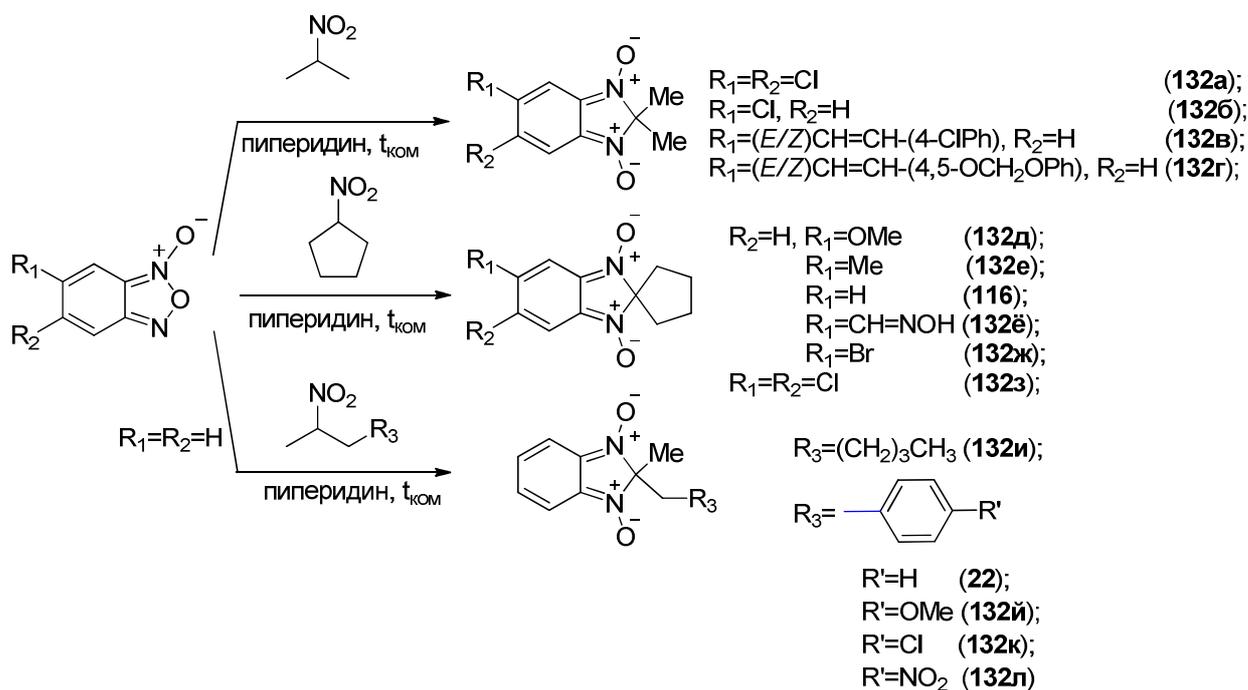


Схема 1.45

2*H*-Бензимидазол-1,3-диоксиды **22**, **116**, **132а-л** были протестированы в отношении штамма *Tulahuen 2 Trypanosoma cruzi* и показали превосходную активность (Таблица 1.4). Кроме того, полученные соединения ингибировали рост вирулентных и устойчивых к Бензимидазолу штаммов (CL Brener clone, Colombiana и Y-штамм) и *Leishmania braziliensis*. Интересно, что бензимидазол-1,3-диоксиды демонстрируют очень высокий показатель селективности. Особо следует выделить соединение **132е**, вызывающее значительное уменьшение амастиготов в клетках Vero. Кроме того, было обнаружено уменьшение количества ацетата и глицина в качестве выделенных метаболитов без увеличения при этом поглощения глюкозы паразитом. Это указывает на то, что гликосома, вероятно, не участвует в механизме действия 2*H*-бензимидазола 1,3-диоксидов.

Для производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **22**, **116** и **133й-л** был проведен тщательный анализ структуры [225]. Поведение соединений в растворе изучили с помощью методов электронного и ядерного магнитного резонанса (ЯМР ¹H и ¹³C), сравнивая экспериментальные данные с полученными с помощью теории функционала плотности расчетными величинами. Для изучения этих соединений в твердом состоянии использовали ИК-спектроскопию. Согласно полученным данным, полосы поглощения, соответствующие колебаниям связи N-O, находятся в области 1380, 1365 и 1225 см⁻¹, а полосы, соответствующие колебаниям бензимидазольного кольца, – около 1610 и 1590 см⁻¹.

Таблица 1.4 *In vitro* активность второго поколения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в отношении *T. Cruzi* (эпимастиготная форма)

Соединение	GI*, %
116	90.0
132ё	74.0
132и	95.0
22	48.0
132й	52.0
132к	0.0
132л	100.0

* процент ингибирования роста эпимастиготы *Tulahuen 2 T. cruzi* при 25 мМ на 5-й день испытаний

В развитие концепции синтеза «гибридных» соединений Н. Cerecetto и др. осуществили синтез 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов **134-136**, включающих фрагменты активных в отношении *Trypanosoma cruzi* соединений (Схема 1.46) [166]. В качестве функциональных заместителей были использованы 3-фенил-2-пропениламинный фрагмент, присутствующий в лекарственном веществе Нафтифине, N⁴-аллилтиосемикарбазонильный фрагмент, содержащийся в активном соединении **133** и гомолог аллиламинного фрагмента. В качестве исходных соединений для синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов **134-136** бензофуроксаны **84-86**, полученные в соответствии со Схемой 1.26.

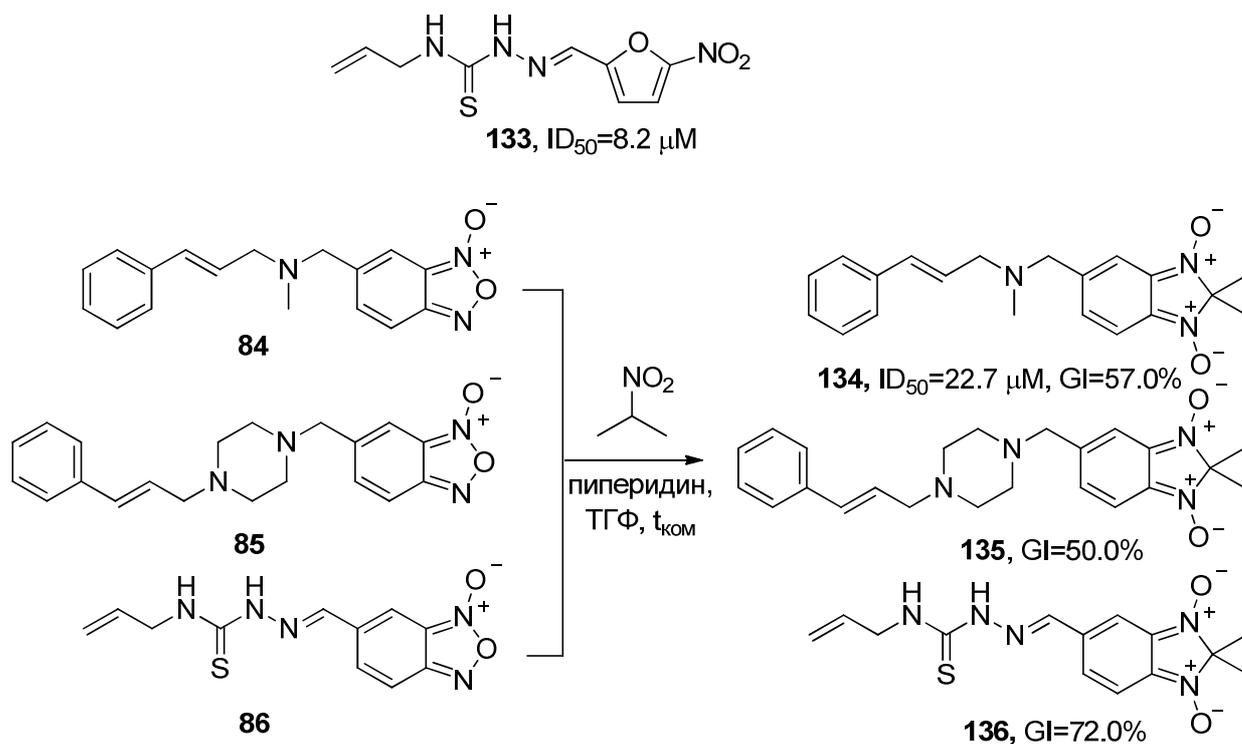


Схема 1.46

Ещё одним фармакофорным фрагментом стал монотерпен Лимонен. В своем исследовании авторы ковалентно связывали активный в отношении *Trypanosoma cruzi* 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид с синтезированным ранее производным Лимонена **137** (Схема 1.47), также проявившим антипаразитарную активность [226].

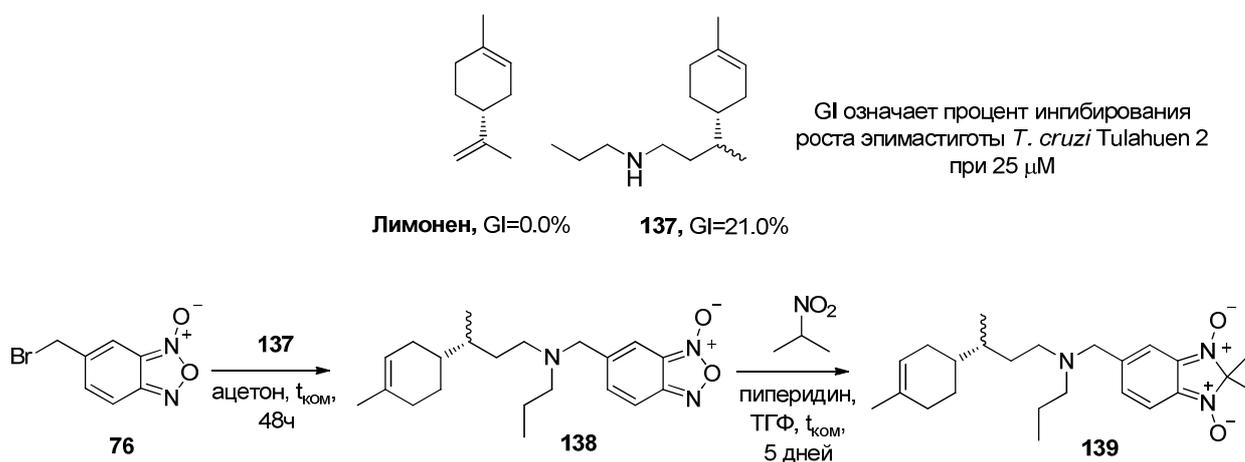


Схема 1.47

Однако полученные продукты – «гибридный» бензофуросан **138** и 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **139** – оказались менее активными по сравнению с веществами сравнения и соединениями, полученными авторами ранее.

На основе «гибридных» бензофуроксанов **140а-в** и **141а-й** с использованием амидиногидразоновых, тио- и семикарбазоновых фрагментов с различными заместителями, были получены «гибридные» 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды **142а-в**, **143а-й** (Схема 1.48) [165].

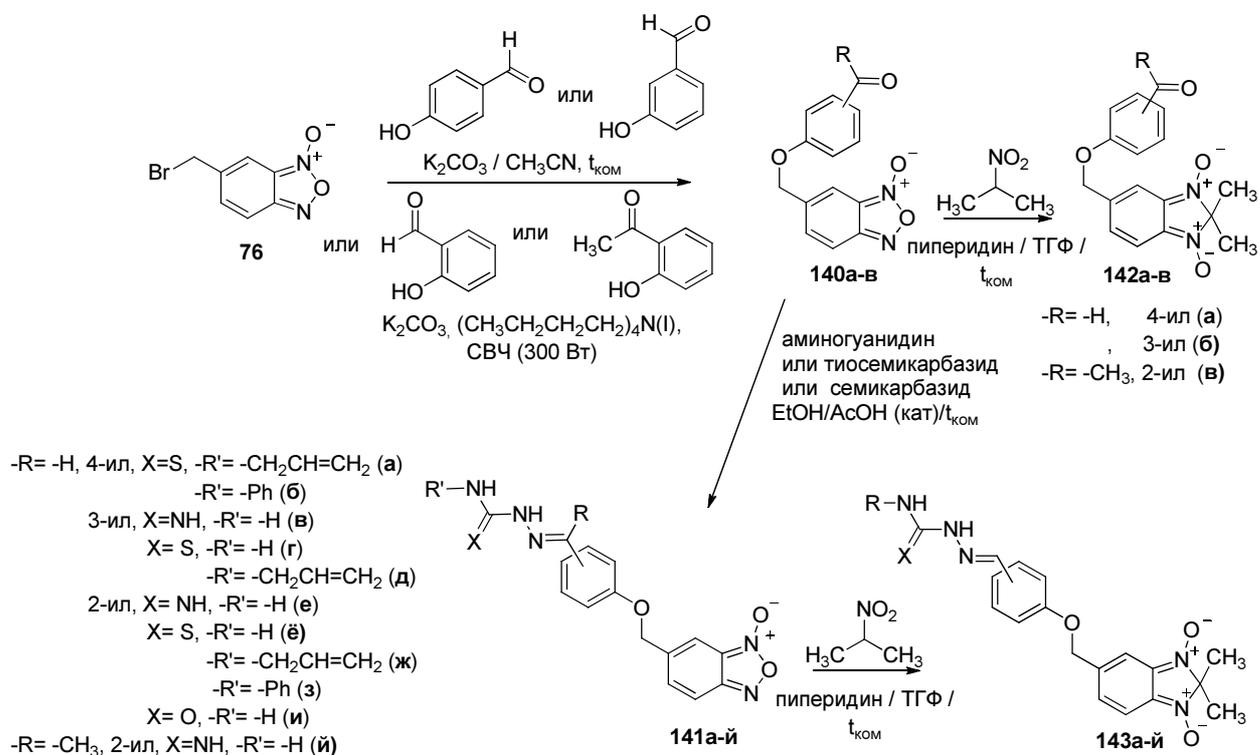


Схема 1.48

«Гибридные» соединения **144-146** были получены посредством объединения гетероциклов с амидиновым фрагментом (Рисунок 1.21). Авторы, используя стратегию получения веществ с множественными целевыми лигандами, планировали создать соединения с трипаносомиицидной активностью, которые содержат амидные фрагменты, способные обеспечить протонирование в физиологической среде, и арильные группы, способные к внутримолекулярному π -стэкингу [167].

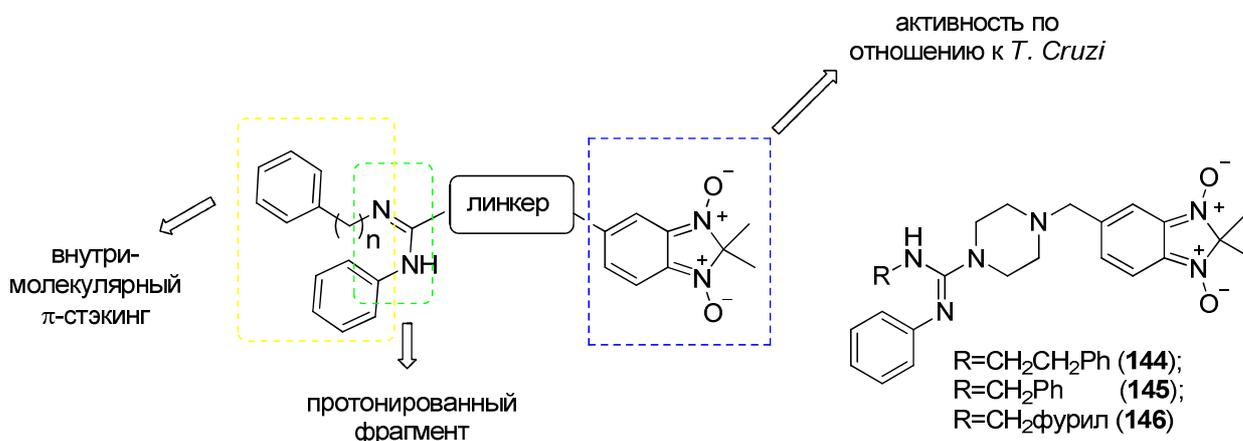


Рисунок 1.21

В 2011 году В. А. Самсонов и коллеги возобновили свои исследования химических свойств *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов [227]. Ими были подробно изучены реакции 5-нитропроизводного *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида **147** с различными нуклеофилами (Схема 1.49). Было показано, что реакции с гидроксидом натрия и алифатическими аминами приводят к моно-*N*-оксидам *2H*-бензимидазола **148**, **149а-к**. Реакции с аммиаком и метиламином в присутствии MnO_2 позволяют сохранить оба атома кислорода и получить продукты **150а,б**. Интересно отметить разницу в реакциях с ароматическими аминами и их гидрохлоридами. Если реакции с ароматическими аминами приводят к продуктам замещения водорода в положении 4 ароматического кольца **151а-е** и потере при этом обоих атомов кислорода гетероциклического кольца, то в реакциях с их солями происходит замещение нитрогруппы и образование моно-*N*-оксида *2H*-бензимидазола. В реакции с гидрохлоридом анилина помимо основного продукта **152а** в незначительных количествах образуется *2H*-бензимидазол-диоксид **152г**. Реакции с азидом натрия сопровождаются сохранением атомов кислорода и замещением нитрогруппы с образованием продукта **153**.

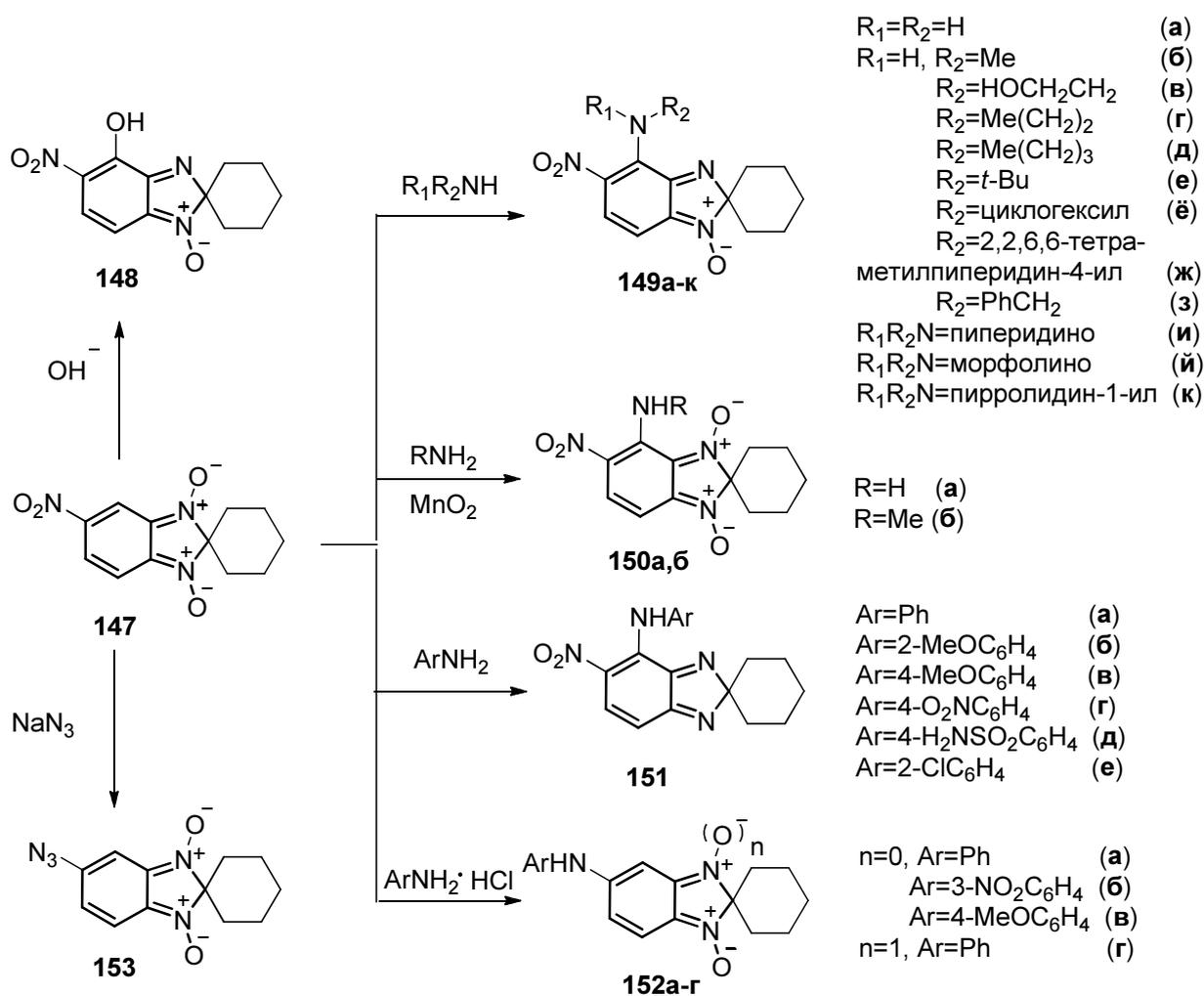


Схема 1.49

Следующим этапом стало изучение реакций 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **147** с электрофильными реагентами, такими, как бром и азотная кислота [228]. Бромирование 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида приводит к образованию смеси продуктов **154-156** (Схема 1.50), в то время как в результате нитрования происходит образование продукта **157**.

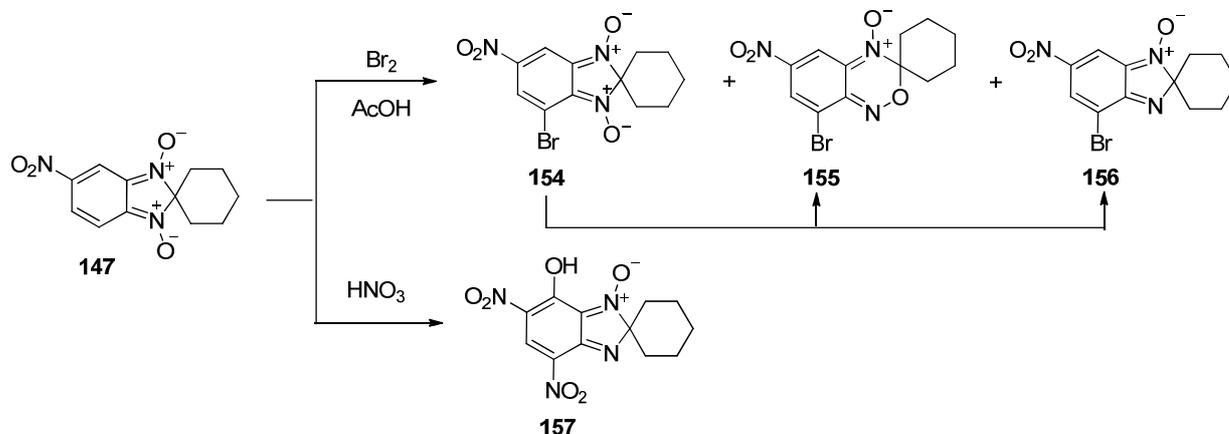


Схема 1.50

В 2014 году D. Pati и N. Zhang впервые описали и запатентовали производные 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в качестве ингибиторов сепаразы, которые способны ингибировать рост линий раковых клеток и ксенотрансплантатов опухолей молочной железы у мышей, индуцируя апоптоз [229–231]. Наиболее активным оказалось нитропроизводное **158**, названное авторами Сепин-1 (Рисунок 1.22).

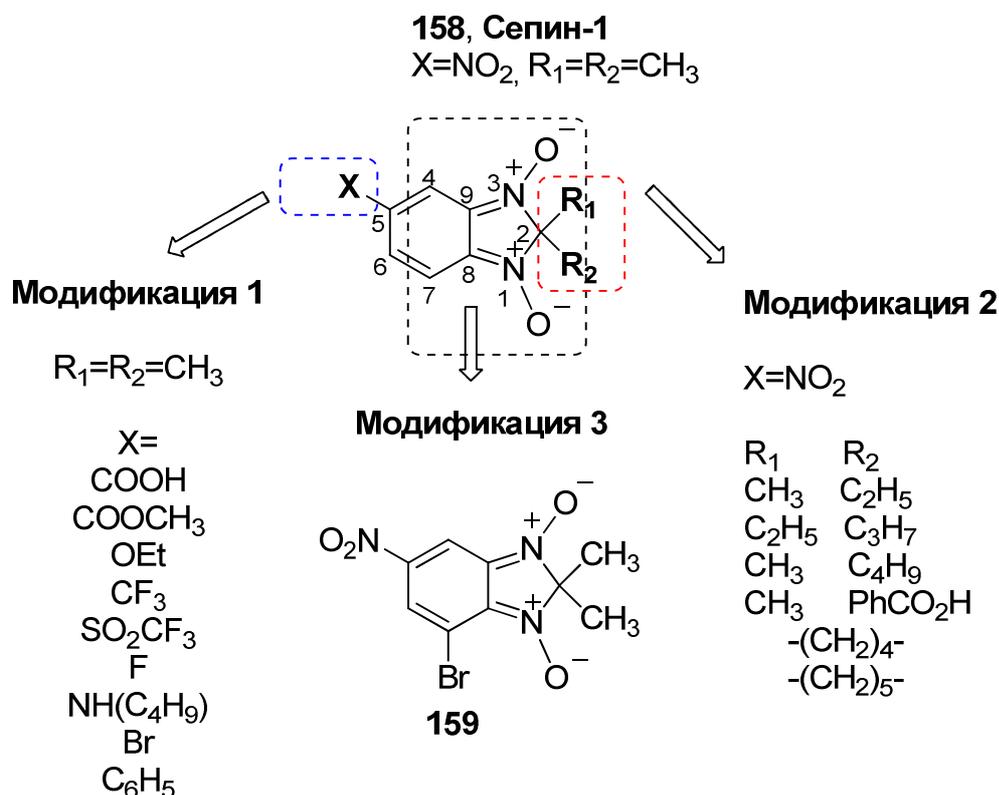
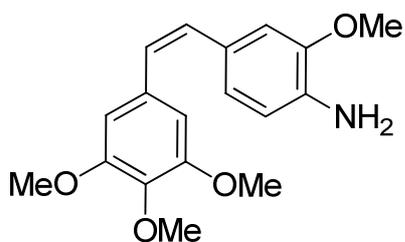


Рисунок 1.22

Позднее авторы расширили ряд этих соединений, модифицировав молекулу Сепина-1 по трем направлениям: 1) заменой нитро-группы на такие заместители, как карбоксильная, сложноэфирная и этоксильная группы, фтор, бром и т.д.; 2) введением различных заместителей в положение 2 *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов вместо метильных групп благодаря использованию вторичных спиртов в реакциях с нитробензофуроксаном; 3) введением помимо нитрогруппы дополнительных заместителей в ароматическое кольцо, таких как фтор, бром, а также заменой *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на другие гетероциклы, такие как бензофуразан или хиноксалин-1,4-диоксид [232]. Данные биологических исследований показали, что модификация метильных групп в положении 2 *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида оказывает умеренный эффект на изменение биологической активности, что может быть использовано при поиске улучшенных ингибиторов. Производное **159** с наивысшей активностью представляет собой аналог Сепина-1 с атомом брома в положении 7 ароматического кольца. Согласно этим же данным наличие нитрогруппы в положении 5 *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида, по-видимому, имеет решающее значение для ингибирования сепаразы.

В 2015 году авторы [233] синтезировали на основе бензофуразанов, бензофуроксанов и *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов аналоги комбретастина А4 – эффективного противоракового соединения, проявляющего высокую цитотоксическую активность против широкого набора злокачественных опухолей. На Рисунке 1.23 приведены структуры «гибридных» соединений на основе *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида **160**, **161** и их метаболитов **162**, **163**. Их цитотоксичность была оценена на примере одной эндотелиальной (HUVEC) и трех линий опухолевых клеток, таких как модели рака толстой кишки LoVo, простаты PC-3 и глиомы U373. Среди исследованных соединений наиболее высокую активность показали производные бензофуроксана. Также была изучена стабильность метаболитов. *транс*-Форма стильбенов **160** на основе *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида при метаболизме образует только восстановленный метаболит **162**, в то время как *цис*-форма **161** дает два восстановленных метаболита **162** и **163** и множество окисленных первичных и вторичных метаболитов. Метаболические исследования показали положительную корреляцию между высокометаболизируемыми соединениями и цитотоксической активностью. Это указывает на то, что высокоцитотоксические производные могут действовать как пролекарство через редуктивную метаболизацию в более активные метаболиты.



комбретастилин А4

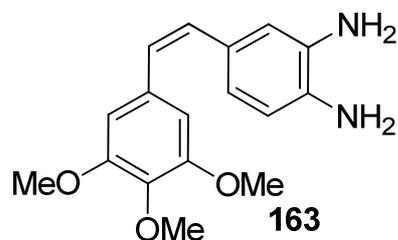
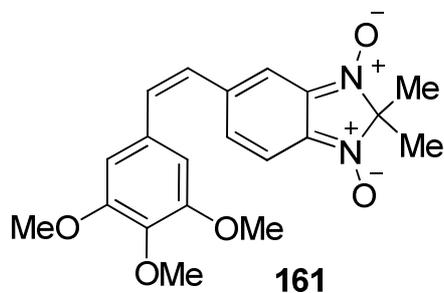
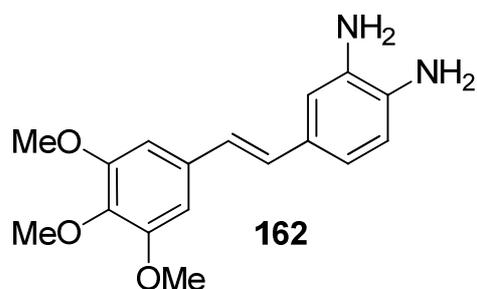
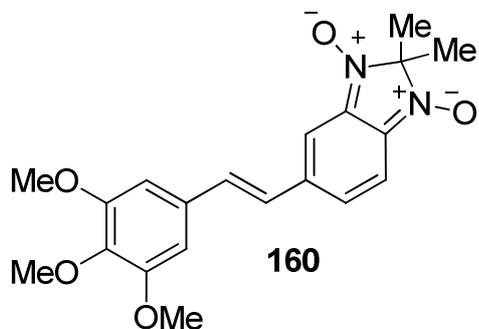


Рисунок 1.23

1.6.2. Трансформации 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды

В 1978 году J. P. Dirlam и др. [234] исследовали термическое разложение 2-азидо-3-метилхиноксалин-1,4-диоксида **164**. Было выяснено, что при его нагревании происходит образование 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **166**, который претерпевает дальнейшую внутримолекулярную перегруппировку, приводящую к образованию 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **167** (Схема 1.51). Таким образом, впервые был осуществлен синтез гетероциклических соединений нового класса.

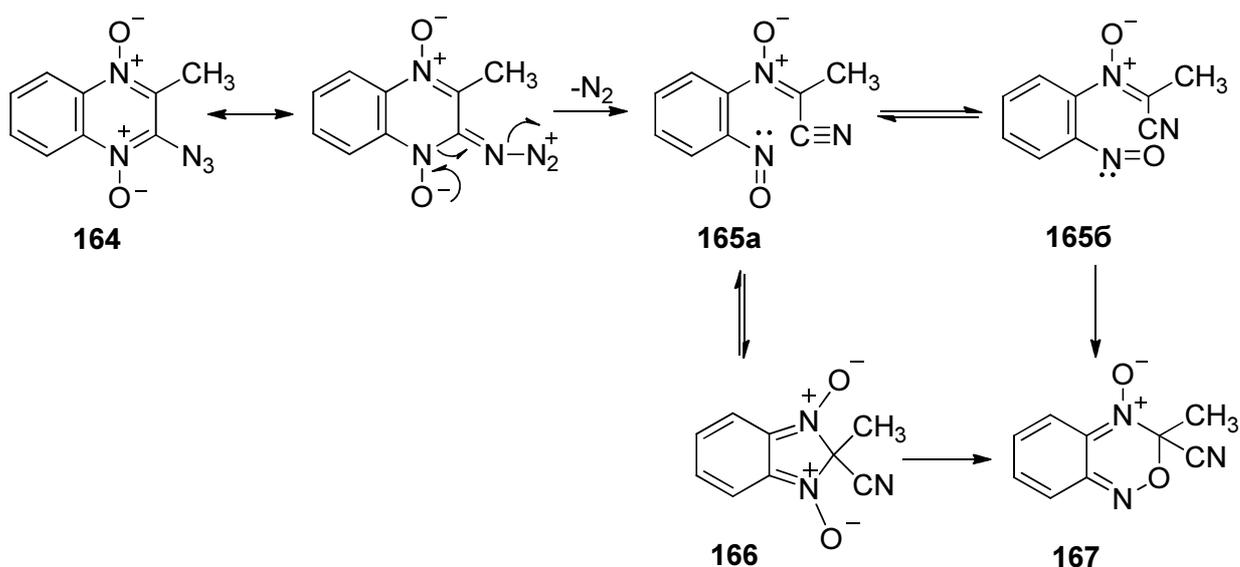


Схема 1.51

Ранее о бензоксадиазинах упоминалось лишь в статье D. W. S. Latham [217], однако последующее детальное изучение спектров ЯМР ^{13}C не подтвердило образование такого соединения. Кроме того, в статье K. Volkamer описано взаимодействие диоксима фенантрехинона **168** с бензальдегидом при нагревании с получением 3-фенил-3*H*-фенантро[9,10-*c*][1,2,5]оксадиазин-4-оксида **169** (Схема 1.52) [235].

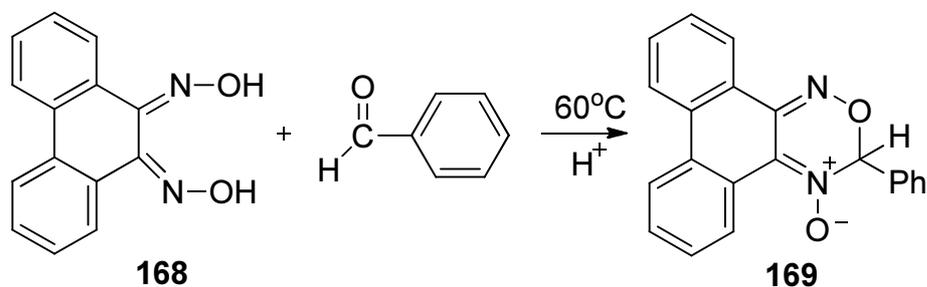


Схема 1.52

Позднее 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды были получены В. А. Самсоновым лишь в 1994 году как побочные продукты (выход около 8%) при синтезе нитропроизводных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов **115** и **158** (Схема 1.53) [222]. Сравнение с данными ЯМР ^{13}C уже известного соединения **167** позволило авторам приписать продуктам структуру **170**, а не альтернативную структуру **171**.

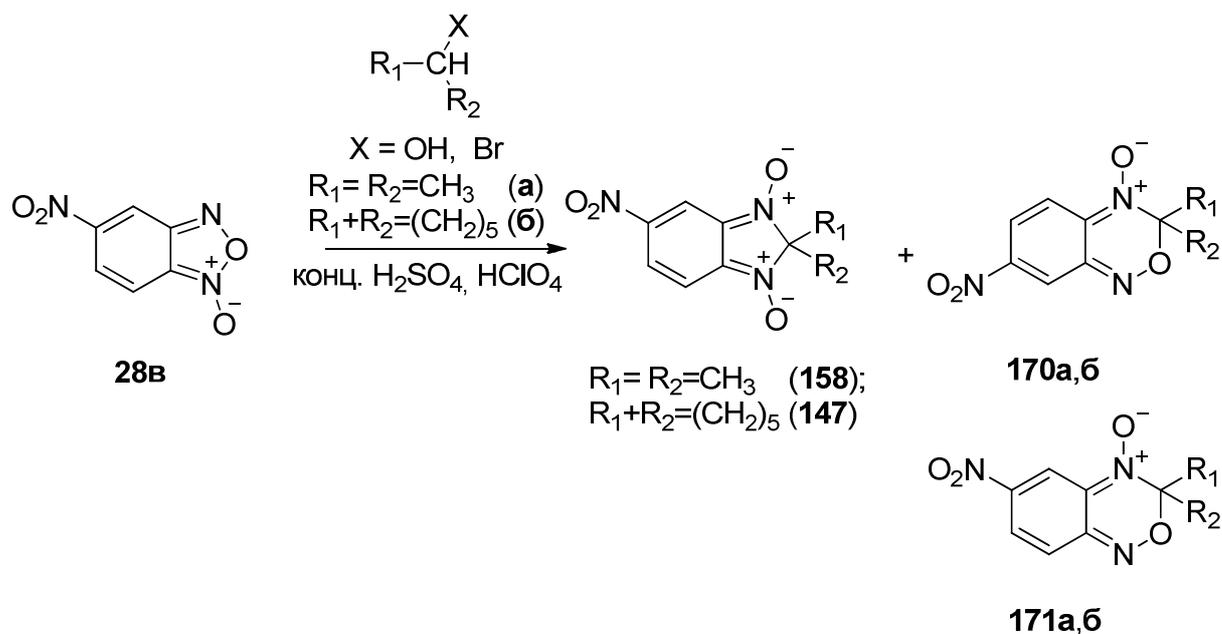


Схема 1.53

Поскольку трансформации 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов до этого момента изучены не были, В. А. Самсонов с коллегами исследовали поведение этих гетероциклов при нагревании на примере спиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида **115** и его 5-нитропроизводного **147** [236]. Показано, что при повышенных температурах происходит их изомеризация в спиро[3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-3,1'-циклогексан]-4-оксиды. Более продолжительное нагревание приводит к отщеплению кислорода и образованию моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола (Схема 1.54). Структура образовавшегося бензоксадиазина **1706** была подтверждена с помощью данных рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1.24).

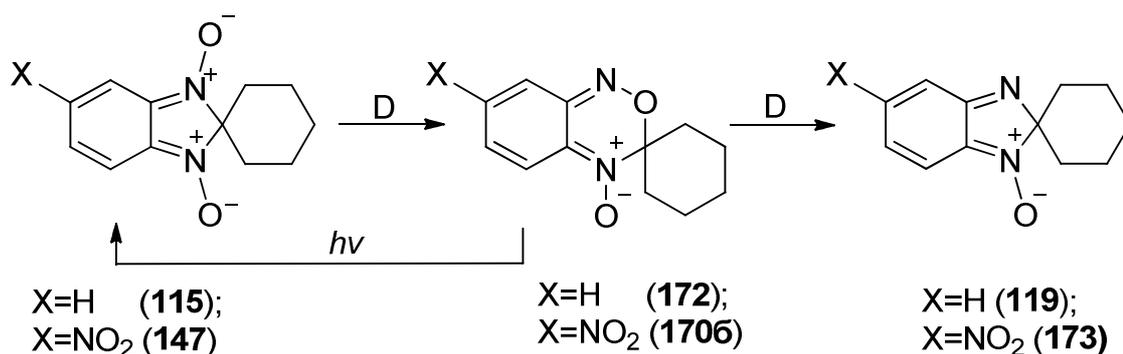


Схема 1.54

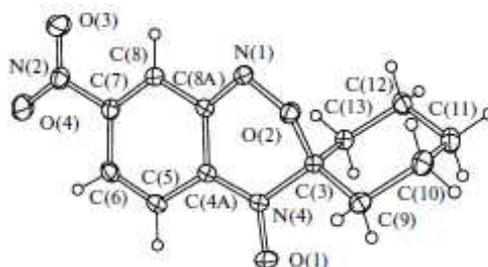


Рисунок 1.24 Структура молекулы соединения **1706** в кристалле по данным РСА

Ранее уже отмечалось, что *3H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид **155** был получен при бромировании *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида **147** (см. Схема 1.50) [228]. Изучение поведения реакционной смеси, содержащей *2H*-бензимидазол-1,3-диоксид **154**, *3H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид **155** и моно-*N*-оксид *2H*-бензимидазола **156** под действием солнечного света показало, что в течение семи дней исходный бензоксадиазин полностью превращается в ди-*N*-оксид и моно-*N*-оксид *2H*-бензимидазола. В то же время реакционная смесь, хранящаяся в темноте, не претерпевает изменений, что свидетельствует, что полученные *3H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды весьма чувствительны к действию света.

1.6.3. Моно-*N*-оксиды *2H*-бензимидазолов

Моно-*N*-оксиды *2H*-бензимидазола обладают структурой, подобной структуре *1H*-бензимидазол-3-оксидов **174** (Рисунок 1.25), которые проявили высокую антипротозойную [26] (в том числе против болезни Шагаса), антигельминтную [237] и противораковую [238] активность. Однако, в отличие от *1H*-бензимидазол-3-оксидов, данные об изучении биологической активности моно-*N*-оксидов *2H*-бензимидазола отсутствуют.

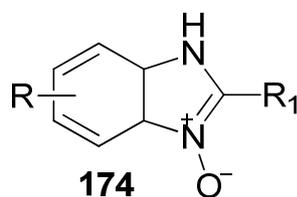


Рисунок 1.25

В литературе имеется описание нескольких методов синтеза немногочисленных производных моно-*N*-оксидов *2H*-бензимидазола. Так, *N*-циклогексил-*орто*-нитроанилин **175** при нагревании подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием 2-

спироциклогексан-2*H*-бензимидазол-*N*-оксида **119** (Схема 1.55). Предположительно реакция протекает с участием таутомерной формы **176** исходного соединения, которая претерпевает внутримолекулярную конденсацию [239].

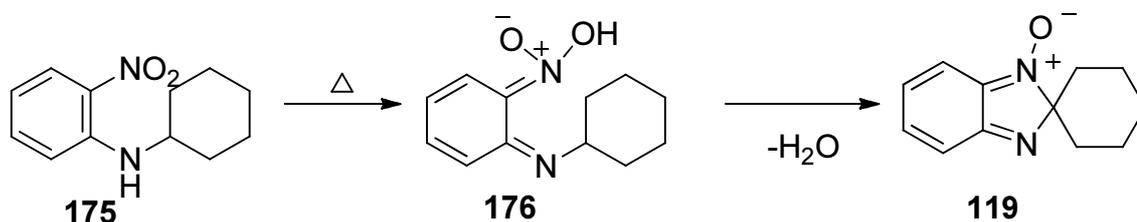


Схема 1.55

Одним из наиболее часто используемых способов получения моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола является окисление 2*H*-бензимидазолов *мета*-хлорпербензойной кислотой, впервые описанное в работе D. W. S. Latham [218]. В случае незамещенного 2-спироциклогексан-2*H*-бензимидазола **118** этот способ не позволяет получить целевое соединение в индивидуальном виде, поскольку моно-*N*-оксид **119** образуется в смеси с конечным продуктом реакции – 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидом **115** (Схема 1.39).

5-Нитро-2*H*-бензимидазол-2-спироциклогексан **177** окисляется, образуя смесь двух моно-*N*-оксидов **178** и **173** (Схема 1.56); ди-*N*-оксид не образуется даже в присутствии большого избытка окислителя [204]. В идентичных условиях окисление 4,6-дибром-2*H*-бензимидазол-2-спироциклогексана **179** приводит только к моно-*N*-оксиду **180** (Схема 1.57) [240]. По-видимому, причиной являются стерические затруднения, создаваемые атомом брома в положении 4 ароматического кольца. В аналогичных условиях окисление 2-спироциклогексан-5,6-дихлор-2*H*-бензимидазола **181** приводит к образованию смеси моно-*N*-оксида **182**, ди-*N*-оксида **183** и, как предполагают авторы, оксазиридина **184** (Схема 1.58) [204].

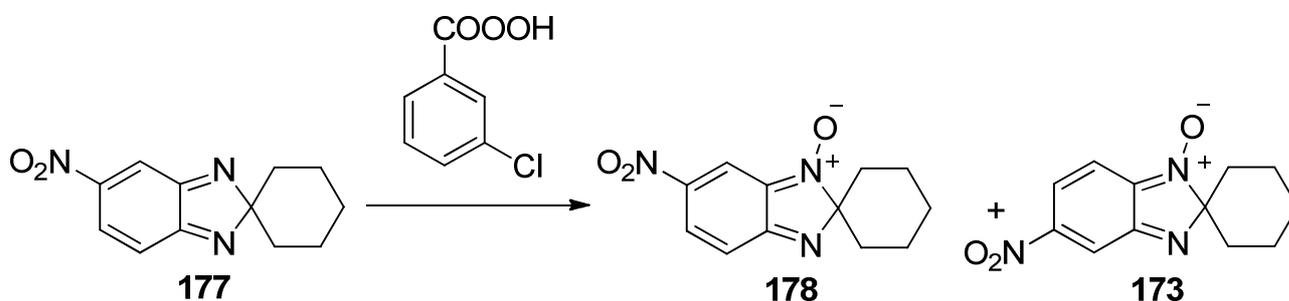


Схема 1.56

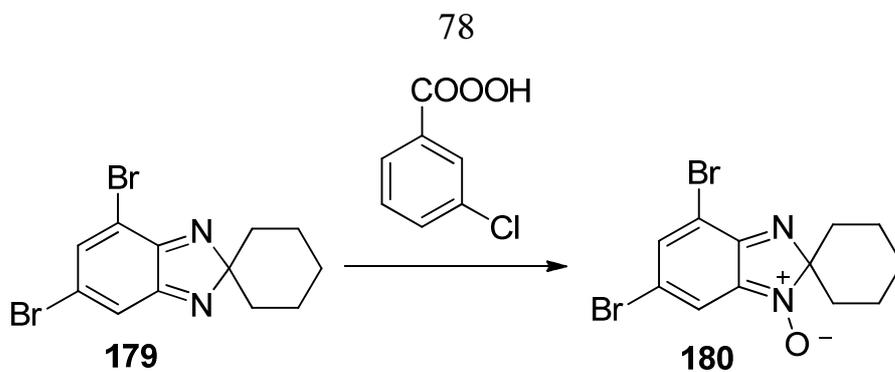


Схема 1.57

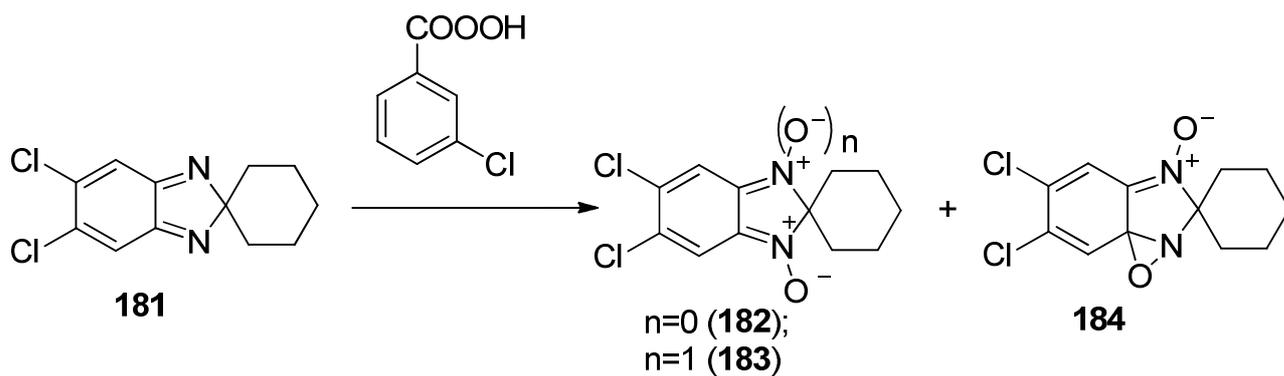


Схема 1.58

Окисление *мета*-хлорпероксибензойной кислотой было также использовано для получения *N*-оксидов 2,2'-бисбензимидазола на основе соединений **185** (Схема 1.59) [241] и **188** (Схема 1.60) [242].

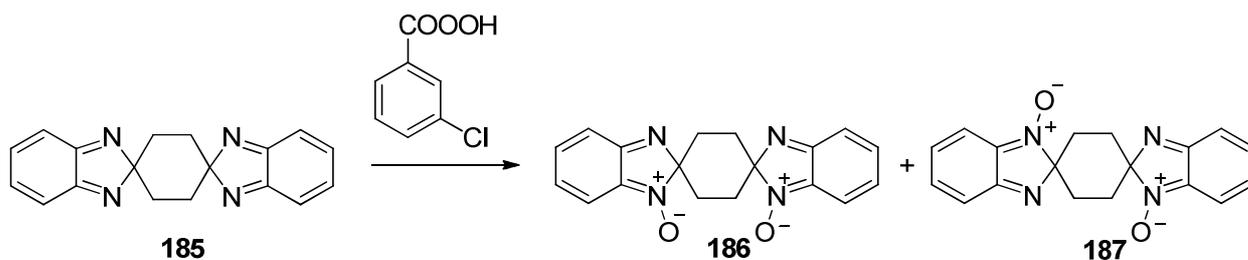


Схема 1.59

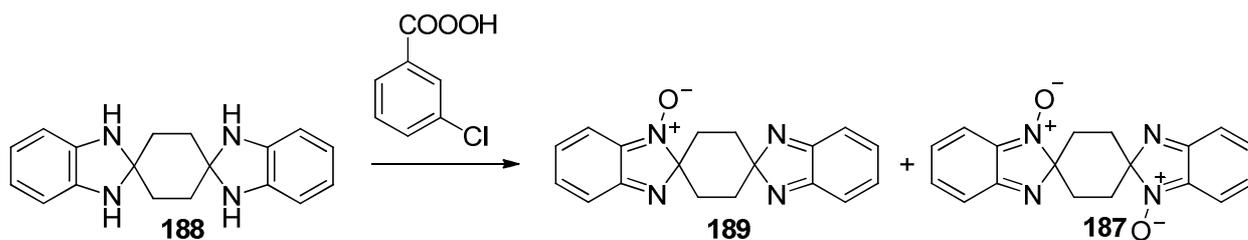


Схема 1.60

Еще одним подходом к получению моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола является продолжительное нагревание 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов или полученных на их основе 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов, как уже было описано выше (Схема 1.54).

Весьма удобным способом синтеза моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола является восстановление 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с помощью NaBH₄ в эквимольном соотношении в этиловом спирте в течение 30 мин (Схема 1.61) [218]. Избыток боргидрида натрия приводит к дальнейшему восстановлению до 2*H*-бензимидазолов **118**, **1914а,б**.

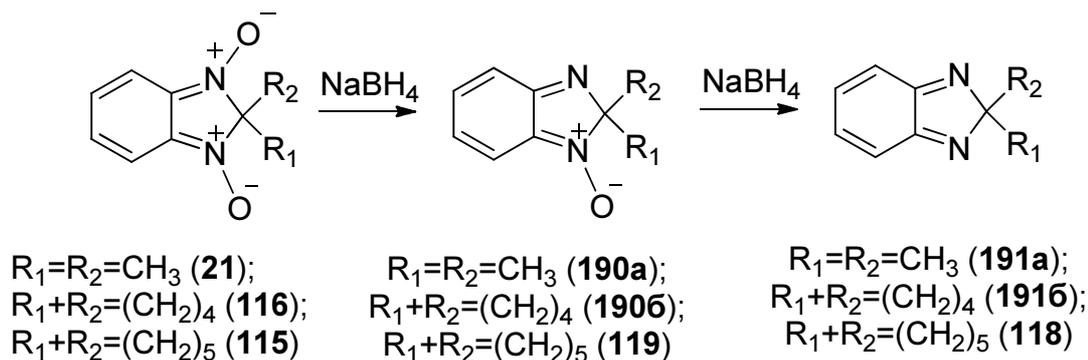


Схема 1.61

Взаимодействие незамещенного бензофуразана **192а** с пропан-2-олом и циклогексанолам в серной кислоте также позволяет получать моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола **190а**, **119** [243]. Кроме моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола **190а**, **119**, образуются также другие продукты – *орто*-нитрозоалкиламинобензолы **193а,б** (Схема 1.62). Однако, взаимодействие 5-нитробензофуразана **192б** с пропан-2-олом не приводит к образованию моно-*N*-оксида 2*H*-бензимидазола, позволяя выделить только 4-нитро-2-нитроизопропиламинобензол **97в**.

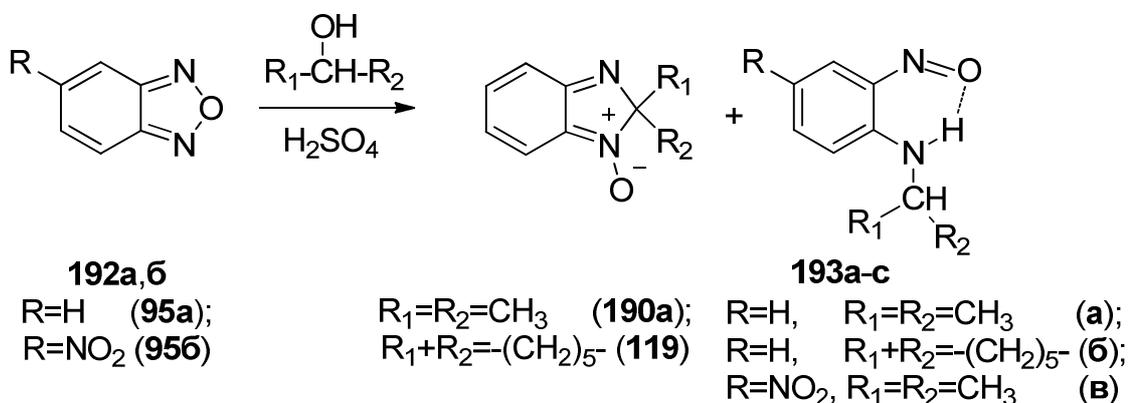


Схема 1.62

Авторы предполагают, что образование *орто*-нитрозоалкиламинобензолов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола из бензофуранов включает первоначальную атаку возникающего из спирта в кислой среде карбокатиона на неподелённую электронную пару атома азота с последующим раскрытием фуранового цикла и образованием нитрозоимина **A**. На следующей стадии происходит циклизация интермедиата **A** в 2*H*-бензимидазол-1-оксид **B** либо его восстановление в нитрозоалкилбензол **C** (Схема 1.63). В качестве восстановителя, по-видимому, выступает спирт. 2*H*-Бензимидазол-1-оксиды в условиях реакции не превращаются в *орто*-нитрозоалкилбензолы.

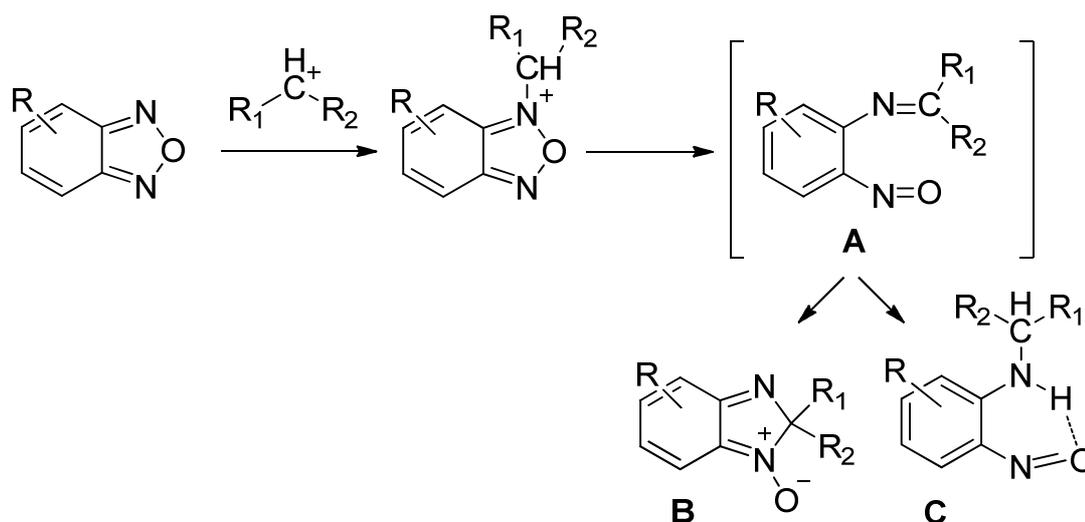


Схема 1.63

1.7. Заключение

Анализ литературных данных показал, что бензофураноксановая система является прекрасной платформой для создания новых, биологически активных соединений. Учитывая способность бензофураноксанового фрагмента к выделению NO, наиболее перспективным направлением в настоящее время стало создание многофункциональных соединений на их основе. Бензофураноксаны 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 малоизучены, в литературе представлены лишь единичными публикациями и представляют интерес, как с фундаментальной, так и с прикладной точки зрения.

ГЛАВА 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 (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ)

Как следует из анализа данных, приведённых в литературном обзоре, взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с различными нуклеофилами весьма перспективно с точки зрения получения многофункциональных соединений. В большинстве случаев, описанных в литературе, при конструировании многофункциональных производных бензофуроксановый фрагмент, содержащий NO-донорную группу, присоединяется к молекуле, несущей основной фармакофор, с помощью линкера. Это обуславливает многостадийность и сложность их получения. Еще одной проблемой при получении производных бензофуроксанов стала их высокая генотоксичность и мутагенность. Так например, при исследовании серии соединений-лидеров, проявляющих антипаразитарную активность, было показано, что все исследованные соединения являются мутагенными, в результате они не достигли стадии клинических исследований [244].

Отличительной особенностью бензофуроксанов также является легкость трансформации фуроксанового цикла в другие гетероциклы (пиразиновый, имидазольный, триазиновый, триазольный). Эти превращения происходят под действием на бензофуроксан сильных нуклеофильных агентов, которые содержат в α -положении к нуклеофильному центру или при самом нуклеофильном центре группу, склонную к анионному отщеплению. Такие реакции называют Бейрутскими. При взаимодействии бензофуроксанов со вторичными нитроалканами в присутствии оснований образуются 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды – это один из вариантов Бейрутской реакции. Однако, введение в такие реакции (Бейрутские) бензофуроксанов, содержащих электрооакцепторные фрагменты (суперэлектрофильных), до наших исследований практически не было изучено.

Таким образом, 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;

➤ Отсутствие данных использования бензофуроксанов, содержащих электроноакцепторные фрагменты, в Бейрутской реакции.

Использование бензофуроксанов **1-3** (Рисунок 2.1), 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;

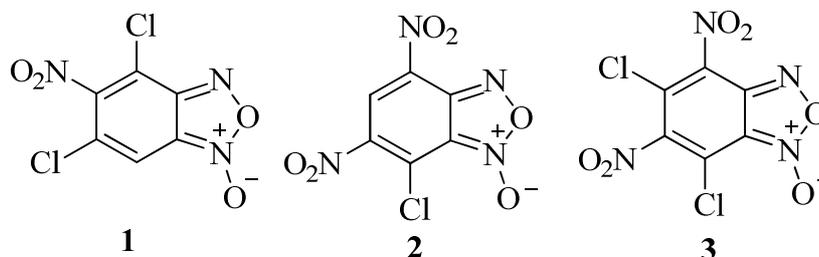


Рисунок 2.1

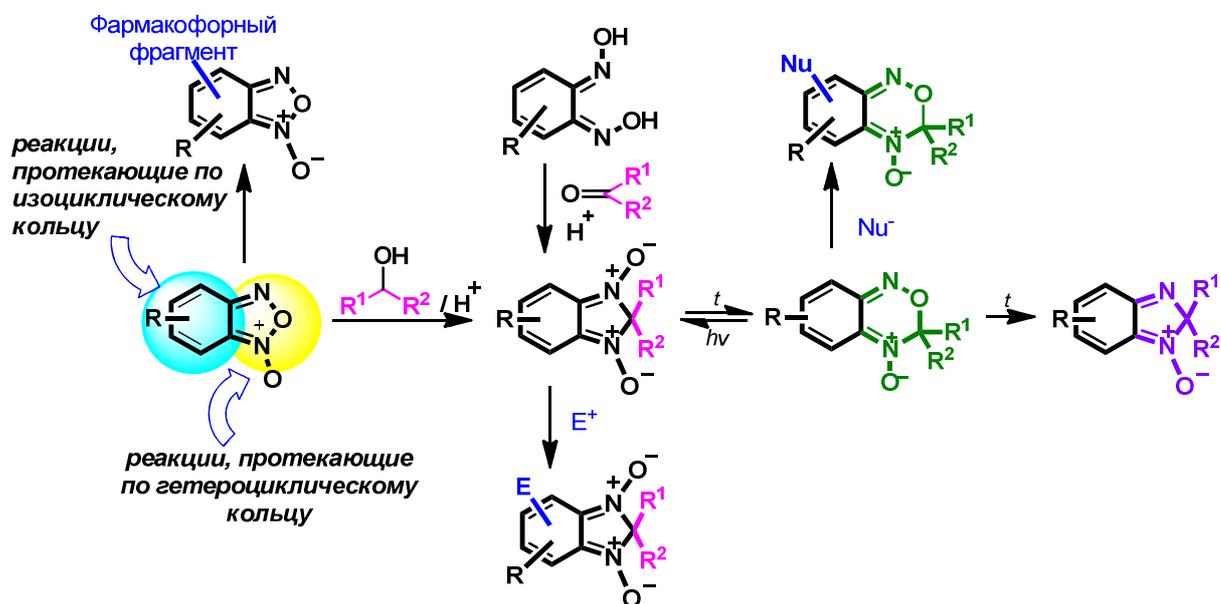
• Высокая реакционная способность (ди)нитробензофуроксанов (**1-3**) обуславливает использование большого количества разнообразных нуклеофилов. Бензофуроксановая система является очень лабильной, и в зависимости от природы нуклеофила и исходного бензофуроксана приводит к разным направлениям реакции. В связи с этим, осуществление таких реакций представляет большой интерес, как с практической, так и с теоретической точки зрения;

• 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 [40], 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 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, недоступных ранее описанными в литературе методами.

В отличие от 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола гораздо менее изучены и описаны лишь в нескольких литературных источниках. Следует также отметить, что биологическая активность 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов изучена только в отношении бактерии *Pasteurella multocida* и паразитов *Trypanosoma cruzi* и *Leshmania spp*, в то время, как данные о биологической активности 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола отсутствуют вовсе. В тоже время, наличие в составе данных гетероциклов одного или двух NO-донорных фрагментов [245] несомненно, делает исследования данных соединений перспективными с точки зрения изучения их биологической активности на новых объектах.

В настоящей главе представлены наши исследования, осуществляемые по двум направлениям: реакции замещения, протекающие по изоциклическому кольцу бензофураксана с образованием целого ряда многофункциональных соединений, в которых бензофураксановые фрагменты объединены с различными фармакофорными фрагментами в одной молекуле, и реакции, протекающие по гетероциклическому кольцу, позволившие получить на основе бензофураксанов различные гетероциклы, такие, как 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды, бензоксадиазин-4-оксиды и моно-*N*-оксиды 2*H*-бензимидазола (Схема 2.1). Большинство полученных соединений было исследовано с использованием различных биологических объектов, показана взаимосвязь «структура соединения-активность».



2.1. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксана с *N*-нуклеофилами

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

Известно, что аминозамещенные нитробензофуроксаны проявляют широкий спектр биологической активности. Например, ряд нитробензофуроксана был предложен в качестве противораковых агентов [178,181]. Показано, что соединения типа **A** (Рисунок 2.2), содержащие замещенный пиперазинильный остаток, обладают значительной антилейкемической активностью при исследовании на мышах. Эта активность также проявляется двумя другими бензофуроксанами, в которых пиперазинильный остаток заменен на 7-ди(гидроксиэтил)амино- (**B**) и азиридино- (**C**) фрагменты, соответственно [180].

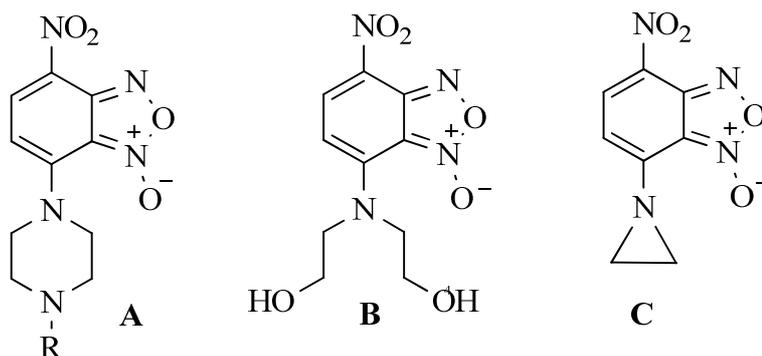


Рисунок 2.2

Несмотря на то, что реакции других галогенсодержащих бензофуроксана с нуклеофилами освещены в литературе достаточно полно, 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** является практически не изученным объектом. Особенностью 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана является наличие двух атомов хлора в положениях 4 и 6. При взаимодействии с аминами представлялось возможным замещение как только одного из них (либо положение 6, либо положение 4), так и обоих одновременно (как это происходит в реакциях 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана **3** [246]). Таким образом, первостепенной являлась задача определения региоселективности этой реакции в молекуле 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1**.

С этой целью для оценки места атаки нуклеофила в молекуле 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** нами было проведено теоретическое изучение реакции на примере взаимодействия с анилином (**A**) методами теории функционала плотности с использованием

гибридного функционала B3LYP [247,248] в сочетании с базисным набором 6-31+G(d). Для всех соединений оптимизация структур проводилась без ограничений симметрии. На Схеме 2.2 представлены результаты двух возможных путей атаки нуклеофила – по положению 4 и по положению 6 с образованием при этом промежуточных комплексов Виланда-Мейзенгеймера. Для исходных реагентов и продуктов соответствие найденных структур минимумам энергии доказывалось всеми положительными собственными значениями матрицы Гессе. При определении барьеров активации наличие переходных состояний во всех случаях подтверждалось присутствием одного отрицательного собственного значения в матрице вторых производных Гессе. Соответствие найденных переходных состояний изучаемым процессам подтверждалось спусками по координате реакции из переходных состояний к реагентам и продуктам. Все расчеты проводили для синглетной поверхности и найденные решения были проверены на стабильность к накладываемым на волновую функцию возмущениям с помощью процедуры Stable. Все расчеты выполнялись в пакете программ GAUSSIAN'16 [249].

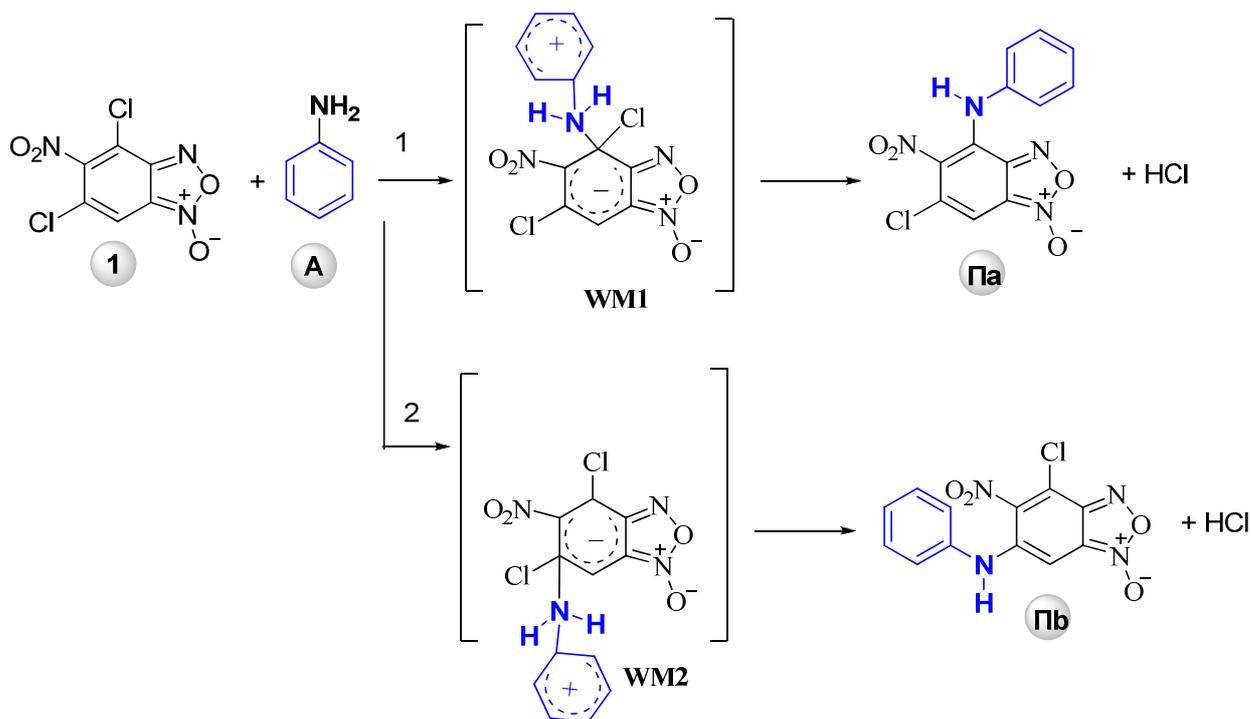


Схема 2.2

Согласно результатам квантово-химических расчетов, реакция бензофуроксана **1** с анилином является экзотермичной (тепловой эффект составляет 11.1 и 3.7 ккал/моль, соответственно, для двух предполагаемых путей протекания реакции, см. Таблицу 2.1) и указывает на предпочтительность течения реакции по 1 варианту с присоединением анилина к атому хлора в положении 4, приводя к термодинамически более стабильному продукту **Па** по сравнению с **Пб** (см. Таблицу 2.2).

Таблица 2.1 Относительные энергии (ΔE и ΔE_{ZPE} , ккал/моль), энтальпии (ΔH , ккал/моль) и энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) возможных путей протекания реакции бензофуроксана **1** с анилином

Продукты реакции	ΔE	ΔE_{ZPE}	ΔH	ΔG
Па	9.91	11.70	11.13	8.21
Пб	2.32	4.53	3.70	1.37

Таблица 2.2 Относительные энергии (ΔE , ккал/моль), энтальпии (ΔH , ккал/моль), свободные энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) и размер энергетической щели между граничными орбиталями (ВЗМО-НВМО, эВ) продуктов **Па** и **Пб** и реагентов, предреакционных комплексов, переходных состояний реакции бензофуроксана **1** с анилином

	ΔE	ΔH	ΔG	ВЗМО-НВМО
1+A*	0.00	0.00	0.00	-
R_{(1+A)a}	-3.41	-2.09	5.69	-
R_{(1+A)b}	-3.20	-1.90	6.46	-
WM1	15.02	16.28	30.80	3.10
WM2	29.61	30.75	44.41	2.13
Па + HCl	-9.91	-11.13	-8.21	2.99
Пб + HCl	-2.32	-3.70	-1.37	2.86

*Обозначения см. Схему 2.2

Расчеты показывают, что на первом этапе образуются предреакционные комплексы **R_{(1+A)a}** и **R_{(1+A)b}** ($\Delta E \sim 3$ ккал/моль, см. Таблицу 2.2), в которых плоские бензольные циклы анилина и бензофуроксана ориентируется почти параллельно друг другу, а NH_2 -группа анилина располагается напротив соответствующего атома хлора в бензофуроксанине (Рисунок 2.3).

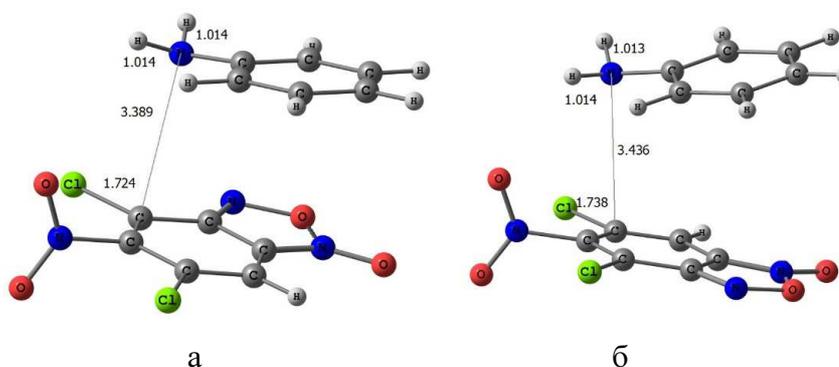


Рисунок 2.3 - Структура предреакционных комплексов **R_{(1+A)a}** (а) и **R_{(1+2)b}** (б) реакции бензофуроксана **1** с анилином

Далее предреакционные комплексы через переходные состояния **WM1** и **WM2** с энергиями активации 15.02 и 29.61 ккал/моль, соответственно (Рисунок 2.4, за ноль принята сумма энергий бесконечно удаленных друг от друга реагентов **1** и **A**), образуют продукты реакции **Па** и **Пб**, сопровождающиеся отщеплением хлороводорода.

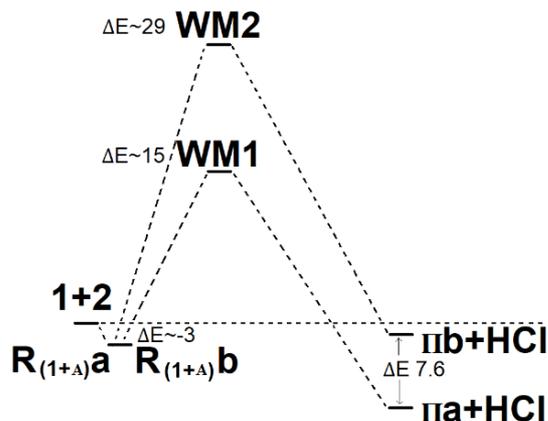


Рисунок 2.4 - Энергетическая диаграмма (ΔE , ккал/моль) реакции бензофуроксана **1** с анилином

В переходных состояниях **WM1** и **WM2** происходит дальнейшее сближение атома азота NH_2 -группы анилина с соответствующим атомом углерода бензольного кольца бензофуроксана (от 3.4 до 1.8 Å) и удлинение связи C-Cl (от 1.7 до 1.8-2.0 Å), указывающее на последующее отщепление атома хлора бензофуроксана (Рисунок 2.5, Таблица 2.3) с образованием продуктов **Па** и **Пб** (Рисунок 2.6).

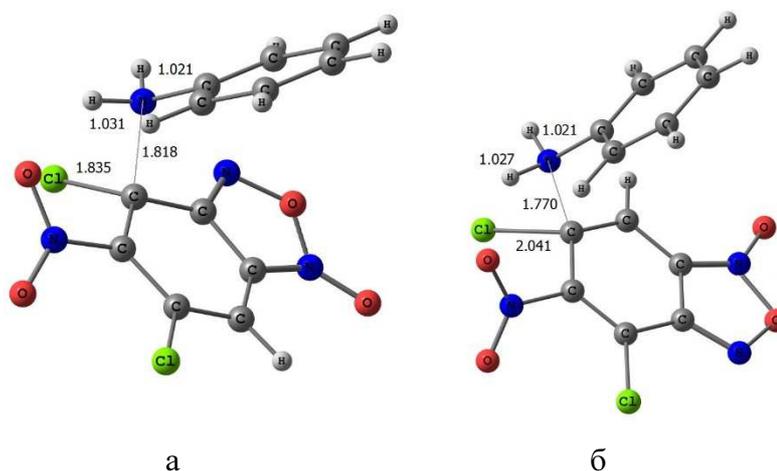


Рисунок 2.5 - Структура переходных состояний **WM1** (а) и **WM2** (б) реакции бензофуроксана **1** с анилином

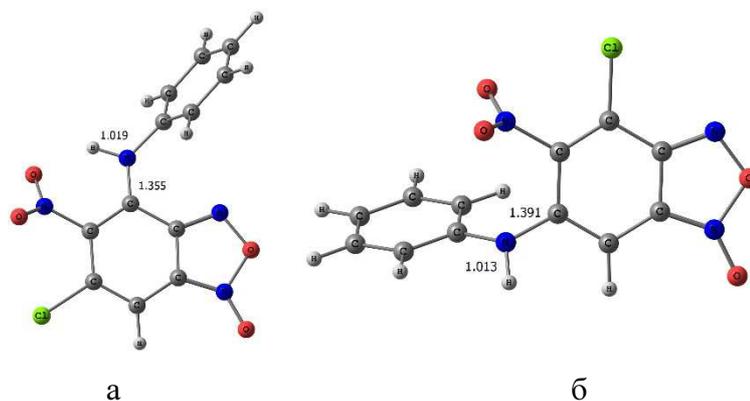
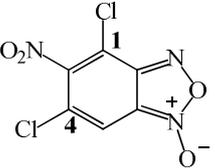


Рисунок 2.6 - Структура Па (а) и Пб (б)

Таблица 2.3 Структурные параметры (длины связей d и валентные углы A) исходных соединений и переходных состояний реакции бензофуроксана **1** с анилином

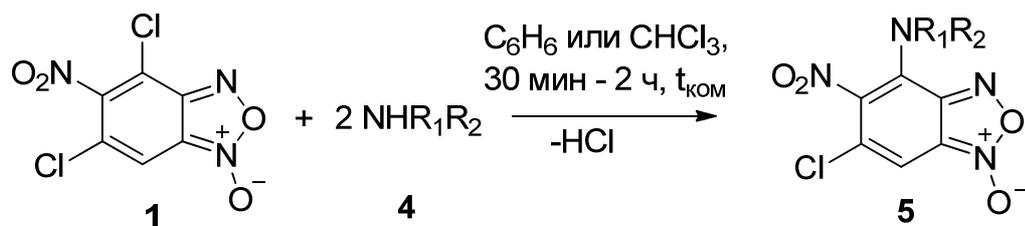
	1*	A	R_(1+A)a	R_(1+A)b	WM1	WM2	Па	Пб
d_{Cl-Cl} , Å	1.72	-	1.72	1.73	1.84	1.73	-	1.73
d_{C4-Cl} , Å	1.74	-	1.74	1.74	1.75	2.04	1.74	-
d_{Cl-Nan} , Å	-	-	3.39	-	1.82	-	1.36	-
d_{C4-Nan} , Å	-	-	-	3.44	-	1.77	-	1.39
d_{Han-Cl} , Å	-	-	3.88, 3.95	3.91, 4.05	2.66, 2.72	2.52, 2.78	-	-
d_{NH} , Å	-	1.01	1.01	1.01	1.02, 1.03	1.02, 1.03	1.02	1.01
A_{CNH} , °	-	115	115	116	113	113	114	114

*Обозначения см. Схему 2.2.

Таким образом, изучение предполагаемого механизма реакции бензофуроксана **1** с анилином с протеканием двух возможных путей замещения (путь 1 – по положению 4 и путь 2 – по положению б) методом DFT B3LYP/6-31+G(d) показало, что образование продукта **Па** при замещении атома хлора в положении 4 изоциклического кольца является термодинамически более предпочтительным по сравнению с продуктом **Пб**, образованном при замещении атома хлора в положении б изоциклического кольца как с точки зрения стабильности продукта реакции, большего теплового эффекта реакции, так и исходя из механизма реакции, согласно которому образование **Па** проходит с меньшим активационным барьером.

С целью подтверждения полученных с помощью квантово-химических расчетов данных нами были изучены реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана **1** с различными алифатическими, гетероциклическими и ароматическими аминами.

Для изучения химического поведения 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана **1** с *N*-нуклеофилами в качестве удобной модели нами были выбраны алифатические амины – метиламин **4а**, диметиламин **4б**, *n*-бутиламин **4в**, *втор*-бутиламин **4г** и 2,2-диметилпропан-1-амин **4д** (Схема 2.3).



- 4, 5:** R₁ = H, R₂ = CH₃ (**а**);
 R₁ = CH₃, R₂ = CH₃ (**б**);
 R₁ = H, R₂ = (CH₂)₃CH₃ (**в**);
 R₁ = H, R₂ = CH₃(CH)CH₂CH₃ (**г**);
 R₁ = H, R₂ = (CH₃)₃C (**д**);
 R₁ = H, R₂ = CH₂CH(OCH₃)₂ (**е**);
 R₁ = CH₃, R₂ = CH₂CH(OCH₃)₂ (**ё**);
 R₁ = H, R₂ = CH₂Ph (**ж**);
 R₁ = CH₃, R₂ = CH₂Ph (**з**)

Схема 2.3

Проведенные исследования показали, несмотря на использование избытка амина и варьирования условий реакций (температуры и времени) происходит образование лишь монозамещенных продуктов **5а-д**, таким образом, реакция идёт лишь по одному из двух реакционноспособных положений в молекуле бензофуросана [250]. Выделяющийся хлористый водород связывается избытком основания, присутствующим в реакционной смеси.

Аналогично протекают реакции с аминоацетальями, такими как 2,2-диметоксиэтанамин **4е** и 2,2-диметокси-*N*-метилэтанамин **4ё**, и аминами, содержащими ароматический заместитель у sp³ гибридного атома углерода, схожими по свойствам с аминами жирного ряда: бензиламином **4ж** и метилбензиламином **4з** (Схема 2.3) [250].

Строение полученных соединений **5а-з** установлено с помощью ЯМР ¹H, ¹³C ИК-спектроскопии, элементного анализа и РСА (Рисунок 2.7-2.11).

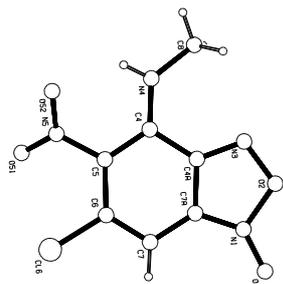


Рисунок 2.7 - Структура молекулы соединения **5a** в кристалле согласно данным

РСА

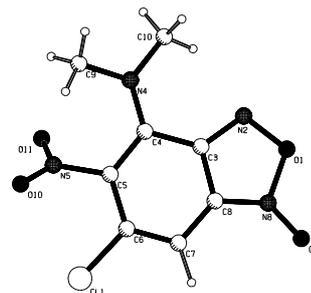


Рисунок 2.8 - Структура молекулы соединения **5b** в кристалле согласно данным

РСА

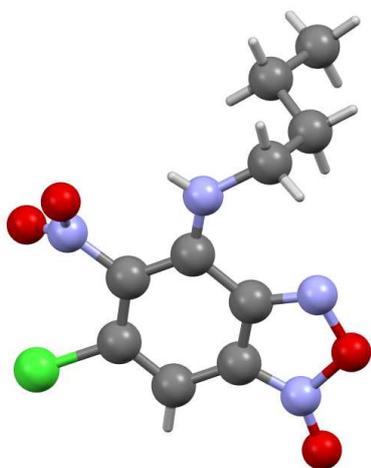


Рисунок 2.9 - Структура молекулы соединения **5v** в кристалле согласно данным

РСА

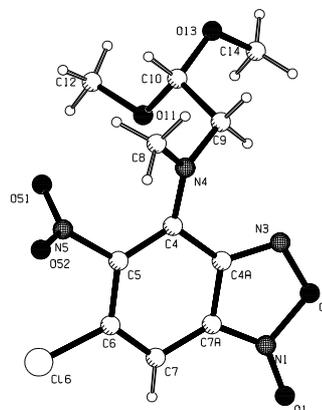


Рисунок 2.10 - Структура молекулы соединения **5e** в кристалле согласно данным

РСА

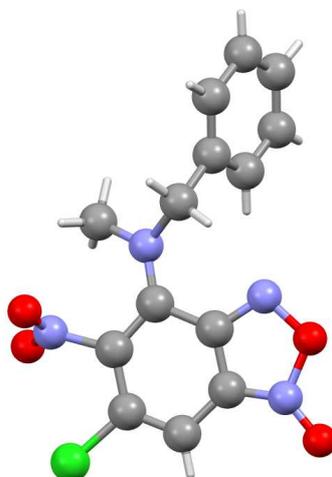


Рисунок 2.11 - Структура молекулы соединения **5z** в кристалле по данным РСА

Таким образом, изучив поведение 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** в реакциях с *N*-нуклеофилами, мы установили, что во всех случаях происходит только монозамещение атома хлора при атоме *C4*, что подтверждает данные квантово-химических расчетов. Расширяя круг аминов, мы ввели в реакцию с 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксаном вторичные гетероциклические амины: пирролидин **6** (Схема 2.4), морфолин **8а** и пиперидин **8б** (Схема 2.5) [251], которые часто используются в качестве строительных блоков для синтеза биологически активных веществ. В результате реакции были получены производные бензофураксана **7**, **9а,б**, структура которых подтверждается данными ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии, а также данными элементного анализа и РСА (для соединений **7**, **9а**, Рисунок 2.12, 2.13).

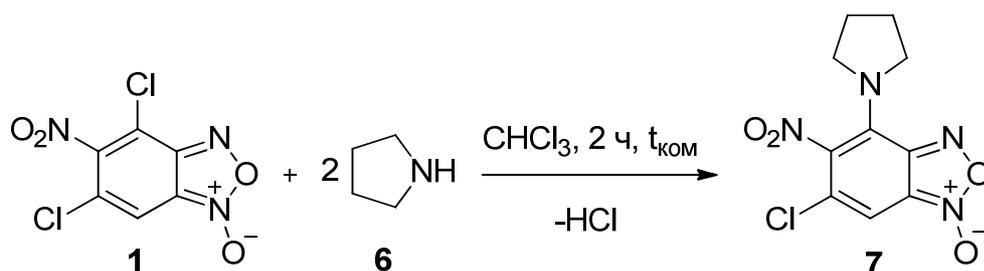


Схема 2.4

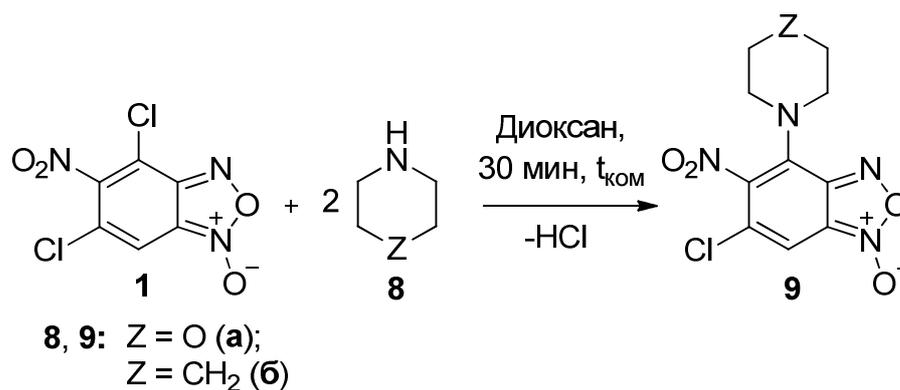


Схема 2.5

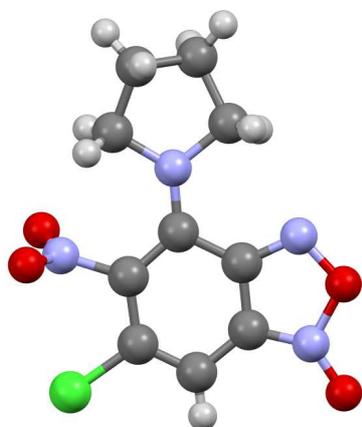


Рисунок 2.12 - Структура молекулы соединения **7** в кристалле по данным РСА

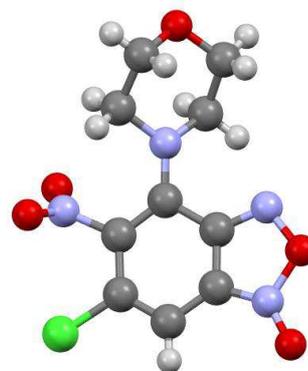


Рисунок 2.13 - Структура молекулы соединения **9а** в кристалле по данным РСА

Ароматические амины широко используются в качестве исходных соединений для синтеза широкого круга различных материалов, применяемых в фармакологии, меховой и текстильной промышленности. Они также используются в качестве промежуточных продуктов для синтеза многочисленных органических соединений, в том числе азокрасителей, пигментов и в качестве антиоксидантов при производстве большинства резиновых изделий [252]. Однако большинство этих соединений являются высокотоксичными для живых организмов, многие из таких ароматических соединений являются канцерогенными и мутагенными для человека [253].

Как известно из литературы, введение NO-донорного бензофуроксанового фрагмента, способно увеличивать биодоступность полученного соединения, его фармакологическую активность, снижая при этом токсичность по сравнению с исходным соединением.

Ранее рядом авторов [45,246] уже были изучены реакции бензофуроксанов с ароматическими аминами. Полученные продукты показали высокую биологическую активность в отношении грибов и бактерий, проявляя при этом умеренную токсичность. В продолжение этих исследований мы осуществили взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** с различными ароматическими аминами **10а-м** (Схема 2.6) [251].

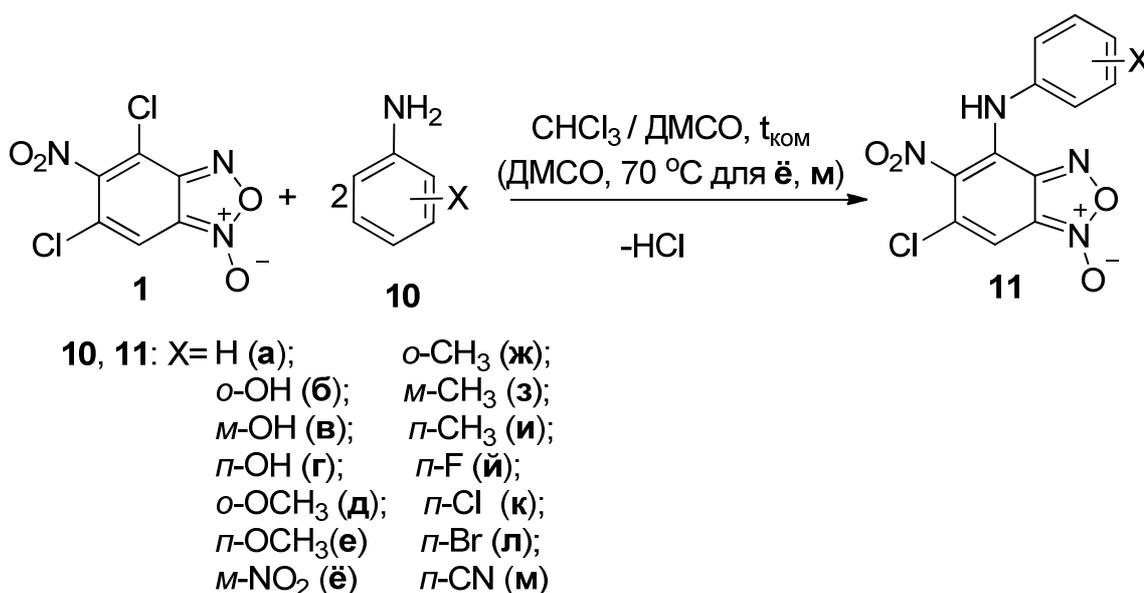


Схема 2.6

Изучение взаимодействия 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с анилином **10а** в среде ДМСО при соотношении реагентов 1:2 при комнатной температуре показало, что при смешении реагентов сразу же происходит окрашивание реакционной массы в характерный для реакции ароматического нуклеофильного замещения темно-бордовый цвет, что свидетельствует об образовании промежуточного комплекса Мейзенгеймера [254]. Реакция

протекает при комнатной температуре в течение 30 мин с образованием соединения **11a** с высоким выходом (79 %).

Аналогичным образом протекают реакции бензофураксана **1** с другими замещенными анилинами **10б-м**. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли с помощью метода ТСХ (элюент – толуол:этилацетат, 2:1). С аминами, содержащими электроноакцепторные заместители, такие как $-\text{NO}_2$ и $-\text{CN}$, реакции протекали только при нагревании реакционной массы при 70 °С.

Подбор условий реакции являлся определяющим фактором для осуществления успешного взаимодействия 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с нуклеофилами и получения продуктов замещения с количественным выходом. Важную роль в реакциях замещения 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с ароматическими аминами играет растворитель. Взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с аминами исследовалось в среде ДМСО, изопропилового спирта, диоксана, хлороформа. Проведенные исследования показали, что наиболее оптимальным является использование ДМСО в качестве растворителя, при этом реакции идут с большим выходом, чем в других растворителях, и без образования побочных продуктов.

Строение соединений **11а-м** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа. Окончательные сведения о строении соединений **11а, б, ж, й-м** были получены методом РСА (Рисунки 2.14-2.22).

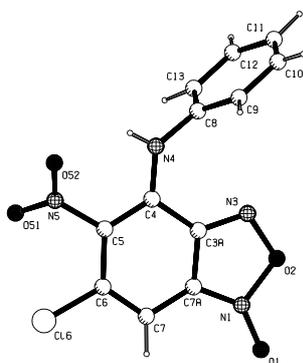


Рисунок 2.14 - Структура молекулы соединения **11a** в кристалле согласно данным РСА

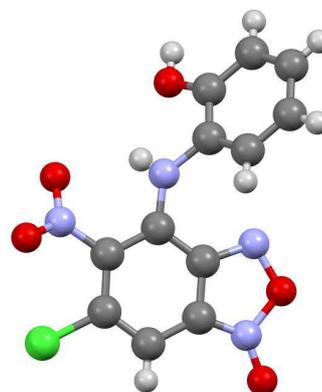


Рисунок 2.15 - Структура молекулы соединения **11b** в кристалле согласно данным РСА

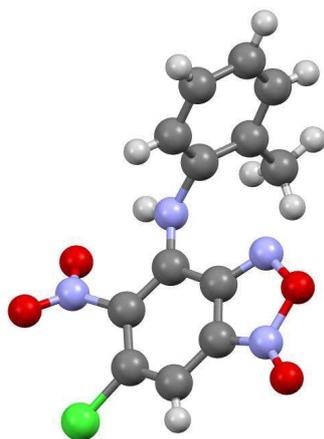


Рисунок 2.16 - Структура молекулы соединения **11ж** в кристалле согласно данным РСА

В асимметрической части элементарной ячейки кристаллов 4-фениламино-5-нитро-6-хлорбензофураксана **11а**, 4-(2-гидроксифениламино)-5-нитро-6-хлорбензофураксана **11б** и 4-(2-метилфениламино)-5-нитро-6-хлорбензофураксана **11ж** (Рисунок 2.14-2.16) содержится по одной независимой молекуле соединения. Длины связей и валентные углы в бензофураксановом цикле молекул **11а** и **11б** одинаковы в пределах ошибки эксперимента. Связь С(4)-N(4) в молекулах **11а** и **11ж** укорочена (1.333(2) и 1.346(2) Å соответственно), что свидетельствует о наличии сопряжения между неподеленной электронной парой атома азота N(4) и π -системами ароматического и бензофураксанового колец в молекулах **11а** и **11ж**. Отклонение атома O(1) от плоскости бензофураксанового цикла молекул невелико, т.е. его можно считать лежащим в плоскости гетероцикла. Максимальные отклонения атома Cl(6) от соответствующей плоскости зафиксированы в молекулах **11ж** и **11б** и составляют 0.306(1) и 0.364(3) Å соответственно. Угол между плоскостями ароматического и бензофураксанового циклов в молекулах **11а** и **11ж** составляет 81.34(9) и 87.59(8)° соответственно, при этом небольшое увеличение его значения в молекуле **11ж** можно объяснить наличием метильного заместителя в бензольном кольце. В молекуле **11б** этот угол значительно меньше (54.6(4)°), что может быть объяснено участием заместителя ароматического кольца – атома O(13) – во внутримолекулярной бифуркатной водородной связи N(4)-H(4)⋯O(13) и N(4)-H(4)⋯O(52).

Следует отметить, что возможность классического межмолекулярного водородного связывания имеется только в молекулах соединений **11а** и **11б**. Молекулы соединения **11а** соединяются в димеры посредством межмолекулярной водородной связи N-H⋯O-типа (Рисунок 2.17а), а за счет коротких контактов С-Н⋯О-типа в кристалле **11а** образуются цепочки вдоль оси $0z$ (Рисунок 2.17б).

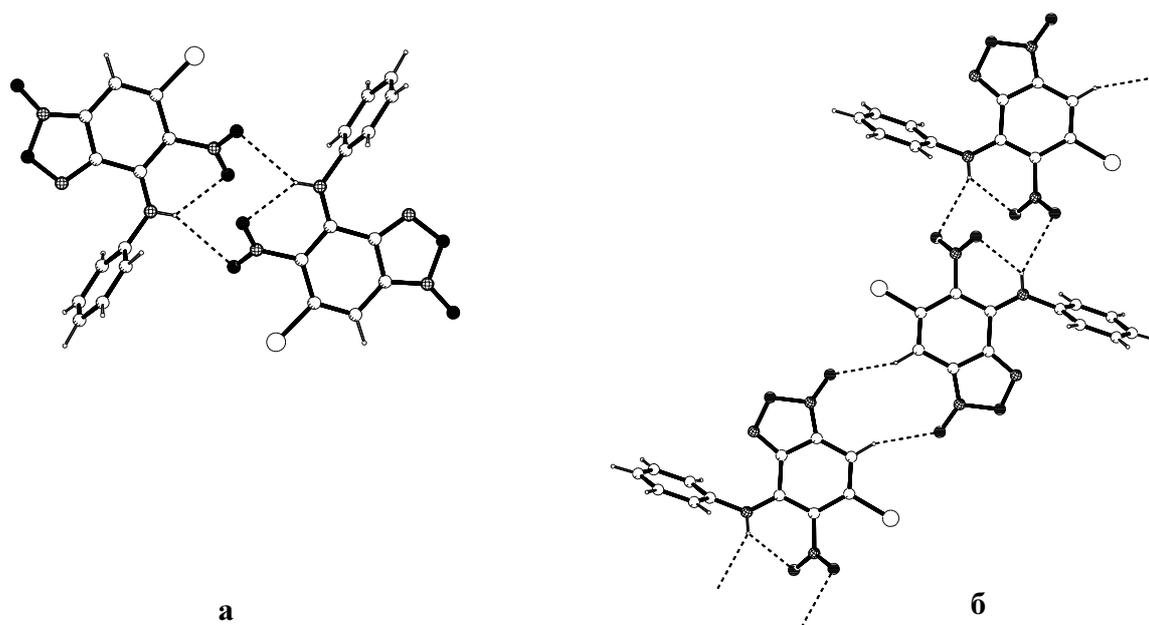


Рисунок 2.17 - Система межмолекулярных взаимодействий в кристаллах соединения **11а**

В кристалле **11б** молекулы за счет классической водородной связи O-H...O-типа образуют цепочки вдоль оси $0y$ (Рисунок 2.18а). В кристаллах соединения **11ж** можно отметить короткие контакты C-H...O-типа, которые приводят к образованию димеров (Рисунок 2.18б).

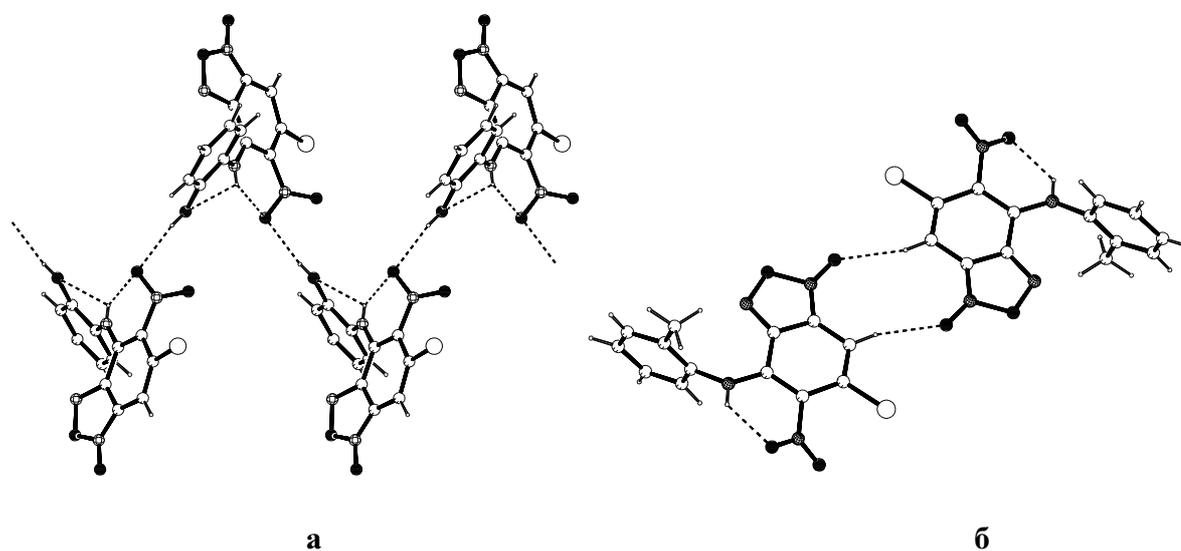


Рисунок 2.18 - Система межмолекулярных взаимодействий в кристаллах соединения **11б** (а) и соединения **11ж** (б)

Соединения **11й**, **11к** и **11м** кристаллизуются в моноклинной пространственной группе $P21/c$, причем соединения **11й** и **11к** являются изоструктурными. Соединение **11л** кристаллизуется в ромбической пространственной группе $Pbca$ (Рисунки 2.19-2.22). Бензофуороксановые бициклические фрагменты плоские, а замещенные фенильные кольца

выходят из плоскости бицикла. Причем, в соединениях **11й** и **11л** замещенные фенилы отклоняются от плоскости бицикла по одну сторону (торсионные углы 33.14° и 17.44° соответственно), а в соединениях **11к** и **11м** – по другую сторону (торсионные углы -32.25° и -35.71° соответственно). Стоит также отметить, что в этих же парах соединений **11й/11л** и **11к/11м** нитрогруппы при ароматических кольцах отклоняются в разные стороны относительно кольца: в паре **11й/11л** торсионные углы -16.9° и -27.63° соответственно, в паре **11к/11м** – на углы 37.97° и 43.39° соответственно.

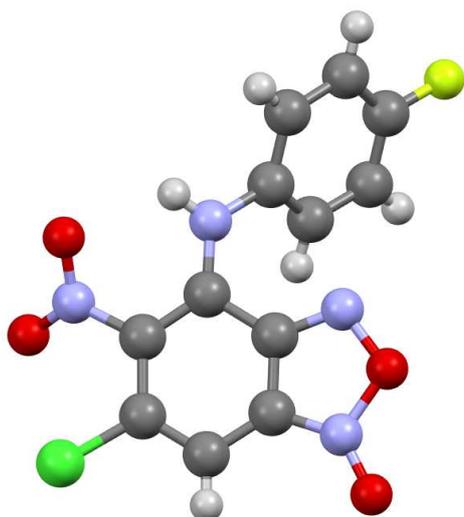


Рисунок 2.19 - Структура молекулы соединения **11й** в кристалле согласно данным PCA

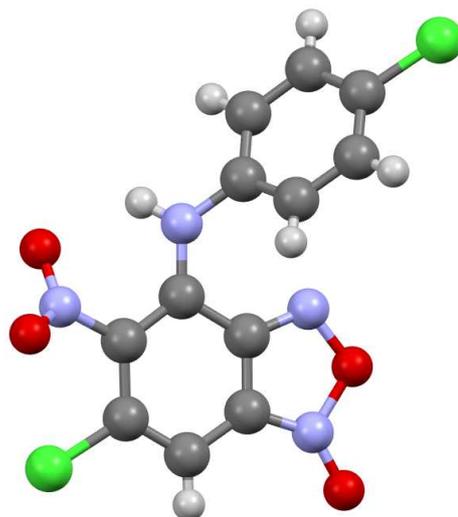


Рисунок 2.20 - Структура молекулы соединения **11к** в кристалле согласно данным PCA

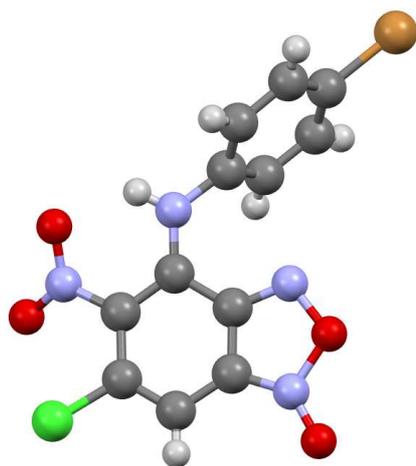


Рисунок 2.21 - Структура молекулы соединения **11л** в кристалле согласно данным PCA

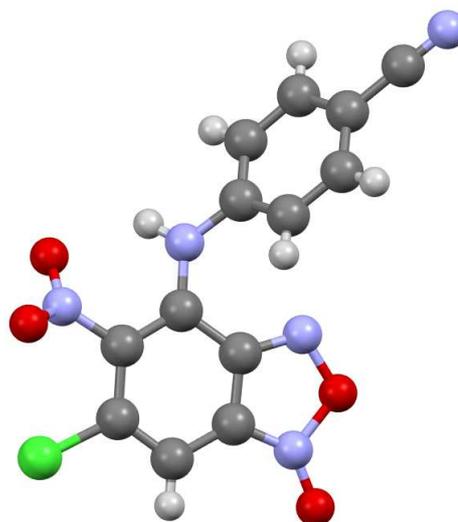


Рисунок 2.22 - Структура молекулы соединения **11м** в кристалле согласно данным PCA

Следует отметить, что длительность проведения реакций 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с нуклеофилами анилинового ряда 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 и *n*-аминобензонитрила, реакция осуществляется только при нагревании.

Если для *мета*-нитроанилина, мы наблюдали снижение реакционной способности, связанное с уменьшением нуклеофильности аминогруппы, то нуклеофильность аминогруппы ароматических аминов, содержащих нитрогруппу в *орто*- или *пара*-положении, значительно уменьшается под действием как индуктивного (-I), так и мезомерного (-M) эффекта нитрогруппы. В результате чего *o*-нитро- и *n*-нитроанилин не вступают в реакцию с 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксаном. При взаимодействии 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с дихлоранилинами (2,4-дихлоранилин и 2,5-дихлоранилин) было показано, что реакции также не протекают. По-видимому, это связано с наличием сильного отрицательного индуктивного (-I) эффекта, который инактивирует ароматическое ядро.

Таким образом, изучив реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с различными аминами, мы выяснили, что происходит замещение только одного атома хлора в положении 4 изоциклического кольца бензофуроксана, что полностью согласуется с полученными нами данными квантово-химических расчетов: 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. На условия протекания реакций 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с нуклеофилами анилинового ряда оказывает влияние заместитель, входящий в состав анилина. Донорные заместители облегчают протекание реакции, в то время как акцепторные требуют более продолжительного выдерживания и в случаях *мета*-нитроанилина и *пара*-аминобензонитрила для осуществления реакции требуется нагревание.

2.1.2. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с диаминами

Благодаря наличию в молекулах диаминов двух аминогрупп возможно получение на их основе соединений, содержащих два бензофуроксановых фрагмента. С этой целью нами были

осуществлены реакции (ди)хлорсодержащих бензофуроксанов с алифатическими, циклическими, а также ароматическими диаминами.

Взаимодействие 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с алифатическим амином – 1,5-диаминопентаном **12** – осуществляли, варьируя соотношение реагентов (1:1 и 2:1). Однако, независимо от условий реакции, происходит образование только соединения **13** (Схема 2.7) [250].

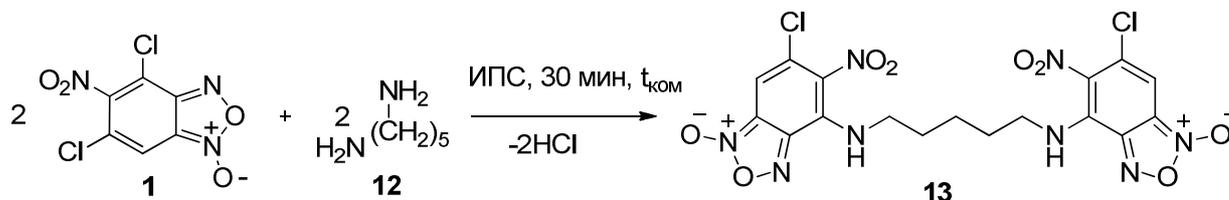


Схема 2.7

Аналогичным образом протекает реакция 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с гетероциклическим диамином – пиперазином **14** (Схема 2.8) [251]. На основании методов ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии и РСА полученному соединению была приписана структура **15** (Рисунок 2.23, 2.24).

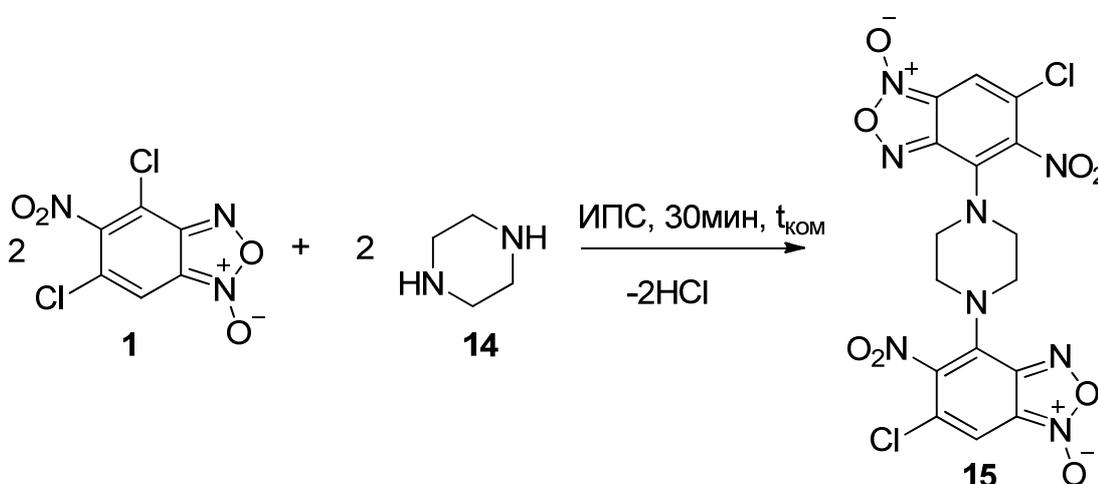


Схема 2.8

Молекула соединения **15** в кристалле находится в частном положении – центр симметрии кристалла совпадает с центром пиперазинового цикла. Помимо молекулы самого соединения в состав элементарной ячейки кристалла **15** входит молекула растворителя – диоксана. В молекуле **15** пиперазиновый цикл имеет конформацию “кресло”.

В кристаллах соединения **15** можно также отметить короткие контакты C-H...O-типа, которые приводят к образованию ассоциатов из двух молекул растворителя и одной молекулы вещества.

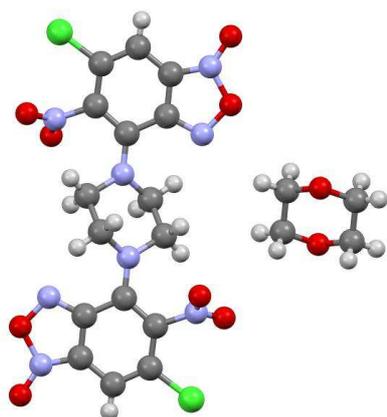


Рисунок 2.23 - Пространственное строение молекулы соединения **15** согласно данным РСА

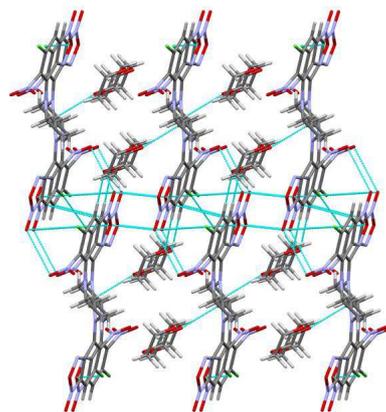


Рисунок 2.24 - Система межмолекулярных взаимодействий в кристаллах соединения **15**

Исследование реакций 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана с фенилендиаминами **16а-в** и бензидином **16г** показало, что вторая амино-группа остается неактивной независимо от соотношения реагентов, приводя к образованию продуктов **17а-г** состава 1:1 (Схема 2.9) [255]. По-видимому, замещение по второй аминогруппе не осуществляется благодаря сильному акцепторному эффекту бензофураксанового фрагмента, снижающего нуклеофильность второй аминогруппы, входящей в ароматическое кольцо. Строение соединений подтверждено данными ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии, состав – элементным анализом. Структура продукта **17в** подтверждена методом РСА (Рисунок 2.25). В ИК-спектрах соединений **17а-г** отсутствуют полосы поглощения, характерные для солевых аминов, таким образом вторая аминогруппа остается свободной.

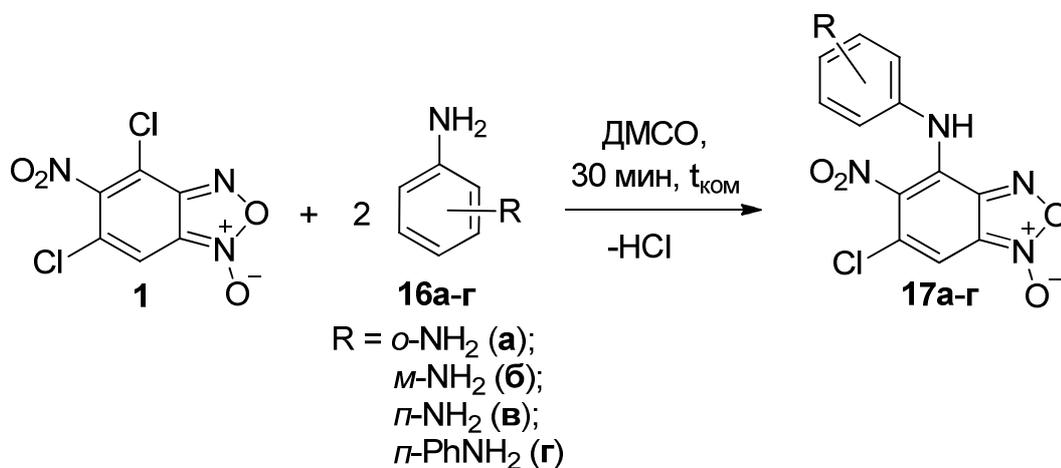


Схема 2.9

Молекулярная структура соединения **17в** предполагает возможность реализации большого количества различных межмолекулярных взаимодействий: водородных связей NH...O, CH...O, стекинг взаимодействий, а также взаимодействий НЭП... π-типа. Проведённый анализ кристаллической упаковки этого соединения показал, что его молекулы в кристаллах образуют бесконечные столбцы за счёт водородных связей. Вероятно, что замещение по второй аминогруппе в данных соединениях не идёт, за счёт того, что она становится неактивной после замещения первой аминогруппы в результате эффекта сопряжения.

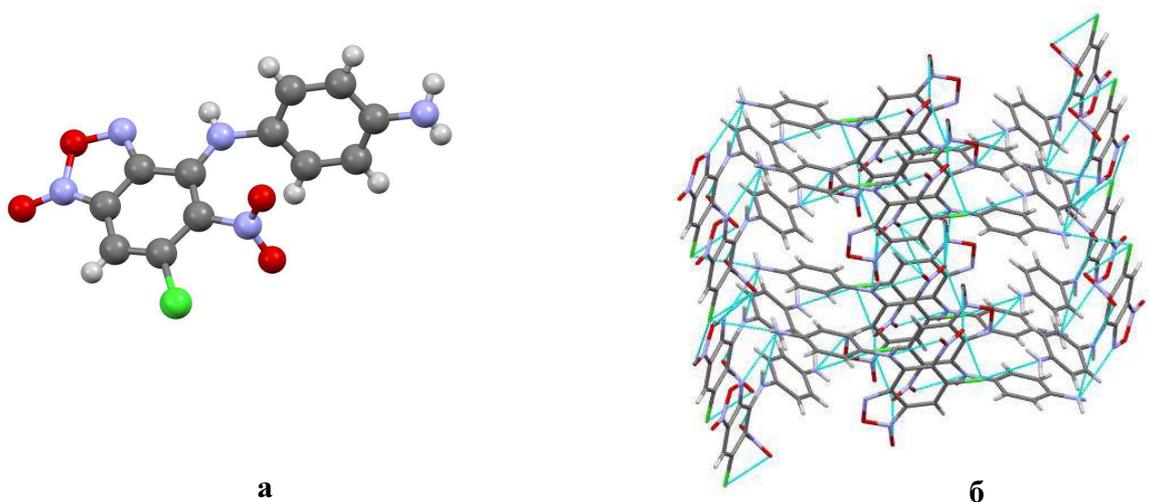


Рисунок 2.25 - Пространственное строение молекулы соединения **17в** (а) и фрагмент упаковки молекул соединения **17в** в кристалле (б)

Интересно отметить наличие только одной полосы поглощения в области 3302 см^{-1} , характерной для вторичных аминов вместо ожидаемых двух в ИК-спектре соединения **17в**, что возможно обусловлено образованием множества водородных связей между молекулами.

Реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана с ароматическими диаминами, такими, как 4,4'-метилendiанилин **18а** и 4,4'-(этан-1,2-диил)дианилин **18б**, в зависимости от условий могут приводить к образованию соединений **19** состава 2:1, когда две молекулы бензофуросана взаимодействуют с одной молекулой амина и соединений **20** состава 1:1, когда одна молекула бензофуросана реагирует с одной молекулой диамина (Схема 2.10) [255]. Важно отметить, что использование подходящего растворителя и определенного количества амина позволяет осуществить селективный синтез продуктов замещения. Реакция 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана с ароматическими диаминами в ДМСО при соотношении реагентов 2:3 приводит к образованию структуры состава 2:1 (соединения **19а,б**). Диоксан является менее полярным растворителем, поэтому при проведении реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана с двумя эквивалентами ароматического диамина в диоксане происходит образование продукта состава 1:1 (соединения **20а,б**). Образование солевой структуры при этом не происходит, что

подтверждается с помощью ИК-спектров, в которых отсутствуют полосы поглощения, характерные для солевых аминов, а также данными элементного анализа. В качестве побочных продуктов в реакциях бензофуроксанов с диаминами также были получены солянокислые амины, образующиеся в результате связывания выделяющегося в реакции хлороводорода избытком амина.

Аналогичным образом протекает реакция 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с 4,4'-оксианилином **18в** [256], приводя в зависимости от условий реакции к образованию продуктов **19в** и **20в** (Схема 2.10).

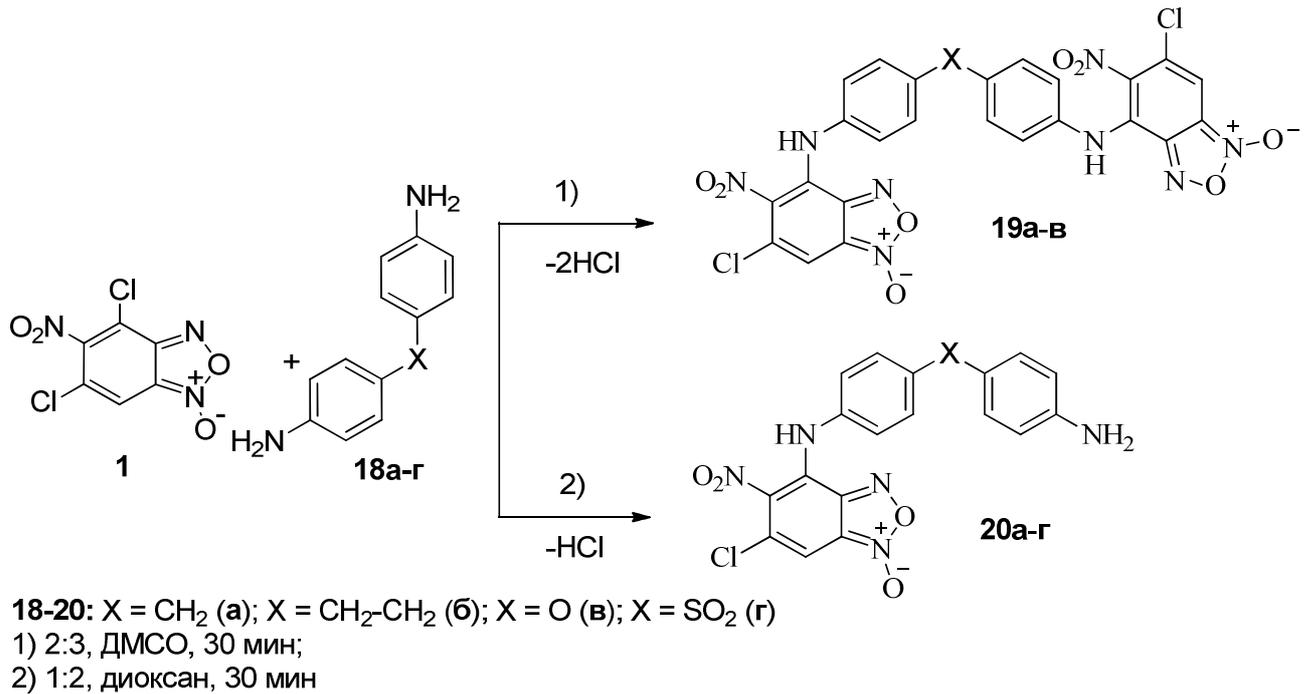


Схема 2.10

Интересно отметить, что в случае реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана с 4,4'-сульфонилдианилином **18г** (Дапсоном) происходит образование только соединения **20г** состава 1:1 (Схема 2.10) [257]. Наличие в молекуле 4,4'-сульфонилдианилина **18г** электроноакцепторной SO₂ группы, по-видимому, снижает его активность, поэтому, независимо от условий реакции и соотношения реагентов, замещение проходит с участием только одной аминогруппы.

Структура полученных соединений **19а-в**, **20а-г** подтверждается данными ЯМР ¹H, ИК, состав – данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ¹H полученных соединений состава 1:1 следует выделить сигналы синглета протонов NH₂-группы и синглета протона NH-группы (Рисунок 2.26, в качестве примера приведен спектр соединения **20б**), в то время как в спектрах

соединений состава 2:1 сигнал синглета амино-группы отсутствует (Рисунок 2.27, приведен спектр соединения **19a**).

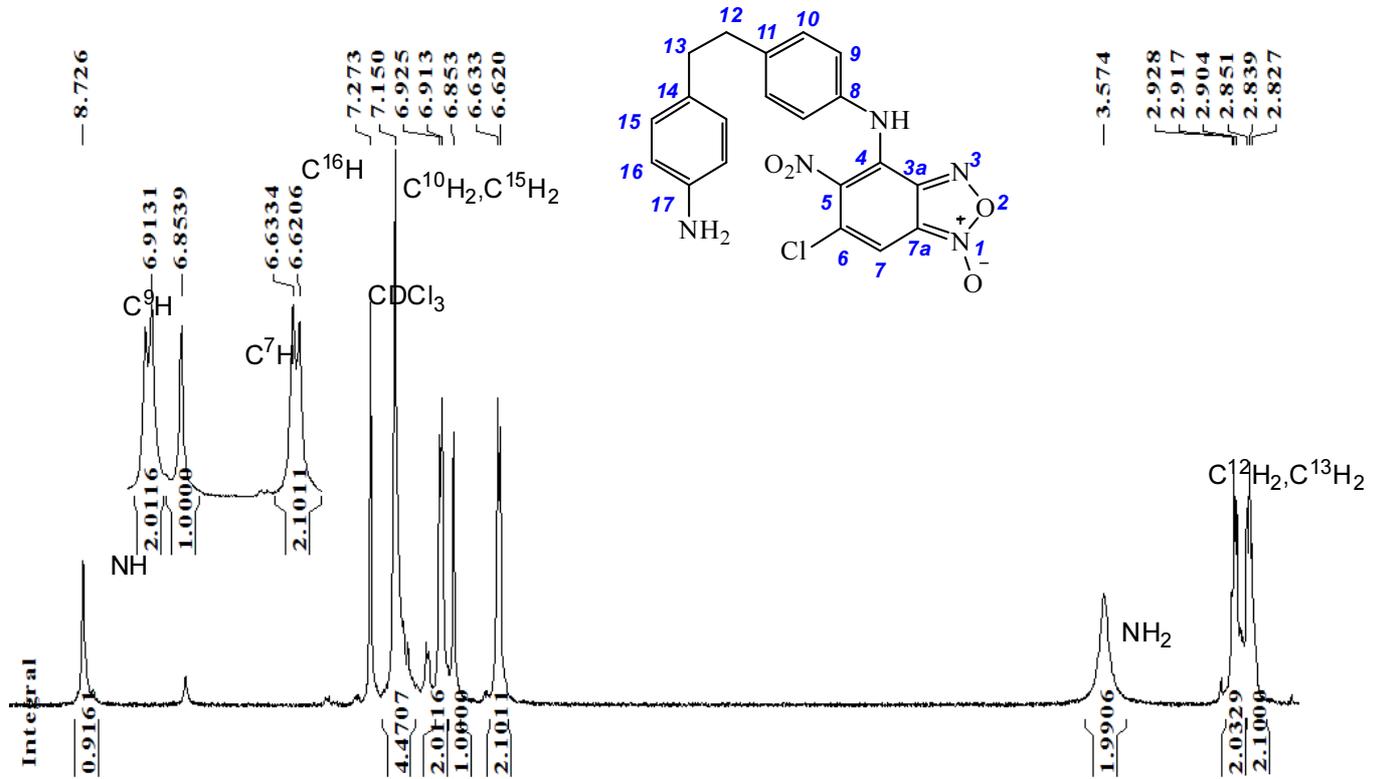


Рисунок 2.26 - Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 600 МГц) соединения **20b**

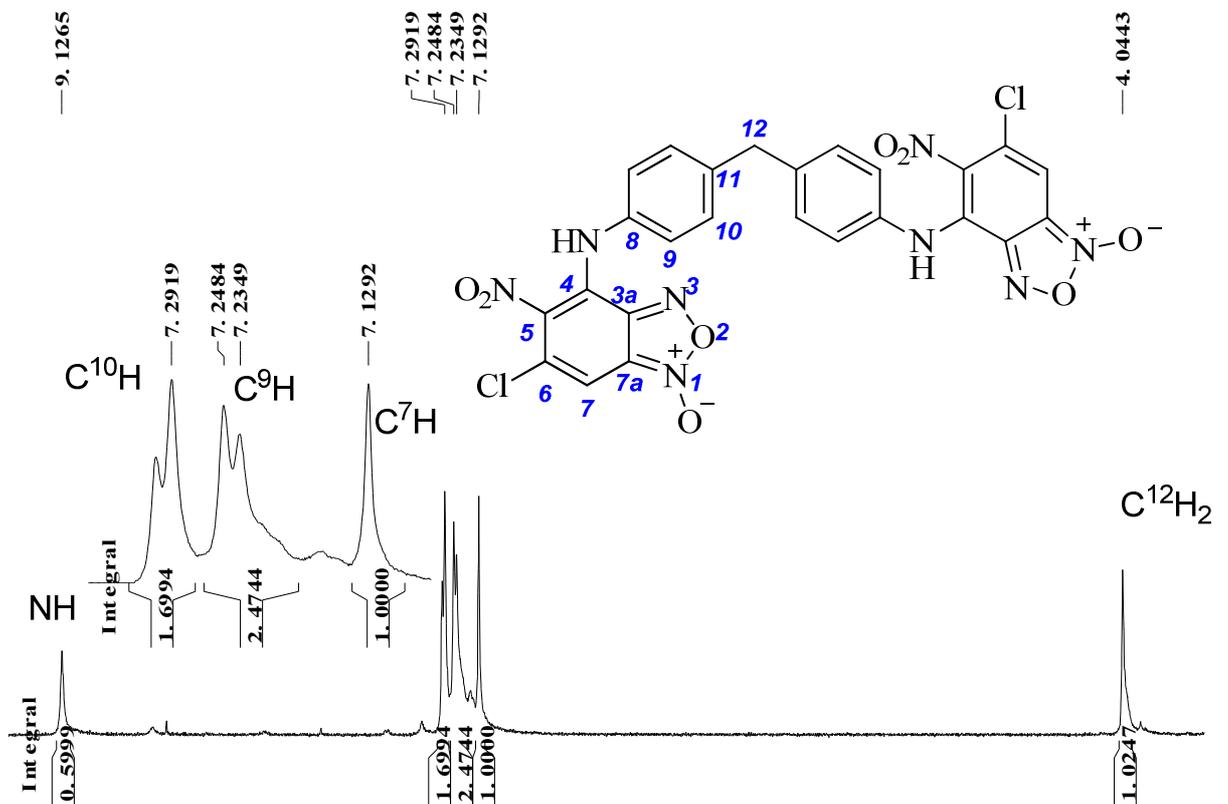


Рисунок 2.27 - Спектр ЯМР ^1H (acetone-d_6 , 600 МГц) соединения **19a**

Поскольку поведение 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана в реакциях с диаминами оказалось столь разнообразным, представляло интерес изучить взаимодействие других представителей нитросодержащих бензофуроксанов **2-3** с ароматическими диаминами.

Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана **2** с 4,4'-оксидианилином **18в,г** приводит к образованию смеси соединений состава 1:1 и 2:1 (соединения **21** и **22**, Схема 2.11). К сожалению, полученную смесь не удалось разделить.

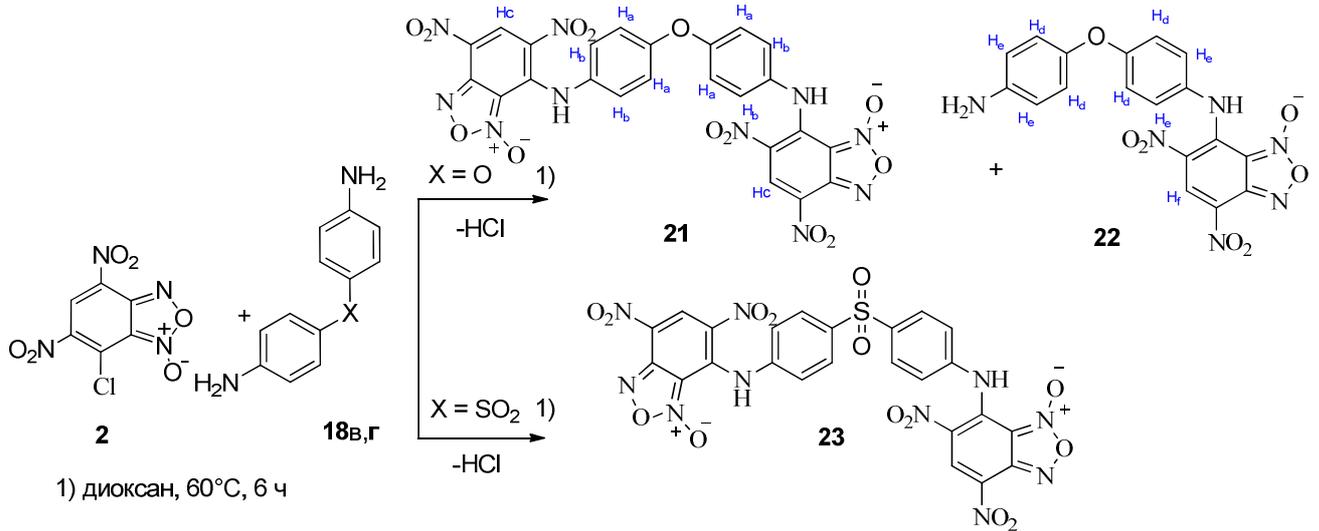


Схема 2.11

В спектре ЯМР ^1H смеси соединений **21** и **22** (Рисунок 2.28) присутствуют сигнал протонов NH_2 -группы продукта состава 1:1 в виде синглета в области 3.60 м.д., сигналы протонов ароматических ядер в виде дублетов в области 7.10 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.80 Гц), 7.15 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.80 Гц), 7.50 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.72 Гц), 7.64 м.д. ($^3J_{\text{HH}}$ 8.90 Гц), синглеты ароматического кольца бензофуроксанового фрагмента при 8.90 м.д. для продукта **22** состава 1:1 и при 9.12 м.д. для продукта **21** состава 2:1, по спектру соотношение продуктов соответствует 3:1.

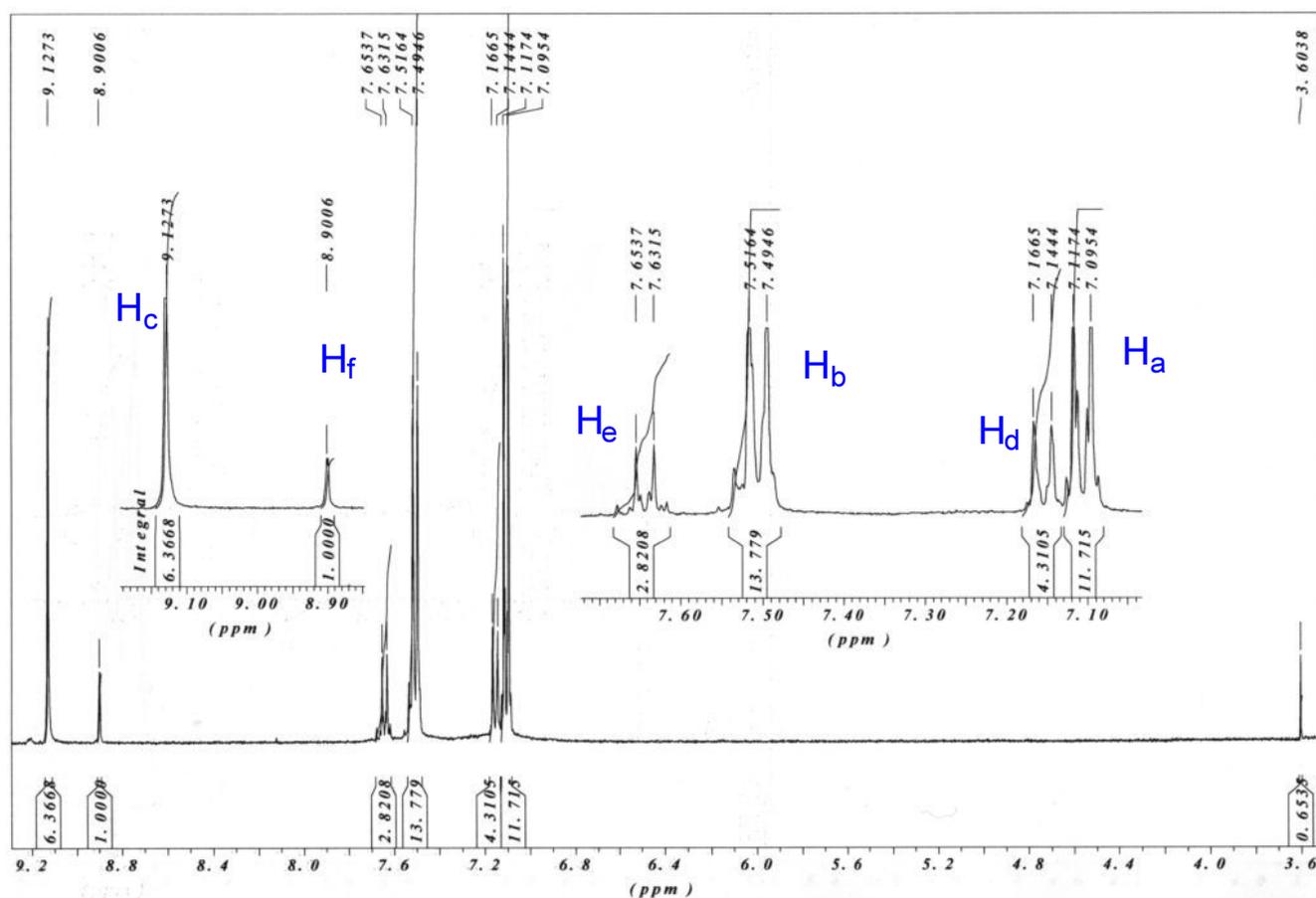


Рисунок 2.28 - Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 400 МГц) смеси соединений **21** и **22**

Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксана **2** с 4,4'-сульфонилдианилином **18g** (Схема 2.11) привело к образованию с высоким выходом (70%) соединения **23**, содержащего два бензофуоксановых фрагмента. Такое направление реакции обусловлено более высокой реакционной способностью бензофуоксана **2** по сравнению с бензофуоксаном **1**.

Благодаря присутствию в молекуле 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуоксана **3** двух нитро-групп в положениях 4 и 6 ароматического кольца, взаимодействие с 4,4'-сульфонилдианилином **18g** в ДМСО протекает с замещением обоих атомов хлора (Схема 2.12) [257], как это было уже описано в литературе в случае реакций 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуоксана с ароматическими аминами [246], приводя к образованию соединения **24**. Варьирование условий реакций не позволяет осуществить ступенчатое замещение. При этом вторая amino-группа в составе фрагмента ароматического диамина остается не активна, по-видимому, за счет наличия электроакцепторной SO_2 группы.

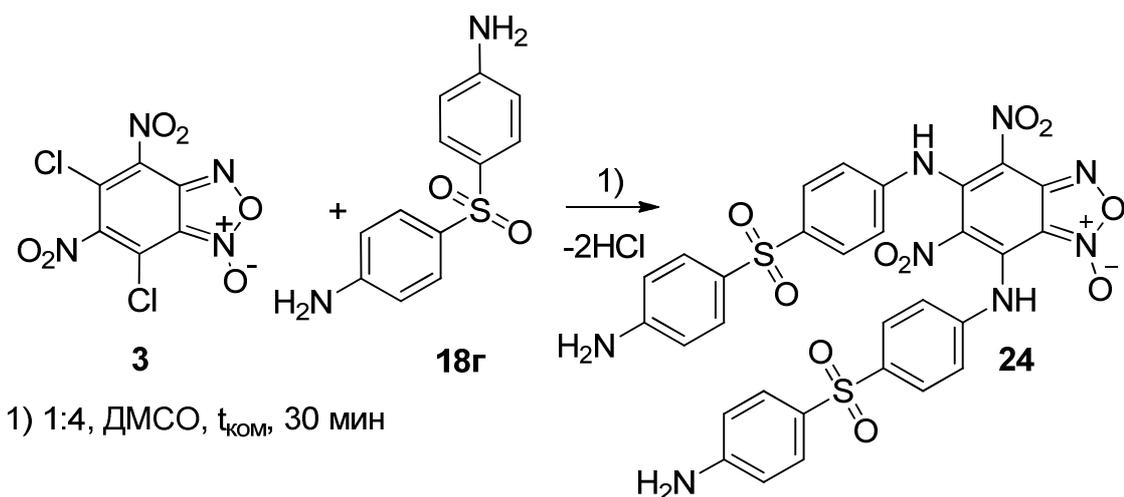


Схема 2.12

Обобщая результаты, полученные на данном этапе исследований, можно сказать, что на синтетический результат реакций производных бензофуроксанов с диаминами оказывает влияние не только структура диамина, но и строение исходного бензофуроксана. Так, 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан **2** является наиболее электрофильным и склонен к образованию продуктов состава 2:1, в то время как менее электрофильный 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** при варьировании условий реакции может образовывать продукты как состава 1:1, так и состава 2:1.

2.2. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с C-нуклеофилами ароматического ряда

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. В качестве базовой платформы для осуществления взаимодействия нами был выбран 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан **2**, являющийся наиболее электрофильным среди (ди)галоген(ди)нитробензофуроксанов **1-3**.

2.2.1. С-С реакции сочетания между 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном и моно- и 1,3-диаминобензолами

Реакцию между 1,3-бис(*N,N*-диалкиламино)бензолами **25а-г** и 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном **2** проводили в ацетонитриле при комнатной температуре при соотношении нуклеофил/электрофил 2:1 (Схема 2.13). В результате были выделены и полностью охарактеризованы с помощью физико-химических методов анализа продукты замещения **26а-г** [258].

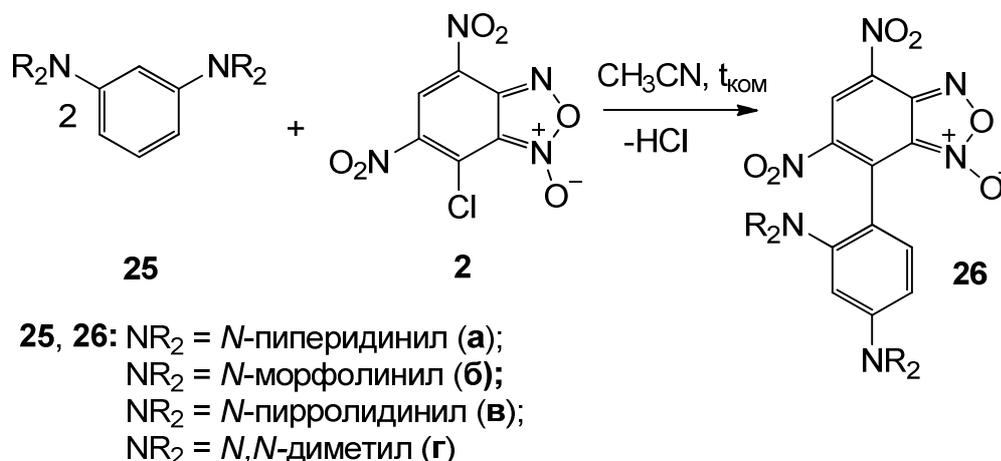


Схема 2.13

В результате атаки бис(диалкил)аминобензола (Схема 2.14) можно было ожидать образования двух различных изомеров **А** и **В**. Однако, фактически, происходит образование только изомера **В**. Стерическая загруженность, по-видимому, предотвращает нуклеофильную атаку в положение 2, не позволяя образоваться изомеру **А**.

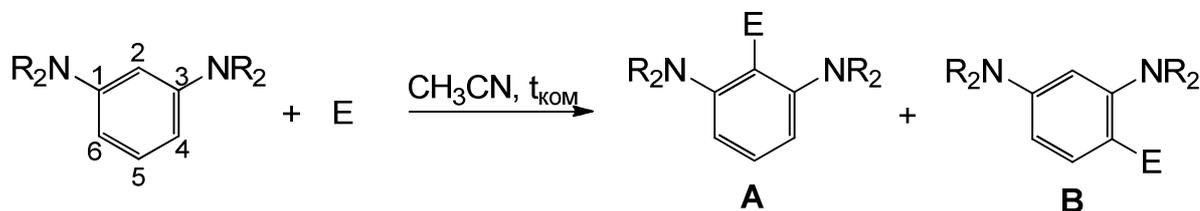


Схема 2.14

Для более детального исследования протекания реакции каждую пару электрофил/нуклеофил растворяли в CD₃CN, и следили за ходом реакции в течение 72 часов при помощи спектроскопии ЯМР ¹H. Результаты представлены в Таблице 2.4.

Таблица 2.4 Реакция электрофил/нуклеофил¹, контролируемая с помощью спектроскопии ЯМР ¹H²

Электрофил	Нуклеофил	Растворитель	Продукт	10 мин	2ч	24ч	48ч
2	25a	CD ₃ CN	26a	27	>98	/	/
2	25б	CD ₃ CN	26б	25	87	95	>98
2	25г	CD ₃ CN	26г	3	32	87	>98
2	25в	CD ₃ CN	26в	>97 ³	/	/	/

¹Реакция между (*N,N*-диалкил)диаминобензолом (0.10 ммоль) и производным бензофуросана (0.05 ммоль). Реагенты смешивали в ампуле и растворяли в 0.7 мл дейтерированного растворителя. ²Относительный % конверсии, рассчитанный по спектру ЯМР ¹H по отношению к оставшимся сигналам электрофила. ³Спектр показал наличие других неидентифицированных продуктов.

Сравнивая данные реакций между бензофуросаном **2** и нуклеофилами **25a**, **25в** и **25г** через 10 минут после смешения реагентов, можно сделать вывод, что относительная конверсия в зависимости от нуклеофильных частиц составляет **25a** < **25г** < **25в**. Поскольку о нуклеофильности соединений **25a-г** ранее не сообщалось, вышеупомянутая тенденция может быть соотнесена со значениями нуклеофильности заместителя в соответствии с уравнением, разработанным Майром: $N_{\text{Майр}} = 15.65, 17.35$ и 18.64 для морфолина, пиперидина и пирролидина [259] и 17.96 для диметиламина [260], соответственно. Реакции бензофуросана **2** с субстратом **25г** протекают с более низкой по сравнению с **25a** или **25б** конверсией; это наблюдение можно объяснить, рассматривая два различных фактора: стерическое затруднение, обусловленное как близостью (*орто*-положением) нитрогрупп в электрофиле, так и близостью диметиламиногруппы в нуклеофиле.

Для подтверждения этой гипотезы мы осуществили взаимодействие хлординитробензофуросана **2** с *N*-пирролидинилбензолом **27a** и *N,N*-диметиламинобензолом **27б** (Схема 2.15), контролируя ход реакции с помощью спектроскопии ЯМР ¹H.

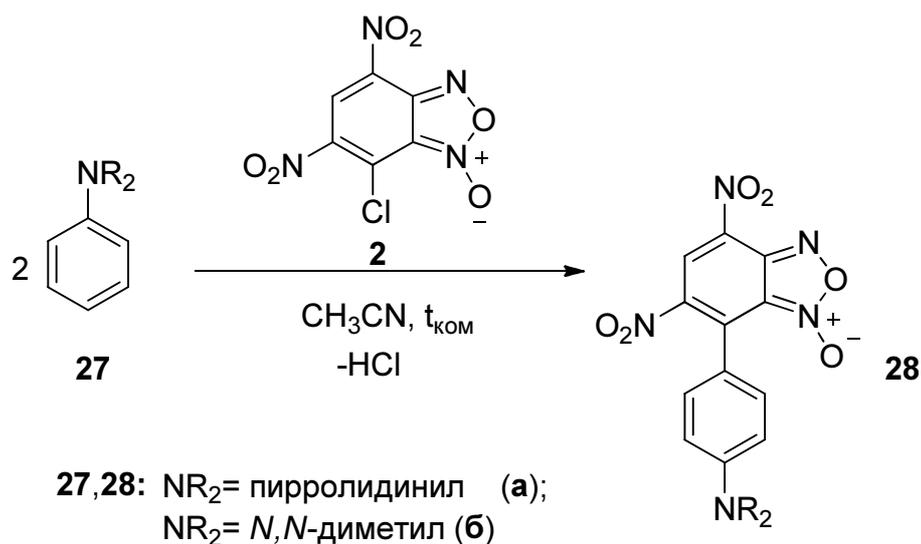


Схема 2.15

Реакции бензофуроксана **2** с производными моноаминобензола **27а**, протекали при комнатной температуре, приводя к образованию С-С-связанного соединения в *para*-положение относительно аминогруппы нуклеофила. В частности, спектр ЯМР ^1H показал через 10 минут конверсию 44 % и 23 % для **27а** и **27б**, соответственно. Эти данные согласуются со значениями нуклеофильности заместителя в аминогруппе и подтверждают возникновение стерического затруднения, объясняющее неожиданную низкую конверсию для соединения **26г**.

Таким образом, наличие легкоуходящего атома хлора в молекуле 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана **2** определяет направление реакций с моно- и 1,3-диаминобензолами, приводящей к образованию структур, содержащих углерод-углеродную связь. Реакции между производными 1,3-диалкиламинобензола **25а-г** и 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном **2** протекают региоселективно, образуя продукт атаки в менее затрудненное *ortho*-положение к амино-группам, расположенным в ароматическом ядре нуклеофила. Конверсия реакции бензофуроксана **2** с (*N,N*-диметил)моно- и диаминобензолом более низкая по сравнению с другими нуклеофилами.

2.2.2. Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана с производными 1,3,5-триаминобензола

Реакции между производными триаминобензола **29а-в** и 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном **2** осуществляли путем смешивания эквимольного количества реагентов

в хлороформе при комнатной температуре в присутствии основания для нейтрализации выделяющейся соляной кислоты (Схема 2.16).

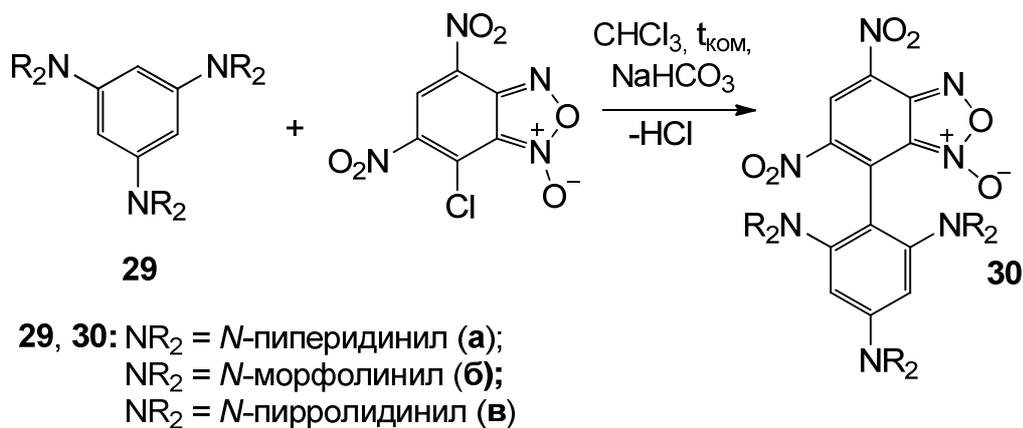


Схема 2.16

При использовании NaHCO₃ в качестве основания происходит окрашивание реакционной массы в темно-зеленый цвет. После выдержки реакции в течение 1 часа были выделены продукты **30а-в**. Полученные продукты замещения были очищены с помощью колоночной хроматографии и полностью охарактеризованы. При хранении в твердом виде вещества являются стабильными, в то время как в растворе (CDCl₃ или CD₃CN) разлагаются, о чем свидетельствует присутствие в спектрах ЯМР ¹H, зарегистрированных через 1 день или более, сигналов, принадлежащих неидентифицированным соединениям. Напротив, их соли были стабильны в растворе в течение нескольких дней, что подтверждается добавлением к дейтерохлороформному раствору соединения **30а** эквимолярного количества пикриновой кислоты и мониторинга сигналов ЯМР соответствующего пикрата в течение длительного времени [261].

В случае реакции между 1,3,5-трис(*N*-пирролидинил)бензолом **29в** и 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана **2**, спектр ЯМР ¹H неочищенной реакционной смеси был осложнен присутствием многочисленных сигналов, принадлежащих неидентифицированным продуктам, вероятно сформировавшимся вследствие очень высокой реакционной способности обоих реагентов; вследствие чего, после хроматографической очистки были получены только следы продукта **30в**.

Далее мы осуществили данную реакцию в отсутствие основания. Для этого эквимолярное количество бензофуроксана **2** и триаминобензола **29а** (или **29б**) смешали непосредственно в CDCl₃ при 25 °С в ампуле ЯМР. Сразу после смешивания реагентов в спектре ЯМР ¹H были зафиксированы только сигналы, согласующиеся с сигналами соответствующей соли **30а·HCl** (или **30б·HCl**) (Рисунок 2.29, 2.30), которая после фильтрования через силикагель дала нейтральную форму **30а** (или **30б**).

110

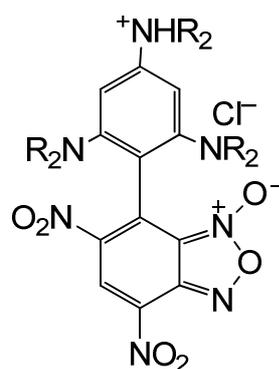
**30a-v · HCl**

Рисунок 2.29 - Соли, полученные в результате реакции между эквимольными количествами **29a-v** и **2**

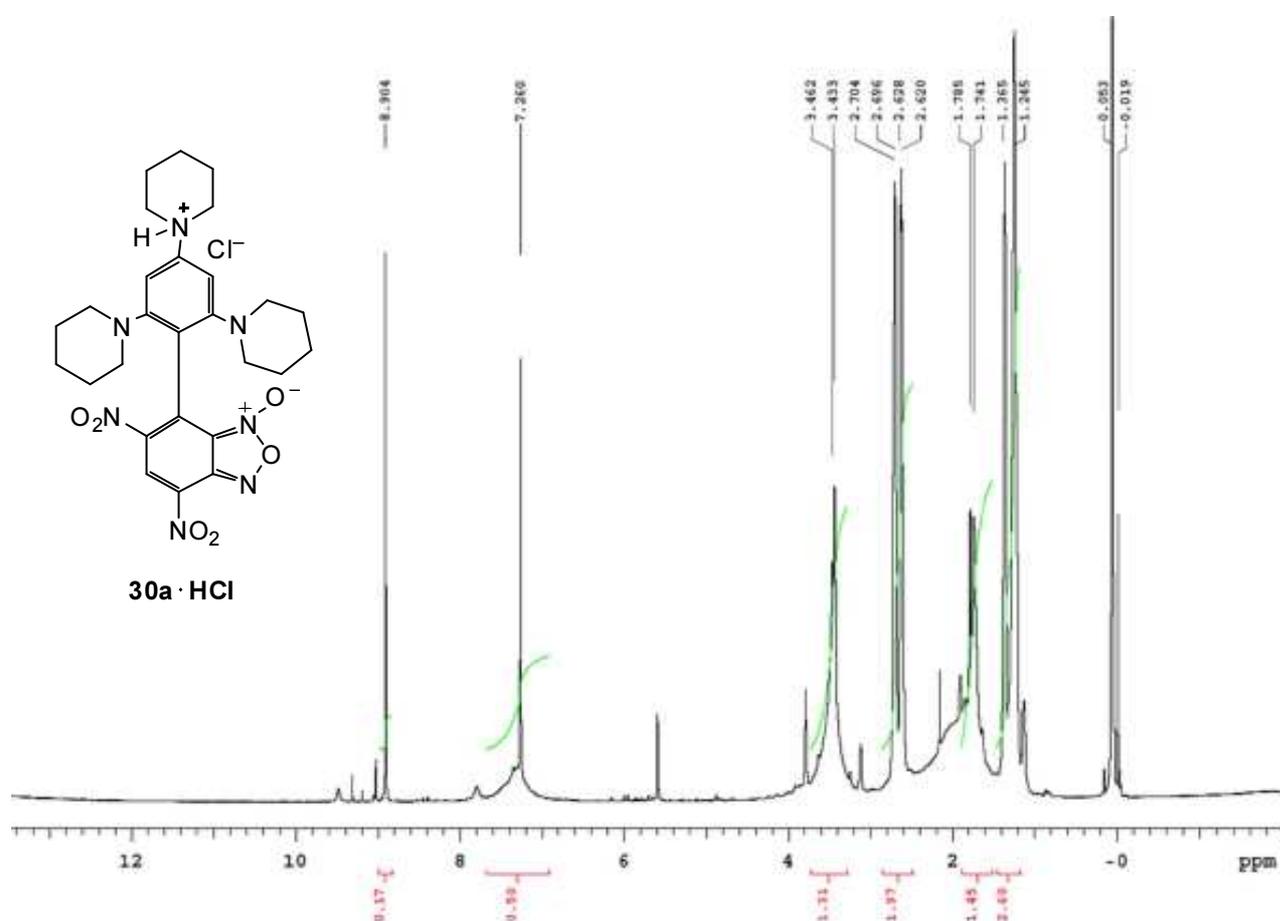
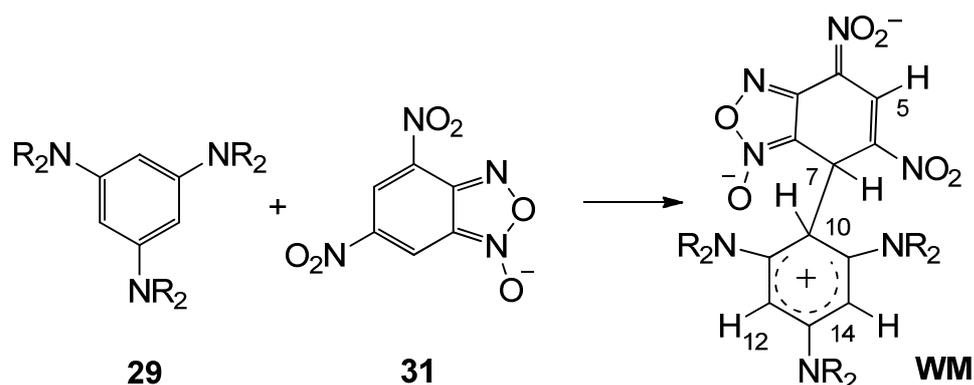


Рисунок 2.30 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 600 МГц, 25 °С) соли **30a · HCl**

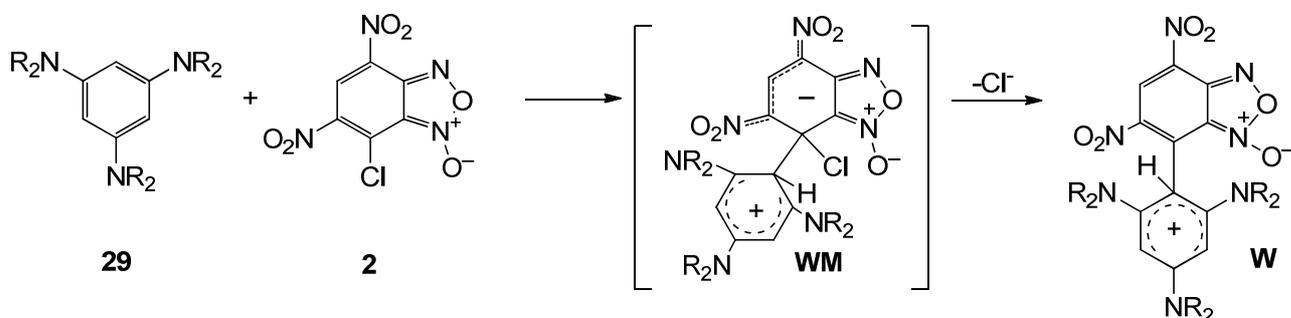
Ранее авторы работы [133] впервые обнаружили и охарактеризовали (с помощью спектроскопии ЯМР при низкой температуре) комплексы Виланда-Мейзенгеймера (**WMa-v** на Схеме 2.17), полученные в результате реакции между нуклеофилами **29a-v** и 4,6-динитробензофураксаном **31**. Мы осуществили в аналогичных условиях реакцию между производными 1,3,5-триаминобензола **29a-v** и 4,6-динитро-7-хлорбензофураксаном **2** с целью

уловить промежуточные продукты реакции. Несмотря на то, что в случае 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана присутствие хорошей уходящей группы в виде хлорида делает весьма маловероятной возможность обнаружить цвиттерионное промежуточное соединение (**WM** на Схеме 2.18), нашей целью было попытаться получить доказательства, по крайней мере, образования промежуточного комплекса Виланда **W** благодаря способности аминогрупп, принадлежащих к фрагменту, образованному из нуклеофила, стабилизировать положительный заряд на этом промежуточном соединении (Схема 2.18).



29, WM: $\text{NR}_2 = N$ -пиперидинил (**а**);
 $\text{NR}_2 = N$ -морфолинил (**б**);
 $\text{NR}_2 = N$ -пирролидинил (**в**)

Схема 2.17



29, WM, W: $\text{NR}_2 = N$ -пиперидинил (**а**);
 $\text{NR}_2 = N$ -морфолинил (**б**);
 $\text{NR}_2 = N$ -пирролидинил (**в**)

Схема 2.18

Для осуществления этой цели нами была выбрана реакция между бензофураксаном **2** и нуклеофилом **29в**, наиболее способным среди остальных стабилизировать положительный заряд промежуточных соединений Виланда, о чем свидетельствуют литературные данные. Спектр ЯМР ^1H , зафиксированный в CD_2Cl_2 при -70°C сразу после смешивания реагентов, показал набор сигналов, которые могут быть совместимы с сигналами соли, такой как **30в·HCl** (Рисунок 2.29). В частности, широкий синглет при $\delta = 11.35$ м.д. соответствует сигналу NH , в то время как синглет в области $\delta = 8.9$ м.д. и два синглета при $\delta = 6.02$ и 5.96 м.д., соотносящиеся

1:1:1, соответственно, относятся к протону, принадлежащему бензофуороксановому фрагменту, и к ароматическим протонам триаминобензольного фрагмента, не эквивалентным из-за ограниченного вращения вокруг новой образовавшейся связи С-С. Это также подтверждается расщеплением сигналов метиленовых атомов водорода пирролидинильной части в алифатической области. При повышении температуры два синглета, относящиеся к водородам аминобензольного фрагмента, а также к пирролидинильным группам, постепенно расширяются до слияния примерно при $-43\text{ }^{\circ}\text{C}$, и выше этого значения они постепенно сужаются. Когда была достигнута температура $+2\text{ }^{\circ}\text{C}$, в спектре появились другие сигналы, а при $+25\text{ }^{\circ}\text{C}$ их количество увеличилось, что указывает на возможное разложение в другие соединения и, таким образом, объясняет неудачу наших попыток выделить продукт **30в** из реакционной смеси.

Аналогичная картина наблюдалась при проведении реакции между соединениями **2** и **296** при $-88\text{ }^{\circ}\text{C}$ в CD_2Cl_2 : сразу после смешивания реагентов спектр ЯМР ^1H показал в ароматической области исчезновение сигналов реагентов и появление новых сигналов. Среди них три основных сигнала: $\delta = 8.98$, 7.52 и 6.39 м.д. с одинаковой интегральной интенсивностью, были приписаны соли **306**·**HCl**. Протоны морфолинового фрагмента также становятся магнитно неэквивалентными при этой температуре из-за ограниченного вращения вокруг вновь образованной связи С-С. Как и в предыдущем случае, при постепенном повышении температуры хорошо различимые сигналы, принадлежащие аминобензольному фрагменту, постепенно сближались до тех пор, пока не достигли слияния около $-37\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем они постепенно стали более резкими. Следует отметить, что это явление было обратимым: при постепенном понижении температуры от $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-88\text{ }^{\circ}\text{C}$ конечный спектр был идентичен спектру, полученному после смешивания двух реагентов при $-88\text{ }^{\circ}\text{C}$. Когда ампулу ЯМР извлекли из зонда ЯМР, на дне ампулы присутствовало твердое вещество; после фильтрации его растворили в CD_3CN и проанализировали с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и DEPT. Спектральные данные соединения соответствовали данным структуры **306**·**HCl** (Рисунок 2.29). После пропускания раствора данного вещества в ацетонитриле через Al_2O_3 , спектр ЯМР ^1H концентрированного элюата соответствовал спектру нейтральной формы **306**.

Таким образом, проведенные исследования показали, что в результате реакции 4,6-динитро-7-хлорбензофуороксана **2** с производными 1,3,5-триаминобензола при использовании NaHCO_3 в качестве основания происходит образование структур, содержащих углерод-углеродную связь, а при эквимолярном соотношении реагентов в отсутствие основания образуются солянокислые продукты С-С-связывания.

2.2.3. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с производными фенола

Фенольные соединения широко распространены в растениях и, благодаря своей антиоксидантной активности, используются как лекарственные средства [262]. Пионерская работа по антимикробной активности в отношении нескольких штаммов бактерий синтетических фенольных антиоксидантов была опубликована в 1967 году [263]. Фенольные соединения, такие как катехол и кумарин, проявили бактерицидную и фунгицидную активность [264]. Бранен и др. обнаружили, что фенольные антиоксиданты оказывают ингибирующее действие на несколько видов бактерий [265]. Антимикробная активность фенольных антиоксидантов, по-видимому, зависит от степени стерической затрудненности гидроксильной группы. Препараты на основе фенольных соединений широко используются в качестве противомикробных, противовоспалительных, кровоостанавливающих, желчегонных, диуретических, гипотензивных, тонизирующих, вяжущих и слабительных средств. Они, как правило, малотоксичны и не вызывают побочных эффектов.

Принимая во внимание вышесказанное, мы решили синтезировать новые соединения, содержащие бензофуроксан, способный высвобождать NO и фенольные производные, действующие как ловушки свободных радикалов и демонстрирующие высокую антиоксидантную и противомикробную активность.

Ранее авторами было установлено [266], что благодаря сильной электроноакцепторной *N*-оксидной группе 4,6-динитробензофуроксан **31** реагирует с фенолят-ионом с образованием аддукта – комплекса Мейзенгеймера по C7 атому углерода (Схема 2.19). Образование аддукта, содержащего связь углерод – кислород, не наблюдалось.

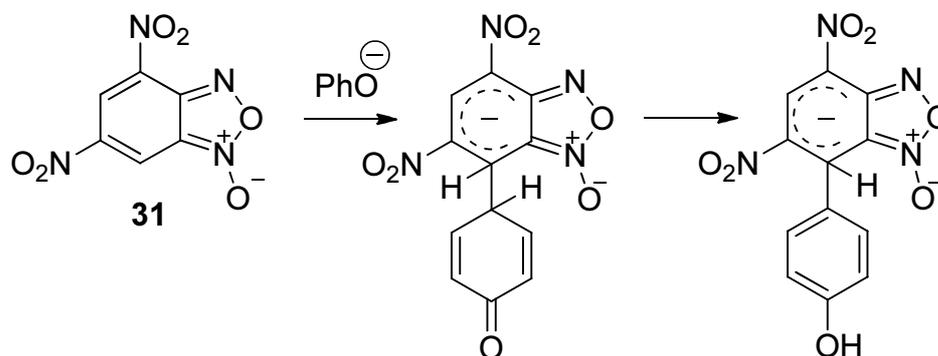


Схема 2.19

Согласно другому литературному источнику фенолят-анионы и бензо[1,2-*c*][1,2,5]оксадиазол-*N*-оксиды взаимодействуют с получением производных феназин-*N*₅,*N*₁₀-диоксида [106,109] (Схема 2.20), обладающих высокой антибактериальной активностью [267].

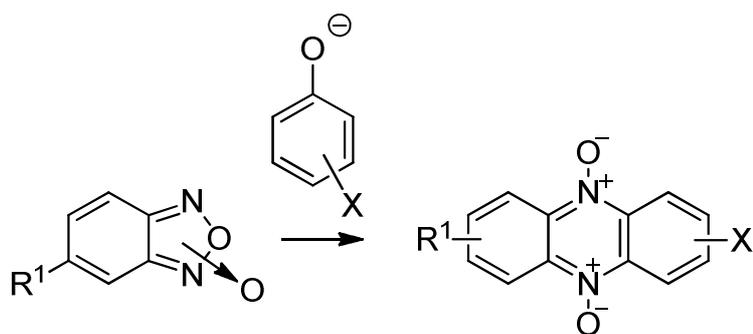


Схема 2.20

Взаимодействие хлорсодержащих бензофуроксанов с фенолом и его производными, такими, как резорцин, 2-метилрезорцин и пирокатехин, ранее изучено не было.

Реакции фенола, резорцина, 2-метилрезорцина и пирокатехина **32а-г** со свежеприготовленным метилатом натрия проводили при нагревании до 50 °С в течение 30 минут, что позволило получить соответствующую натриевую соль. Взаимодействие полученных солей с 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксаном проводилось в соотношении 1:1 и 2:1, однако, независимо от соотношения реагентов, реакции протекают только с образованием продукта монозамещения (Схема 2.21) [268]. На основе спектроскопии ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и элементного анализа нами была установлена структура продуктов реакции **33а-г** (Рисунок 2.31, 2.32).

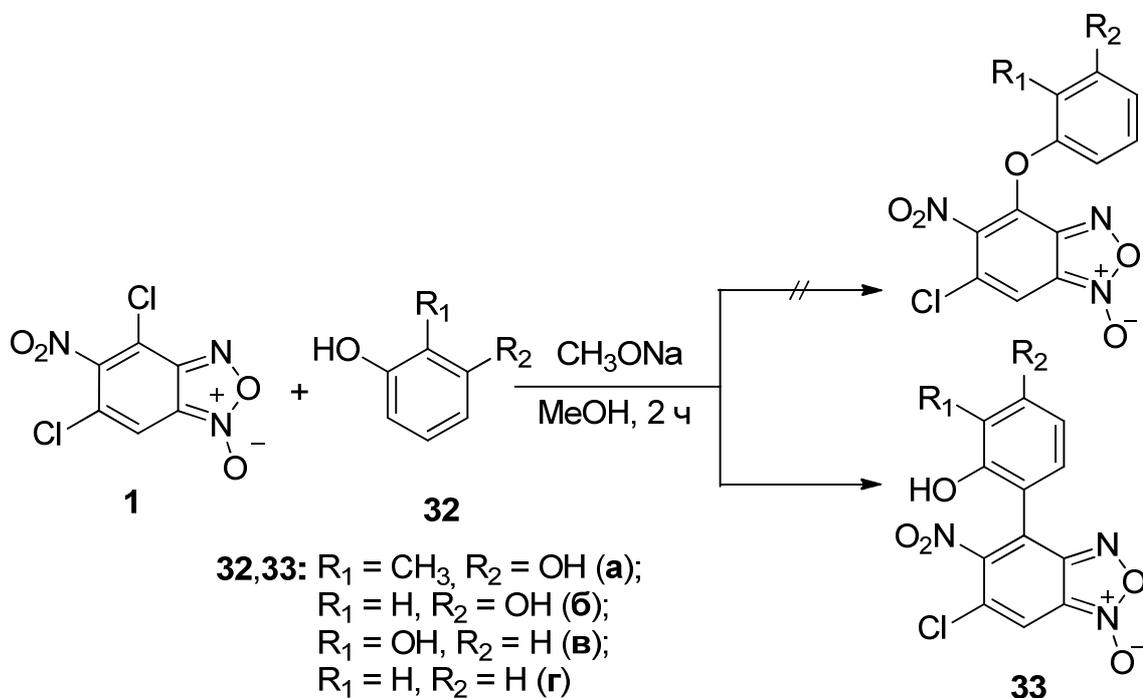


Схема 2.21

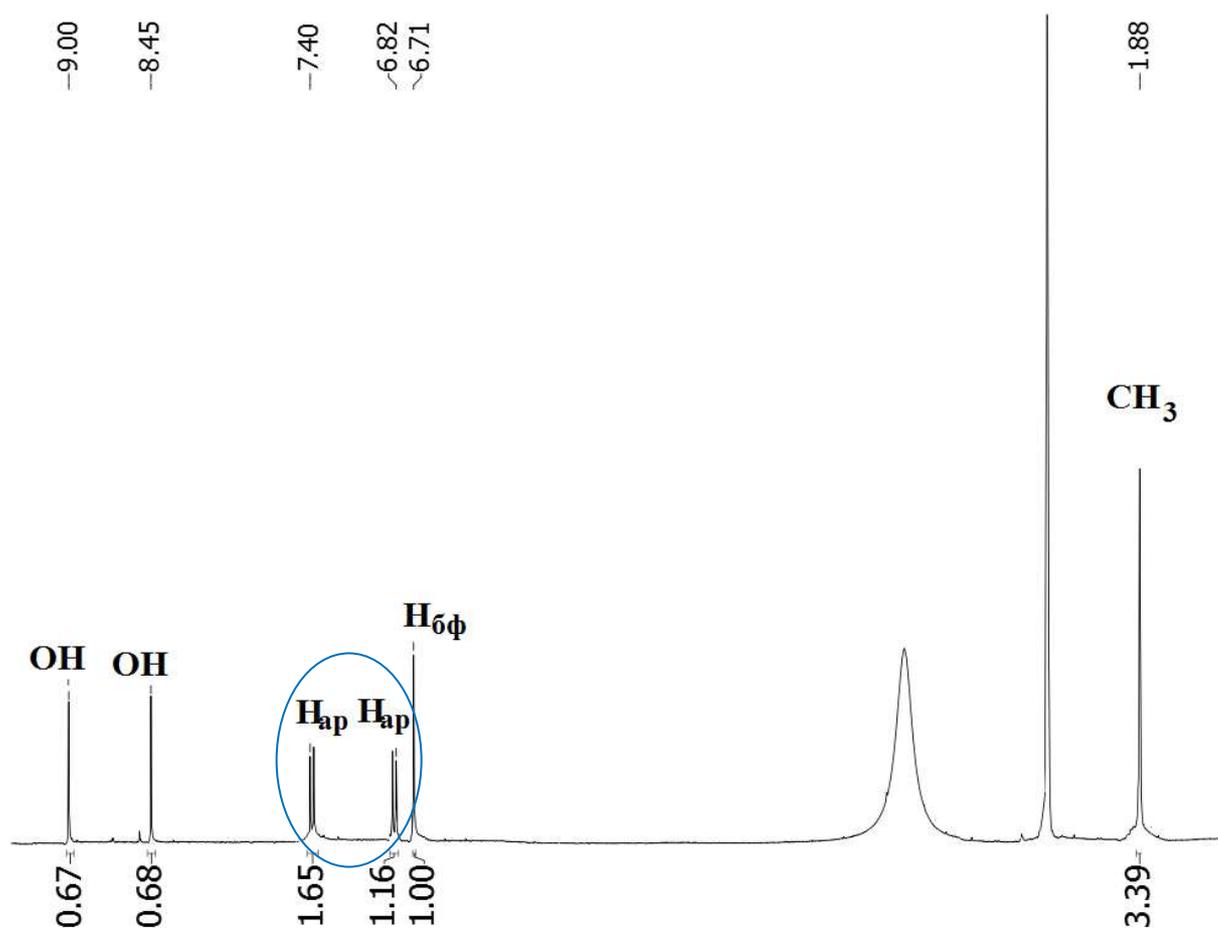


Рисунок 2.31 - Спектр ЯМР ^1H соединения **33a** (400 МГц, ДМСО- d_6 , 303К)

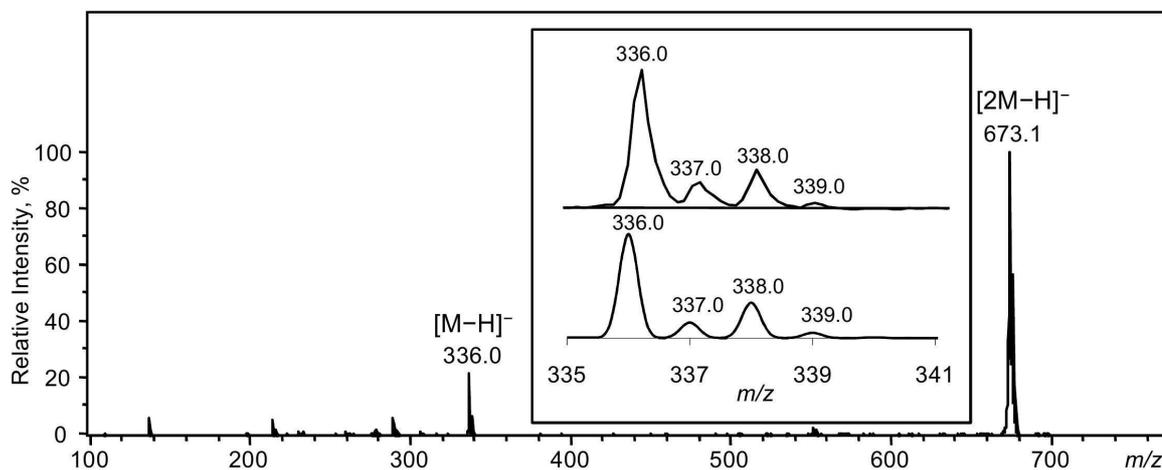


Рисунок 2.32 - Масс-спектр ИЭР соединения **33a**. Экспериментальное и вычисленное изотопное распределение для $[\text{M}-\text{H}]^-$ представлено внутри рисунка

Структуры полученных соединений **33a-г** отличаются от ожидаемых – продуктов замещения с участием атома кислорода. Вместо трех сигналов, характерных для *O*-связанного продукта (2 дублета и 1 триплета), в спектрах ЯМР ^1H можно видеть только два сигнала – два дублета в области 6.82 м.д. и 7.40 м.д., которые подтверждают структуру *C*-замещенного

продукта (Рисунок 2.31). Необычную реакцию, по-видимому, можно объяснить тем, что гидроксильная группа фенола сильно активирует ароматическое кольцо с получением продуктов замещения с участием атома углерода.

Как показано на Рисунке 2.32, на спектре ESI-MS соединения **33a** регистрируется ряд пиков. Сигналы появляются при m/z 336.0 и 673.1, что соответствует ионам $[M-H]^-$ и $[2M-H]^-$ соответственно. Экспериментальное изотопное распределение для всех пиков хорошо согласуется с предсказанными схемами изотопного распределения.

Подобное поведение наблюдается и в реакции 4,6-динитро-7-хлорбензофуросана **2** с 2-метилрезорцином **32a** (Схема 2.22).

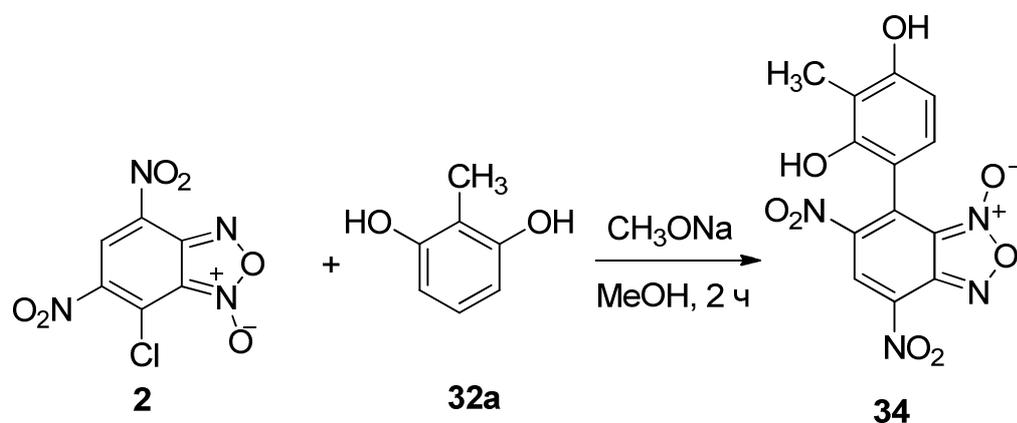


Схема 2.22

Следует отметить, что в случае реакции 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана **3** с 2-метилрезорцином **32a** (Схема 2.23) помимо замещения одного атома хлора и образования продукта, содержащего углерод-углеродную связь **35**, мы наблюдали гидролиз второго атома хлора с замещением его гидроксильной группой (синглет при 4.08 м.д., Рисунок 2.33).

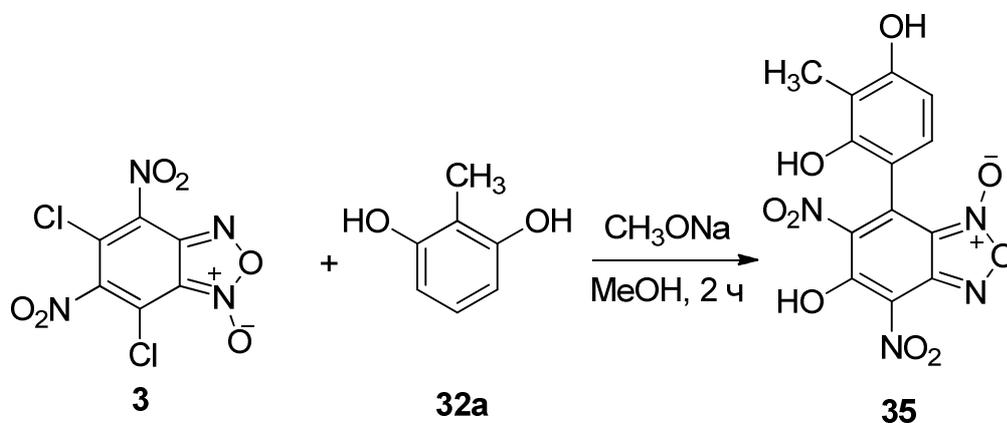


Схема 2.23

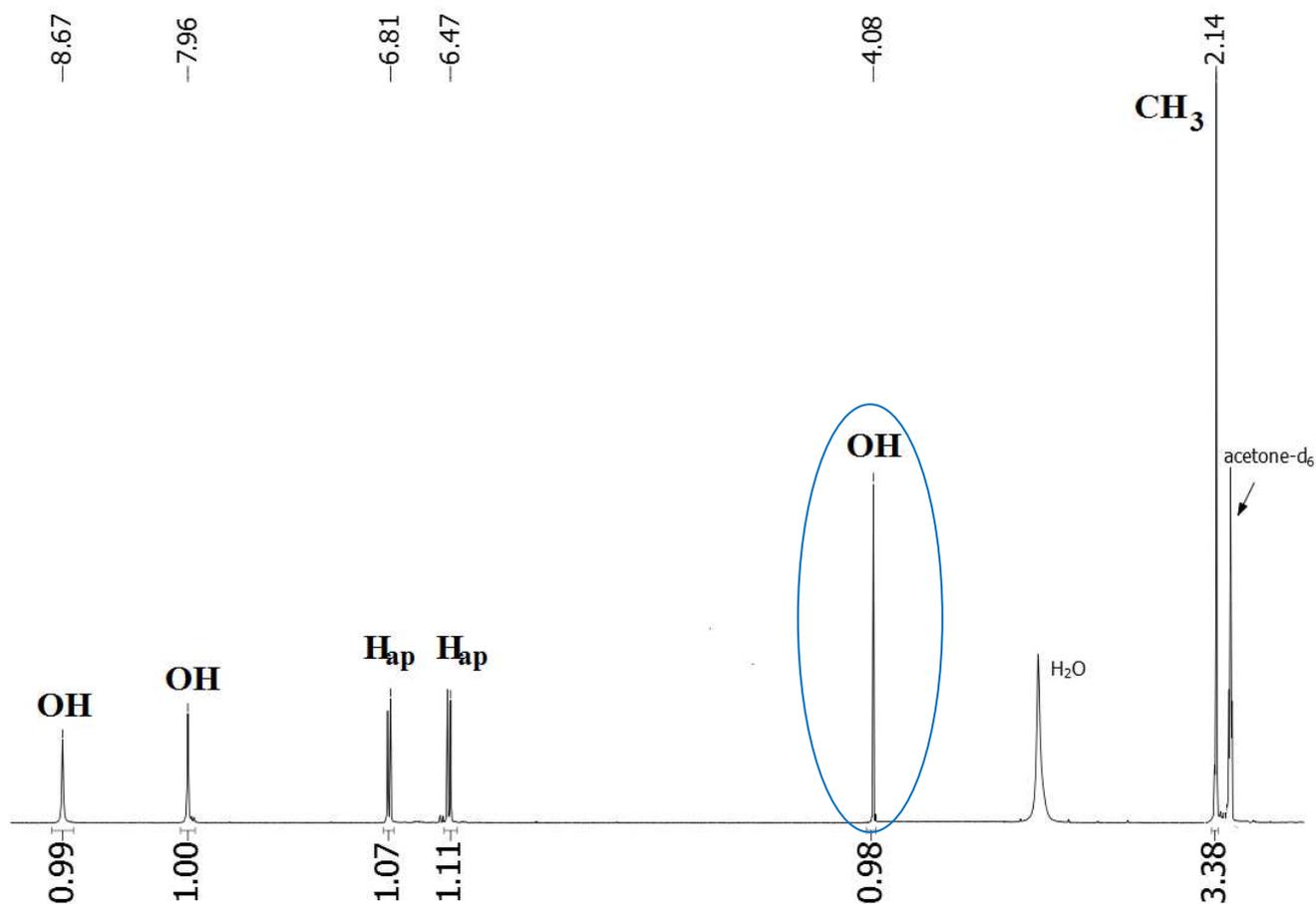


Рисунок 2.33 - Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , 303К) соединения **35**

2.2.4. Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана с производными 1,3,5-тригидроксибензола

Реакцию между 1,3,5-тригидроксибензолом (**36a**, флороглюцином) и 4,6-динитро-7-хлорбензофураксаном **2** осуществляли в CD_3CN путем добавления реагентов в эквимольном количестве непосредственно в ампулу ЯМР при комнатной температуре (Схема 2.24): через 15 мин спектр ЯМР ^1H реакционной смеси показал относительное молярное соотношение 30:70 между исходными реагентами и продуктом реакции **37a**. Это соотношение было оценено на основе интегрирования сигнала атома водорода соединения **2** и соответствующего атома водорода бензофураксанового фрагмента продукта **37a**; этот выбор был обусловлен плохой растворимостью **36a** в выбранном растворителе, что могло привести к ошибочной оценке относительного соотношения, если конверсия была основана на сигнале 1,3,5-тригидроксибензола **36a**. Соотношение соединений **2:37a** стало 79:21 через 5 часов, и через 24 часа конверсия оказалась почти полной.

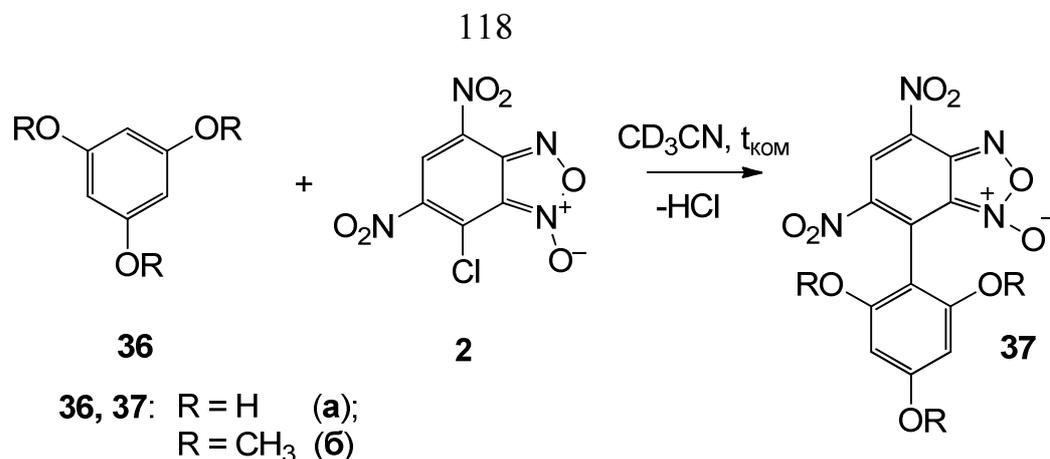


Схема 2.24

Реакцию между 1,3,5-триметоксибензолом **36б** и бензофуроксаном **2** (Схема 2.24) проводили в аналогичных условиях, что и для флороглюцина: через 15 минут спектр показал относительное молярное соотношение 86:14 между исходными веществами и продуктом реакции **37б**; это соотношение со временем увеличивалось, и через 24 часа конверсия достигала 84%. Соединение **37б** после очистки флэш-хроматографией на силикагеле было получено с выходом 70%, спектральные данные согласуются с данными, приведенными в литературе [50].

Данные, полученные в результате реакций, проведенных непосредственно в ампулах ЯМР, ясно показывают, что реакция бензофуроксана **2** с флороглюцином **36а** протекает легче, чем с соединением **36б**. Это может быть объяснено более высокой нуклеофильностью **36а**, связанной с более высоким электронодонорным эффектом гидроксигруппы по отношению к метоксигруппе ($\sigma^+_{\text{ОН}} = -0.92$, $\sigma^+_{\text{ОМе}} = -0.78$) [269], а также к возникновению возможных таутомерных равновесий с участием флороглюцина, как уже сообщалось в случае реакций флороглюцина с различными электрофилами [270].

Таким образом, в результате проведенных исследований было показано, что реакция бензофуроксана **2** с флороглюцином протекает легче, чем с 1,3,5-триметоксибензолом, что, вероятно, связано с более высокой нуклеофильностью флороглюцина, а также с возникновением возможных таутомерных равновесий с участием флороглюцина.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в результате реакций хлорсодержащих бензофуроксанов с различными *C*-нуклеофилами ароматического ряда происходит образование продуктов замещения с участием ароматических атомов углерода.

2.3.Получение функциональных производных на основе галогенсодержащих бензофуроксанов

Значительный интерес к бензофуроксановому каркасу в последние годы обусловлен его способностью выделять молекулы оксида азота (NO) в физиологических условиях [32,150]. Еще одна актуальная причина растущего интереса - нестабильность NO водных растворах и необходимость поиска соединений, способных генерировать NO *in situ* (доноры NO). Производные бензофуроксанов демонстрируют различные виды биологической активности, зависящие от NO выделения, как *in vitro*, так и *in vivo*, а возможность модуляции выделения NO путем замены заместителя в ароматическом кольце бензофуроксанов делает их универсальными инструментами при разработке NO-донорных «гибридных» биологически активных соединений [151]. Действительно, особое внимание в настоящий момент уделяется «гибридным» соединениям, содержащим бензофуроксановую и другую биологически активную субъединицу в одной молекуле. Мы решили применить данную концепцию для нашей дальнейшей работы, вводя в молекулы бензофуроксанов различные фармакофорные фрагменты.

2.3.1.Получение функциональных производных на основе галогенсодержащих бензофуроксанов и нитратов аминоспиртов

Одной из проблем при применении нитратов спиртов в качестве вазодилататоров и антиагрегантов в медицине является возникновение толерантности к данным соединениям, проявляющейся в отсутствии терапевтического эффекта у пациентов [271]. Бензофуроксаны были выбраны нами в качестве дополнительного NO-донорного фармакофора, поскольку у них отсутствует спонтанная генерация оксида азота, что позволяет обеспечить целенаправленную доставку таких соединений в клетки-мишени без потери NO-донорной активности [190,272]. Мы предполагаем, что объединение двух NO-донорных фармакофоров в одной молекуле позволит получить высокоэффективные соединения, не вызывающие быстрого возникновения привыкания у организма.

Орто-нитраты аминоспиртов: нитрат 2-аминоэтанола и 1,2-динитрат 3-аминопропандиола – получали нитрованием соответствующих аминоспиртов 100% азотной кислотой в хлористом метиле [273]. Реакции полученных нитратов аминоспиртов с 5-нитро-

4,6-дихлорбензофуроксаном **1** и 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксаном **2** проводили в кипящем метаноле в присутствии бикарбоната натрия для нейтрализации выделяющегося в результате реакции хлористого водорода (Схема 2.25). В результате взаимодействия бензофуроксанов **1**, **2** с нитратами аминоспиртов **38б,в** нами были получены новые производные бензофуроксана **39б,в**, **40б,в**, содержащие нитроксигруппу в качестве дополнительного NO-донорного фрагмента [274]. 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) [275].

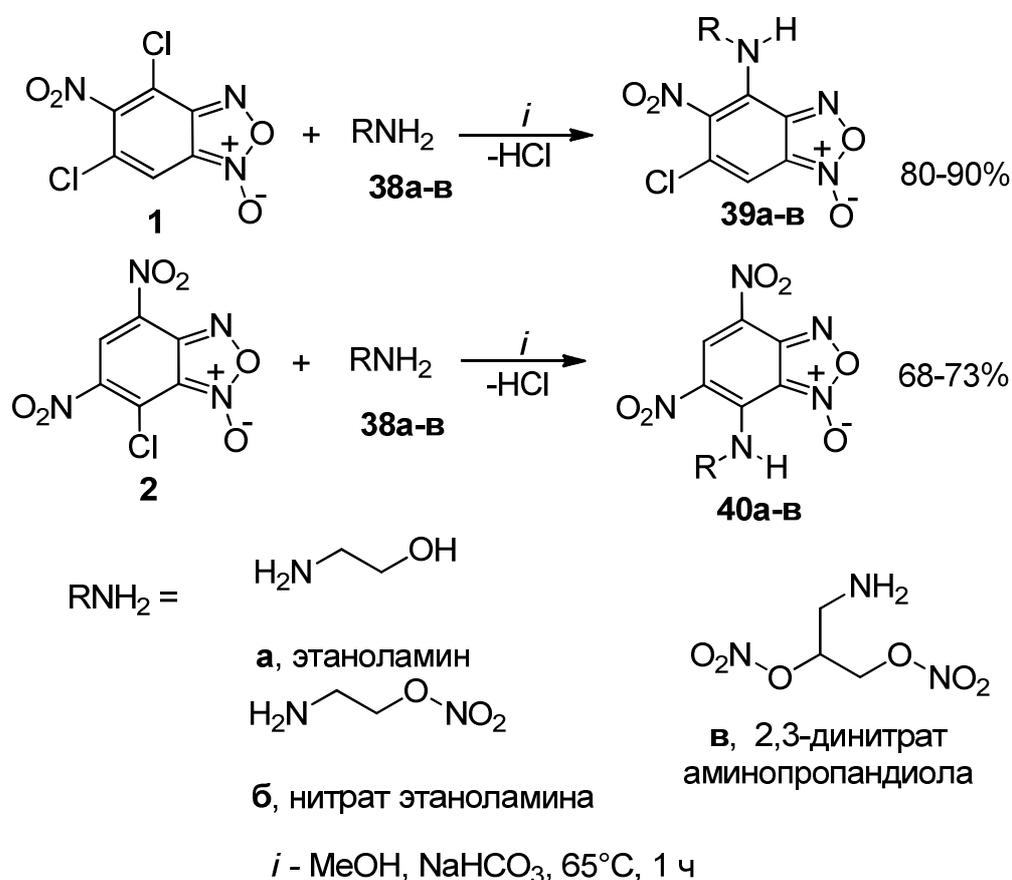


Схема 2.25

Попытки получить 4-((2-(нитрокси)этил)амино)-5-нитро-6-хлорбензофуроксан **39б** и 7-[(2-гидроксиэтил)амино]-4,6-динитробензофуроксан **40б** встречным синтезом, а именно нитрованием соединений **39а** и **40а** не увенчались успехом. В ходе реакции нитрования спиртов **39а** и **40а** азотной кислотой происходила деструкция исходных соединений.

Структура полученных соединений **39а-в**, **40а-в** установлена с помощью ЯМР (^1H и ^{13}C)-спектроскопии, состав - элементным анализом. Строение соединения **39б** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.34).

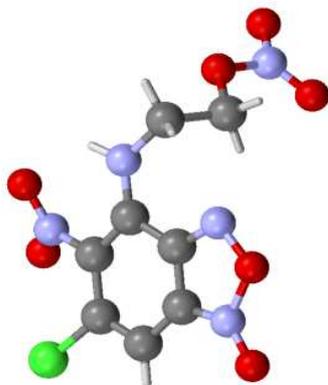


Рисунок 2.34 - Структура молекулы **39б** в кристалле согласно данным РСА

Рентгеноструктурный анализ показал, что бензофуроксановое кольцо, состоящее из 6-членного карбоциклического кольца и 5-членного фуроксанового кольца, плоское, атом хлора расположен в плоскости этого фрагмента, нитрогруппа находится вне этой плоскости с торсионным углом больше, чем 30 градусов, находясь далеко от углеводородной части. При изучении молекулярных взаимодействий в кристалле классические водородные связи не наблюдались, но было обнаружено, что межмолекулярные водородные связи $\text{CH} \dots \text{O}$ и $\text{CH} \dots \text{N}$ -типов приводят к образованию сложных трехмерных систем.

Таким образом, в результате проведенных реакций синтезированы новые производные 5-нитро-6-хлор- и 4,6-динитро-бензофуроксанов, содержащие в качестве дополнительного NO_2 -донорного фрагмента нитроксигруппу.

2.3.2. Получение многофункциональных соединений на основе бензофуроксанов и аминокислот

Согласно литературным данным, соединения, имеющие в своем составе аминокислотные фрагменты, обладают широким спектром биологической активности. Например, 8-хинолинамины **41**, конъюгированные с такими аминокислотами, как аланин, лизин, орнитин и валин, проявили высокую антималярийную активность [276], а новые противогрибковые β -аминокислоты проявили активность в отношении *Candida albicans*, среди которых соединение **42** обладало наилучшей активностью и было выбрано для клинических испытаний (Рисунок 2.35) [277]. В связи с этим, представляло интерес расширить круг синтезируемых производных

бензофуроксанов, введя в их состав фрагменты таких аминокислот, как валин, лейцин, фенилаланин, гамма-аминомасляная и аминокaproновая кислоты.

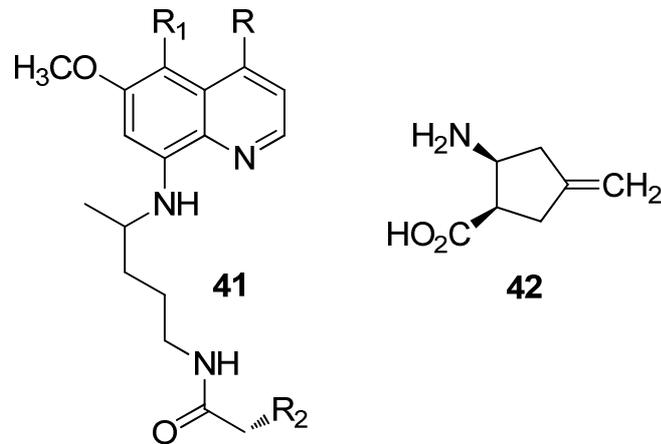
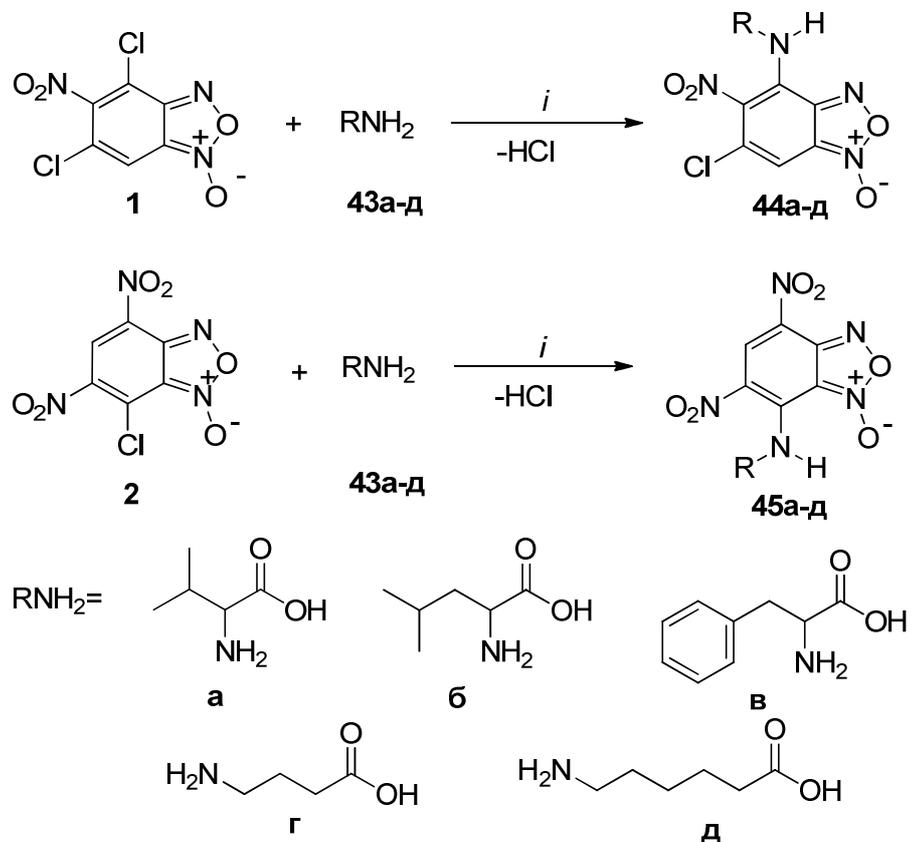


Рисунок 2.35

По аналогии с уже использованными ранее в случае с нитратами аминспиртов условиями реакции, взаимодействие бензофуроксанов **1**, **2** с аминокислотами **43а-д** проводилось в метаноле при кипячении в присутствии бикарбоната натрия, необходимого для связывания выделяющегося хлороводорода (Схема 2.26)[278–280].



i - MeOH, NaHCO₃, 65°C, 4 ч

Схема 2.26

Строение соединений **44-45а-д** доказано методами ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, состав подтверждён данными элементного анализа.

Структура соединения **44г** также была доказана методом РСА (Рисунок 2.36).

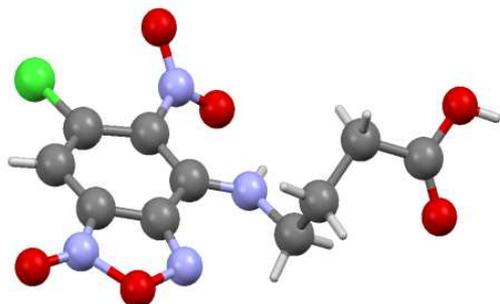


Рисунок 2.36 - Структура молекулы **44г** в кристалле согласно данным РСА

Рентгено-структурный анализ показал, что кольцо бензофуроксана, которое состоит из 6-членного карбоциклического кольца и 5-членного фуроксанового кольца, плоское, атом хлора расположен в плоскости этого фрагмента. Нитрогруппа находится вне этой плоскости с торсионным углом большим, чем 30 градусов. Почти плоские centrosymmetric димеры в кристалле связаны водородными связями $\text{OH}\cdots\text{O}$ с расстоянием 2,668 (3) Å.

Присутствие в молекуле соединений **44-45а-д** свободной карбоксильной группы, которая может выступать в качестве линкера для введения дополнительного фармакофора, позволяет осуществить синтез новых функциональных производных бензофуроксана. Нитрат этаноламина и 1,2-динитрат 3-амино-1,2-пропандиола были использованы в качестве фармакофоров, содержащих дополнительные NO -донорные фрагменты, в реакции с аминопроизводным бензофуроксана **44г** (Схема 2.27).

Амид аминокислотного производного бензофуроксана был получен по стандартной методике [281]. Для этого аминокислотное производное бензофуроксана **44г** с помощью реакции с изобутилхлорформиатом превращали в смешанный ангидрид **46**. Реакцию проводили в присутствии триэтиламина, который использовался для связывания хлористого водорода, выделяющегося в результате реакции. Для получения целевого продукта **47**, образовавшийся смешанный ангидрид **46** без выделения вводили в реакцию с нитратом этаноламина. Структура соединения **47** доказана с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , состав доказан методом элементного анализа.

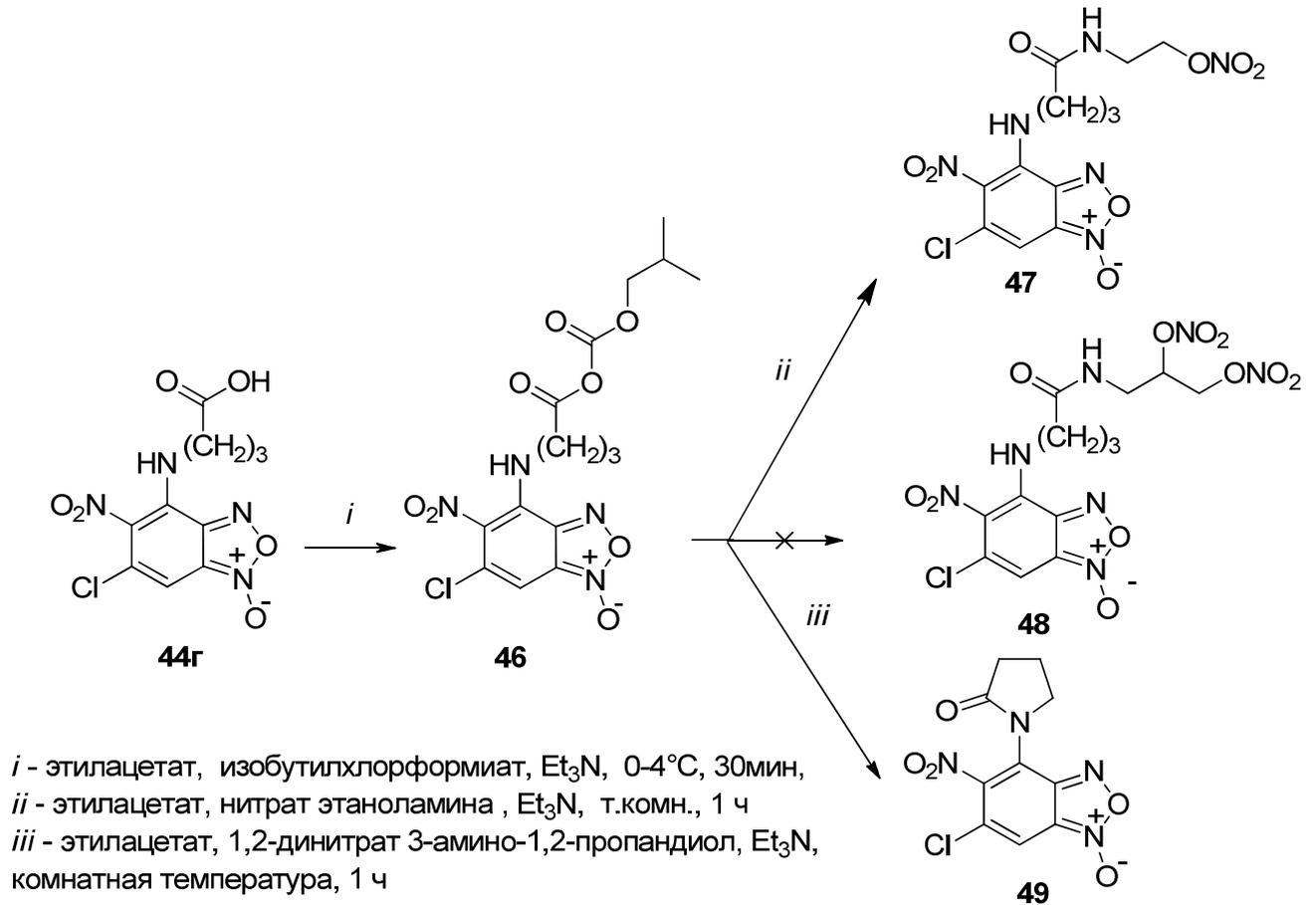


Схема 2.27

Попытки получить в результате аналогичной реакции с 1,2-динитратом 3-амино-1,2-пропандиола производное 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **48** потерпели неудачу и, неожиданно, в качестве основного продукта в этой реакции образовался бензофуроксан **49**, содержащий оксо-пирролидиновый фрагмент, структура которого была подтверждена методом РСА (Рисунок 2.37) [282].

В элементарной ячейке находятся две независимые молекулы данного соединения, отличающиеся друг от друга расположением атомов С8 и С9 в оксопирролидиновом фрагменте (Рисунок 2.37б). Длины связей находятся в пределах стандартных значений для данного типа связей. Межмолекулярные взаимодействия приводят к образованию сложной трехмерной структуры.

Спектры ЯМР ¹Н содержат два набора уширенных сигналов в соотношении 7:3, относящихся к двум соединениям, отличающимся друг от друга расположением атомов С8 и С9 в оксопирролидиновом фрагменте.

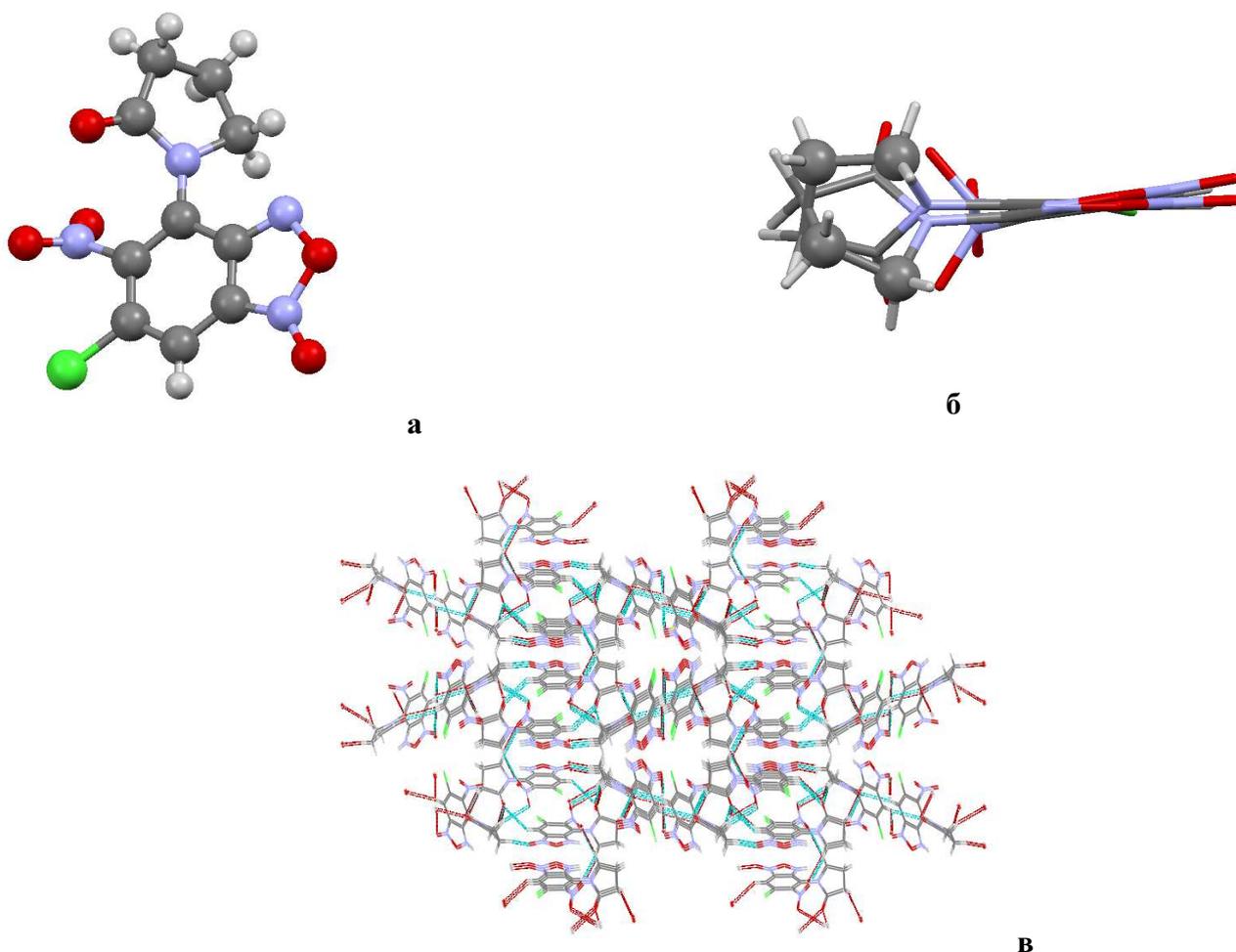


Рисунок 2.37 - Структура молекулы в кристалле (а, б) и система межмолекулярных взаимодействий (в) в кристаллах соединения **49** согласно данным РСА

Таким образом, в результате проведенных исследований были синтезированы многофункциональные соединения на основе бензофуроксанов и аминокислот. Присутствие в молекуле аминопроизводных бензофуроксанов свободной карбоксильной группы, выступающей в качестве линкера, позволяет вводить в молекулы дополнительный NO-донорный фрагмент. В зависимости от экспериментальных условий были получены амид с дополнительным NO-донорным фрагментом и лактам.

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

Сульфаниламид и его производные широко используются в химиотерапии благодаря их эффективности в отношении широкого круга микроорганизмов [283]. Однако, в последние годы

использование сульфонамидов в клинической практике уменьшилось, поскольку они значительно уступают современным антибиотикам и имеют относительно высокую токсичность. Кроме того, в связи с длительным, часто неконтролируемым и чрезмерным использованием сульфонамидов большинство микроорганизмов развили устойчивость к ним. Однако с появлением новых типов вирусных заболеваний («атипичная пневмония», «птичий грипп», «СПИД», а теперь и «свиной грипп») интерес специалистов к поиску новых антибактериальных соединений в серии вышеуказанных соединений все чаще растет благодаря их широкому спектру антибактериальных свойств. Синтез различных модификаций сульфонамидов направлен на создание более эффективных и менее токсичных препаратов длительного действия.

Учитывая имеющиеся в литературе данные об уровне активности производных сульфаниламидов, в том числе функциональных производных, полученных И. В. Галкиной и соавторами на основе 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана **3** [284], представлялось целесообразным проведение реакций 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** и 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана **2** с представителями сульфамидных препаратов (Схема 2.28). В качестве исходных соединений нами были выбраны Сульфаниламид **50a** (Стрептоцид) и Сульфадимезин **50б** (препараты короткого действия), Сульфадиметоксин **50в** (препарат длительного действия).

К нашему удивлению оказалось, что направление реакции бензофураксана **1** со Стрептоцидом определяется не только стехиометрией используемых реагентов, но и применением бикарбоната натрия для улавливания хлорида водорода [285]. При проведении реакции в ДМСО при соотношении реагентов 1:2 был получен продукт нуклеофильного монозамещения **51a**. Во втором случае при соотношении реагентов 1:1 в присутствии бикарбоната натрия происходит образование продукта **52**. Мы предполагаем, что образование соединения **52** происходит в результате реакции бикарбоната натрия с диметилсульфоксидом, приводящей к димсилу, который способствует генерированию аниона и дальнейшей внутримолекулярной перегруппировке с замещением нитрогруппы на фрагмент стрептоцида. При этом также происходит гидролиз сульфониламидной группы до сульфо-группы и перегруппировка Боултона-Катрицкого (предполагаемый механизм образования продукта **52** представлен на Схеме 2.29). Важно отметить, что взаимодействие бензофураксана **1** с сульфаниловой кислотой не протекает, и получить данный продукт не удалось.

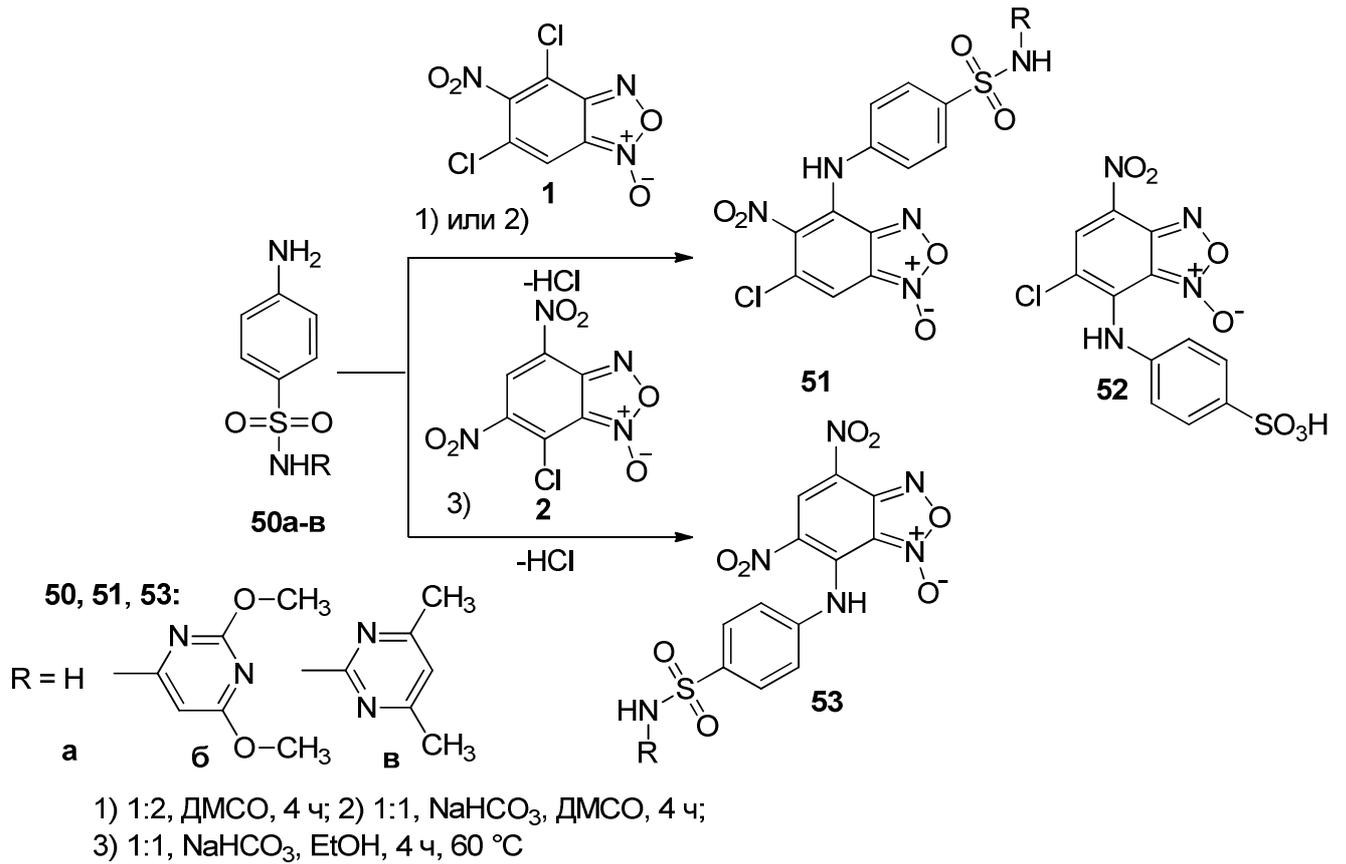


Схема 2.28

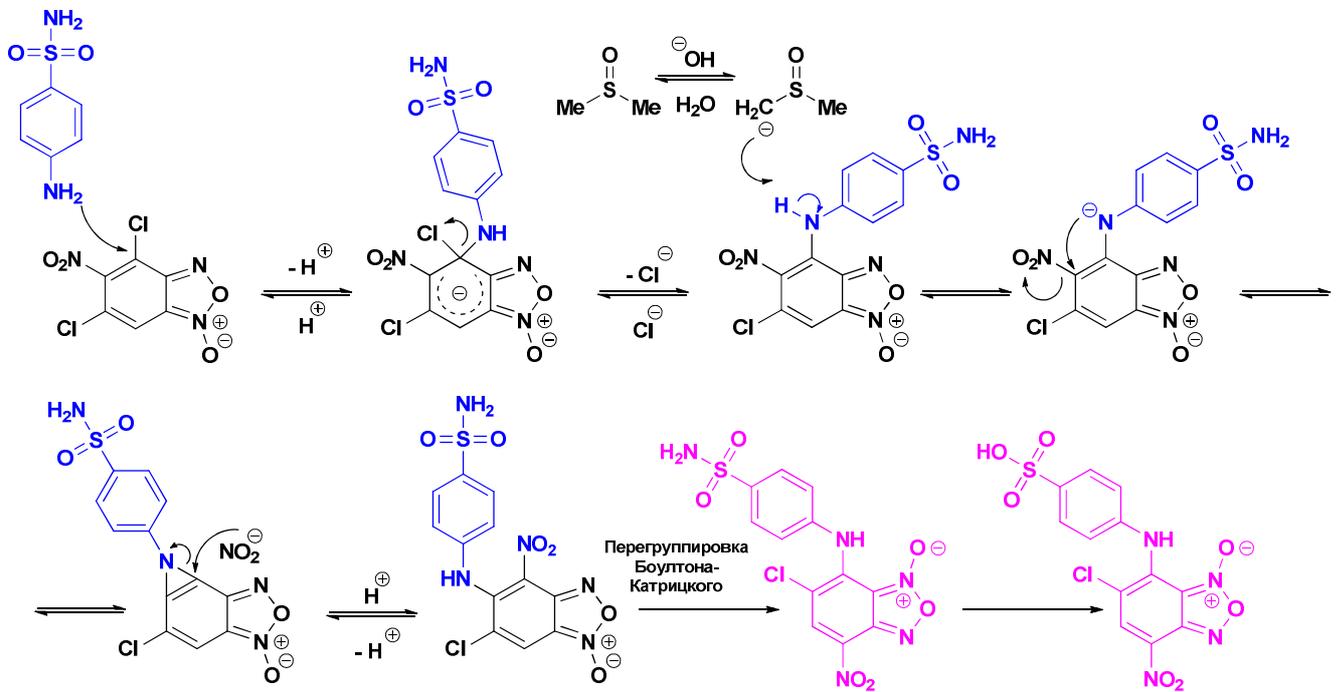


Схема 2.29

Реакции 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана **2** с сульфаниламидами **50а-в** осуществляли в этаноле, используя бикарбонат натрия для связывания хлористого водорода, выделяющего в

ходе взаимодействия реагентов (Схема 2.28). В результате с высокими выходами были получены продукты нуклеофильного замещения **53а-в**.

Структура соединений **51-53** доказана с привлечением данных спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, данными элементного анализа. Структура соединения **52** также подтверждена данными РСА (Рисунок 2.38).

По данным РСА бензофуросановый фрагмент почти плоский, атомы кислорода нитрогруппы лежат в плоскости бензофуросана. Сульфозамещенное бензольное кольцо находится под углом к плоскости основного фрагмента (торсионный угол C14N13C7C8 - $47.5(11)^\circ$). Классические водородные связи O-H...O- и N-H...O-типа с участием сульфогрупп приводят к образованию слоевой структуры.

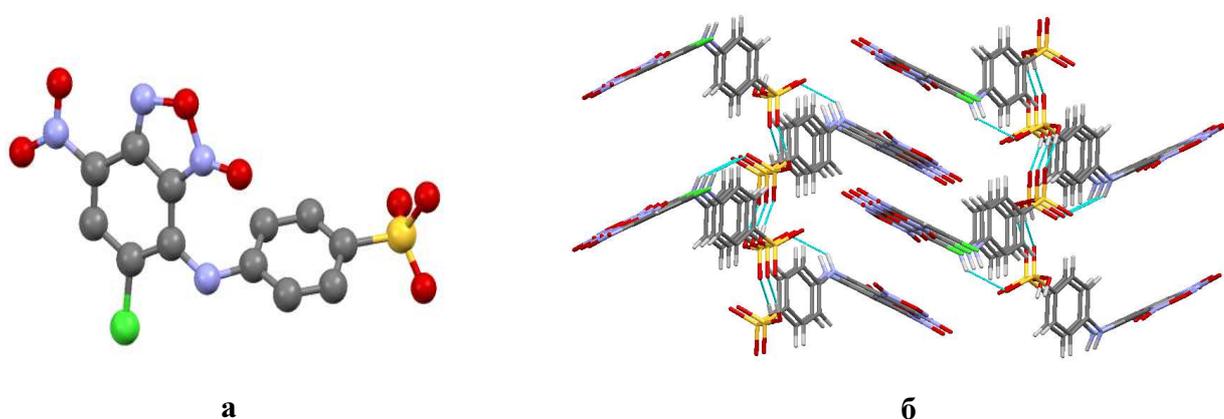


Рисунок 2.38 - Структура молекулы в кристалле **52** (а) и система межмолекулярных взаимодействий в кристаллах соединения (б) согласно данным РСА

Таким образом, новые «гибридные» соединения были получены в результате взаимодействия бензофуросанов и сульфаниламидов. Выявлено влияние экспериментальных условий (использования избытка основания или NaHCO_3), на структуру образующегося продукта в реакции 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана со Стрептоцидом.

2.3.4. Синтез «гибридных» соединений на основе галогенсодержащих бензофуросанов и полиеновых антибиотиков

Полиеновые макролидные антибиотики представляют собой важную группу противогрибковых средств, среди которых Амфотерицин В, Нистатин наиболее часто

используются в медицинской практике, но только первый из них используется для лечения инвазивных грибковых инфекций. Нистатин используется исключительно как средство для местного применения. Амфотерицин В известен как «золотой стандарт» противогрибковой химиотерапии, демонстрируя широкий спектр противогрибковой активности при отсутствии резистентности. Единственным (но важным) недостатком является его существенная токсичность для млекопитающих, особенно нефротоксичность, что является следствием механизма биологического действия [286].

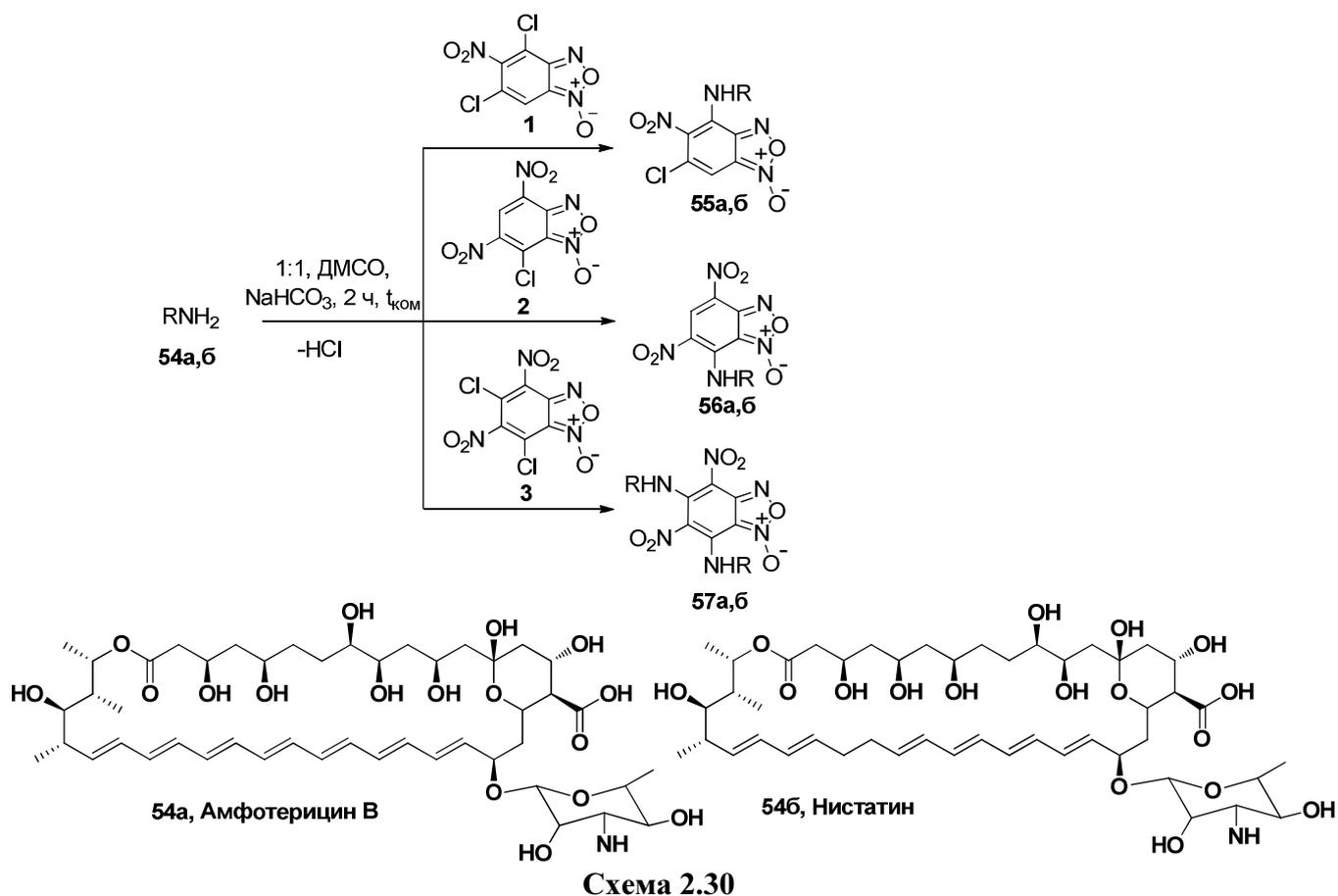
Селективная токсичность полиеновых антибиотиков может быть улучшена за счет надлежащих химических модификаций молекулы антибиотика. Так, например, был получен ряд модифицированных мочевиной производных Амфотерицина В с сохранением или, самое большее, минимальным снижением противогрибковой активности, показавших при этом отсутствие токсичности *in vitro* на млекопитающих [287].

Продолжая исследования по поиску новых полусинтетических производных полиеновых антибиотиков, мы осуществили реакции Амфотерицина В **54a** и Нистатина **54б** с производными бензофураксана (Схема 2.30) Мы предполагаем, что введение NO-донорного бензофураксанового фрагмента в молекулу лекарственного препарата сохранит фунгицидную активность препарата, снижая при этом токсические эффекты.

"Гибридные" соединения **55-57a,б** были получены в результате реакции бензофураксанов с Амфотерицином В **54a** и Нистатином **54б** [288]. Исходные лекарственные препараты очищали от наружной оболочки механическим путем, затем растирали до порошкообразного состояния, растворяли в ДМСО и отфильтровывали, фильтрат с активным компонентом использовали для реакции. Полученные в результате взаимодействия бензофураксанов **1-3** с антибиотиками порошки очищали колоночной хроматографией на силикагеле Lancaster (0.060-0.2 мм) в системе бензол – этилацетат. Фракции, содержащие продукт (контроль осуществляли с помощью ТСХ), объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Очищенные продукты перекристаллизовывали из системы ацетон – пентан.

Структура хроматографически чистых соединений **55-57a,б** была доказана с помощью ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии, состав подтверждён с использованием данных элементного анализа.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **47-49** присутствуют сигналы протонов фрагментов Нистатина и Амфотерицина В [289,290], бензофураксанового кольца в области 6.56 – 7.38 м.д. (для соединений **55a, б**) или 8.85 – 8.95 м.д. (для соединений **56a,б**). Для соединений **57a,б** сигналы протонов отсутствуют, поскольку в бензофураксане **3** все протоны замещены.



Таким образом, в результате проведенных реакций Амфотерицина В и Нистатина с производными бензофуроксана были получены новые полусинтетические производные полиеновых антибиотиков.

2.3.5. Синтез функциональных производных бензофуроксанов, содержащих нафталимидные фрагменты

Производные бензо[*d,e*]изохинолин-1,3-диона (нафталимиды) хорошо известны как мощные ДНК-интеркаляторы и противораковые лекарственные средства [291]. Кроме того, недавно были показаны их антибактериальные [292] и противовирусные [293] свойства, которые могут быть вызваны интеркаляцией в ДНК и ингибированием топоизомеразы II [294].

Как известно, нафталимидные производные широко изучались в качестве противоопухолевых агентов в течение многих лет, а некоторые из них (Амонафид, Митонафид (Рисунок 2.39), Элинафид, Биснафид и т.д.) проявляли выраженную противоопухолевую активность и достигли клинических испытаний [295,296]. Амонафид и его структурные аналоги

представляют собой новый класс противоопухолевых препаратов, интеркалирующих топоизомеразу II, индуцируя, в отличие от других противоопухолевых препаратов, специфическое расщепление ДНК на отдельном крупном участке. Однако, из-за их достаточно высокого уровня побочных эффектов и слабой селективности они не нашли применения в медицине и в течение последних нескольких лет много усилий ученых было посвящено синтезу их аналогов в поиске ДНК-связывающих препаратов с повышенной селективностью связывания и аффинностью.

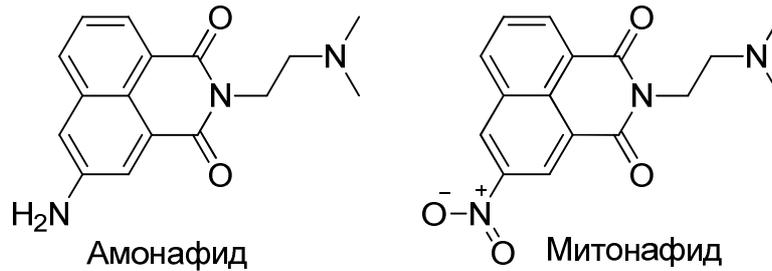
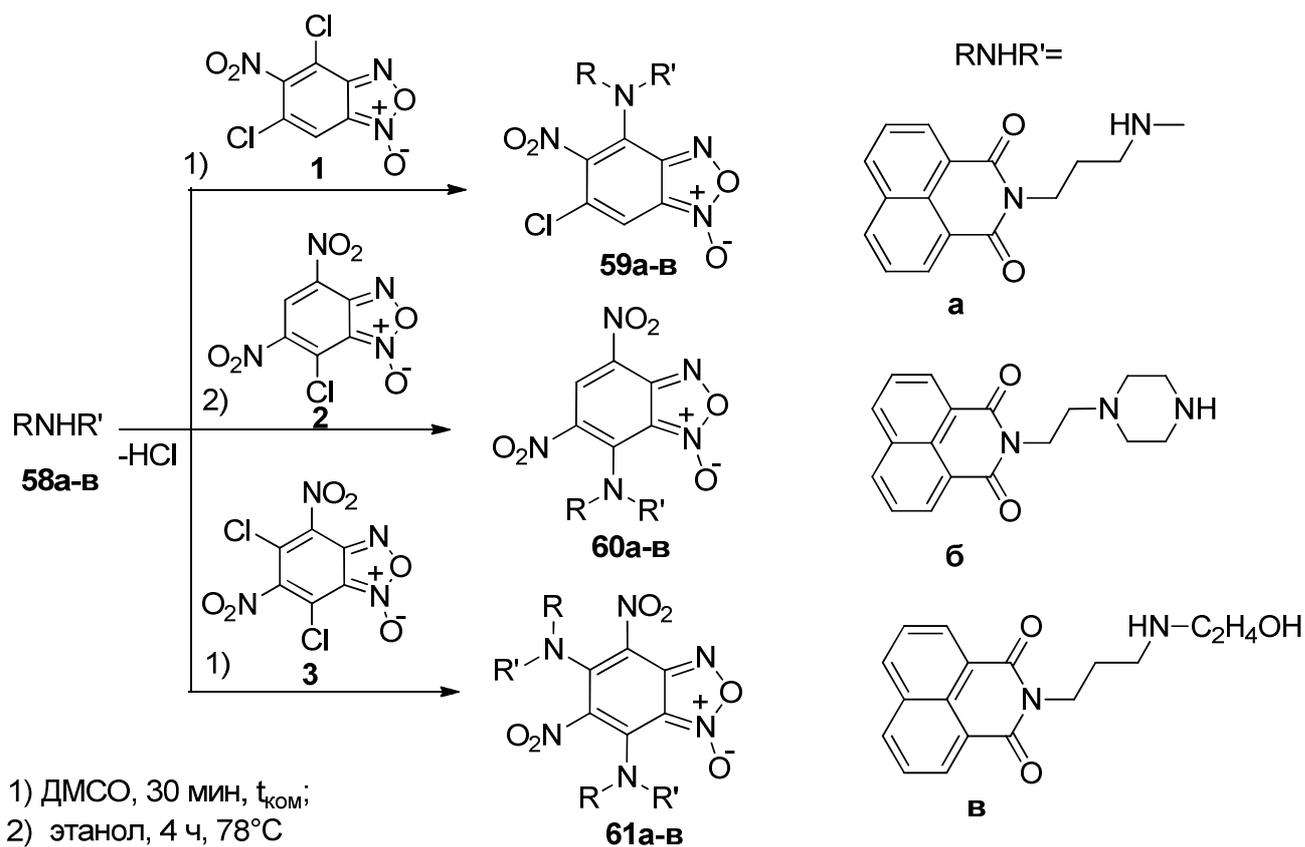


Рисунок 2.39

Принимая во внимание, что бензофуроксановый фрагмент в качестве NO-донорного может способствовать снижению токсических эффектов аминоалкилнафталимидов, мы использовали производные нафталимида **58a-в** (аналоги Амонафида, любезно предоставленные А. С. Карпенко, Физико-химический институт им. А. В. Богатского НАН Украины), для получения на их основе функциональных производных бензофуроксана **59-61a-в** (Схема 2.31). Данные соединения нафталимида **58a-в** проявили высокую противовирусную активность в опытах *in vitro* и низкую острую токсичность *in vivo* в экспериментах на клеточной линии L929 [297].



Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных соединений подтверждают образование продуктов замещения **59-61a-в** [298]. Строение соединения **59a** было доказано с использованием данных РСА (Рисунок 2.40).

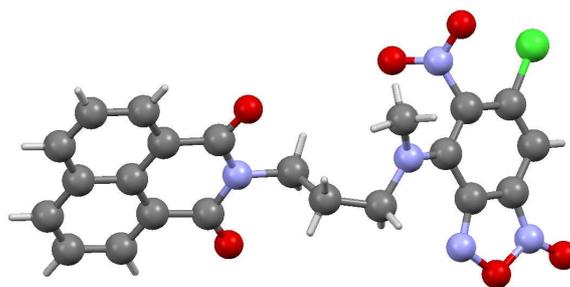


Рисунок 2.40 – Структура молекулы **59a** в кристалле согласно данным РСА

Таким образом, нами было показано, что в реакциях бензофуроксанов с аминоалкилнафталимидами образуются продукты замещения атомов хлора бензофуроксановой платформы.

2.3.6. Взаимодействие галогенсодержащих бензофуроксанов с аминоалкилтрифенилфосфоний бромидами

Главным источником активных форм кислорода в клетках человека и других эукариот являются митохондрии – энергетические станции клетки.

Поэтому наиболее перспективным направлением антиоксидантной фармакологии является применение митохондриально направленных антиоксидантов, которые компенсируют действие активных форм кислорода в месте их максимальной выработки.

Первые успехи на этом пути были достигнуты благодаря использованию липофильных катионов с антиоксидантной нагрузкой. В конце XX века под руководством В. П. Скулачева в ходе российского биотехнологического «мегапроекта» был получен препарат SkQ1. Результаты экспериментов показали наличие широкого спектра адаптогенной активности SkQ1 [299]. Испытания первых митохондриальных антиоксидантов показали их высокую эффективность при стимуляции регенерации, защите от повреждений почек, сердечно-сосудистой системы, зрения и т.д. Перспективным является применение этих препаратов для коррекции патологий, которыми страдает большая часть людей старше 50 лет.

Успешные результаты В. П. Скулачева в области создания фосфорсодержащих соединений, способных адресно проникать в митохондрии, обусловили наш интерес в синтезе соединений, содержащих бензофуроксаны, выступающие в роли биологически активных фрагментов, и амины, содержащие трифенилфосфониевые фрагменты, такие как 4-аминобутилтрифенилфосфоний бромид **62a** и 10-аминодецилтрифенилфосфоний бромид **62б**, полученные в результате многостадийных реакций [300].

Взаимодействие бензофуроксанов **1-3** с аминами **62a,б** (Схема 2.32) приводит к образованию функциональных производных бензофуроксана **63a,б**, **64a**, **65a,б** [301]. Интересно отметить, что в реакции бензофуроксана **3** с аминами **62a,б** строение аминов оказывает влияние на структуру образующегося продукта. Так, в случае использования 4-аминобутилтрифенилфосфоний бромида **62a** происходит замещение обоих атомов хлора с образованием дизамещенного соединения **65a**, в то время как удлинение алкильной цепи в амине приводит к получению монозамещенного продукта реакции **65б**. Строение всех синтезированных соединений доказано с использованием методов спектроскопии ЯМР (^1H , ^{31}P), ИК-спектроскопии, состав – данными масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и элементного анализа.

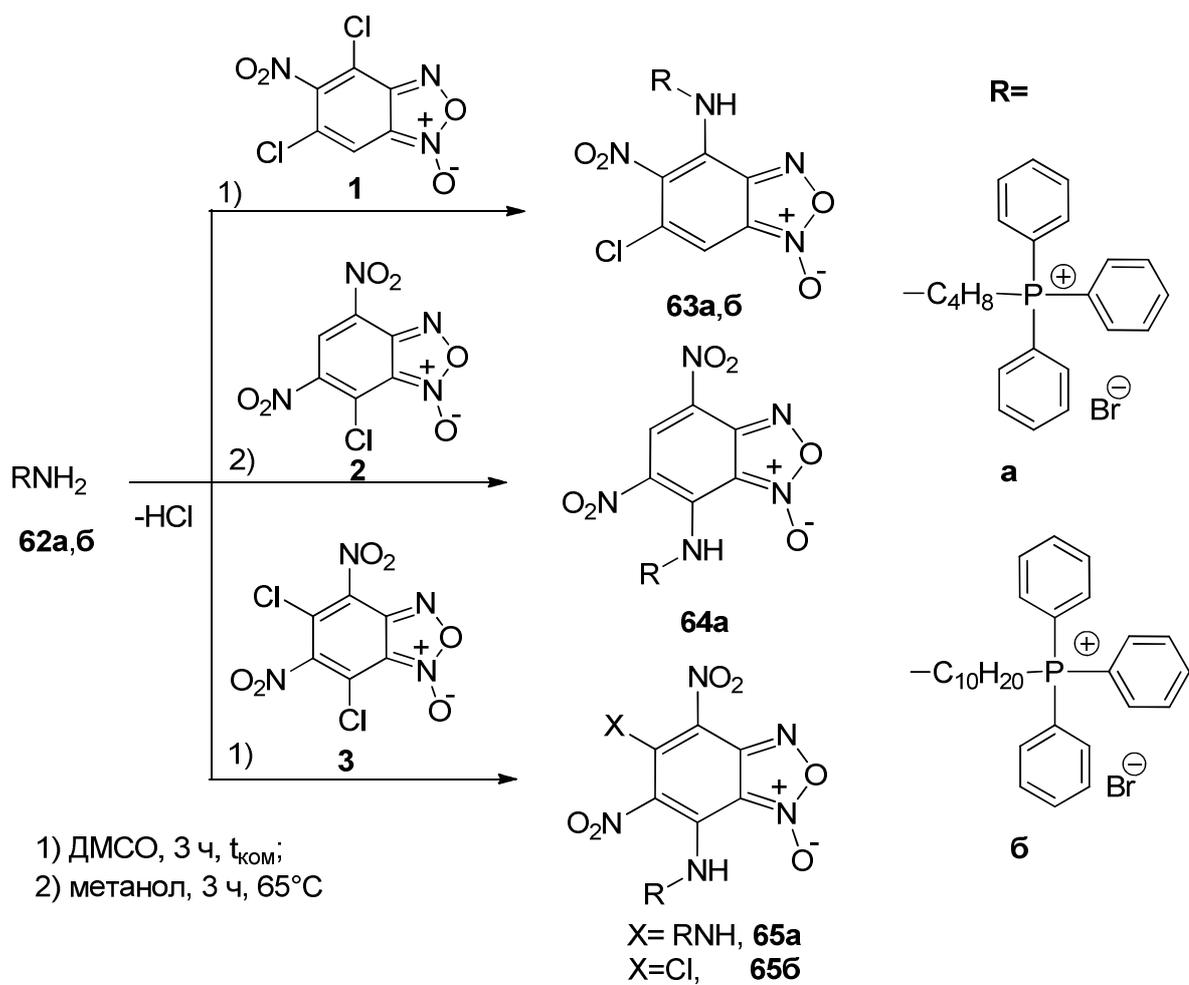
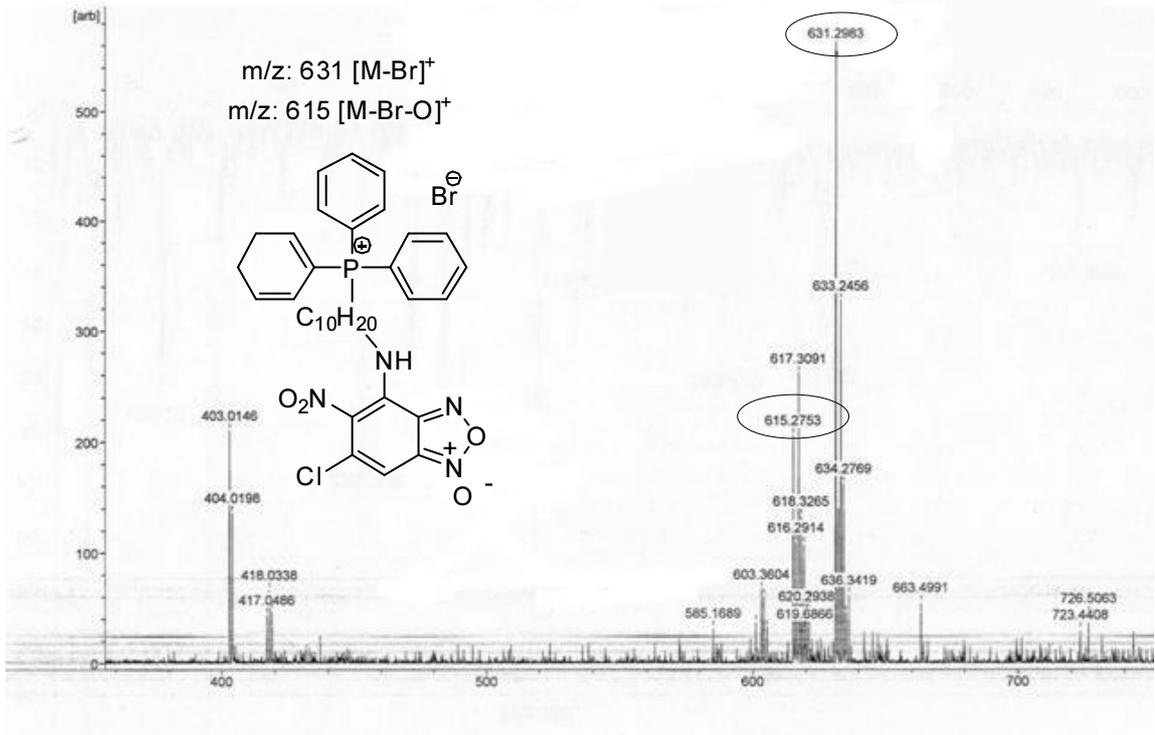
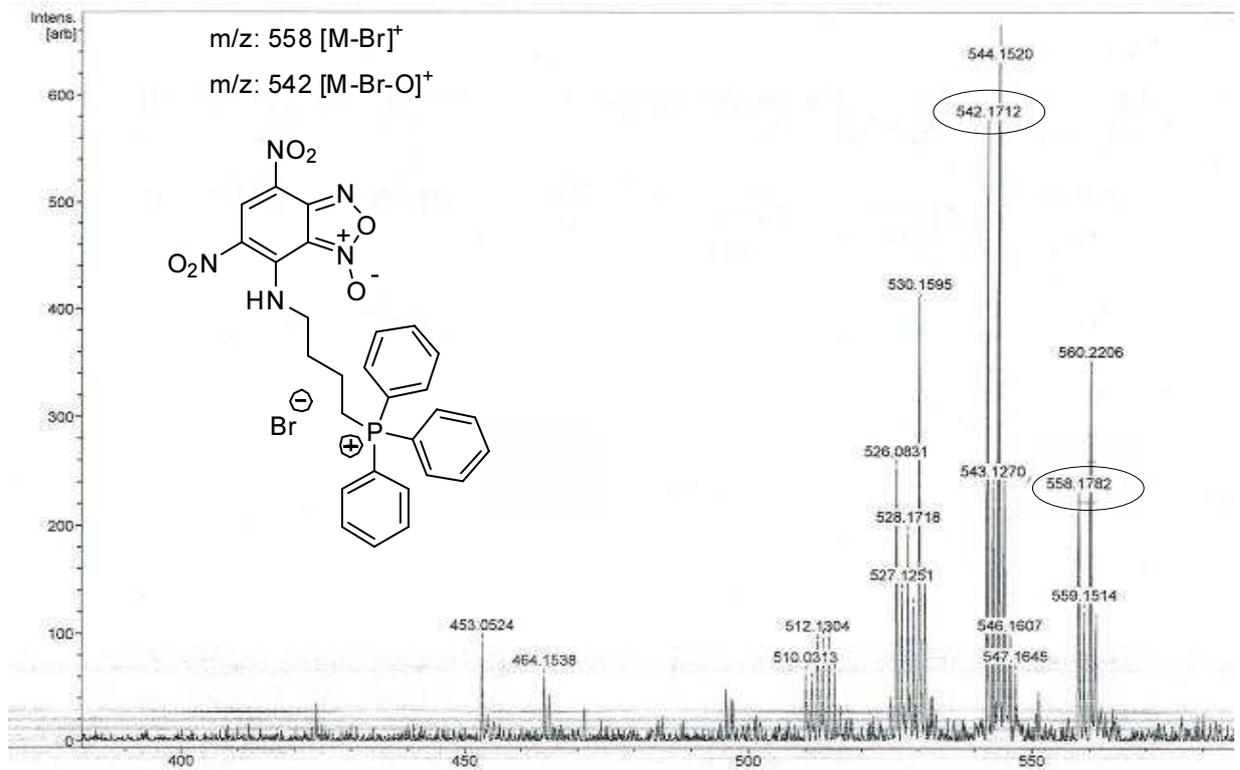


Схема 2.32

На Рисунках 2.41-2.43 представлены масс-спектры (MALDI-TOF) соединений **63b**, **64a**, **65b**.

Рисунок 2.41 - Масс-спектр (MALDI-TOF) соединения **63b**Рисунок 2.42 - Масс-спектр (MALDI-TOF) соединения **64a**

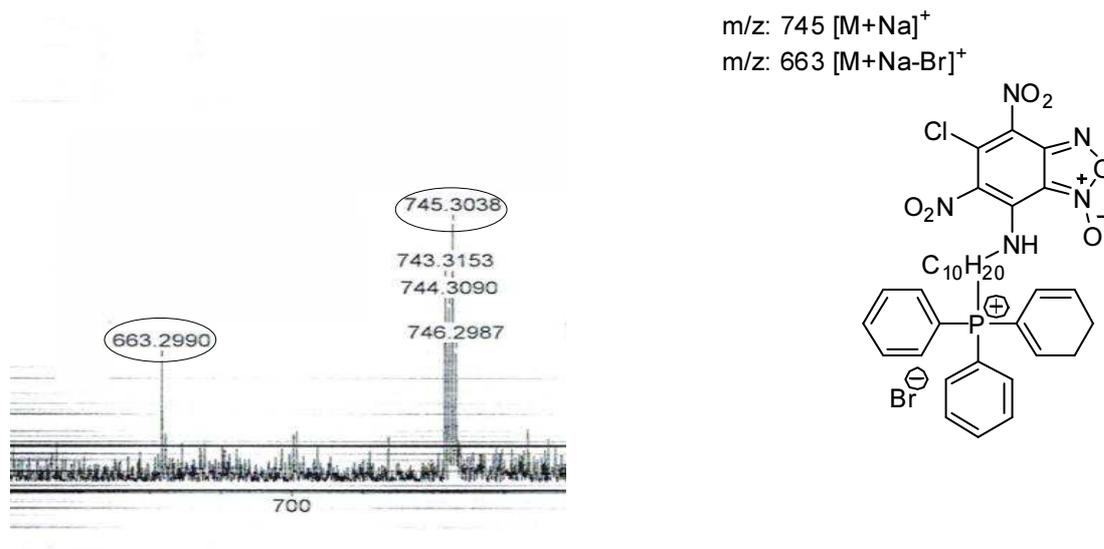


Рисунок 2.43 - Масс-спектр (MALDI-TOF) соединения **656**

В масс-спектрах соединений **63б**, **64а** присутствуют пики, обусловленные образованием различных изотопов атомов хлора.

В результате проведенных исследований показано, что взаимодействие производных бензофуроксанов с аминоалкилтрифенилфосфинами приводят к образованию новых продуктов нуклеофильного замещения, при этом в случае 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана на структуру образующегося продукта оказывает влияние строение аминов.

2.3.7. Синтез новых производных галогенсодержащих бензофуроксанов и фторхинолонов

Фторхинолоны (Рисунок 2.44) - соединения с широким спектром антимикробной активности - относятся к наиболее эффективным препаратам в области антиинфекционной химиотерапии [302].

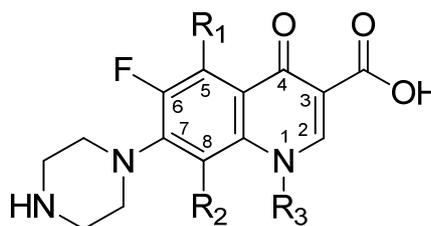


Рисунок 2.44

В последние годы фторхинолоновые антибактериальные препараты являются одной из быстрорастущих групп лекарств на фармацевтическом рынке благодаря широкому спектру биологической активности в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий и их химиотерапевтической эффективности *in vivo* [303]. Тем не менее, устойчивые к фторхинолонам микробы широко распространяются в окружающей среде [304]. Одним из способов решения проблемы появления резистентности ко фторхинолоновым препаратам является получение «гибридных» соединений, содержащих фрагменты хинолонов [305,306]. Многие из таких «гибридов» были получены путем замещения на пиперазиновом кольце в положении С7 основной структуры хинолонов [307,308].

В данном направлении нашего исследования мы использовали наиболее часто применяющиеся в медицине фторхинолоны, такие, как Спарфлоксацин **66а**, Ципрофлоксацин **66б**, Норфлоксацин **66в**, и Ломефлоксацин **66г**, содержащие в своем составе пиперазиновый фрагмент в положении С7, который легко подвергается модификации бензофуроксаном.

Взаимодействие бензофуроксанов **1-3** со фторхинолонами **66а-г** проводили при соотношении реагентов 1:1 и 1:2, варьируя растворители [309,310]. Из-за плохой растворимости исходных фторхинолонов мы использовали такие растворители, как диметилсульфоксид и метанол. В метаноле фторхинолоны растворяются частично, поэтому взаимодействие реагентов осуществлялось в виде суспензии. Для более полного протекания реакции в метаноле мы нагревали реакционную смесь и кипятили с обратным холодильником в течение нескольких часов. В ДМСО, в отличие от метанола, оба соединения легко растворяются уже при комнатной температуре, реакция протекает быстрее и с высоким выходом (Схема 2.33).

На основании спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F , экспериментов COSY, HSQC и HMBC (Рисунки 2.45-2.52) была установлена структура продуктов реакции. Несмотря на соотношение реагентов и используемый растворитель, вместо ожидаемых продуктов замещения реакции бензофуроксанов со фторхинолонами приводят к получению солевых продуктов **67-69**, образующихся в результате гидролиза бензофуроксанов молекулами воды, присутствующими в растворителе.

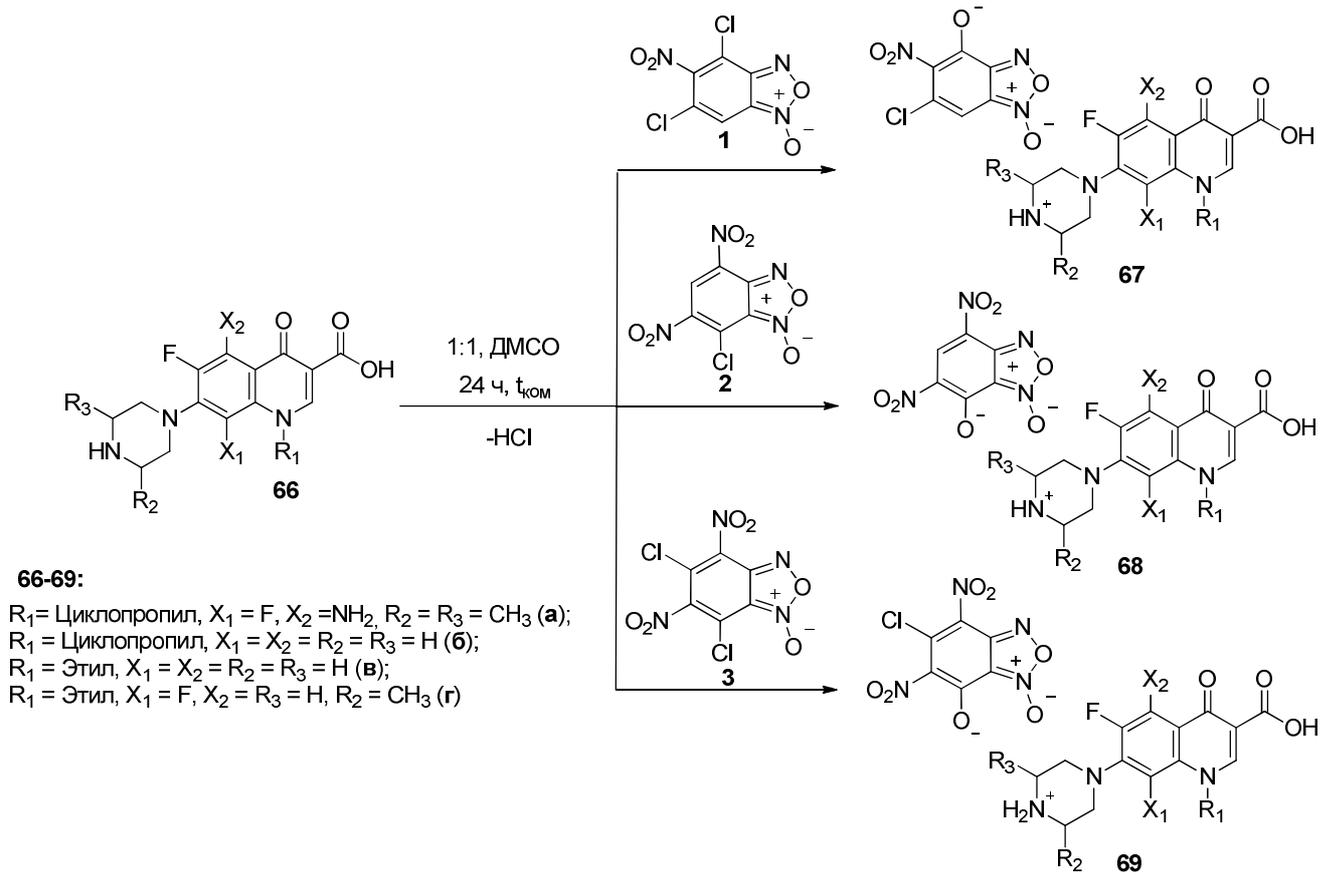
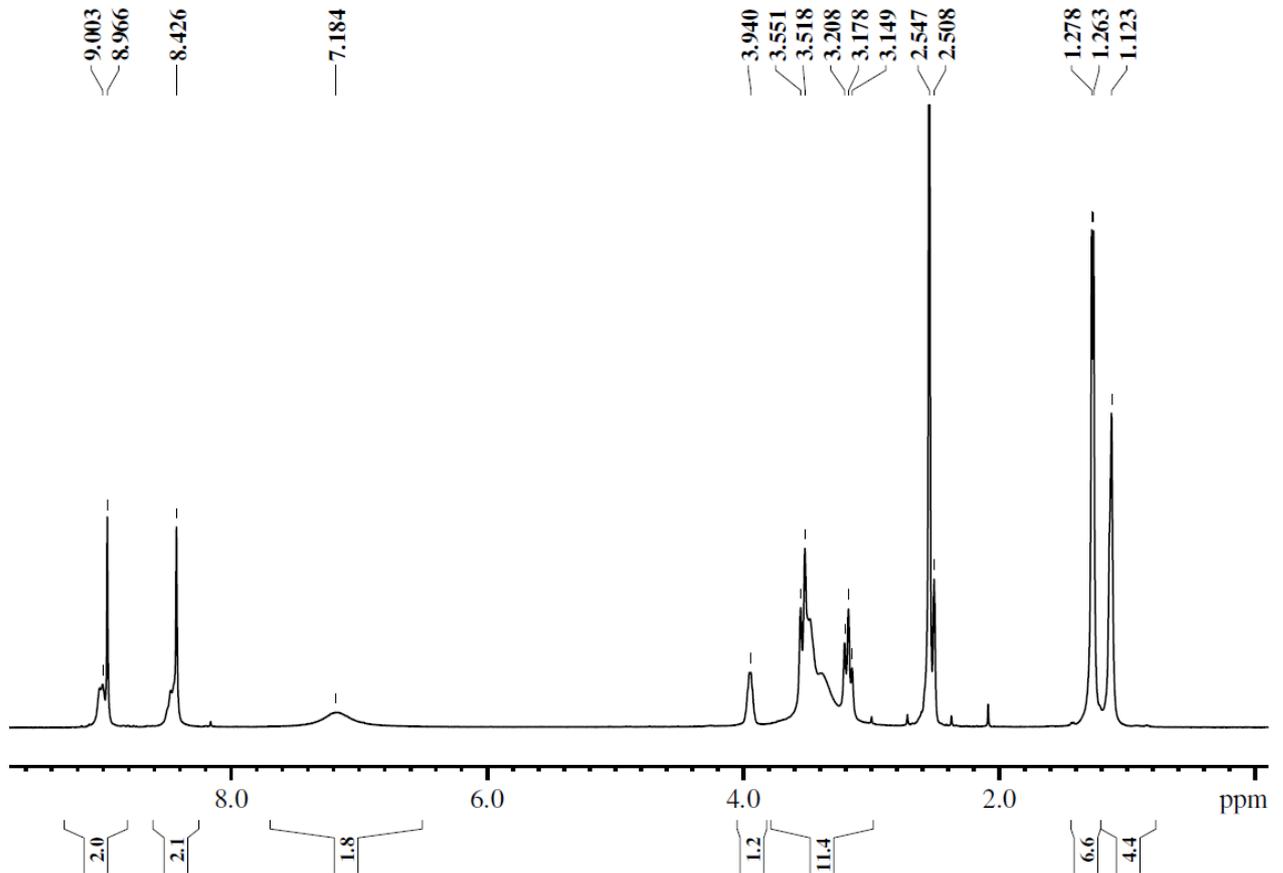


Схема 2.33

Рисунок 2.45 - ^1H ЯМР спектр (600 МГц, ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

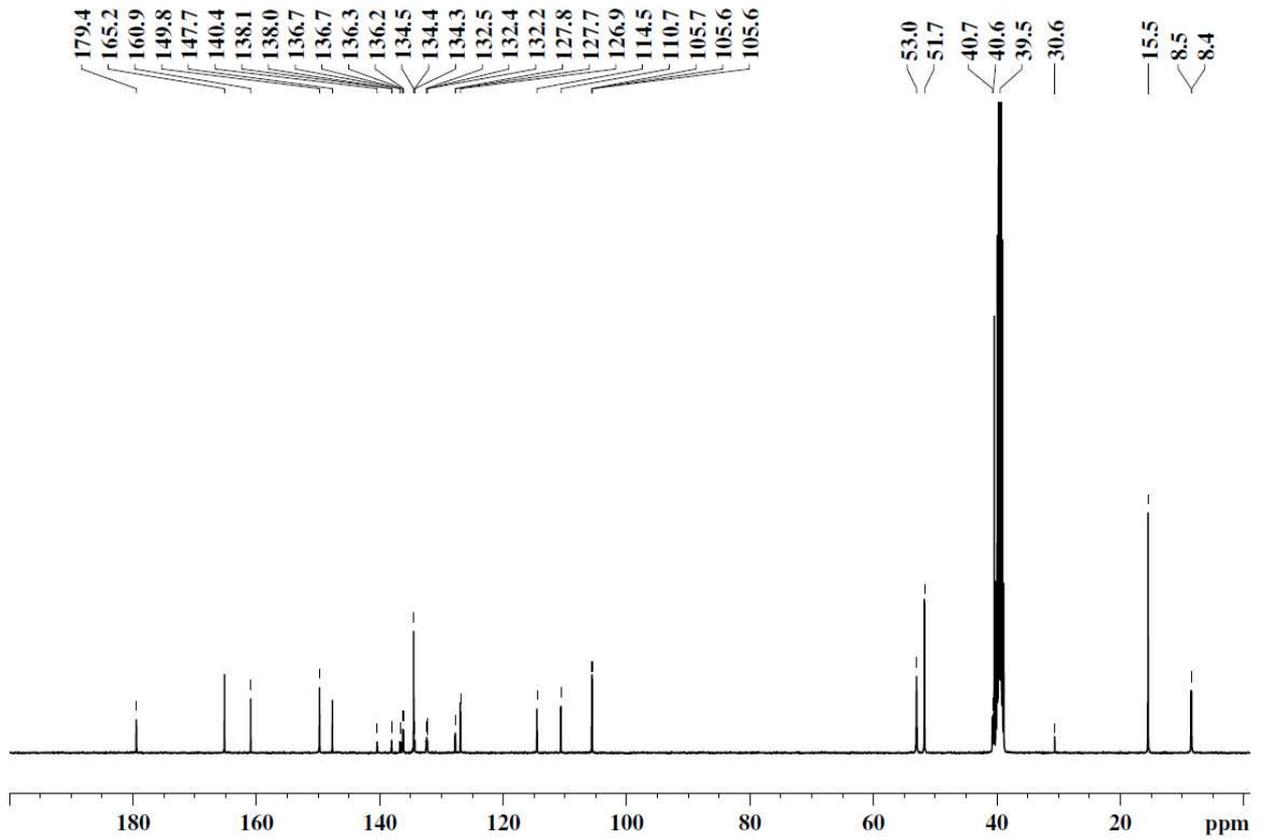


Рисунок 2.46 - ^{13}C ЯМР спектр (150 МГц, ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

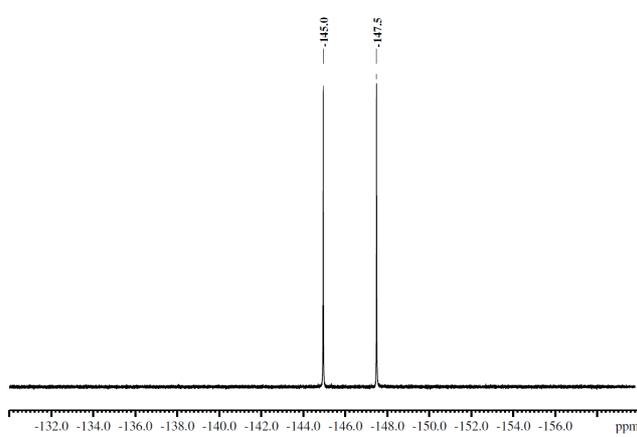


Рисунок 2.47 - ^{19}F ЯМР спектр (376 МГц, ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

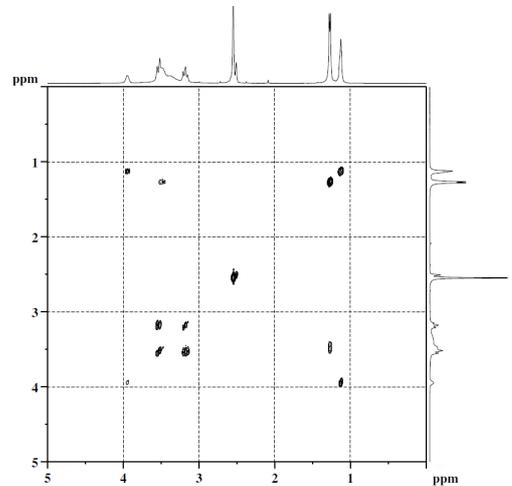


Рисунок 2.48 - COSY ЯМР спектр (600 МГц, ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

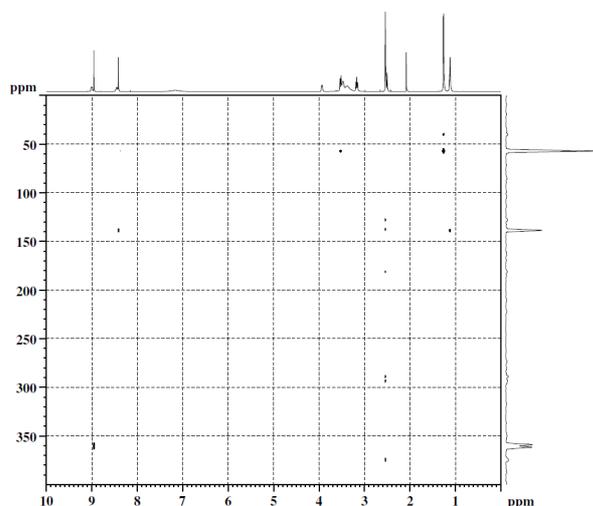


Рисунок 2.49 - HMBC(^{15}N) ЯМР спектр
(ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

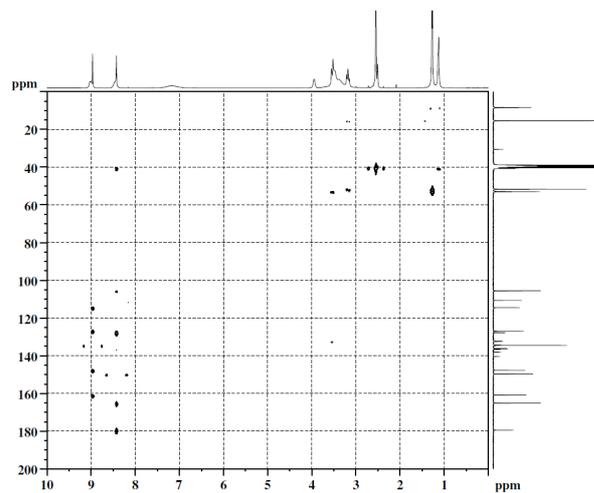


Рисунок 2.50- HMBC(^{13}C) ЯМР спектр
(ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

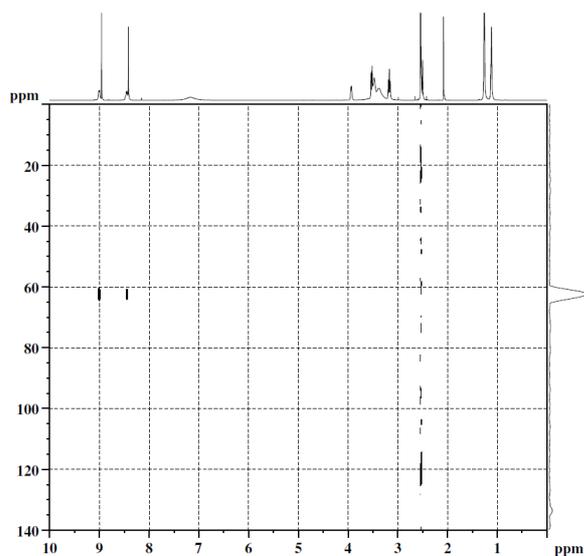


Рисунок 2.51 - HSQC(^{15}N) ЯМР спектр
(ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

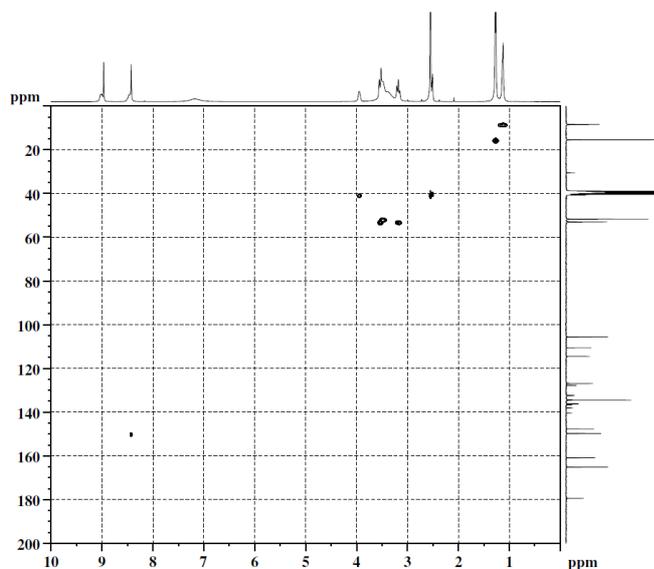


Рисунок 2.52 - HSQC(^{13}C) ЯМР спектр
(ДМСО- d_6 , 303К) соединения **68a**

Структура соединения **68b** была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 2.53).

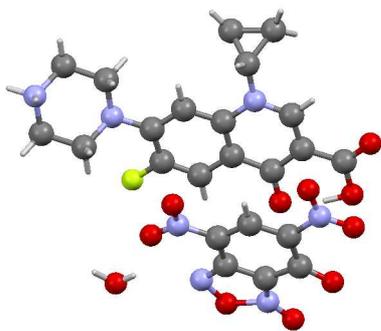


Рисунок 2.53 – Структура молекулы **686** в кристалле по данным РСА

Соединение **686** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе P21/c в виде сокристалла с динитробензофуроксаном. Бициклический азотсодержащий фрагмент плоский, циклопропиловый заместитель находится почти ортогонально к плоскости гетероцикла (торсионный угол -62.7°). Конформация пиперазинового гетероцикла – «кресло». Замещенный динитробензофуроксанный фрагмент плоский, нитрогруппы лежат в плоскости гетероцикла.

В отличие от реакций с другими *N*-нуклеофилами, такими, как например, полиеновые антибиотики или аминоклифталимиды, взаимодействие 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана **3** со фторхинолонами **66a-g** приводит к замещению только одного атома хлора. Такое поведение 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана объясняется стерической загруженностью фторхинолонового фрагмента, препятствующей участию в реакции второго атома хлора.

Таким образом, в результате проведенных исследований установлено, что в реакции бензофуроксанов со фторхинолонами происходит образование солеобразных продуктов, образующиеся в результате гидролиза атомов хлора молекулами воды в растворителе.

2.3.8. Синтез новых функциональных производных бензофуроксанов и бензотиазолов

Бензотиазольная платформа распространена в различных фармакологически активных синтетических и природных соединениях, проявляющих противомикробные [311], противораковые [312], антигельминтные [313] и противодиабетические [314] активности. Производные бензотиазола широко используются в биоорганической и лекарственной химии [315].

Принимая во внимание описанную в литературном обзоре способность бензофуроксанов выступать в качестве доноров оксида азота и широкий спектр биологической активности бензотиазолов, мы решили синтезировать новые функциональные производные бензофуроксана, содержащие в своем составе обе гетероциклические кольцевые системы.

Поскольку 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан **2** среди используемых бензофуроксанов является наиболее сильным электрофилом, вступая в реакции даже с такими слабыми нуклеофилами, как вода [134] или слабоосновный 2,4,6-тринитроанилин [316], мы использовали его для реализации комбинации электрофил/нуклеофил с производными 2-тио- или 2-аминобензотиазола.

Взаимодействие бензофуроксана **2** и 2-меркаптобензотиазола **70** осуществляли путем смешивания эквимольных количеств реагентов в ацетонитриле в присутствии оксида алюминия при комнатной температуре (Схема 2.34), продукт **71** был выделен из реакционной смеси через 2 часа, выход конечного продукта составил 86% [317].

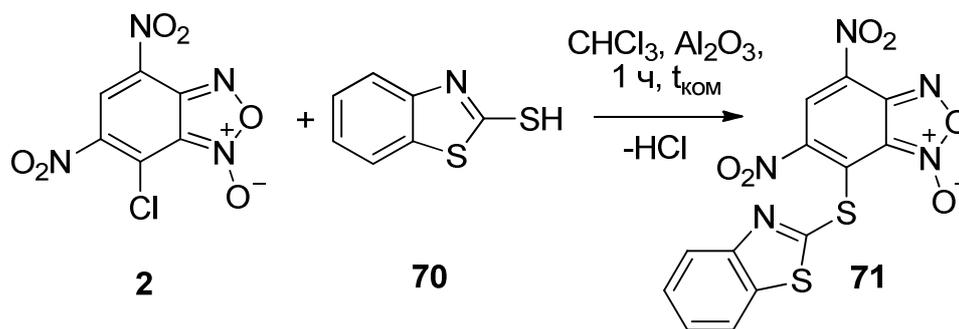


Схема 2.34

Как и ожидалось, реакция протекает легко, что объясняется следующими факторами: 1) высокая нуклеофильность меркаптобензотиазола **70**; 2) кумуляция мощных активирующих эффектов, оказываемых гетероанелированным 5-членным кольцом, и электроноакцепторными группами, присоединенными к 6-членному кольцу электрофила; 3) низкая ароматичность нейтральной гетероароматической 10π-системы бензофуроксанов; 4) хорошая уходящая способность хлорид-иона.

Как известно из литературы [318], 2-аминотиазол **72a** и 4-метил-2-аминотиазол **72b** действуют как бидентатные нуклеофилы в отношении 2,4-динитрофторбензола **73** в диметилсульфоксиде (Схема 2.35). В частности, при отсутствии стерических препятствий эндоциклический атом азота 2-аминотиазола является предпочтительным местом атаки в реакции нуклеофильного ароматического замещения 2,4-динитрофторбензола **73**, однако в случае соединения **72b** реакция сначала протекает на амино-азоте с получением **75b**. Поскольку вторая и намного более быстрая реакция протекает по атому азота иминогруппы монозамещенного продукта **74a**, диаддукт **76a** получают в качестве основного продукта.

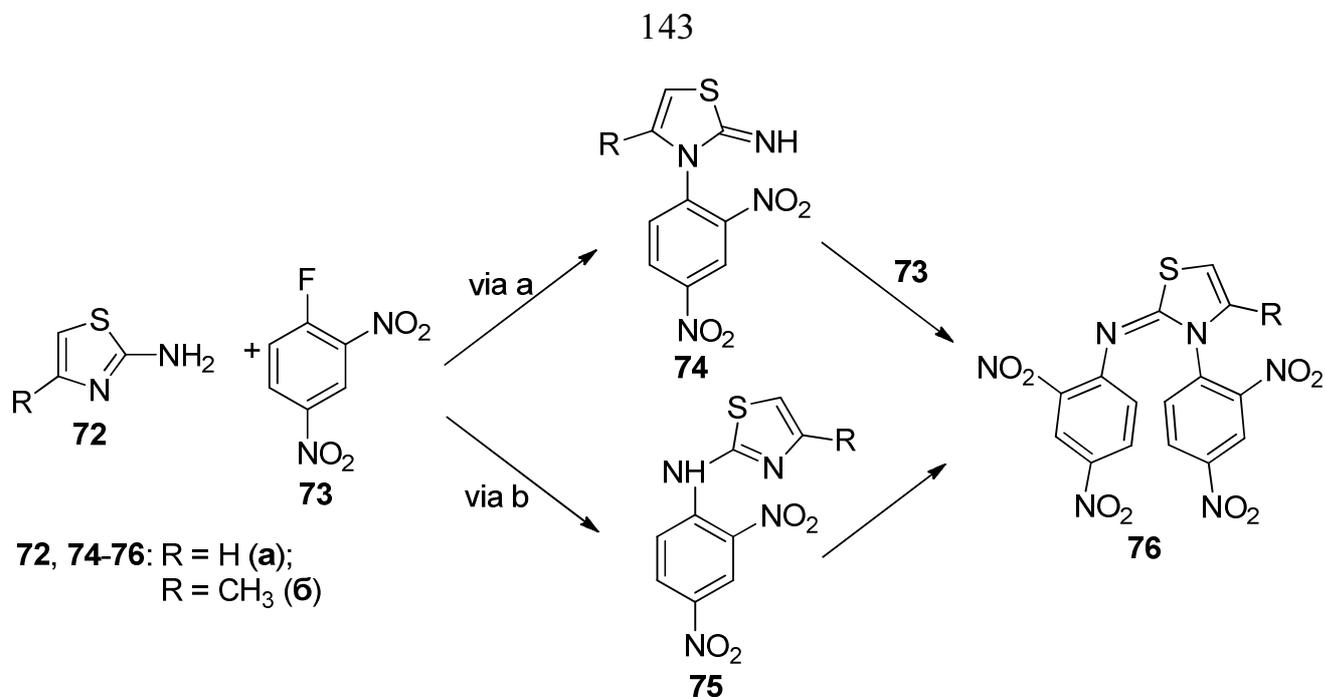


Схема 2.35

Также в литературе имеются данные, что 2-аминобензотиазол реагирует с 2-((4-хлор-6-метилпиримидин-2-илтио)метил)бензотиазолом по экзоциклической аминогруппе [311], тогда как с фенилглицидиловым эфиром реакция протекает как по экзо-, так и по эндоциклическому атому азота, давая диаддукт [319].

В результате наших исследований мы обнаружили, что взаимодействие между бензофуроксаном **2** и производными 2-аминобензотиазола **77а-г** приводит к образованию смеси продуктов моно- **78а-г** и дизамещения **79а-г**, в то время как реакции с соединениями **77д** и **79е** дают только продукты монозамещения (Схема 2.36) [317].

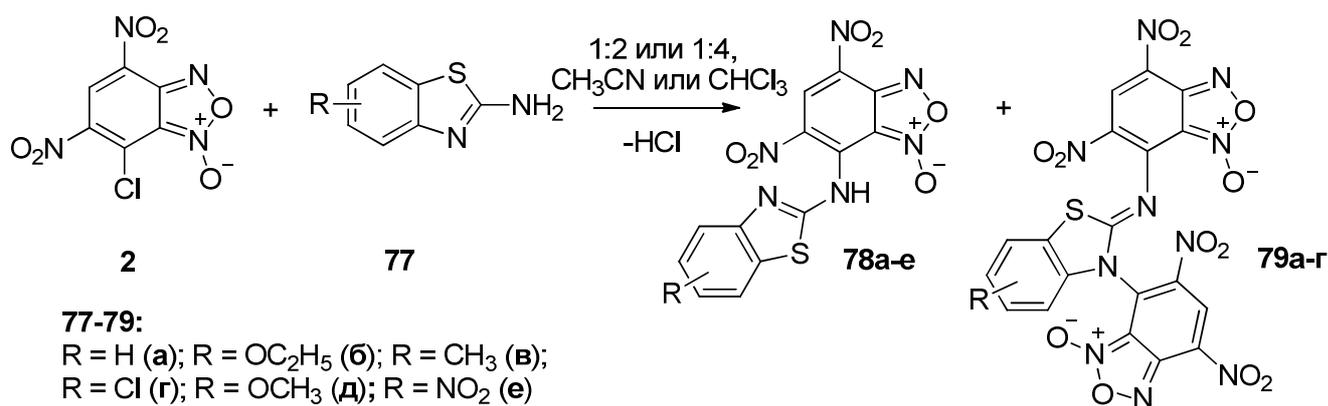


Схема 2.36

Что касается структуры продукта монозамещения **78**, важно отметить, что за счет амбидентной реакционной способности азота в молекулах 2-аминобензотиазолов и их

возможности существования в разных формах, в результате реакции могут быть образованы как структура **A** (и его таутомерная форма), так и структура **B**, как показано на Рисунке 2.54.

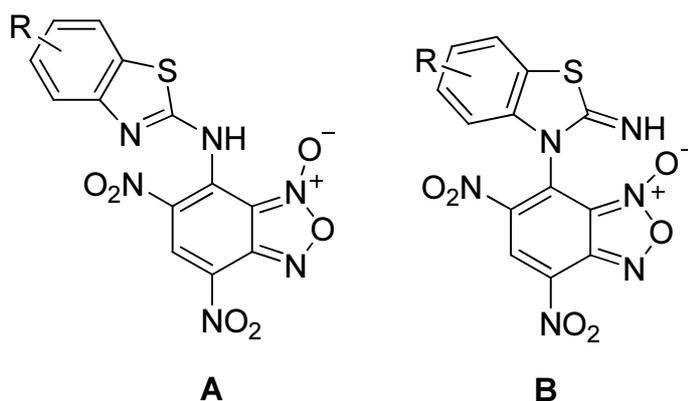


Рисунок 2.54 - Возможные структуры продуктов монозамещения **78**, образующихся в результате взаимодействия соединений **2** и **77**

Тот факт, что соединение **77д** не образует в результате реакции продукт дизамещения **78д**, можно считать признаком того, что **78д** находится в форме **A**, вероятно, более предпочтительной по сравнению с формой **B** за счет стерического препятствия метокси-заместителя. Поскольку все попытки кристаллизовать продукты монозамещения не увенчались успехом, мы осуществили метилирование продукта монозамещения **78б**, полученного в результате реакции между соединениями **2** и **77б** (Схема 2.37), и изучили структуру полученного соединения **78** с помощью эксперимента NOESY-1D.

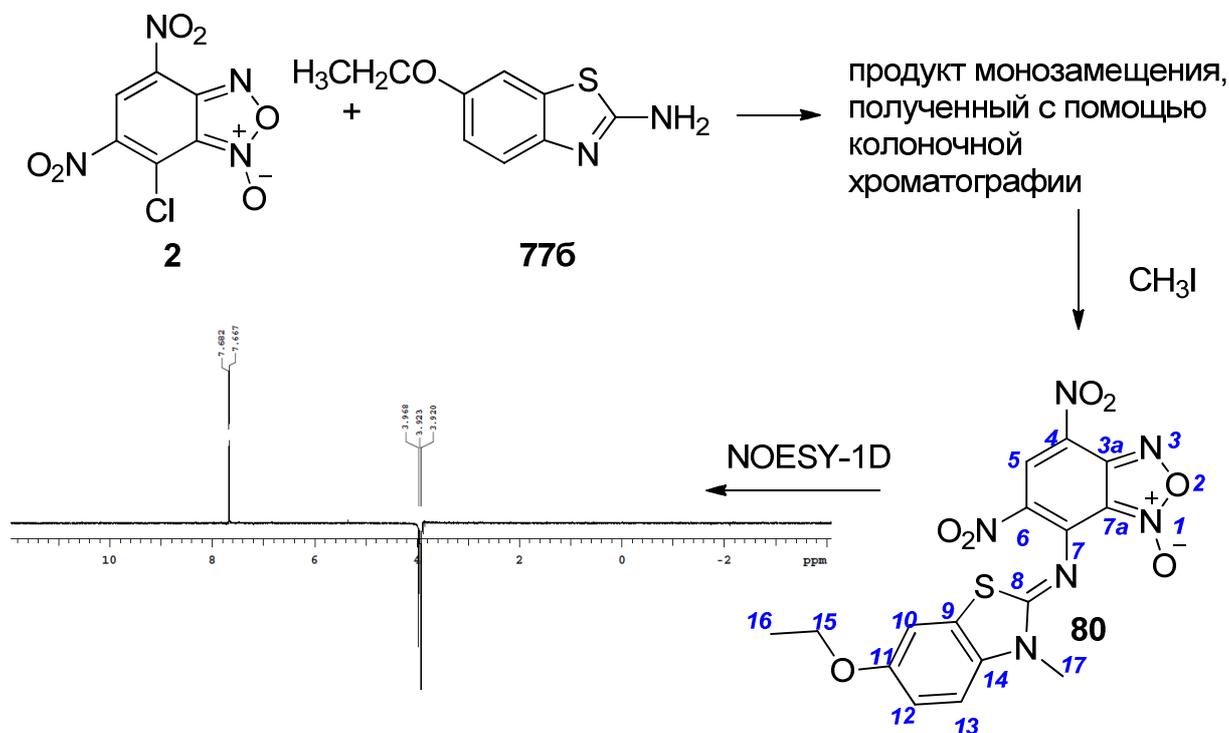


Схема 2.37

ЯМР-эксперимент, проведенный облучением сигнала метильной группы, показал яэО с протоном N13 бензотиазольной части, что указывает на то, что соединение **80** содержит бензофуроксановую часть, связанную с экзоциклическим атомом азота 2-аминобензотиазола. Полученные результаты согласуются со структурой **80**, что указывает на то, что бензофуроксановая часть в соединениях **78** связана с экзоциклическим атомом азота амино-группы.

Несмотря на то, что на основании приведенных выше литературных данных образование продуктов дизамещения **79** было предсказуемым явлением для нас, мы решили более детально изучить реакцию между соединениями **2** и **77а-д** непосредственно при растворении образца в ацетоне- d_6 в ампулах для проведения спектроскопии ЯМР и снятии серии спектров при 25 °С в течение отрезка времени. Полученные результаты приведены в Таблице 2.5.

Таблица 2.5 Относительное содержание продуктов^a **78** и **79** в зависимости от времени реакции между соединениями **2** и **77а-д** при соотношениях реагентов 1:2 и 1:4^b.

Реакционное время →		4 ч	24 ч	5 дней	14 дней	21 день
R ↓	Продукт					
H	78а	29 (50)	34 (86)	60 (100)	92	99
	79а	71 (50)	66 (14)	40 (0)	8	1
6- OC ₂ H ₅	78б	35 (71)	72 (97)	72	91	99
	79б	65 (29)	45 (3)	28	9	1
6-CH ₃	78в	10 ^c (68)	43 (84)	73 (100)	88	100
	79в	90 (32)	57 (16)	27 (0)	12	-
6-Cl	78г	34 (35)	19 (67)	62 (100)	99	e
	79г	66 (65)	77 (33)	38 (0)	1	e
4- OCH ₃	78д	100 ^d	100	e	e	e
	79д	-	-	e	e	e

^aВычисленное по спектру ¹H ЯМР (ацетон- d_6). ^bВ скобках. ^cВ спектре наблюдалось присутствие соединения **77** в соотношении 25/75. ^eНе изучалось.

Данные Таблицы 2.5 для реакций, проведенных с использованием молярного соотношения 1:2 между **2** и **77**, показывают, что через 4 ч после реакции продукты дизамещения **79а-г** образуются в большем количестве по сравнению с соответствующими продуктами монозамещения **78а-г**. Со временем наблюдается постепенный сдвиг соотношения **78а-г/79а-г** к продукту монозамещения **78а-г** до полного образования последнего (примерно

через две недели). Мы предполагаем, что в данном случае после образования продукта монозамещения происходит вторая быстрая атака бензофуруксана **2**, что дает продукт дизамещения **79**. Затем присутствие дополнительного количества производного 2-аминобензотиазола в реакционной смеси может индуцировать образование продукта монозамещения по механизму, предложенному на Схеме 2.38. Эта гипотеза подтверждается тем, что при проведении реакции между производным бензотиазола **77а-г** и бензофуруксаном **2** при соотношении 4:1, продукты монозамещения **78а-г** присутствуют в качестве основных продуктов непосредственно с начала проведения реакции и соотношение соединений **78/79** становится почти количественным в пользу первого после нескольких дней (см. соотношения **78/79**, показатели в скобках в Таблице 2.5).

Более того, механизм, предложенный и изображенный на Схеме 2.38, подтверждается также изучением раствора продукта дизамещения **79г** в ацетоне- d_6 с помощью спектроскопии ЯМР, который не изменялся в течение недели (а также через 40 дней); по истечении этого времени к этому раствору добавляли **77г**, и наблюдали образование продукта монозамещения **78г** с выходом 13% после одной недели и 33% -ным выходом через 40 дней.

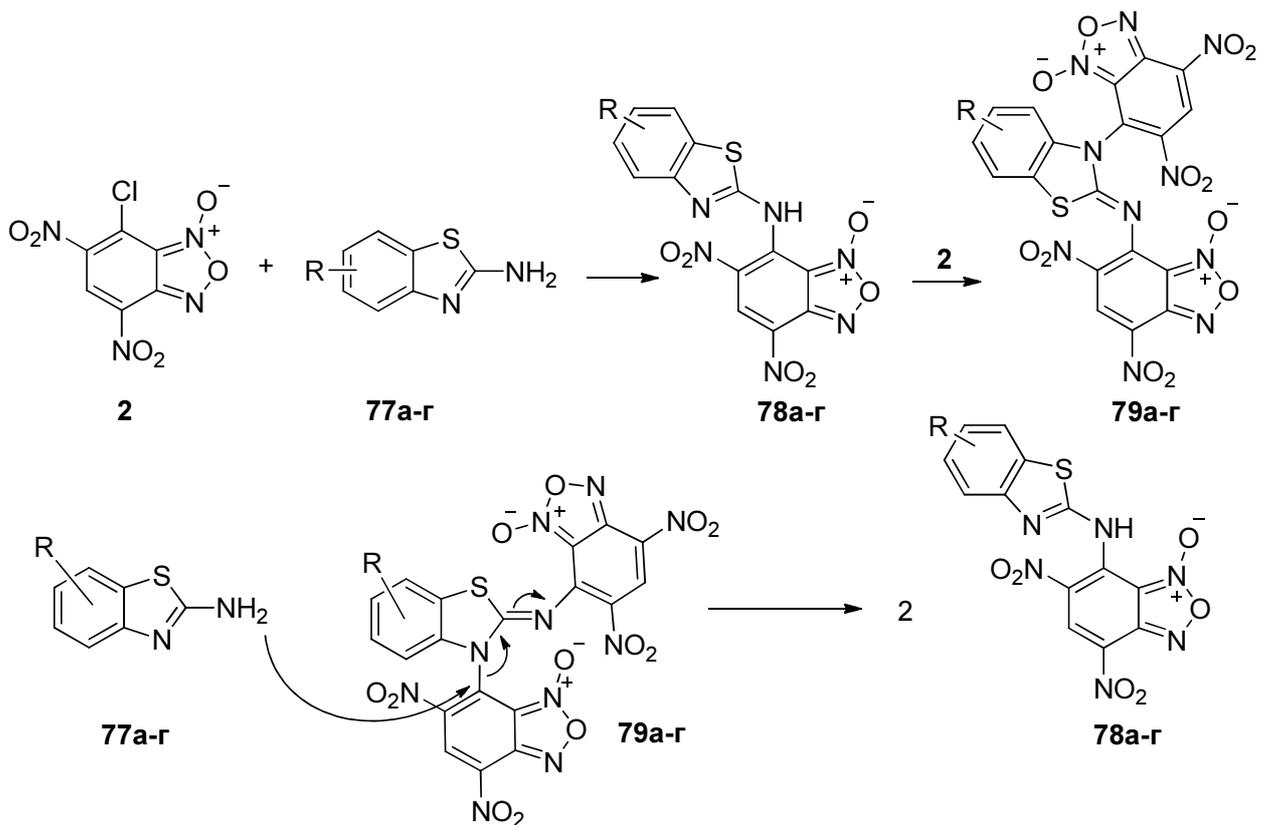


Схема 2.38

Единственными исключениями стали: 2-амино-4-метоксибензотиазол **77д**, который дал только продукт монозамещения **78д**, что вероятно объясняется стерическими препятствиями,

создаваемыми заместителем; и аминобензотиазол **77e** с нитрогруппой в положении 5, образующий только продукт монозамещения **77e**; в этом случае присутствие нитрогруппы препятствует второй атаке электрофила.

Таким образом, на основании результатов, полученных в ходе проведённых исследований, было показано, что продуктами реакции 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана и производных 2-аминобензотиазола является смесь продуктов моно- и дизамещения. Выявлено влияние экспериментальных условий (соотношение реагентов), а также структуры исходных производных 2-аминобензотиазола на скорость образования конечного продукта монозамещения.

2.3.9. Синтез многофункциональных производных бензофуроксанов и *N*-, *S*-содержащих пространственно затруднённых фенолов

Из литературы известно, что пространственно затруднённые фенолы (ПЗФ) проявляют широкий спектр биологической активности: антибактериальной [320], противовирусной [321], противоопухолевой [322]. Имеются сведения о противоаллергическом [323] и противовоспалительном [324] действии некоторых пространственно затруднённых фенолов, ДНК-протекторной активности против излучения [325] и их использовании для лечения рассеянного склероза. В настоящее время производные бензофуроксанов, содержащие фрагменты ПЗФ, неизвестны, хотя они и представляют несомненный интерес. Продолжая исследования реакций с *N*- и *S*-нуклеофилами с целью синтеза новых многофункциональных производных бензофуроксанов, мы изучили взаимодействие (ди)нитробензофуроксанов **1-3** с *N*-, *S*-содержащими производными пространственно затруднённых фенолов [326].

Реакцию 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** с азотсодержащим пространственно затруднённым фенолом проводили в хлороформе путем смешивания 1 моля бензофуроксана **1** и 2 молей 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(аминометил)фенола **81** (Схема 2.39), используя избыток амина для связывания выделяющегося хлористого водорода. Реакция завершалась при комнатной температуре через 2 часа с образованием продукта **82** с выходом 70%.

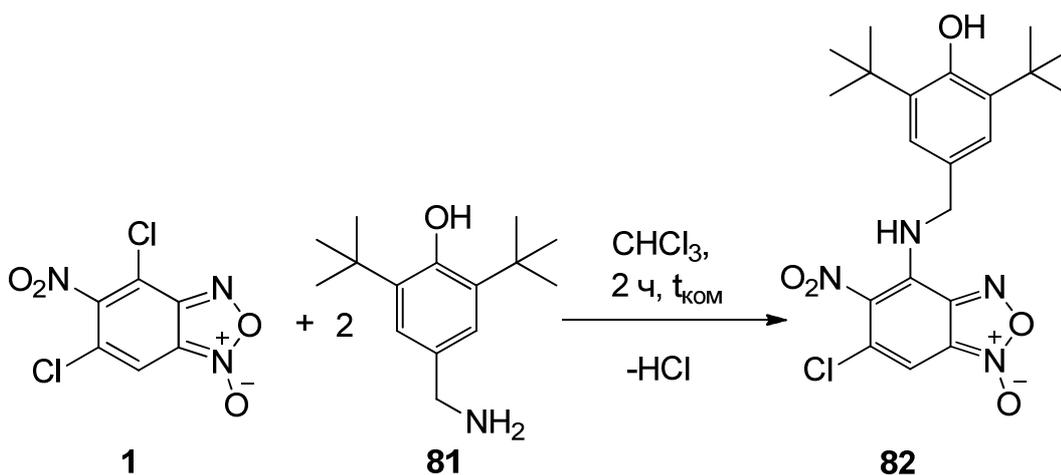


Схема 2.39

К сожалению, 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** проявляет низкую электрофильность, и, несмотря на использование более полярных растворителей и высокой температуры, реакция 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** с *S*-содержащими пространственно затрудненными фенолами не протекает.

Поскольку 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан **2** легко взаимодействует с различными слабыми или очень слабыми нуклеофилами, мы планировали использовать соединение **2** для осуществления взаимодействия электрофил/нуклеофил с тио- или аминопроизводными 2,6-ди-*tert*-бутил-4-фенола.

Реакции 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана **2** с 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(аминометил)фенолом **81**, 2,6-ди-*tert*-бутил-4-сульфанилфенолом **83** и 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(сульфанилметил)фенолом **84** проводили в тех же условиях, что и в случае бензофуроксана **1** (Схема 2.40). Реакции завершали при комнатной температуре через 2 часа. Продукты были выделены с высоким выходом.

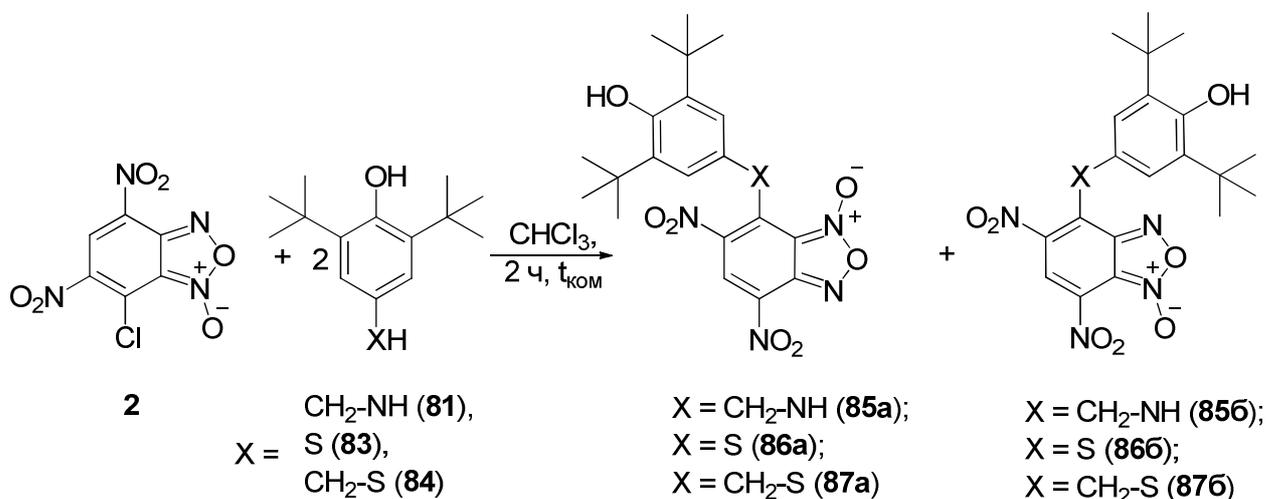


Схема 2.40

Интересно отметить, что в соединении **85** в спектрах ЯМР имеется только один набор сигналов, позволяющий предположить преимущественно одну таутомерную форму в растворе или быстрое равновесие между несколькими формами. Напротив, в спектрах ЯМР соединений **86**, **87** имеется два набора сигналов, которые, предположительно, соответствуют двум таутомерным формам в растворе, которые находятся в медленном равновесии по шкале времени ЯМР (см. Рисунок 2.55).

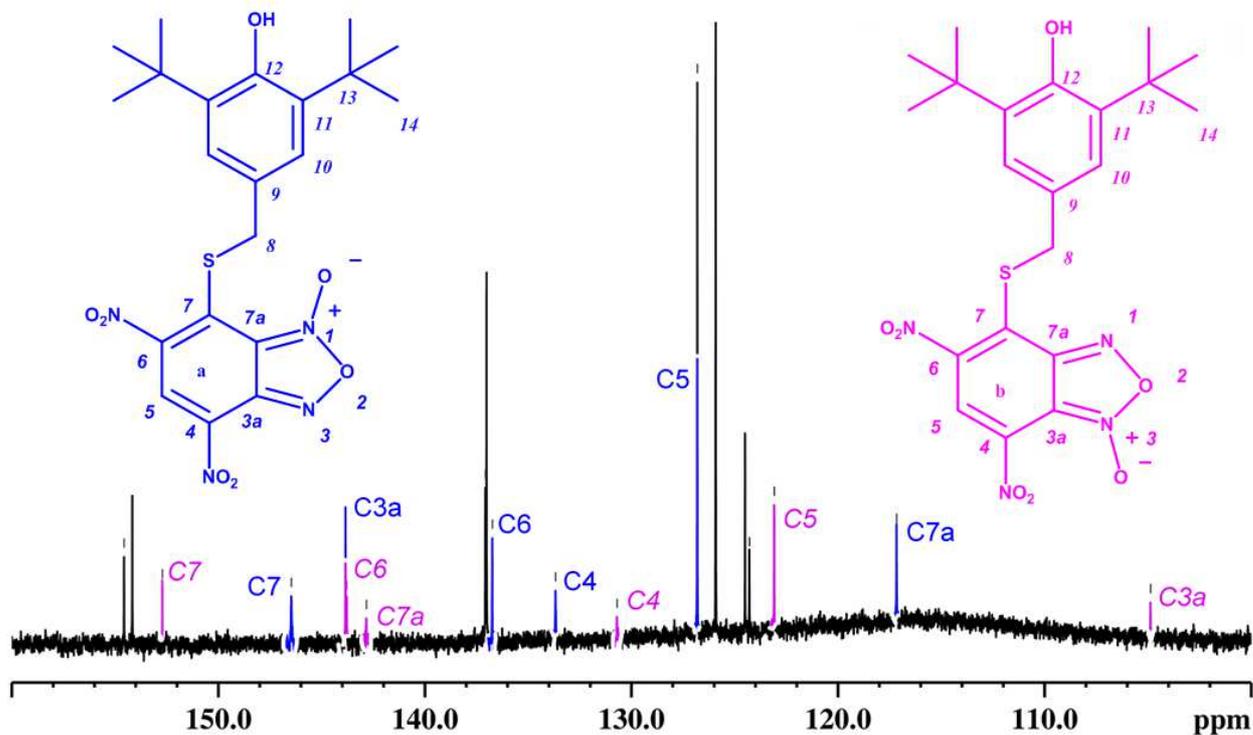


Рисунок 2.55 – Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 303K) смеси таутомеров соединения **87**

Образование двух основных таутомеров (**а** и **б**) является хорошо ожидаемым явлением, описанным ранее в литературе [186]. Однако из-за дополнительной нитрогруппы в положении 4 ароматического кольца за счет перегруппировки Боултона-Катрицкого могут возникать другие формы (**в** и **г**) (Рисунок 2.56) [70].

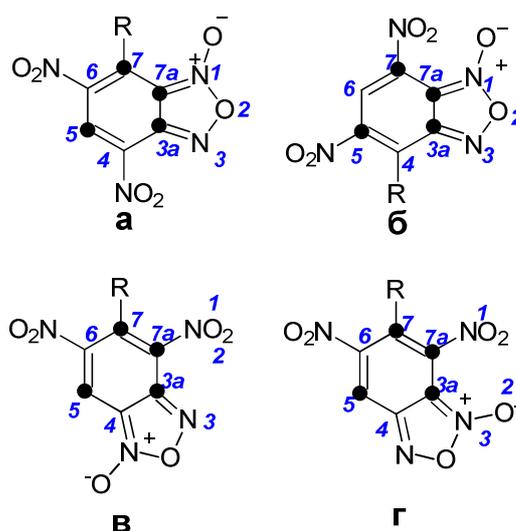


Рисунок 2.56 - Таутомерное равновесие бензофуроксанов (нумерация углерода была унифицирована относительно заместителей, чтобы упростить сравнение экспериментальных и рассчитанных химических сдвигов углерода в этих таутомерах)

Структуры соединений **85-87** в растворе были установлены разнообразными методами корреляции 1D/2D ЯМР [327,328]. Выводы о таутомерной структуре были сделаны на основе сравнения экспериментальных и рассчитанных химических сдвигов углерода [329].

Согласно расчетам [330], химические сдвиги ядер ^{13}C должны значительно отличаться в этих двух таутомерах. Особенно существенные изменения ожидаются для углеродов *C3a* и *C7a* (около 30-40 м.д.). Параметры ЯМР этих атомов углерода использовались для установления таутомерной структуры названных соединений в растворе. Сравнение экспериментальных хим. сдвигов *C3a/C7a* с рассчитанными для двух таутомеров данными позволяет нам доказать или опровергнуть правильную или неправильную структурную гипотезу. Например, в случае соединения **87**, если приписать основную форму как **б** и второстепенную как **а**, несоответствия для хим. сдвигов *C3a/C7a* очень велики (27-44 м.д., Рисунок 2.57), в то время обратное соотношение резко улучшает согласование - расчетные и экспериментальные различия составляют менее 6 м.д.. Таким образом, можно сделать вывод, что доминирующая форма соединения **87** представляет собой **а**-таутомер, а минорный таутомер соответствует **б**-таутомеру. Очень похожее таутомерное равновесие наблюдается и в соединении **86**.

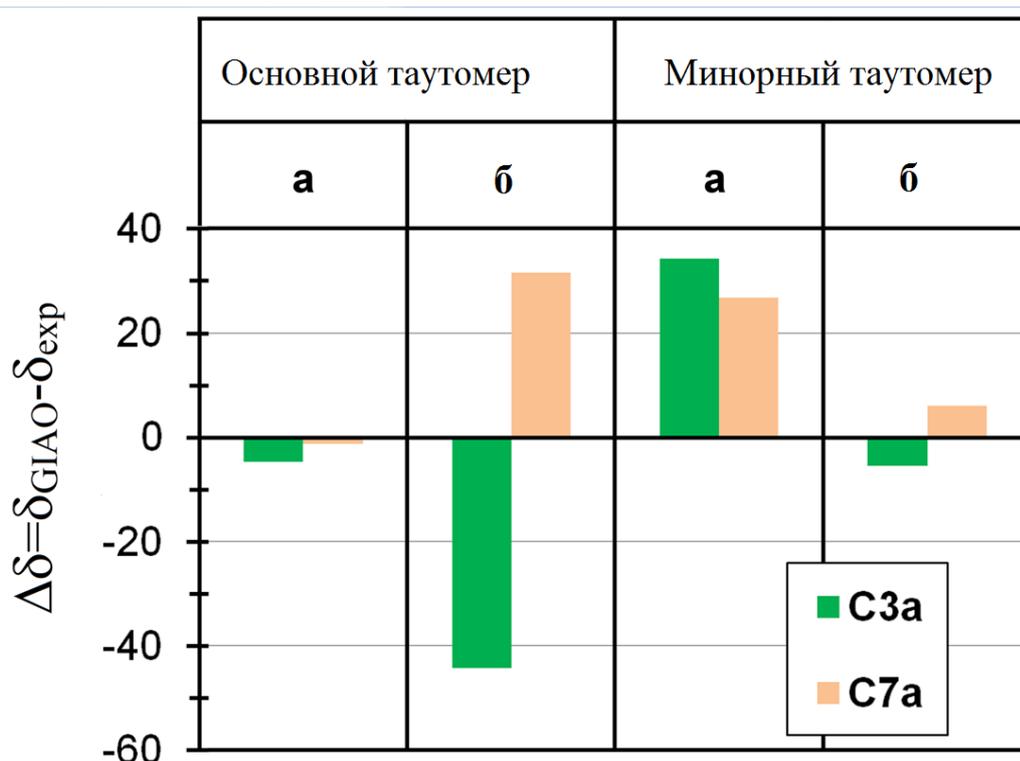


Рисунок 2.57 $-\Delta\delta$ (м.д.) между вычисленными и экспериментальными значениями химических сдвигов ^{13}C ЯМР для $\text{C}3\text{a}/\text{C}7\text{a}$ для разных таутомеров соединения **87**

В случае соединения **85** химические сдвиги $\text{C}3\text{a}/\text{C}7\text{a}$ очень близки к таковым в **б**-таутомере и явно отличаются от таковых в **а**-форме (Таблица 2.6). Таким образом, наиболее вероятно, что в этом случае наблюдается также медленное равновесие по шкале времени ЯМР и более предпочтительным является таутомер **б**.

Таблица 2.6 Экспериментальные^а и рассчитанные^б ^{13}C химические сдвиги, коэффициенты корреляции линейных подходов наименьших квадратов (R^2) теоретических и экспериментальных химических сдвигов ^{13}C ЯМР для соединений **85-87**

Соединение	Изомер	Энергия, хартри	энергия, ккал/моль	$\text{C}3\text{a}$	$\text{C}4^c$	$\text{C}5$	$\text{C}6^c$	$\text{C}7$	$\text{C}7\text{a}$	R^2	R^2
				дом	мин						
85	основной			105.7	121.6	127.6	123.4	142.5	148.5		
	85а	-994.4928797	1.7	148.1	127.5	133.7	128.9	145.1	115.4	0.25	
	85б	-994.4958121	0	107	125.7	129.5	128.1	144.1	151.4	0.99	
	85в	-994.4809478	9.2	147.6	113.6	125.2	140.2	145.2	122.6	0.06	
	85г	-994.4725339	14.5	107.7	146.7	128.2	146	138.2	120.4	0.04	
86	основной			142.4	132.6	128.2	144.1	139.2	115.6		

Соединение	Изомер	Энергия, хартри	энергия, ккал/моль	C3a	C4 ^c	C5	C6 ^c	C7	C7a	R ² дом	R ² мин
	минорный			104.8	131.5	122.6	142.3	143.9	149.7		
	86a	-1529.047354	0	146.3	135.1	130.5	147	150.4	120.9	0.91	0.05
	86б	-1529.044955	1.5	106.6	134.6	124.8	146.4	154.2	153.3	0.09	0.98
	86в	-1529.0368	6.6	146.7	115.5	118.2	151.6	149.6	142.2	0.15	0.05
	86г	-1529.032942	9	108.9	149.9	120.8	157.4	139.6	140.3	0	0.81
87	основной			143.8	133.7	126.8	136.7	146.5	117.2		
	минорный			104.9	130.7	123.1	142.7	152	142.7		
	87a	-1337.312202	0.1	146.3	134.9	130.5	147.9	151.9	123	0.9	0
	87б	-1337.312357	0	106.6	133.6	125.5	145.5	155.8	155.9	0.07	0.96
	87в	-1337.302336	6.3	146.6	115.4	119.3	151.1	151.7	140.1	0.21	0.09
	87г	-1337.298315	8.8	109.2	150.7	119.6	177	129.3	148.7	0.12	0.43

^a - в CDCl₃ при 303K; ^b - GIAO B3LYP/6-31-G(d)// B3LYP/6-31-G(d) для схожих моделей **85'**, **86'**, **87'** и по отношению к C₆H₆ (128.0 м.д.); ^c – могут быть заменены.

Интересно отметить, что в целом экспериментально наблюдаемые предпочтительные таутомеры в этих соединениях соответствуют расчетным данным об энергии для более простых моделей. А именно, **б**-форма ниже по энергии для соединения **85** (Таблица 2.6), в то время как для соединения **86** предпочтительнее форма **а**. Для соединения **87** энергетическая разница очень мала, и большое влияние может оказывать растворитель.

Дополнительное подтверждение вышеприведенных результатов дает РСА. Кристаллы соединений **85** и **87** были получены в их основной форме. А именно, в твердом состоянии соединение **85** существует в форме **б** (Рисунок 2.58), тогда как соединение **87** находится в форме **а** (Рисунок 2.59).

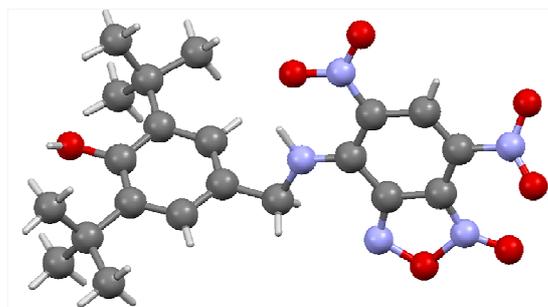


Рисунок 2.58 - Молекулярная структура соединения **85б** согласно данным РСА

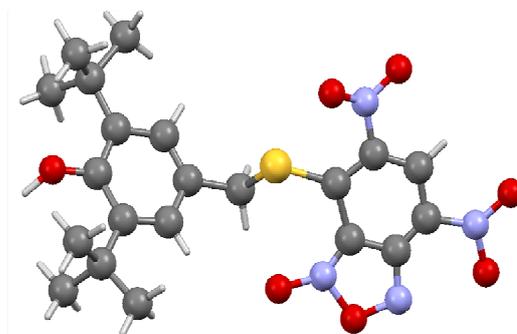


Рисунок 2.59 - Молекулярная структура соединения **87a** согласно данным РСА

Взаимодействие 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана **3** с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(аминометил)фенолом **81** проводили при соотношении реагентов 1:2 с целью замещения одного атома хлора (Схема 2.41). Выделяющийся хлористый водород связывается с избытком основания, присутствующим в реакционной смеси. Строение соединения **88** подтверждено данными ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии, состав – элементным анализом.

К неожиданным результатам привела реакция 4,6-динитро-5,7-хлорбензофураксана **3** с 2,6-ди-*трет*-бутил-4-сульфанилфенолом **83** и 2,6-ди-*трет*-бутил-4-(сульфанилметил)фенолом **84**. Как показали исследования, проведенные с помощью спектроскопии ЯМР ^1H (Рисунок 2.60), в результате реакции образовалось два продукта моно- и дизамещения. Мы наблюдаем не только удвоение сигналов, но в некоторых случаях и утроение, что соответствует образованию двух продуктов моно- и дизамещения, а не смеси двух таутомеров, как это было в случае реакций 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана **2**. Соотношение полученных продуктов 1:1.

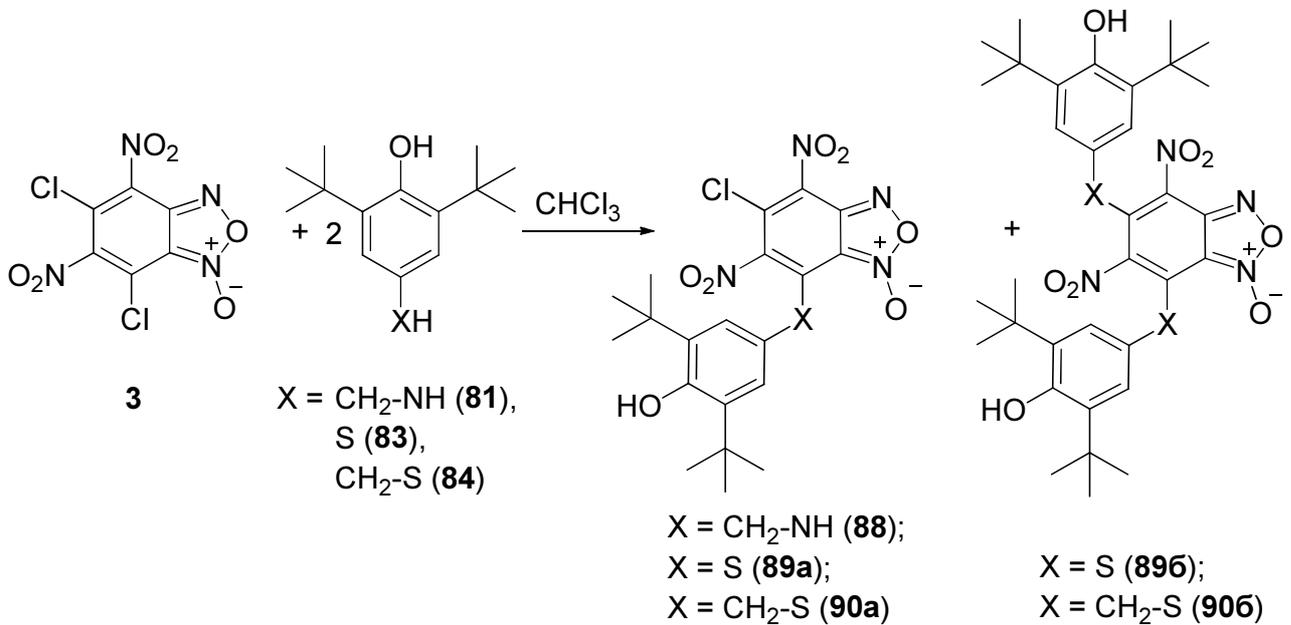


Схема 2.41

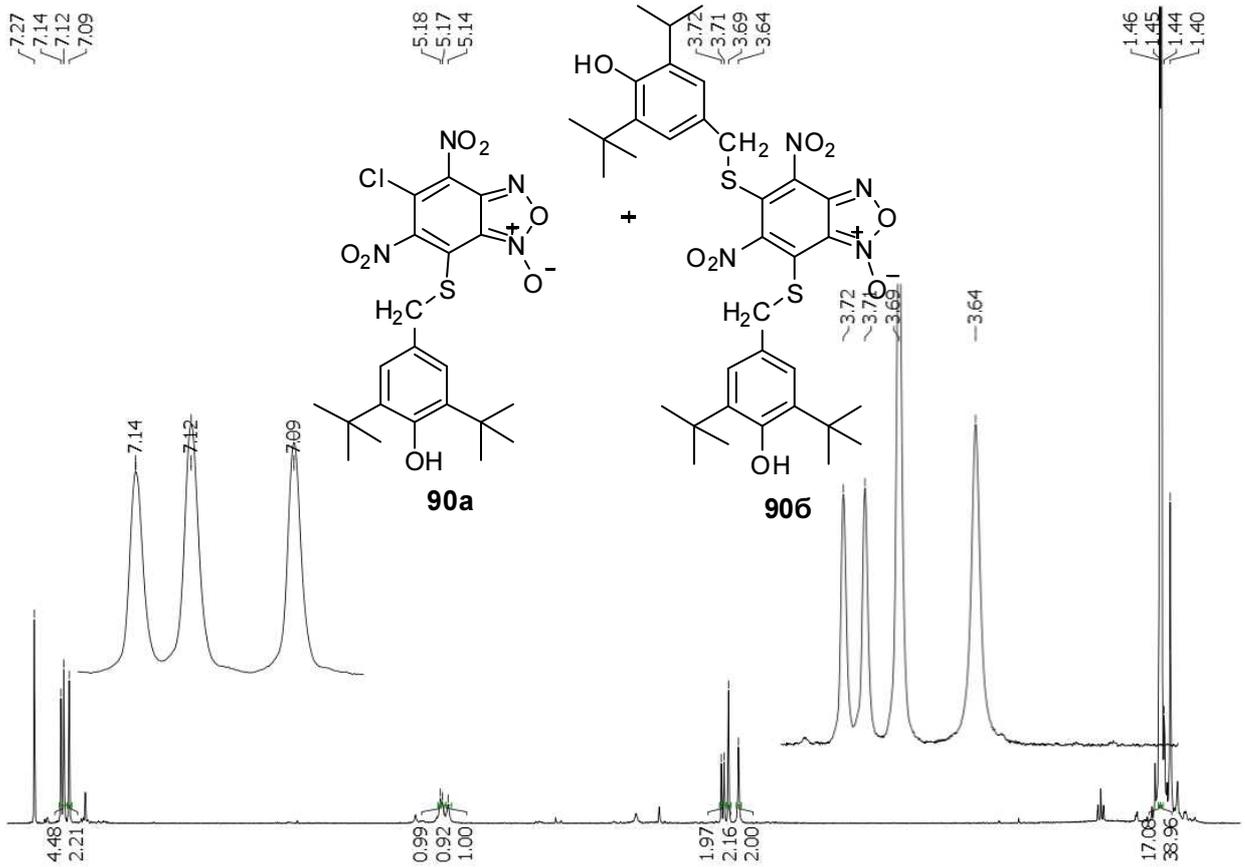


Рисунок 2.60 - Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц) смеси соединений **90a** и **90b**

Таким образом, в результате исследований мы показали, что структура исходного бензофураксана и заместителя в затрудненных фенолах - меркапто- или аминогруппа влияет на строение продуктов. 5-Нитро-4,6-дихлорбензофураксан проявляет небольшую электрофильность и реагирует только с *N*-производным пространственно-затрудненного фенола. 2,6-Ди-*tert*-бутил-4-(аминометил)фенол реагирует с 4,6-динитро-7-хлорбензофураксаном, образуя один продукт замещения, тогда как 2,6-ди-*tert*-бутил-4-сульфанилфенол и 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(сульфанилметил)фенол образуют смесь двух таутомеров. Взаимодействие 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана **3** с 2,6-ди-*tert*-бутил-4-сульфанилфенолом **83** и 2,6-ди-*tert*-бутил-4-(сульфанилметил)фенолом **84** приводит к образованию смеси продуктов моно-(**89a**, **90a**) и дизамещения (**89b**, **90b**), которую не удалось разделить.

2.3.10. 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 гибридные 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 [331]. В настоящее время ЧАС широко используются при очистке воды, при обработке поверхностей и в пищевой промышленности благодаря их низкой токсичности и высокой антимикробной активности [332]. Чаще всего ЧАС используются в качестве антисептиков и дезинфицирующих средств и в различных клинических целях, таких как дооперационная дезинфекция кожи, ненарушенных слизистых оболочек и дезинфекции поверхностей [332].

Целевые соединения были получены нами в две стадии:

1. На первой стадии были получены исходные соединения **92**, **93**, **95** в реакциях бензофуроксанов с *N,N*-диметилэтилендиамином **91** и фенилэтилендиамином **94** в хлороформе при комнатной температуре (Схемы 2.42, 2.43). Выделяющийся хлористый водород был связан избытком основания, присутствующего в реакционной смеси.

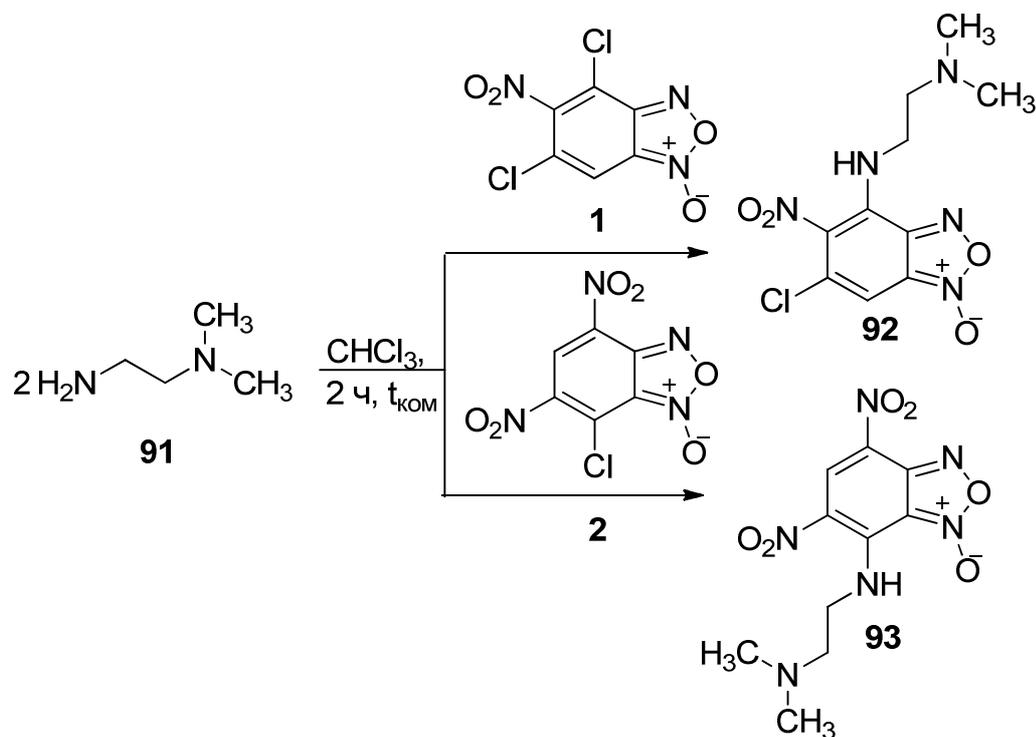


Схема 2.42

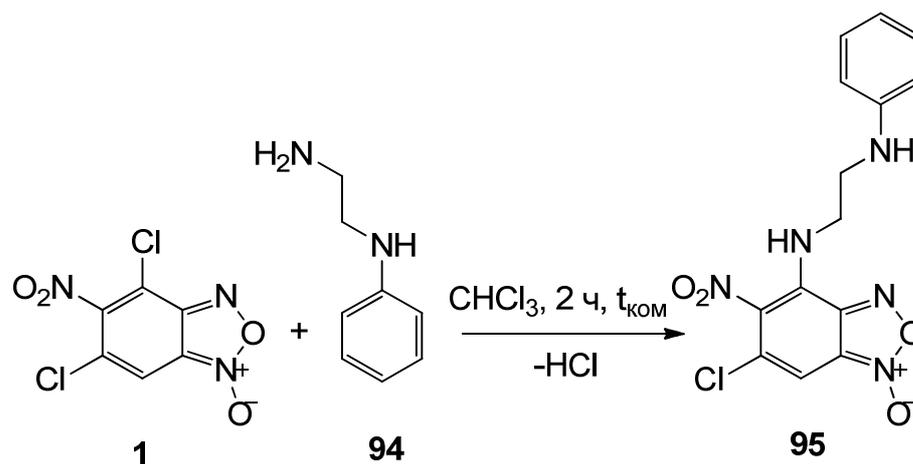


Схема 2.43

Проведенные эксперименты показали, что оптимальным в реакции бензофуроксана **1** с фенилэтилендиамином **94** является соотношение реагентов 1:1, увеличение количества амина приводит к снижению выхода продукта.

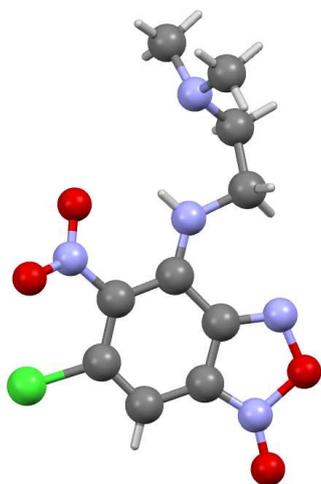


Рисунок 2.61 - Структура молекулы соединения **92** в кристалле согласно данным РСА

Строение соединений **92**, **93**, **95** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии, ИК-спектроскопии, состав – данными элементного анализа. Строение продукта **92** доказано с помощью РСА (Рисунок 2.61).

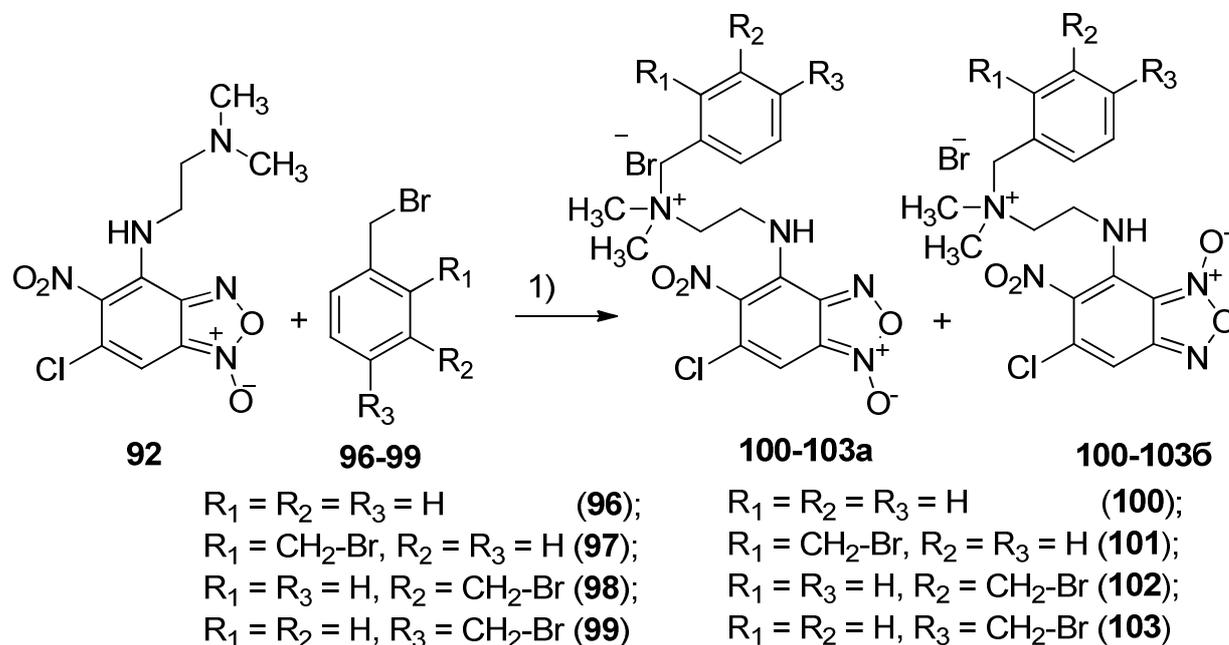
Соединение **92** кристаллизуется в ромбической пространственной группе $R\bar{3}c$. В независимой части находится одна молекула. Бензофуроксанный гетероцикл плоский, 2-(диметиламино)этиламино-группа находится в скошенной конформации, нитрогруппа выходит из плоскости гетероцикла

2. На второй стадии осуществляли взаимодействие бензофуроксанов, содержащих терминальную диметиламинную или фениламмониевую группу, с бензилбромидами.

Аммониевые соли бензофуроксанов были непосредственно получены в результате реакций производных бензофуроксанов **92**, **93** и **95** с (ди)галогенидами.

Реакции соединения **92**, содержащего терминальную диметиламиногруппу с бензилбромидом и дибромксиленами, проводили в ацетонитриле. Реакционную смесь при соотношении 1:1 перемешивали при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут (контроль за ходом реакции и чистотой полученного продукта осуществляли с помощью метода ТСХ, элюент –

толуол:этилацетат, 2:1), после чего наблюдали осаждение продукта в виде оранжевого порошка. В результате взаимодействия соединения **92** с бензилбромидом **96**, *орто*-, *мета*-, *пара*-ди(бромметил)бензолами **97-99** были получены первые производные бензофуроксанов **100-103**, содержащие аммониевую группу (Схема 2.44)



1) $CH_3CN, 50\text{ }^\circ C, 30\text{ мин}$

Схема 2.44

На основании исследований спектроскопии ЯМР 1H и ^{13}C , было обнаружено, что в реакции соединения **92** с бензилбромидом **96** образуется только один таутомер **100a** (Рисунок 2.62), тогда как четвертичные аммониевые соли бензофуоксана на основе *о*-, *м*-, *п*-дибромметилбензолов образуются в виде смеси двух таутомеров **101-103a,б** (Рисунок 2.63). Это первый пример наблюдения таутомеров при проведении спектральных исследований при комнатной температуре для производных 5-нитро-6-хлорбензофуоксана. Ранее такое поведение наблюдалось только для соединений, полученных на основе 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксана **2** (см. пункт 2.3.9, Глава 2).

Структуры четвертичных аммониевых солей бензофуоксанов были определены на основании ЯМР данных. При помощи $^1H-^1H$ COSY эксперимента (Рисунок 2.64) в спектрах выделяются $NHCH_2CH_2$ и ксилиленовая спиновые системы. Затем $^1H-^{13}C$ HSQC/HMBC корреляции (Рисунки 2.65-2.66) позволяют идентифицировать CH_2Br и $(CH_3)_2N+CH_2$ фрагменты и показать их связь с ксилиленовой частью молекулы. Комплексный анализ $^1H-^{13}C$ HMBC корреляций от NH протона и единственного протона бензофуоксанового фрагмента позволяют соотнести оставшиеся пять ароматических атомов углерода.

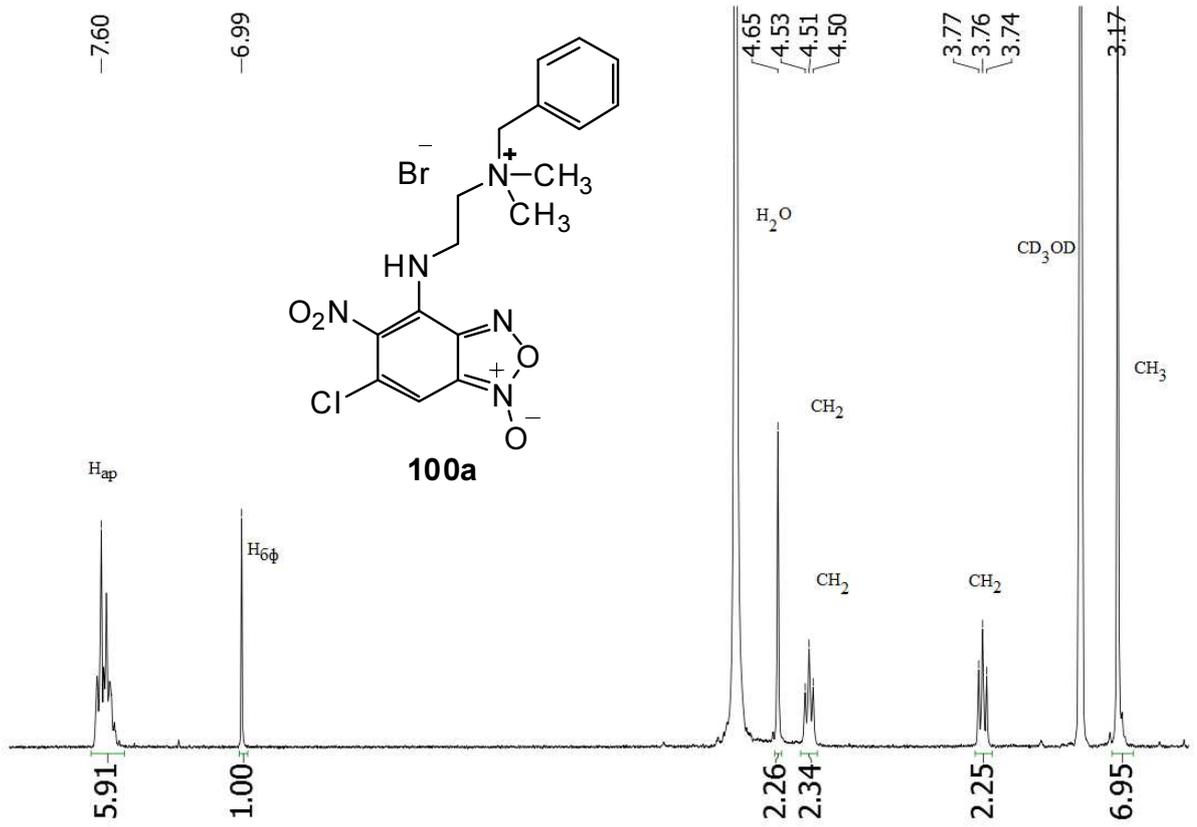


Рисунок 2.62 - Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , 400 МГц) соединения **100a**

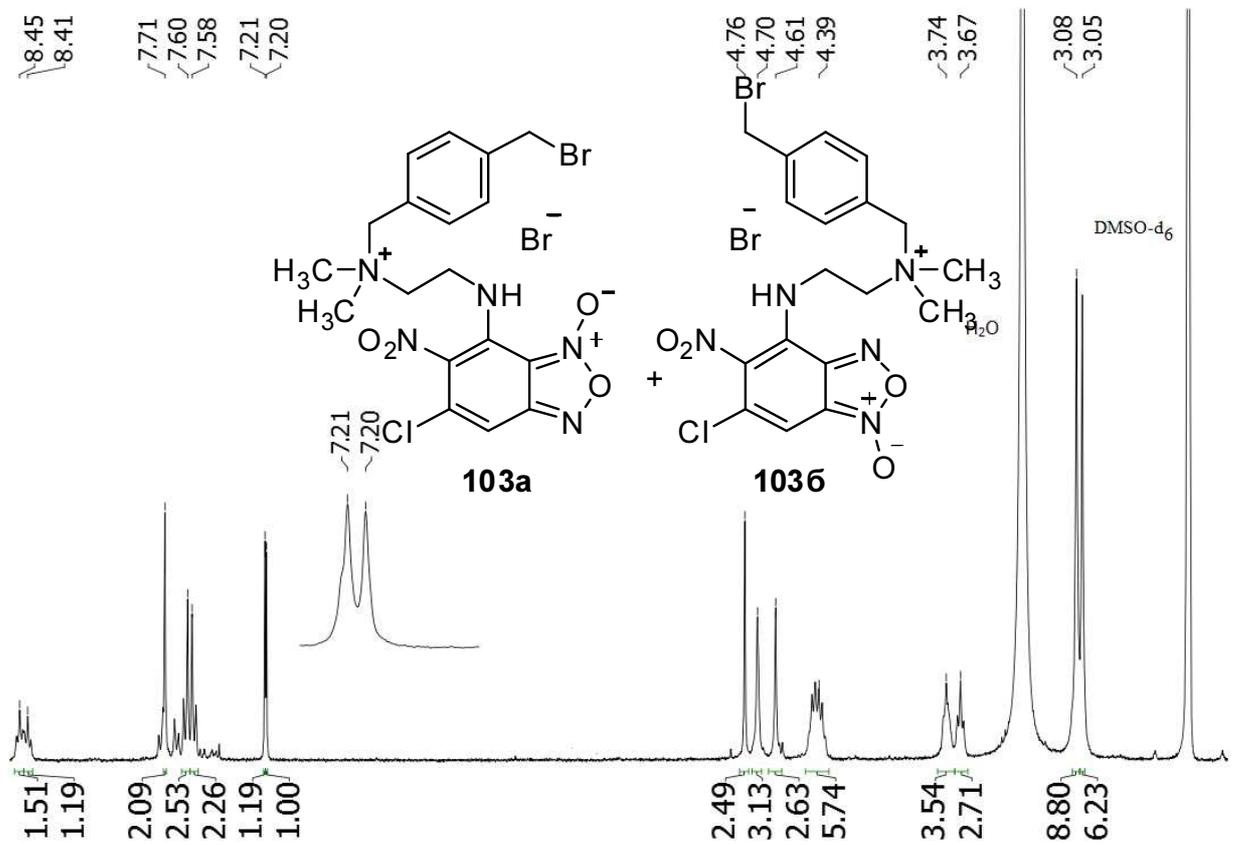


Рисунок 2.63 - Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6 , 400 МГц) смеси таутомеров **103a** и **1036**

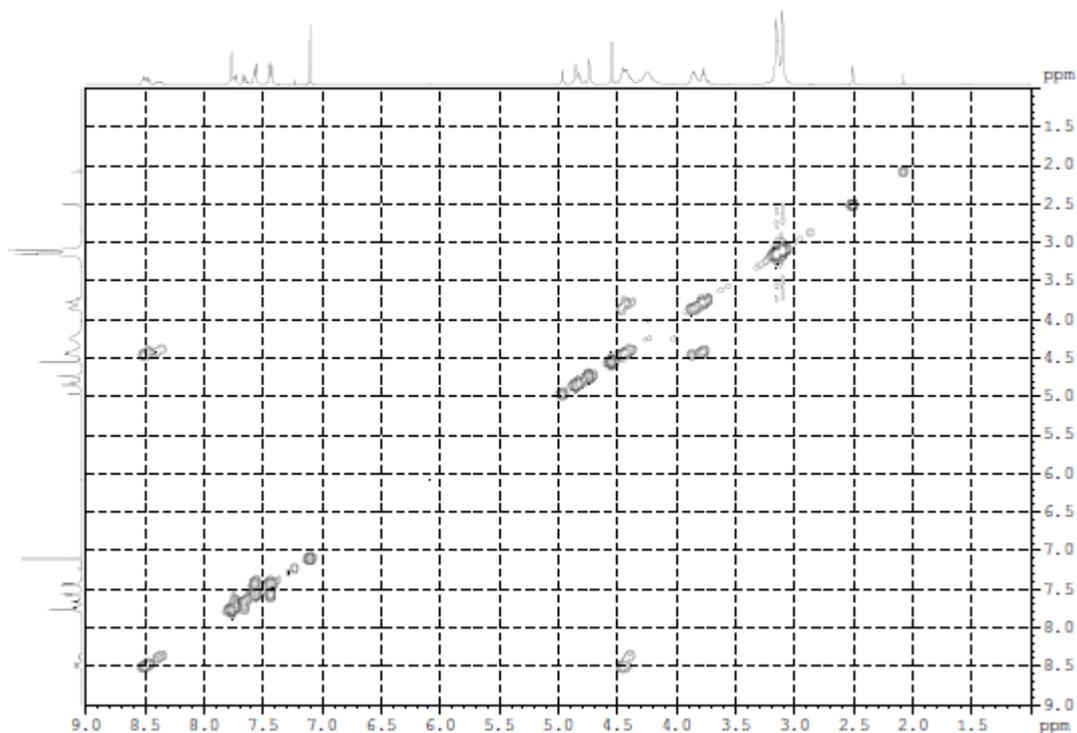


Рисунок 2.64 - ^1H - ^1H COSY ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 303К) смеси таутомеров **103a** и **1036**

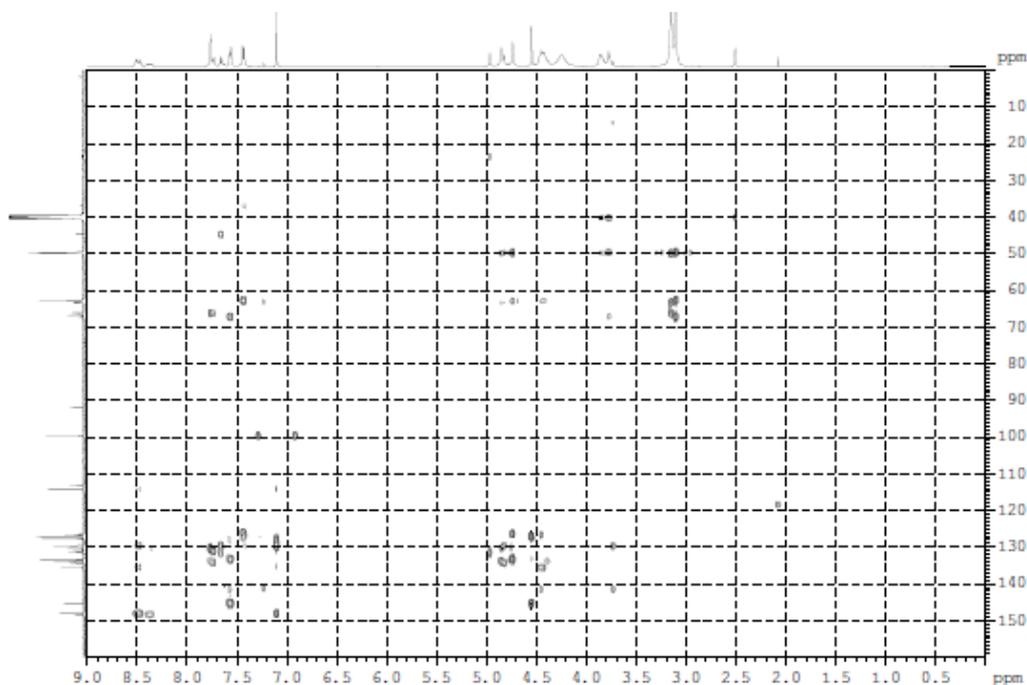


Рисунок 2.65 - ^1H - ^{13}C HMQC ЯМР спектр (ДМСО- d_6 , 303К) смеси таутомеров **103a** и **1036**

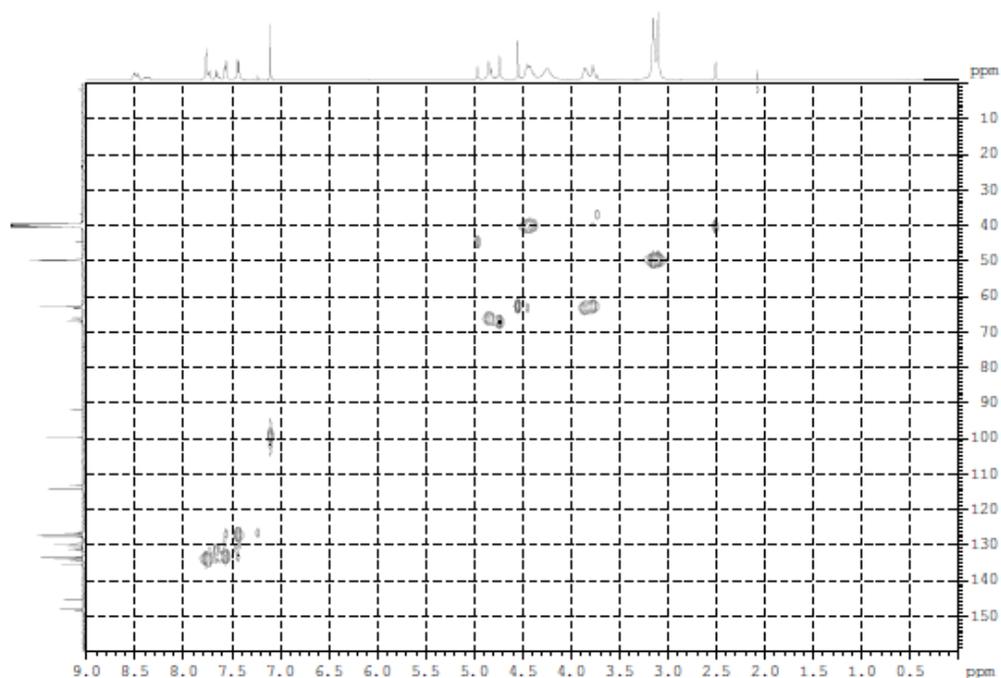


Рисунок 2.66 - ^1H - ^{13}C HSQC ЯМР спектр (DMCO- d_6 , 303K) смеси таутомеров **103a** и **103b**

Мы предполагаем, что основному компоненту соответствует структура **103a** и минорному компоненту структура **103b**. Действительно, согласно квантово-химическим расчетам структура **103a** более энергетически выгодна по сравнению с **103b** на 3.4 ккал/моль.

Интересно отметить, что в случае *o*- и *m*-дибромметилбензолов содержание основного компонента **a** в 4-6 раз выше, чем у минорного **b**, тогда как в случае *p*-дибромметилбензола образуются таутомеры в соотношении 1:1. При этом в реакции кватернизации терминальной диметиламинной группы соединения **92** с различными дибромбензолами принимает участие только одна бромметильная группа.

В масс-спектре MALDI соединения **100a** (Рисунок 2.67) наблюдается пик молекулярного иона $[\text{M}-\text{Br}^-+\text{H}^+]^+$. Интенсивный пик m/z 377.75 обусловлен отщеплением атома кислорода от молекулярного иона.

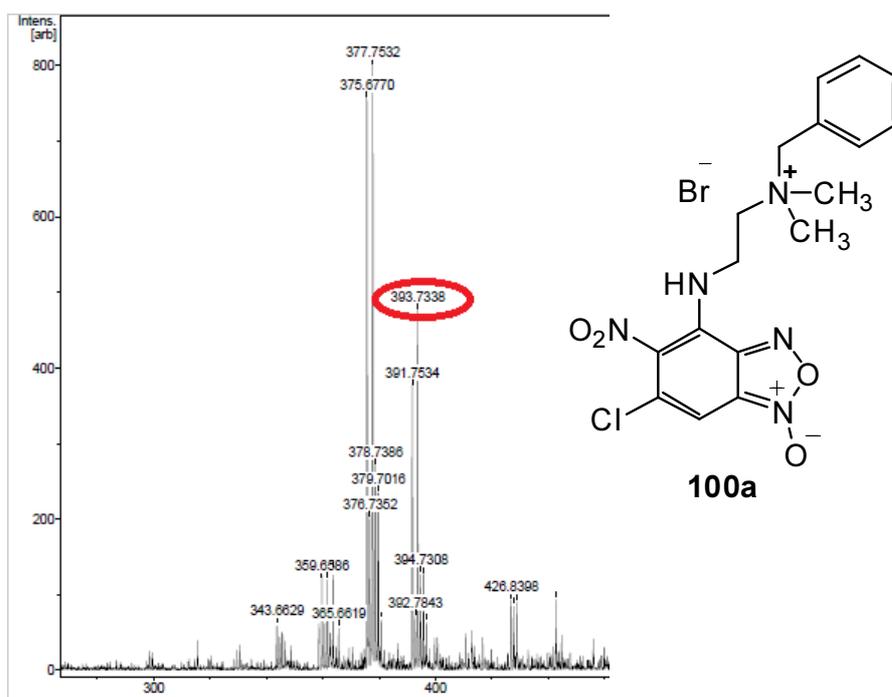


Рисунок 2.67 - Масс-спектр (MALDI-TOF) соединения **100a**

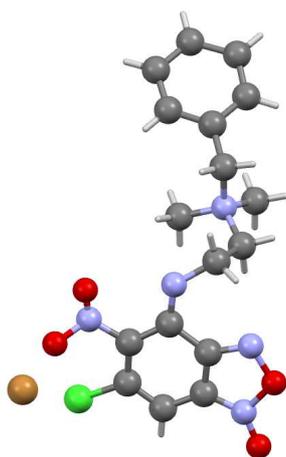
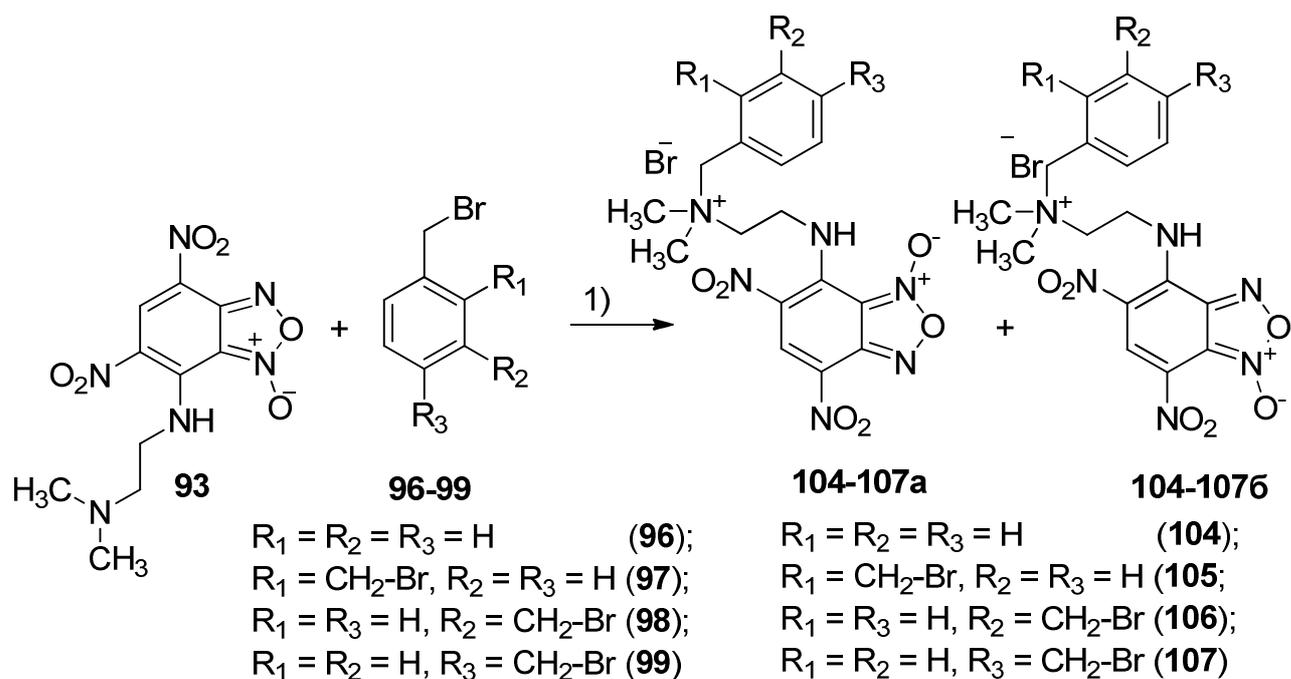


Рисунок 2.68 - Структура молекулы соединения **100a** в кристалле согласно данным РСА

Структура **100a** также была подтверждена рентгеноструктурным анализом (Рисунок 2.68).

Соединение **100a** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $P2_1/c$. В независимой части кристаллической ячейки находится молекула основного вещества и противоион Br^- . Замещенный бензофуроксанный гетероцикл плоский, а замещенная метиламино-группа выходит из плоскости данного гетероцикла. Нитрогруппа также выходит из плоскости гетероцикла.

Взаимодействие соединения **93**, полученного на основе 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана с бензилбромидом **96**, *o*-, *m*-, *n*-дибромметилбензолами **97-99**, протекает в аналогичных условиях и приводит к образованию соединений **104-107** (Схема 2.45). Как и в случае 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1**, в результате реакции бензофуроксана **2** с бензилбромидом **96** образуется только один таутомер **104a**, в то время как четвертичные аммониевые соли бензофуроксана на основе *o*-, *m*-, *n*-дибромметилбензолов образуются в виде смеси двух таутомеров.



1) $CH_3CN, 50\text{ }^\circ C, 30\text{ мин}$

Схема 2.45

В результате реакции соединения **95** с бензилбромидом **96** было получено производное бензофуроксана **108**, содержащее терминальную фениламмониевую группу (Схема 2.46). Реакцию осуществляли в ацетонитриле при соотношении реагентов 1:1. Реакционную смесь перемешивали при температуре $80\text{ }^\circ C$ в течении 7 суток (контроль за ходом реакции и чистотой полученного продукта осуществляли с помощью метода ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1). Строение продукта доказано комплексом физико-химических методов анализа.

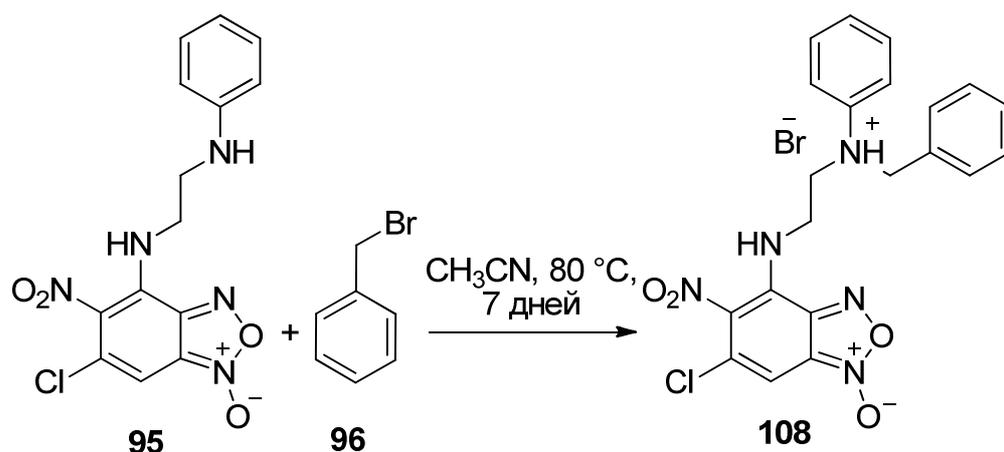


Схема 2.46

Таким образом, в результате исследований было показано, что в реакциях исходных бензофуроксанов **1**, **2** с *N,N*-диметилендиамином **91**, фенилендиамином **94** и

полученных продуктов **92**, **93**, и **95** с бензилбромидом **96** происходит образование только одной таутомерной формы, тогда как четвертичные аммониевые соли бензофураксана на основе реакций с дибромметилбензолами образуются в виде смеси двух таутомерных форм [333,334]. Во всех случаях только одна бромметильная группа участвует в кватернизации соединений **92** и **93** с различными дибромметилбензолами.

2.4. Новые методы получения 4-хлорбензодифураксана и бензотрифураксана

Бензодифураксан **109** (Рисунок 2.69) был впервые синтезирован в 1887 [335] году, а исследование его структуры вместе с изучением его биологических свойств было описано позже в 1960-х годах [336]. Р. В. Ghosh и его коллеги [149] изучили биологическую активность бензодифураксана **109** и его производных **110-113**. Было показано, что эти соединения обладают потенциальными сосудорасширяющими свойствами и, следовательно, гипотензивной активностью. Недавно бензодифураксан был протестирован в качестве потенциального ингибитора митохондриальной моноаминоксидазы печени типа А и В и как ингибитор агрегации тромбоцитов [337,338].

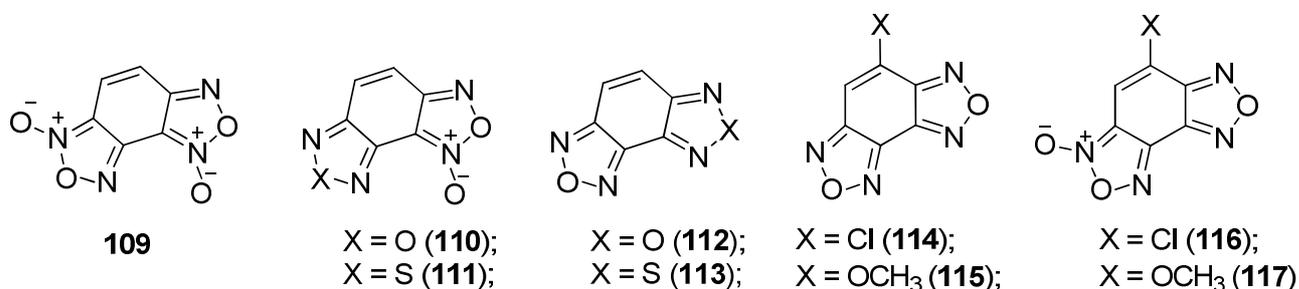


Рисунок 2.69

Синтез замещенных бензодифураксанов и родственных соединений редко упоминается в литературе. Можно упомянуть работы Ф. С. Левинсона и др., описывающие синтез и выделение 4-хлор- и 4-метоксибензодифураксана **114** и **115**, а также получение аналогов фураксанобензофураксана **116-117** (Рисунок 2.69) [339].

В связи с этим синтез новых представителей бензодифураксанов и изучение их биологической активности представляет несомненный интерес.

Получение 4-хлорбензодифураксана **119** осуществлялось в два этапа на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (Схема 2.47) [340]. На первой стадии при комнатной температуре происходит замещение атома хлора в положении 4 азидом натрия, приводя к образованию

соединения **118**. Последующее нагревание соединения **118** в уксусной кислоте в течение 4 часов позволяет выделить 4-хлорбензодифуроксан **119** с высоким выходом (70%). Данное соединение было полностью охарактеризовано с помощью физико-химических методов анализа, структура была подтверждена с помощью РСА (Рисунок 2.70).

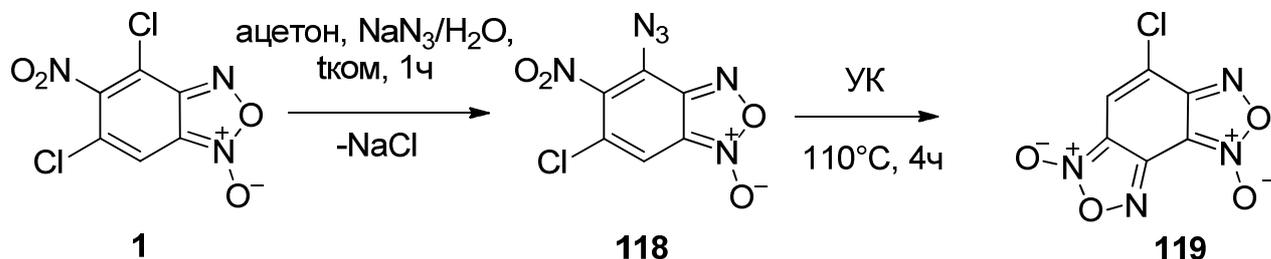


Схема 2.47

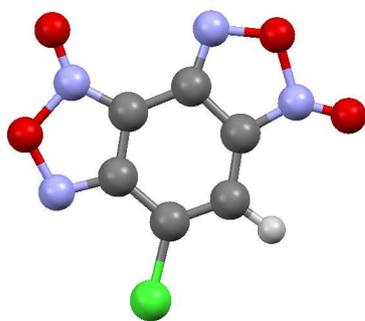


Рисунок 2.70 - Структура молекулы в кристалле соединения **119** согласно данным РСА

Исследования показали, что соединение **119** является плоской молекулой, а атом хлора находится в плоскости этого фрагмента. Межмолекулярные взаимодействия С-Н ...О-типа образуют бесконечные одномерные зигзагообразные цепи вдоль одной из кристаллографических осей. Интересно, что длина двойной связи С4-С5 соответствует 1,350 Å, значение весьма близко значению длины связи (1,339 Å) в нитробензодифуроксане.

Спектры ЯМР ¹Н, зарегистрированные в ацетоне-d₆ при 303 К, показали наличие в растворе 4 синглетов в областях 7.53, 7.80, 7.82 и 8.50 м.д. в соотношении 7/80/5/8, что характерно для 4 таутомеров **119а-г** (Рисунок 2.71а) [341]. При понижении температуры происходит сдвиг всех сигналов в слабое поле, который, возможно, происходит в результате процесса самоассоциации (Рисунок 2.71б). Проведенный анализ также предсказывает одну основную форму (77 %, форма А) и три побочные (в пределах 3-12 %). Данные четыре таутомера также были обнаружены при более тщательном анализе с помощью спектроскопии ЯМР ¹³С (Рисунок 2.71с, d).

Частичные соотношения сигналов спектров ЯМР ¹Н и ¹³С соединения **119** выполнялись с помощью двухмерных экспериментов HSQC и HMBC. Химические сдвиги приведены в Таблице 2.7. Одной из основных трудностей при исследовании спектров данного соединения является отсутствие спиновых маркеров (протонов) и тот факт, что оно существует как смесь

таутомеров в различном соотношении. Спектры НМВС обнаруживают корреляции с сигналом Н5, относящимся к основному таутомеру. Остальные корреляции слишком слабы, чтобы их можно было использовать при структурном исследовании. Расчеты в рамках теории функционала плотности (DFT) в приближении GIAO позволили определить энергию каждого таутомера соединения **119** [330]. Они показывают, что более стабильные и более неустойчивые таутомеры имеют сходную структуру, подчеркивая, что природа атома галогена в положении 4 не является основным фактором, определяющим стабильность таутомеров. Расчеты также показывают, что в более стабильных таутомерах *N*-оксидные фрагменты наиболее удалены от атома галогена. Важно отметить, что наиболее энергетически неблагоприятным таутомером является тот, у которого две *N*-оксидные группы находятся в непосредственной близости от отрицательно заряженных атомов кислорода. В Таблице 2.7 приведена относительная энергия таутомеров. Наконец, важно отметить, что не наблюдается заметной температурной зависимости в области низких температур в ацетоне- d_6 и в области высоких температур в ДМСО- d_6 спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , зарегистрированных для соединения **119**. Это отсутствие температурной зависимости в области высоких температур (выше 298 К) может быть объяснено высокоэнергетическим барьером между двумя соседними таутомерными состояниями, приводящими к медленному равновесию при комнатной и при более высоких температурах.

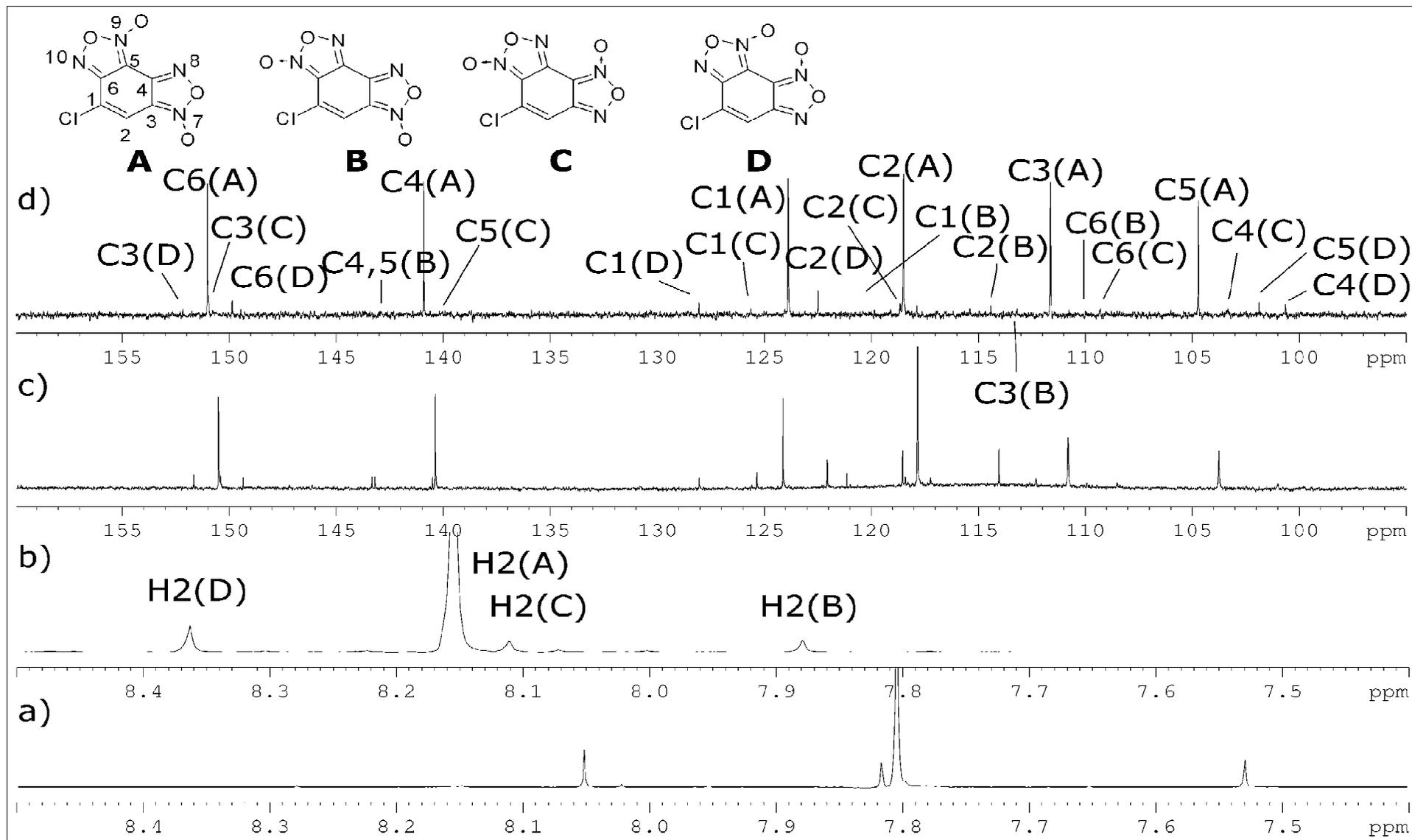
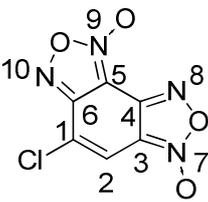
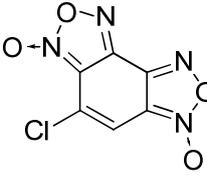
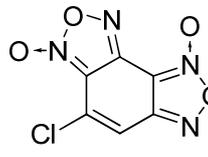
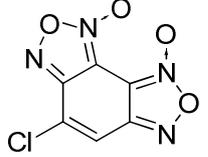


Рисунок 2.71 - Спектры ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 600 МГц) соединения 119

a) ^1H , 303К; b) ^1H , 193К; c) ^{13}C , 303К; d) ^{13}C , 193К.

Таблица 2.7 Экспериментальные и расчетные параметры ЯМР для соединения **119** (193К)

Ядро ↓								
	A		B		C		D	
Энергия, ккал/моль→	0		1.47		1.57		2.16	
	Эксп.	Расч.	Эксп.	Расч.	Эксп.	Расч.	Эксп.	Расч.
C1	124.1	130.7	120.5	127.6	125.6	132.6	128.0	135.5
C2	117.9	115.9	114.5	111.7	118.7	116.4	122.5	120.3
C3	110.8	108.6	113.1	110.0	151.0	148.4	152.1	146.9
C4	140.4	137.8	143.0	140.9	103.2	100.5	100.6	97.7
C5	103.8	102.1	143.0	141.3	140.0	138.4	101.8	98.9
C6	150.5	147.5	110.0	108.1	109.2	107.8	150.0	146.1
H2	7.80	7.14	7.53	6.88	7.82	7.08	8.50	7.37
N7	357.3	367.2	361.2	370.8	-	382.3	377.5	383.7
N8	-*	383.4	-	385.7	-	369.0	-	369.8
N8	-	371.6	-	384.2	-	380.1	-	371.8
N10	377.9	385.7	-	373.6	-	368.9	-	386.8

* - не измерялся из-за низкого соотношения сигнал/шум

Попытки получить 6-нитро-5-хлорбензодифуроксан **120** в результате реакции 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана **3** с азидом натрия потерпели неудачу и привели к образованию безводородного взрывчатого вещества – бензотрифуроксана (БТФ) **121** (Схема 2.48) [342].

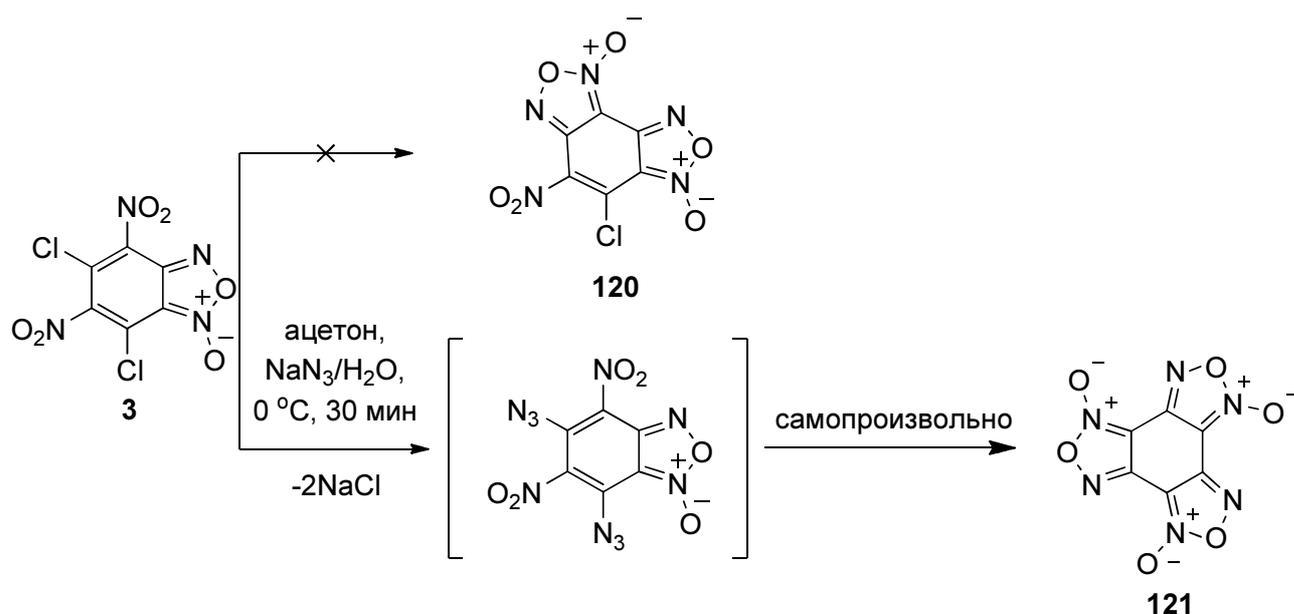


Схема 2.48

Из литературы известно, что БТФ получают осторожным нагреванием триазидотринитробензола в инертных растворителях [336]. 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. Структура соединения **121** доказана с помощью РСА и методом ИК-спектроскопии, состав доказан методом элементного анализа. Надо отметить, что кроме молекулы самого бензотрифуроксана в состав элементарной ячейки кристалла **121** входит молекула растворителя – диоксана (Рисунок 2.72).

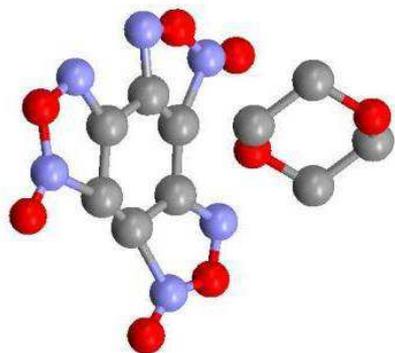


Рисунок 2.72 - Структура молекулы **121** в кристалле согласно данным РСА

Таким образом, в результате проведенных исследований разработаны новые методы синтеза 4-хлорбензодифуроксана и энергонасыщенного безводородного соединения – бензотрифуроксана, путем азидирования 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана, соответственно.

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 присутствии кислот

В настоящее время известно, что некоторые представители 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов проявляют высокую биологическую активность в отношении паразитов *Trypanosoma cruzi* и *Leishmania spp*, которыми инфицировано, по данным Всемирной организации здравоохранения, около 8 миллионов человек в мире и более 400 млн. постоянно находятся под угрозой заражения [27,157]. В связи с этим разработка методов синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов и синтез новых представителей этого класса соединений с целью поиска наиболее активных соединений представляет собой актуальную задачу. Основным синтетическим подходом для создания новых соединений является введение функциональных групп в положение 2 имидазольного кольца и в различные положения ароматического кольца 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов (Рисунок 2.73), что может обеспечить возможность их дальнейшей модификации.

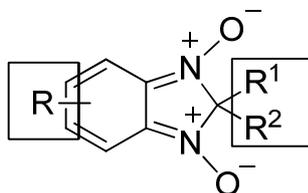


Рисунок 2.73

Основной метод синтеза 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов основан на взаимодействии нитроалканов с бензофуроксанами в присутствии основания (Схемы 1.10, 1.36, Глава 1). 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 происходит [217].

В. А. Самсонов и коллеги описали новый способ получения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов (Схема 1.44, Глава 1) [222]. Было показано, что при взаимодействии бензофуроксанов со спиртами и галогеналканами в серной или хлорной кислотах гладко образуются 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды. Способ позволяет получать широкий ряд этих

производных и хорошо дополняет известный метод синтеза этих соединений исходя из нитроалканов.

Мы предположили механизм (Схема 2.49), по которому реакция 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 *2H*-бензимидазол-1,3-диоксиду, в случае нуклеофильной атаки атомом азота нитрозогруппы, либо к бензоксадиазин-*N*-оксиду, в случае нуклеофильной атаки атомом кислорода по нитронной группе. В реакционной смеси наблюдается преобладание *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида, а бензоксадиазин-*N*-оксид образуется как примесь. Это объясняется большей устойчивостью *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида в кислой среде. Так, при растворении бензоксадиазин-*N*-оксида в серной кислоте и выливании в воду почти количественно образуется *2H*-бензимидазол-1,3-диоксид.

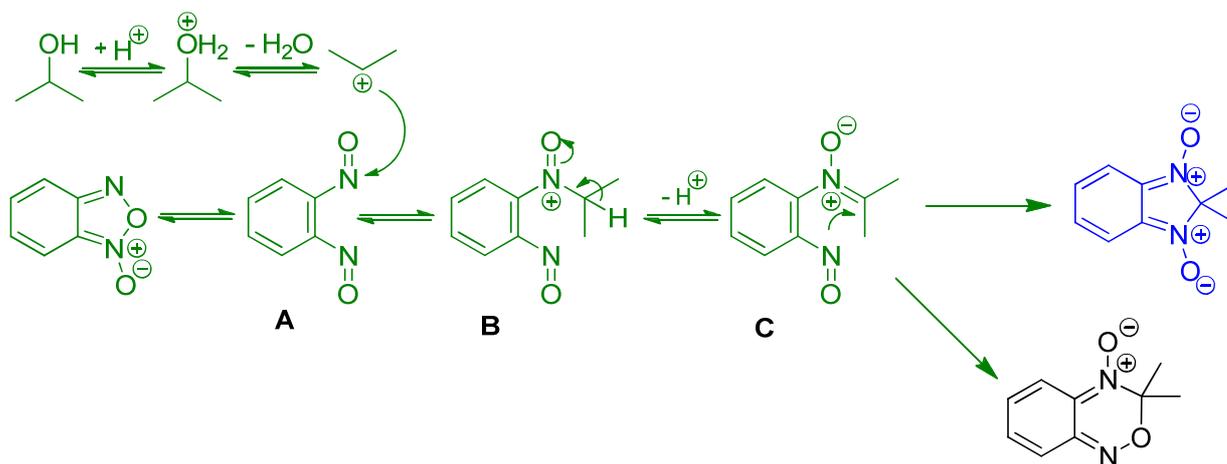


Схема 2.49

Данный механизм был подтвержден при исследовании реакций бензофуроксана **122** с изобутиловым спиртом и 1-гексаноном (Схема 2.50), приводя в результате реакции с изобутиловым спиртом к образованию соединения **123** [343], а в случае реакции с 1-гексаноном – изомерных соединений **124** и **125** в соотношении 1:1 [344]. Эти результаты согласуются с гипотезой о том, что реакция бензофуроксанов со спиртами в кислоте происходит путем образования карбокатиона из спирта, который затем реагирует с бензофуроксаном. Образование продукта **123** и изомерных продуктов **124** и **125** в реакции с 1-гексаноном объясняется перегруппировкой первоначального карбокатиона, образующегося из спирта.

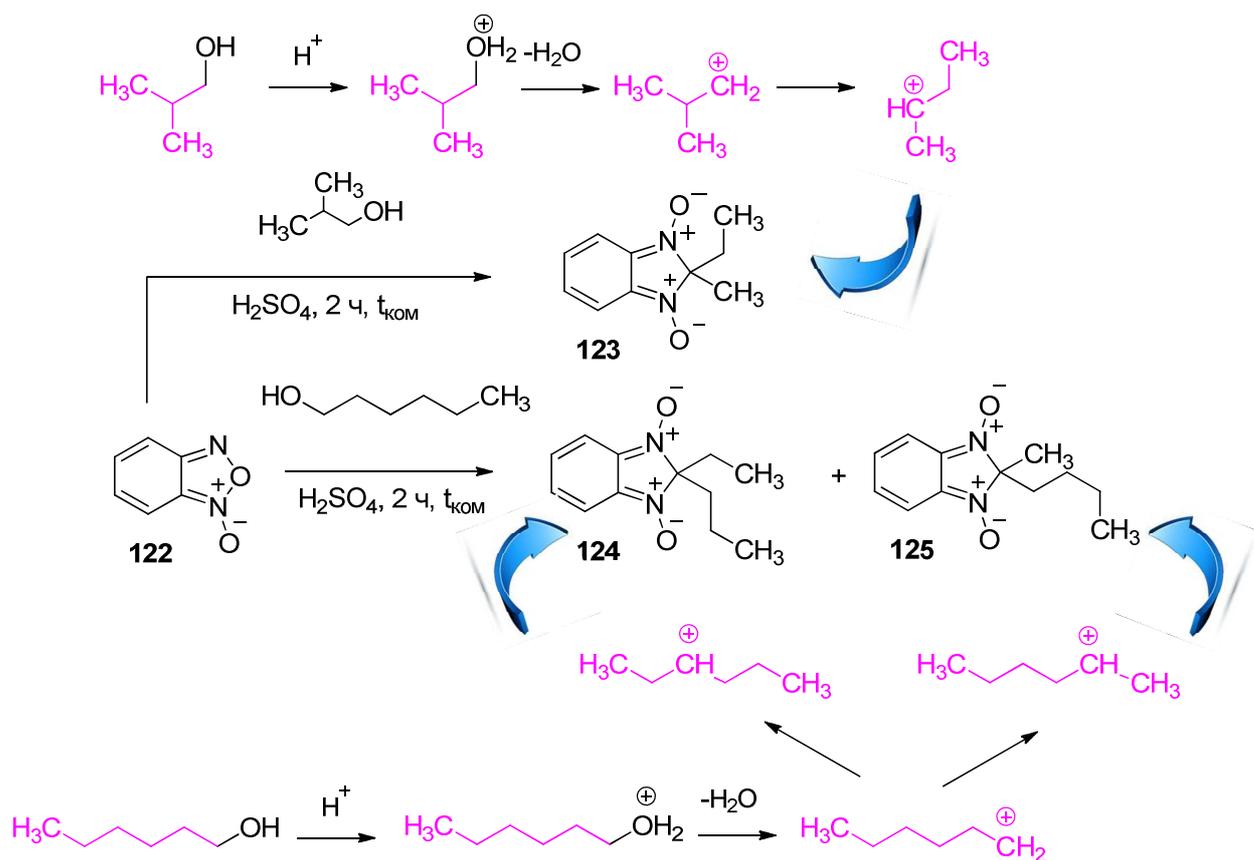


Схема 2.50

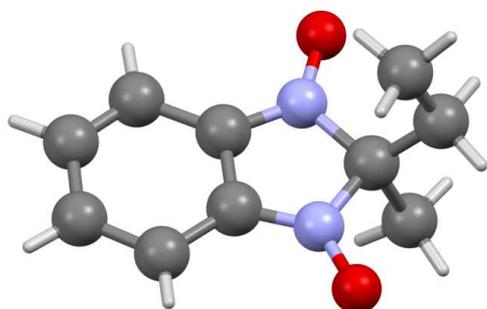


Рисунок 2.74 - Структура молекулы соединения **123** в кристалле согласно данным РСА

Строение соединения **123** доказано с помощью РСА (Рисунок 2.74).

Соединение **123** кристаллизуется в тетрагональной пространственной группе $P4_3$. Бициклический фрагмент в данной структуре плоский, метильный и этильный заместители расположены почти ортогонально к плоскости бицикла, один над плоскостью, а другой – под плоскостью.

Таким образом, необходимым условием образования 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида из бензофураксана является образование стабильного вторичного карбкатиона из соответствующего реагента. Если исходный спирт образует несколько карбкатионов, то возможно образование смеси из нескольких продуктов. Если структура спирта такова, что первоначально образующийся карбкатион перегруппировывается в более стабильный третичный карбкатион, то образования 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида не происходит. Так, при

взаимодействии бензофуроксана с циклогексанолю реакция образования 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида проходит очень легко [222], а при взаимодействии с ментолом реакция не протекает.

Взаимодействие бензофуроксана **122** с 2,4-бутиленгликолем **126** в кислоте приводит к образованию 2-метил-2-винил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **127** вместо ожидаемого бис-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида (Схема 2.51). 2-Метил-2-(пропил-2-он)-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **129** был получен в реакции 4-гидроксипентанона-2 **128** с бензофуроксаном **124**.

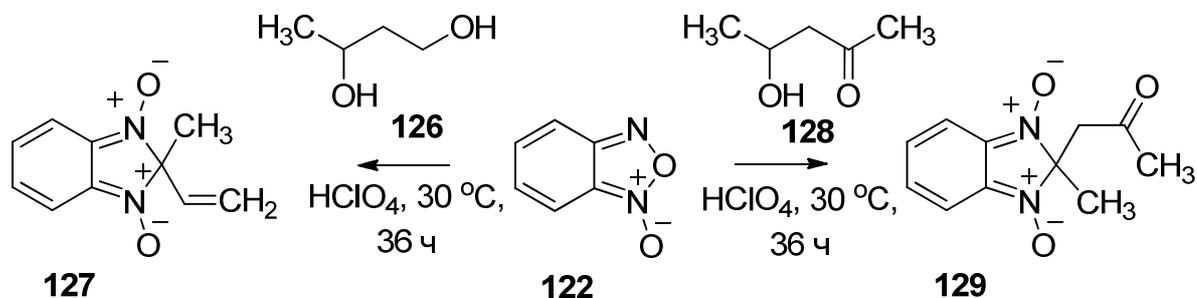


Схема 2.51

Таким образом, введение в положение 2 молекулы 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида функциональных групп путем взаимодействия бензофуроксанов со спиртами в присутствии кислот имеет ряд ограничений, связанных с возможностью получения стабильного вторичного карбокатиона из соответствующего спирта.

Бензофуроксаны, содержащие электроноакцепторные заместители, легко вступают в реакцию с изопропиловым спиртом в серной кислоте с образованием 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с хорошим выходом. Этим методом были получены 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды **131а,б,е**, которые ранее были описаны в работе [27] и проявили высокую активность в отношении *Trypanosoma cruzi*, а также новые соединения **131в-д** (Схема 2.52).

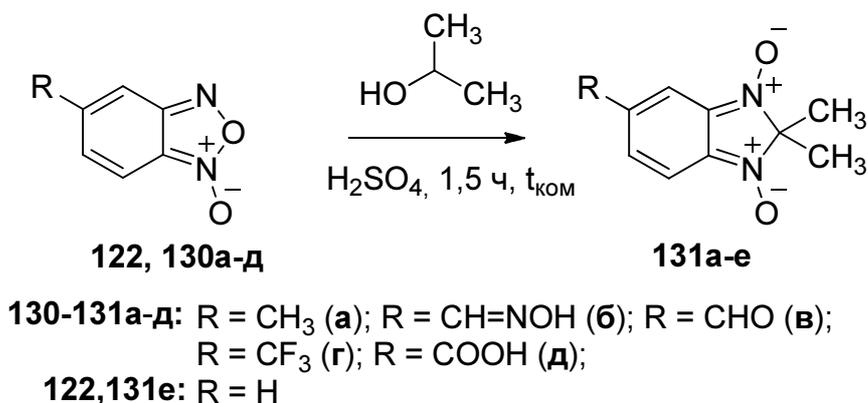


Схема 2.52

Мы также показали, что нитробензофуроксан **132**, содержащий нитрогруппу в положении 4 ароматического кольца, легко реагирует с изопропанолом с образованием 4-нитро-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **133** (Схема 2.53).

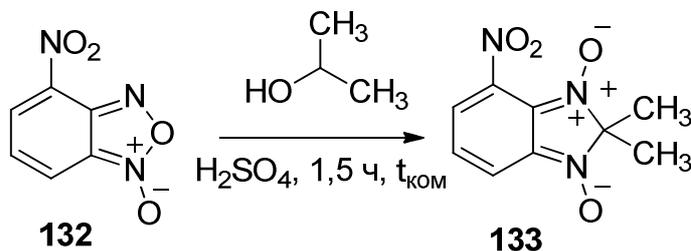
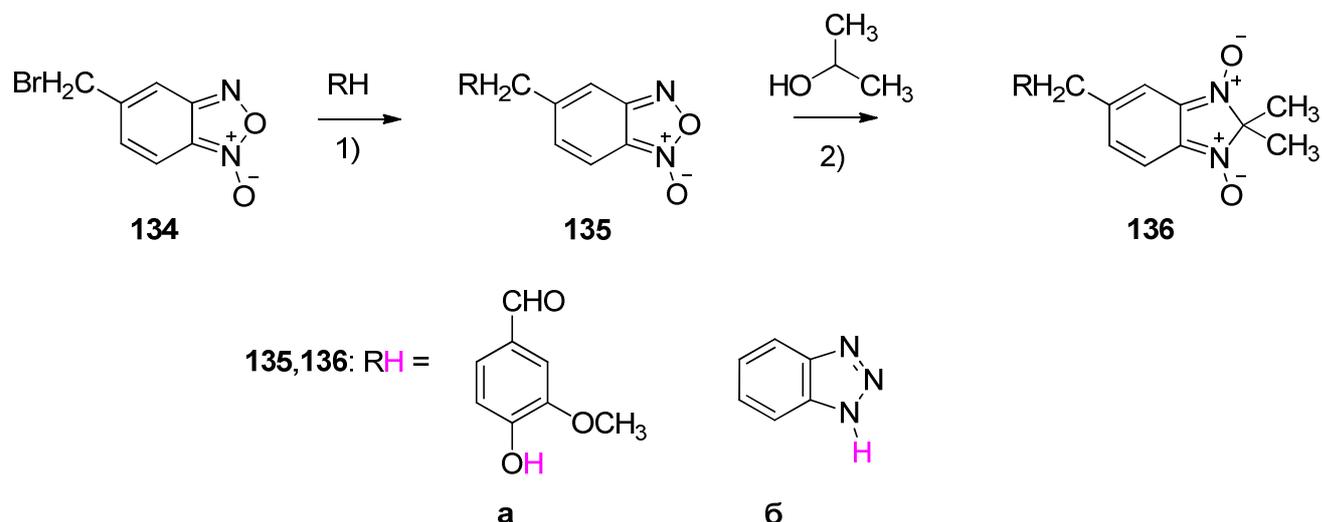


Схема 2.53

Кроме того, заместители в ароматическом кольце бензофуроксана в положении 5 не мешают получению замещенных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов. Так, 5-(4-формил-2-метоксифенокси)метил)бензофуроксан **135а**, полученный алкилированием ванилина (**а**) 5-(бромметил)бензофуроксаном **134**, реагирует с изопропиловым спиртом в серной кислоте, образуя 5-((4-формил-2-метоксифенокси)-метил)-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **136а** (Схема 2.54). Аналогично, при алкилировании бензотриазола (**б**) 5-(бромметил)бензофуроксаном **134** и последующей обработкой полученного 5-((1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)метил)бензофуроксана **135б** изопропиловым спиртом в серной кислоте был выделен 5-((1*H*-бензо[1,2,3]триазол-1-ил)метил)-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **136б** (Схема 2.54).



1) K_2CO_3 , CH_3CN , 3 ч, $t_{\text{ком}}$; 2) H_2SO_4 , 1,5 ч, $t_{\text{ком}}$

Схема 2.54

Таким образом, монозамещенные бензофуроксаны легко образуют 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды.

4,6-Дизамещенные бензофуроксаны, такие, как 4,6-дихлорбензофуроксан **137а**, 4-хлор-6-нитробензофуроксан **137б** и 4-бром-6-нитробензофуроксан **137в** также легко образуют 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды **138а-в** при взаимодействии с изопропанолом в серной кислоте (Схема 2.55). Однако 4,6-динитробензофуроксан ввести в эту реакцию не удалось.

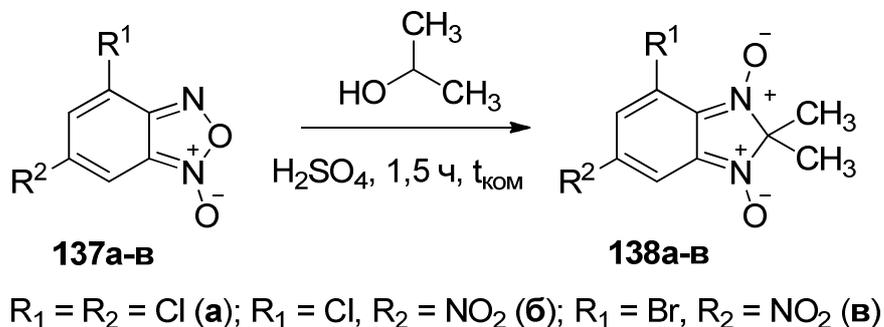
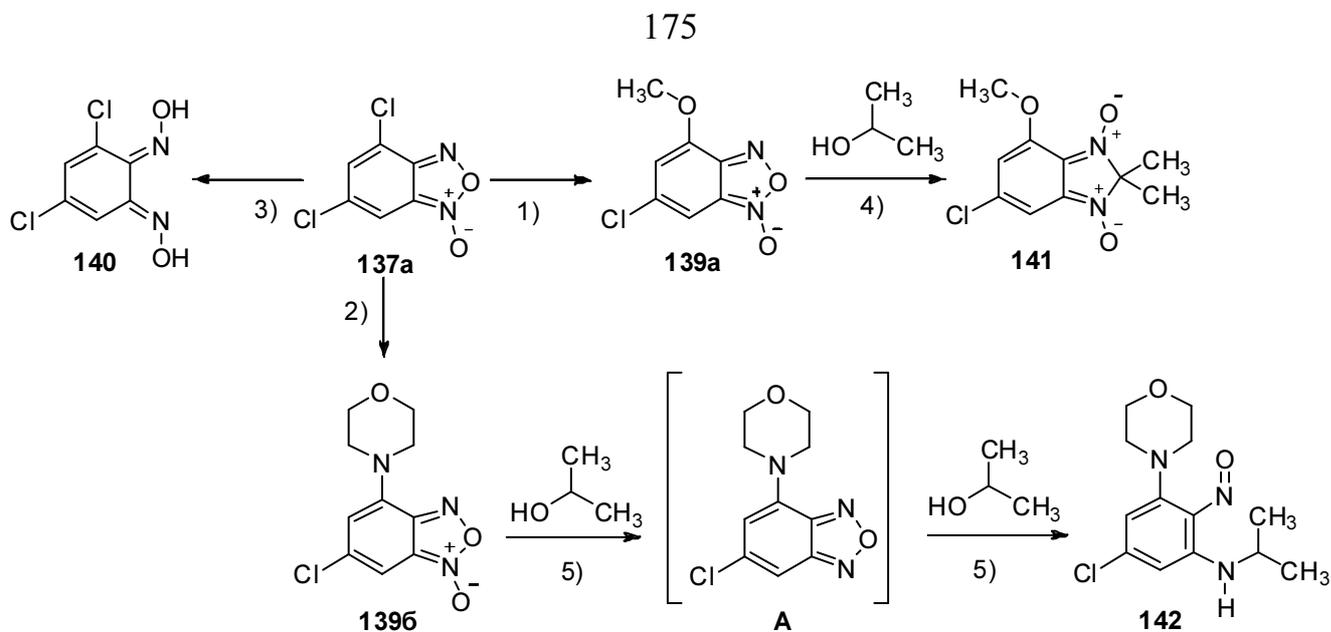


Схема 2.55

Использование в реакции серной или хлорной кислот в каждом случае определяется экспериментально, поскольку в серной кислоте в некоторых случаях реакция протекает с образованием продуктов сульфирования.

С целью расширения ряда исходных бензофуроксанов мы провели реакции нуклеофильного замещения атомов хлора в 4,6-дихлорбензофуроксане **137а** (Схема 2.56). Так, 4-метокси-6-хлорбензофуроксан **139а** образуется при взаимодействии 4,6-дихлорбензофуроксана с метилатом натрия в результате замещения атома хлора в положении 4 ароматического кольца, как это было описано нами ранее для 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (см. Глава 2, раздел 2.1). Аналогично происходит замещение атома хлора в положении 4 под действием морфолина с образованием 4-морфолинил-6-хлорбензофуроксана **139б**. Строение соединений **137а**, **139а,б** доказано методом РСА (Рисунки 2.75, 2.76). При взаимодействии 4,6-дихлорбензофуроксана с бензиламином или этаноламином наблюдается восстановление бензофуроксанового цикла с образованием 4,6-дихлор-1,2-бензохинондиоксима **140**.



- 1) CH_3ONa , CH_3OH , 64°C , 4 ч;
- 2) морфолин, CH_3OH , $t_{\text{КОМ}}$ 24 ч;
- 3) бензиламин, $t_{\text{КОМ}}$, 24 ч;
- 4) HClO_4 , $t_{\text{КОМ}}$, 1,5 ч;
- 5) H_2SO_4 , $t_{\text{КОМ}}$, 1,5 ч

Схема 2.56

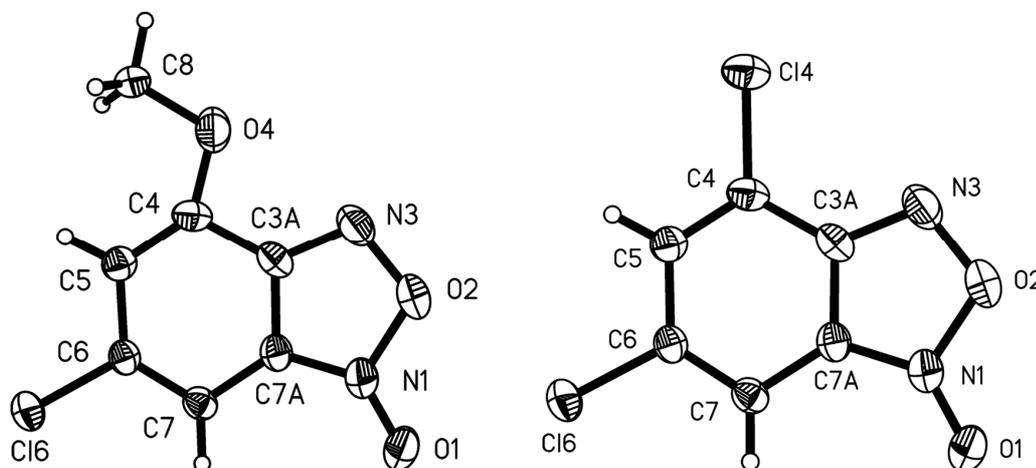


Рисунок 2.75 - Молекулярные структуры смеси 4-метокси-6-хлорбензофуроксана **139a** (слева) и исходного 4,6-дихлорбензофуроксана **137a** (справа) в кристалле в соотношении приблизительно 30:70

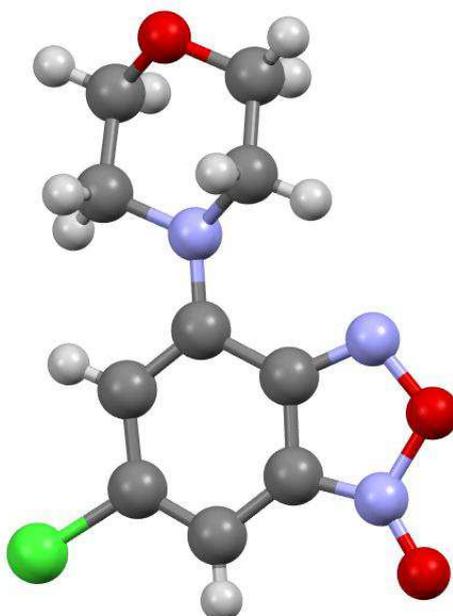


Рисунок 2.76 - Молекулярная структура 4-морфолино-6-хлорбензофуоксана **1396** в кристалле согласно данным РСА

При действии на 4-метокси-6-хлорбензофуоксан **139a** изопропилового спирта в хлорной кислоте гладко образуется 2,2-диметил-4-метокси-6-хлор-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид **141** (Схема 2.56).

Новое соединение **142** было получено при взаимодействии 4-морфолинил-6-хлорбензофуоксана **1396** с изопропанолом в серной кислоте (Схема 2.56). Спектр ЯМР ^1H содержит сигналы протонов *изо*-пропильной группы, сигналы протонов морфолинового цикла и сигналы двух протонов бензольного цикла. Дополнительно мы наблюдаем уширенный сигнал одного протона NH-группы, связанного внутримолекулярной водородной связью в области 12.14 м.д. Эти данные, а также данные ЯМР ^{13}C и масс-спектрометрии позволили нам приписать полученному соединению строение *N*-изопропил-5-морфолинил-6-нитрозо-3-хлоранилина **142**. По-видимому, первоначально произошло образование бензофуразана **A** из бензофуоксана и далее, по описанной в литературе реакции бензофуразанов с вторичными спиртами в серной кислоте [243], произошло раскрытие бензофуразанового цикла и образование *орто*-нитрозоалкилбензола.

Тризамещенный бензофуоксан – 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксан **1** легко вступает в реакцию с изопропанолом в серной кислоте с образованием 2,2-диметил-5-нитро-4,6-дихлор-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **143** (Схема 2.57). Попытки же получить 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды при взаимодействии 4,6-динитро-7-хлорбензофуоксана **2** и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуоксана **3** со спиртами потерпели неудачу.

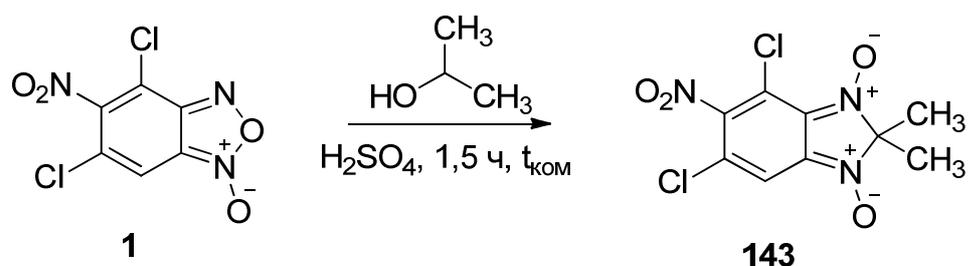


Схема 2.57

Чтобы выяснить причины, по которым не осуществляются вышеописанные реакции, нами были проведены квантово-химические расчеты [345] относительных энергий Гиббса модельных реакций 1-5 (Таблица 2.8) на уровне B3LYP/6-31G*. Рассчитанные относительные энергии Гиббса всех пяти реакций с 2-4 заместителями в бензофуроксановом цикле показывают, что независимо от числа заместителей и их положения во всех случаях продукт энергетически более выгоден, чем исходный бензофуроксан.

Таблица 2.8 Изменение энергии и свободных энергий Гиббса реакций 1 - 5, рассчитанные методом B3LYP/6-31G*.

Реакция					Относительная энергия, ккал/моль	
	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	ΔE	ΔG
1	Cl	H	Cl	H	-8	-6
2	Br	H	NO ₂	H	-9	-7
3	Cl	NO ₂	Cl	H	-9	-8
4	NO ₂	Cl	NO ₂	Cl	-10	-8
5	NO ₂	H	NO ₂	Cl	-7	-5

Согласно расчетам, наличие заместителей не сказывается на стабильности продукта относительно исходного *N*-оксида. Мы предполагаем, что присутствие двух электроноакцепторных нитрогрупп в изоциклическом кольце бензофуроксана сильно снижает электронную плотность на атоме азота, что затрудняет реакцию, вследствие чего взаимодействие не осуществляется.

Таким образом, в результате взаимодействия бензофуроксанов со спиртами в серной или хлорной кислоте были получены новые производные 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов.

Необходимым условием этого способа получения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов из бензофуроксана и спирта является образование стабильного вторичного карбкатиона из спирта. В свою очередь, образующийся вторичный катион может изомеризоваться, приводя к смеси продуктов. Динитробензофуроксаны не вступают в реакцию со спиртами и не образуют соответствующие 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды.

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

Продолжая систематическое изучение методов получения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в рамках данной работы мы не только синтезировали ряд производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакции бензофуроксанов со спиртами в кислотах, но и предложили новый подход к получению 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов при взаимодействии *o*-бензохинондиоксимов с кетонами [346]. Ранее В. А. Самсоновым был представлен единственный пример реакции *o*-бензохинондиоксида **144** с ацетоном (Схема 2.58) [220], в которой в качестве катализатора использовали соляную кислоту. В основе предложенного нами метода лежит замена соляной кислоты на хлорную, что позволило увеличить выход целевого продукта (с 76 до 90 % в случае соединения **131e**). Данный подход позволяет использовать разнообразные *o*-бензохинондиоксимы в качестве исходных реагентов, приводя к получению новых 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов с различными заместителями в положении 2 гетероциклического кольца. Наличие в положении 2 бензимидазольного цикла полученных соединений таких заместителей, как атомы хлора, сложноэфирные и кетонные группы, позволяет осуществить дополнительную модификацию молекулы.

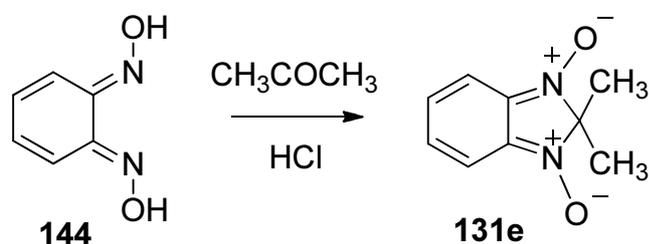


Схема 2.58

Достоинства этого метода синтеза следующие: а) синтетическая доступность кетонов; б) возможность легкого получения *o*-бензохинондиоксимов, которые могут быть синтезированы

следующими способами: 1) восстановлением бензофуроксанов [30], 2) оксимирование *o*-бензохинонов или *o*-нитрозофенолов [347,348]. Таким образом, данный метод получения 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов является весьма перспективным и открывает возможности для получения широкого ряда ранее недоступных соединений.

В результате проведенных исследований мы обнаружили, что *o*-бензохинондиоксим **144** легко реагирует с простыми кетонами, такими как диэтилкетон **145a**, образуя продукты реакции с выходом около 70-90 % (Схема 2.59). С более сложными кетонами, например, ацетоуксусным эфиром **145з**, выходы более низкие, вероятно, вследствие того, что кетонная часть находится в енольной форме.

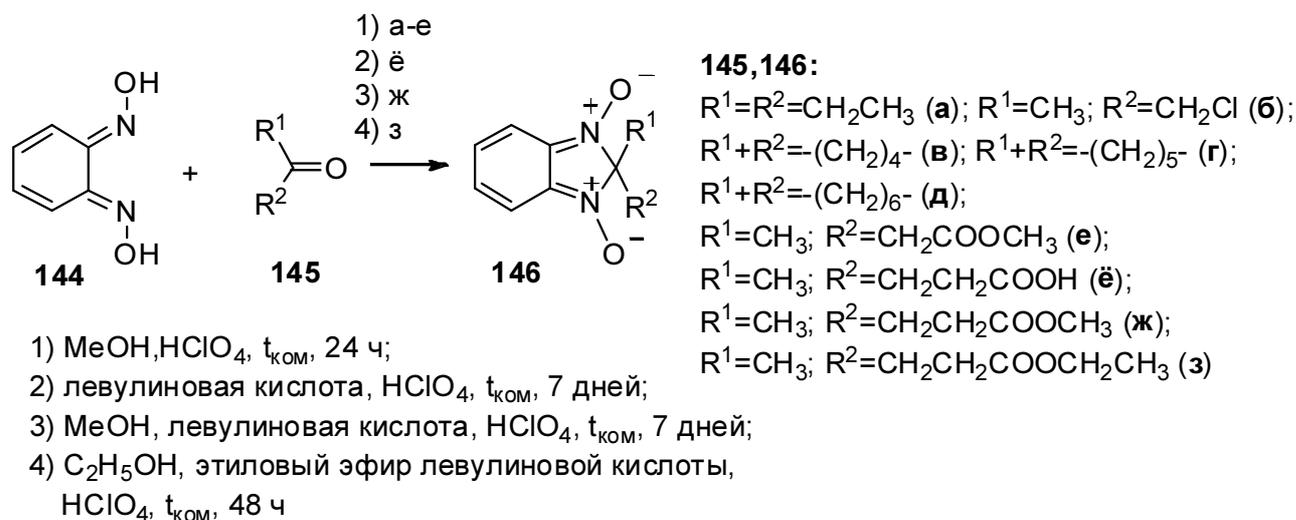


Схема 2.59

Реакция является кислотнo-катализируемой. В работе F. Patzold и др. [349], посвященной конденсации *o*-бензохинондиоксима с альдегидами, было показано, что увеличение кислотности среды ведет к повышению выхода продуктов. Эти данные согласуются с нашими результатами для реакции *o*-бензохинондиоксимонов с кетонами. С увеличением количества хлорной кислоты, используемой в качестве катализатора, выход продуктов сильно увеличивается. В дальнейшем мы использовали 4 эквивалента 70 % хлорной кислоты на эквивалент диоксима. В случае ацетона количество катализатора минимально, достаточно 1 капли кислоты, при этом выход 2*H*-бензимидазола составляет около 90%.

Соединение **146ё** образуется при взаимодействии бензохинондиоксима **144** с левулиновой кислотой **145ё** без использования растворителя. Проведение реакции в метиловом или этиловом спирте приводит к образованию соответствующего эфира **146ж,з** (Схема 2.59).

Взаимодействие 1,4-циклогександиона **147** с *o*-бензохинондиоксимом **144** осуществляется только по одной кетогруппе, приводя к образованию в качестве основного

продукта 4'-оксоспиро[2*H*-бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида **148** с выходом 42% (Схема 2.60). В качестве побочного продукта с выходом 13% был выделен 4'4'-диметоксиспиро[2*H*-бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксид **149**. Соединение **149** может быть легко получено при действии метанолом на кетон **148** в присутствии кислоты. Соединение **148** легко дает оксим **150** при взаимодействии с гидроксиламином.

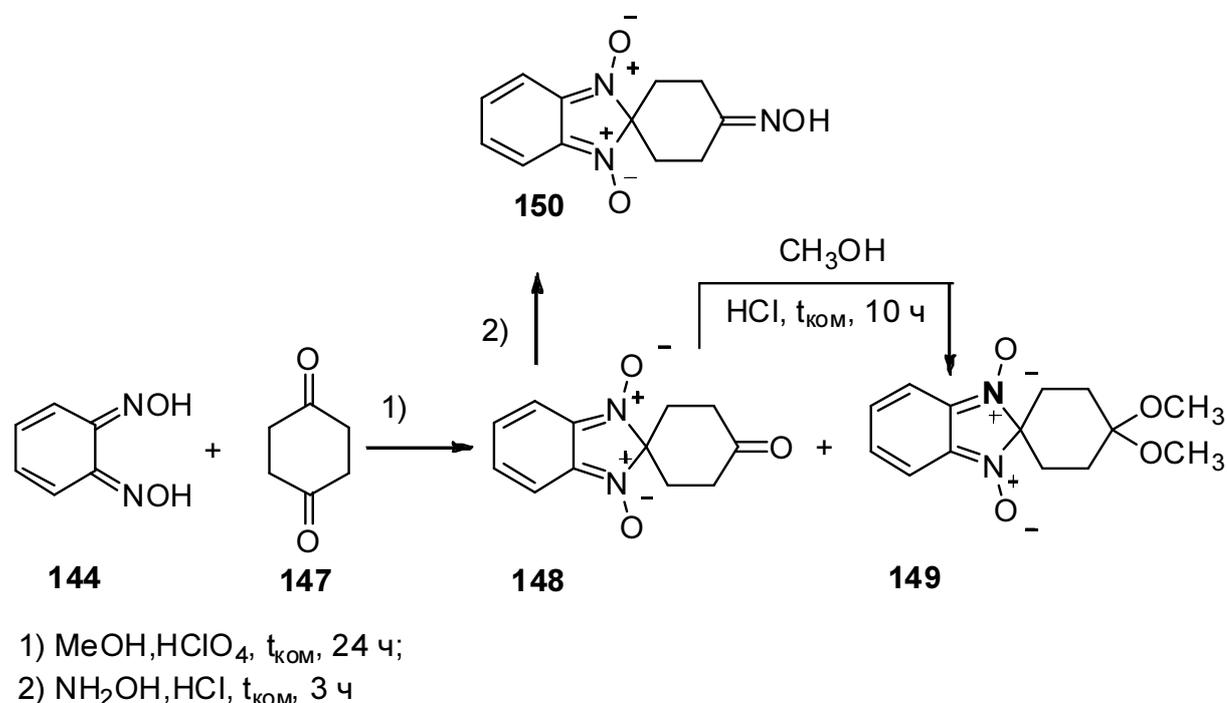


Схема 2.60

Реакцию с ацетофеноном провести не удалось, вероятно, вследствие стерических ограничений и пониженной основности атома кислорода кетонной группы.

Наличие в положении 2 бензимидазольного цикла таких заместителей, как атомы хлора, сложноэфирные и кетонные группы, позволяет дополнительно модифицировать молекулы. Так, для сложноэфирных групп возможно превращение их в кислоты, переэтерификация, получение амидов, гидразидов, гидроксамовых кислот, взаимодействие с реактивом Гриньяра, и т.д. Взаимодействие с аммиаком позволило получить нам на основе эфиров **146ж** и **146з** амид **151**, а гидролиз данных эфиров привел к образованию соответствующей кислоты **146ё** (Схема 2.61). Следует отметить, что в случае соединения **146е** реакции идут очень трудно, вероятно вследствие стерических затруднений, поэтому соответствующий амид не был получен. Метильная группа затрудняет подход к карбоксильной группе, в отличие от ситуации с соединением **146ж**, где не наблюдается стерических затруднений, и с этим соединением реакции протекают легко. Аналогичная ситуация наблюдается и для хлорпроизводного **146б**.

Атомы хлора инертны в реакциях нуклеофильного замещения, так как метильная группа блокирует подход нуклеофила к атому углерода.

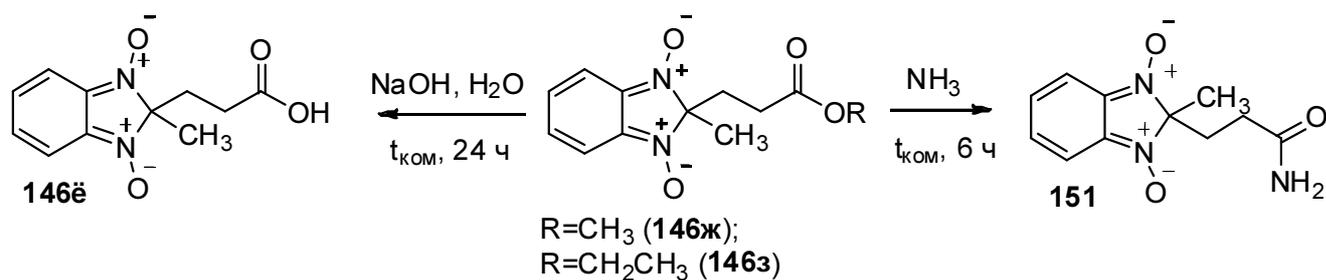


Схема 2.61

С замещенными *o*-бензохинондиоксимами реакция протекает также, как и с незамещенными. Так, 3,5-дихлорбензохинондиоксим **140** легко реагирует с ацетоном, образуя смесь из соответствующего 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **138а** и бензоксадиазина **152а** (Схема 2.62).

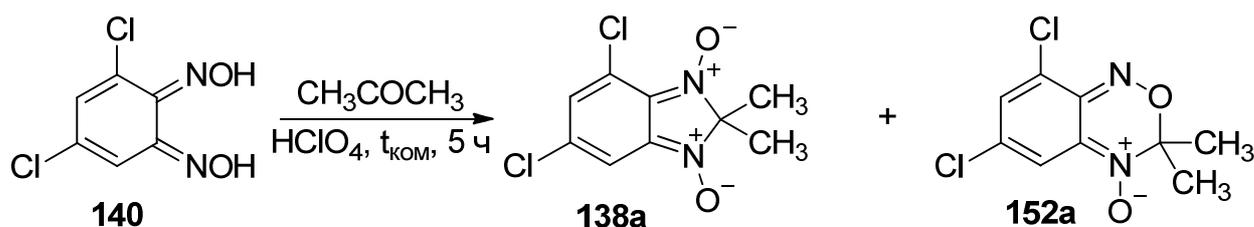


Схема 2.62

Аналогично замещенные *o*-бензохинондиоксимы **153а-г** вступают в реакцию с ацетоном, давая соответствующие 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды **131а**, **154а-в** (Схема 2.63).

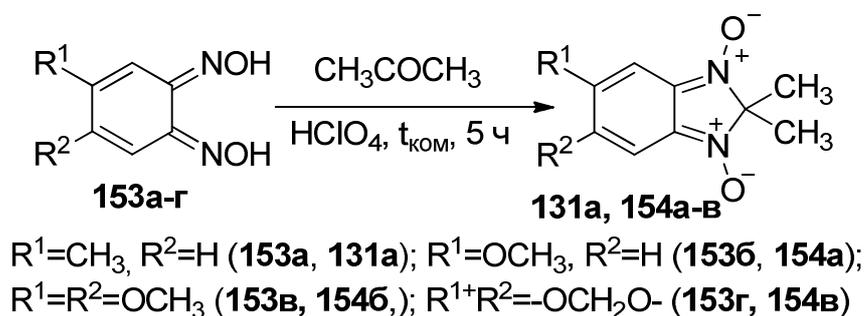


Схема 2.63

Возможный механизм данных превращений представлен на Схеме 2.64. Первоначально при добавлении кислоты происходит протонирование кетогруппы. Электронодефицитный атом углерода кетона атакует атом азота оксимной группы, давая аддукт А. Перенос протона с атома

кислорода оксимной группы на атом кислорода кетогруппы и отщепление молекулы воды дает карбокатион **B**. Внутримолекулярная атака карбокатиона по атому азота соседней оксимной группы приводит к *2H*-бензимидазол-1,3-диоксиду, а атака по кислороду оксимной группы приводит к бензоксодиазину.

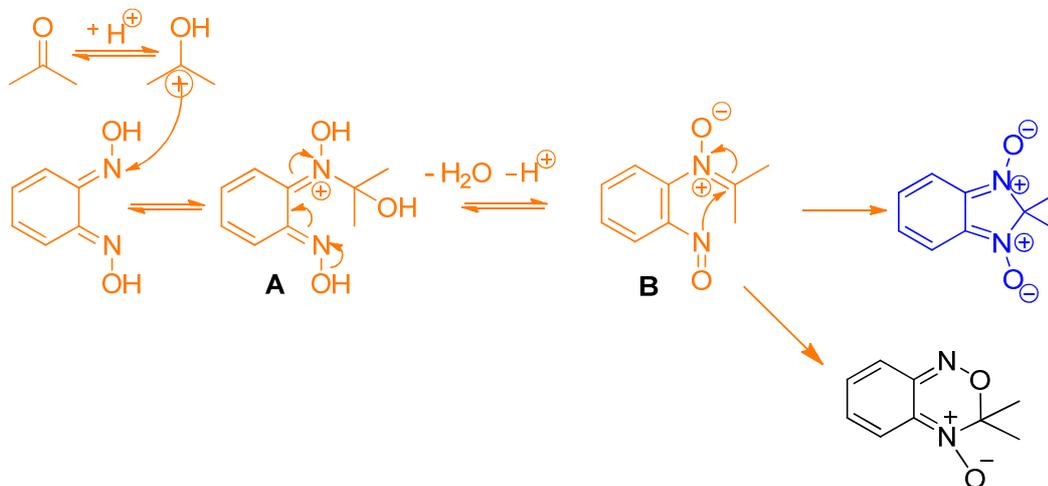


Схема 2.64

Таким образом, разработанный нами подход на основе реакции *o*-бензохинондиоксимов с кетонами позволяет расширить ряд ранее полученных *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, в том числе осуществить синтез представителей данного класса веществ, недоступных с помощью других двух методов. Преимуществами разработанного подхода являются возможность использования разнообразных исходных *o*-бензохинондиоксимов, высокий выход целевых *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, экспериментальная простота и использование легкодоступной хлорной кислоты в качестве катализатора.

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

Учитывая данные, опубликованные D. Pati и N. Zhang [232], указывающие на сильную зависимость ингибирующей активности *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов от наличия в положении 5 молекулы нитрогруппы, мы осуществили нитрование *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов азотной кислотой в уксусной кислоте (Схема 2.65), что позволило нам получить аналоги Сепина-1, запатентованного в литературе в качестве ингибитора сепаразы (Рисунок 2.77) [230], с различными заместителями в положении 2 *2H*-бензимидазол-1,3-диоксида **155a-ё**.

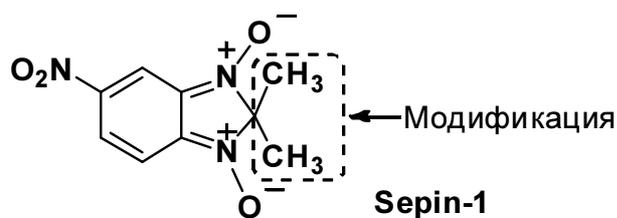
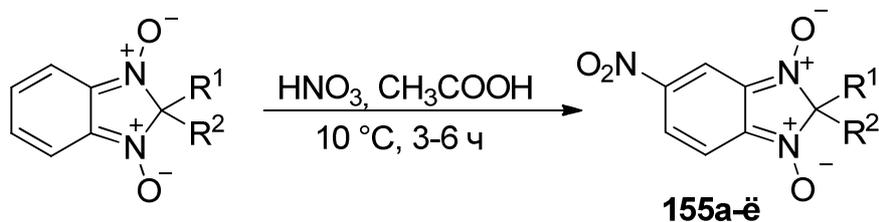


Рисунок 2.77



$R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ (**131e**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (**123**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{Cl}$ (**146b**);

$R_1 + R_2 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**146в**);

$R_1 + R_2 = -(\text{CH}_2)_5-$ (**146r**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$ (**146e**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (**146з**)

$R_1 = R_2 = \text{CH}_3$ (**а**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_3$ (**б**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{Cl}$ (**в**);

$R_1 + R_2 = -(\text{CH}_2)_4-$ (**г**);

$R_1 + R_2 = -(\text{CH}_2)_5-$ (**д**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{COOCH}_3$ (**е**);

$R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ (**ё**)

Схема 2.65

В отличие от нитрования, бромирование 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **123** приводит к образованию продукта замещения в положение 4 ароматического кольца **156** (Схема 2.66) [343].

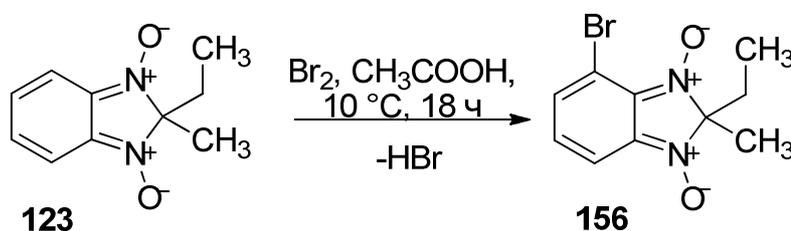


Схема 2.66

Строение соединений **155-156** подтверждено данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, состав – данными масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и элементного анализа. Строение соединения **156** доказано с помощью РСА (Рисунок 2.78).

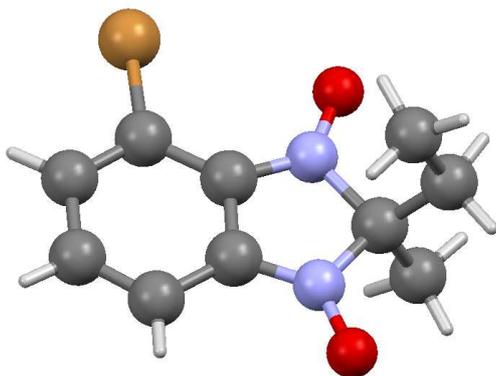


Рисунок 2.78 - Структура молекулы соединения **156** в кристалле согласно данным РСА

Соединение **156** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $P21/c$. Бициклический фрагмент в данной структуре плоский, метильный и этильный заместители расположены почти ортогонально к плоскости бицикла, один над плоскостью, а другой – под плоскостью, атом брома лежит в плоскости ароматического кольца.

Таким образом, в зависимости от природы электрофила, замещение водорода происходит в разных положениях $2H$ -бензимидазольного цикла. Нитрование $2H$ -бензимидазол-1,3-диоксидов привело к получению аналогов ингибитора сепаразы - Сепина-1 с модифицированными группировками в положении 2 бензимидазольного цикла.

2.5.4. Трансформации $2H$ -бензимидазол-1,3-диоксидов в $3H$ -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды

Наряду с высокой биологической активностью еще одним интересным свойством $2H$ -бензимидазол-1,3-диоксидов является то, что они могут быть вовлечены в термические реакции. Термические превращения $2H$ -бензимидазол-1,3-диоксидов слабо изучены и представляют несомненный интерес для химиков. Как уже упоминалось в литературном обзоре, всего в нескольких работах описывается нагрев $2H$ -бензимидазол-1,3-диоксидов, приводящий к образованию N -оксидов бензоксадиазина, легко превращающихся в исходные $2H$ -бензимидазол-1,3-диоксиды на свету [350]. При дальнейшем нагревании $3H$ -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды теряют один атом кислорода, давая $2H$ -бензимидазол-1-оксиды, которые и являются конечными продуктами термической реакции при умеренной температуре. Из литературы известно, что незамещенный $3H$ -2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид является весьма неустойчивым соединением [222], в то время как введение электроноакцепторных заместителей, таких, как например циано-группа, существенно увеличивает устойчивость полученных гетероциклов [234]. С целью изучения влияния заместителей на термическую

стабильность полученных 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов, мы осуществили термические трансформации 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов **133**, **138а-в**, **140**, **143** (Схема 2.67).

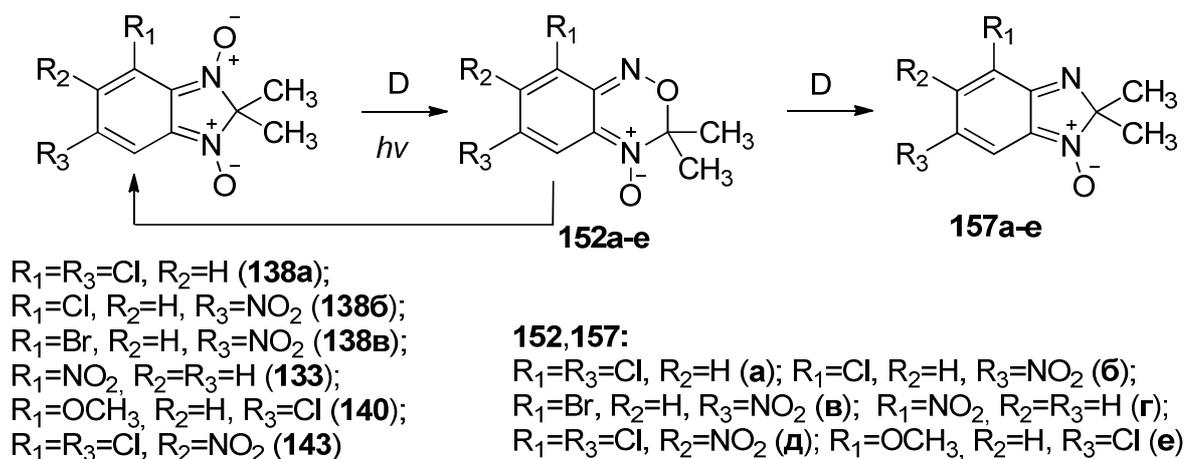


Схема 2.67

В результате проведенных исследований мы обнаружили, что если для образования в заметных количествах бензоксадиазина при нагревании 5-нитро-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида необходима температура кипения хлорбензола (132 °С) [350], то для 4,6-дихлор-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **138а** достаточно температуры кипения дихлорэтана (87 °С). Образующийся при этом бензоксадиазин является весьма неустойчивым. Стабильным оказался бензоксадиазин **152д**, полученный из 5-нитро-4,6-дихлор-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **143**, который легко образуется уже при комнатной температуре. Структура соединения **152д** доказана с помощью РСА (Рисунок 2.79)

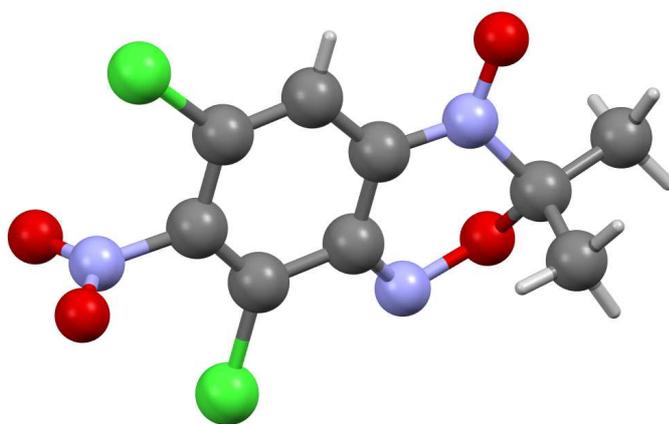


Рисунок 2.79 - Молекулярная структура 3,3-диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **152д** согласно данным РСА

Результаты проведенных методом ВЗLYP/6-31G* квантово-химических расчетов согласуются с экспериментальными наблюдениями. Так, согласно данным квантовохимических

расчетов соединение **152д** более энергетически выгодным, нежели соединение **143**, с разницей 2.9 ккал/моль. Приблизительно такая же разница в энергиях (2.7 ккал/моль) получена между бензоксадиазинном **152а** и соответствующим диоксидом бензимидазола **138а**. В то же время для незамещенного бензоксадиазина, описанного ранее, и соединения **152г** расчеты показывают практически нулевую энергию по отношению к исходным диоксидам (0.7 и 0.2 ккал/моль соответственно). Таким образом, согласно расчетам, введение атомов хлора в положения 4 и 6 стабилизирует бензоксадиазин-*N*-оксиды по отношению к исходным диоксидам.

Вероятно, преобразование *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов при нагревании в *3H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды является еще одним примером перегруппировки Коупа (нитроны при нагревании переходят в эфиры оксима [351]). На Схеме 2.68 представлен предполагаемый нами механизм перегруппировки *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в *3H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды.

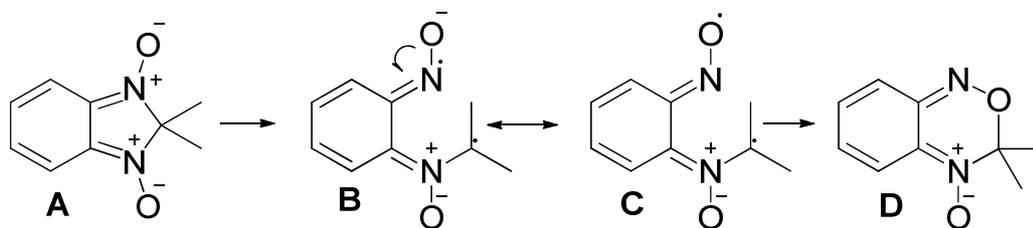


Схема 2.68

Наблюдаемая перегруппировка является термическим процессом. Возможно, при нагревании происходит гомолитический разрыв связи с образованием бирадикала **B**. Иминоильный радикал изомеризуется в более стабильный иминоксильный, образуя соединение **C**, что и является движущей силой перегруппировки (стрелкой показано движение электрона от кислорода к азоту). Димеризация радикалов в конечном итоге ведет к продукту перегруппировки **D**.

Реакция превращения *2H*-бензимидазол-1,3-диоксидов в бензоксадиазины во всех случаях протекает с изменением цвета. Так, цвет бензоксадиазин-*N*-оксидов **152а-е** варьируется от светло-желтого до оранжевого ($\lambda_{\text{макс.}} = 389\text{-}495$ нм), в то время как *2H*-бензимидазол-ди-*N*-оксиды **133**, **138а-в**, **140**, **143** имеют интенсивную окраску от темно-красного до фиолетового цвета ($\lambda_{\text{макс.}} = 510\text{-}560$ нм).

В видимой области спектра поглощения 4,6-дихлор-*2H*-бензимидазол-1,3-диоксида **138а** наблюдается полоса 556 нм (Рисунок 2.80), что соответствует поглощению желто-зеленого цвета и наблюдаемому комплементарному к нему фиолетовому цвету образца. В спектрах бензоксадиазина **152а** и моно-*N*-оксида *2H*-бензимидазола **157а**, полученных нагреванием 4,6-дихлор-*2H*-бензимидазол-1,3-диоксида **138а**, соответствующая полоса смещена в сторону

коротких длин волн и наблюдается при 452 нм и 438 нм, соответственно, что соответствует поглощению фиолетового цвета и наблюдаемому желтому цвету образца.

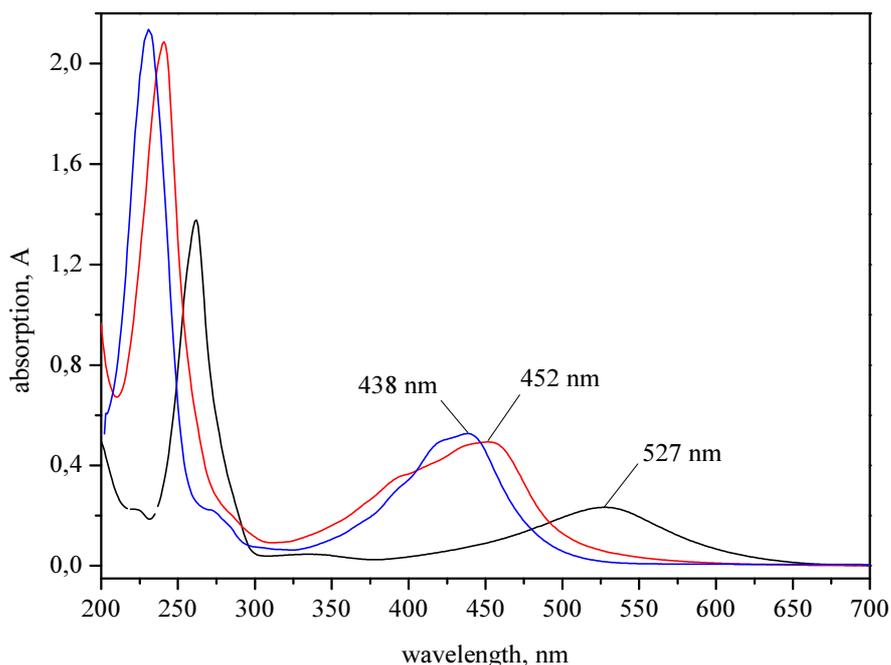


Рисунок 2.80 - Экспериментальные УФ-спектры соединений **138a** (черная кривая), **152a** (красная кривая) и **157a** (синяя кривая)

Ранее в литературе [350] было показано, что при нагревании 5-замещенных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов образуются два изомерных бензоксадиазина и далее, при более продолжительном нагревании, два изомерных моно-*N*-оксида 2*H*-бензимидазола. Однако, при исследовании термических превращений 4-нитро-2,2-диметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **133**, а также соединений **138a-в**, **140** и **143** мы показали, что при нагревании образуется только один изомерный бензоксадиазин и, соответственно, только один моно-*N*-оксид 2*H*-бензимидазола.

Положение *N*-оксидного атома кислорода для моно-*N*-оксида **157a** установлено методом РСА (Рисунок 2.81). Полученные данные согласуются с опубликованными ранее, в соответствии с которыми при нагревании бензоксадиазинов отщепляется атом кислорода, находящийся в бензоксадиазиновом цикле [228].

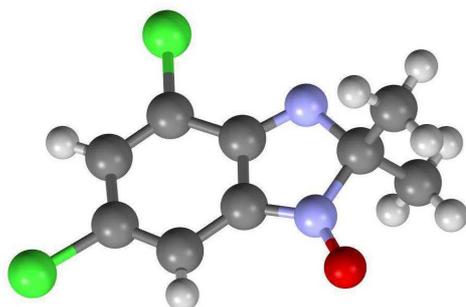


Рисунок 2.81 - Молекулярная структура соединения **157a** согласно данным РСА

Таким образом, для полученных производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов было изучено явление термохромизма, приводящее к получению целого ряда 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола.

2.5.4.1. 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. 3,3-Диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид **152д** отличается более высокой стабильностью по сравнению с ранее полученными незамещенными бензоксадиазинами. Этот факт, а также наличие подвижного атома хлора в изоциклическом кольце позволили изучить его химическое поведение в реакциях с *N*-нуклеофилами, такими, как, морфолин **8а**, пиперидин **8б** и *N*-метилпиперазин **8в**, и расширить ряд производных бензоксадиазинов (Схема 2.69) [352].

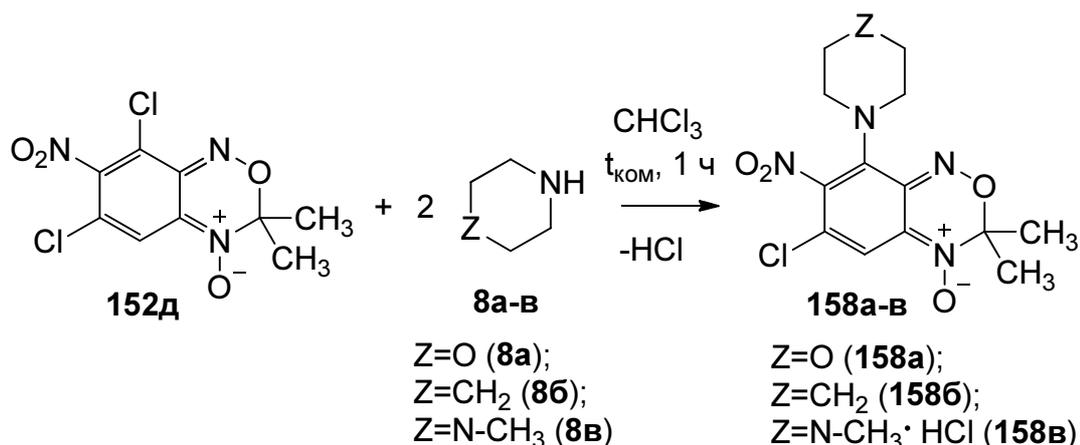


Схема 2.69

Строение и состав полученных соединений **158а-в** были доказаны с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии, РСА (Рисунки 2.82, 2.83), состав – данными масс-спектрометрии (MALDI-TOF) и элементного анализа.

Соединение **158а** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе P21/c, а соединение **158в** – в триклинной пространственной группе P-1 в виде кристаллогидрата, также в независимой части присутствует противоион Cl⁻. Замещенные гетероциклические фрагменты в данных структурах плоские, диаза-оксагексеновые гетероциклы имеют конформацию «искаженная ванна»: фрагменты C8aC4aN4C3 плоские, а атомы O2 и N1 отклоняются в одну сторону от гетероцикла, но на разные расстояния. Нитрогруппы располагаются в *гош*-

положении к бензольному кольцу (торсионный угол CCNO равен -58.8 и 56.2° для соединений **158a** и **158в** соответственно). Атом хлора лежит в плоскости бензольного кольца в обоих соединениях. Морфолиновый гетероцикл в кристалле соединения **158a** и пиперазиновый гетероцикл в кристалле соединения **158в** имеют конформацию «кресло».

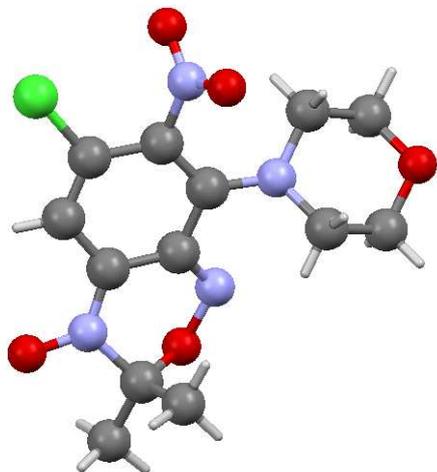


Рисунок 2.82 - Структура молекулы соединения **158a** в кристалле согласно данным PCA

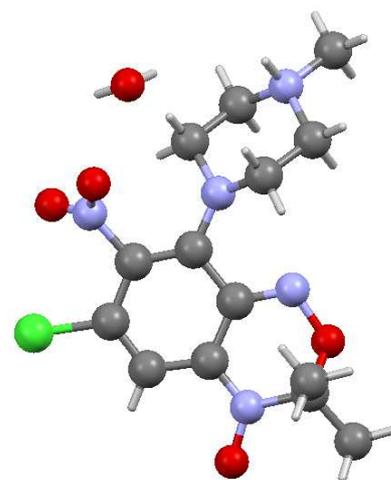


Рисунок 2.83 - Структура молекулы соединения **158в** в кристалле согласно данным PCA

Интересно, что в результате реакции 3,3-диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **152д** с 4-аминоморфолином **159** вместо образования продукта замещения происходит раскрытие бензоксадиазинового цикла и образование диазен-1-оксида **160** (Схема 2.70) [353]. Мы предполагаем, что в данной реакции 3,3-диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид **152д** выступает в качестве окислителя, а 4-аминоморфолин – в качестве восстановителя.

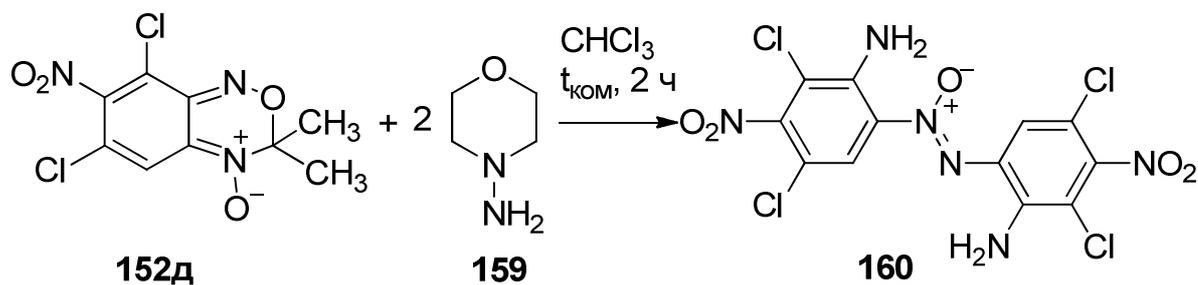


Схема 2.70

Длины связей в молекуле **160** доказанной с помощью PCA (Рисунок 2.84), находятся в пределах стандартных значений. Бензольные фрагменты плоские, нитрогруппы лежат почти ортогонально к соответствующим бензольным кольцам [торсионные углы $O^{10}N^9C^6C^5$ $85.6(5)$, $O^{19}N^{18}C^{15}C^{16}$ $88.5(4)^\circ$]. Связь $N^1 - O^1$ слегка выходит из плоскости бензольного кольца [торсионный угол $O^1N^1C^{12}C^{13}$ $19.4(6)^\circ$].

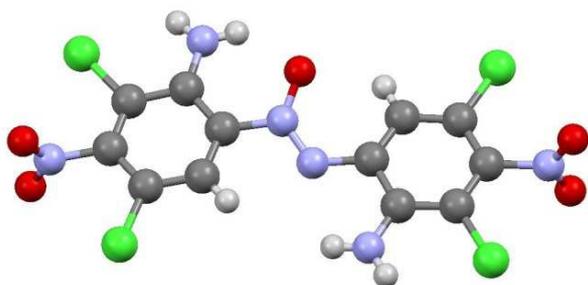


Рисунок 2.84 - Структура молекулы соединения **160** в кристалле

Интенсивный пик $m/z=364.39$ $[M-NO_2-NO_2]^+$, присутствующий в масс-спектре (MALDI-TOF) соединения **160** (Рисунок 2.85), обусловлен отщеплением двух нитрогрупп от молекулярного иона.

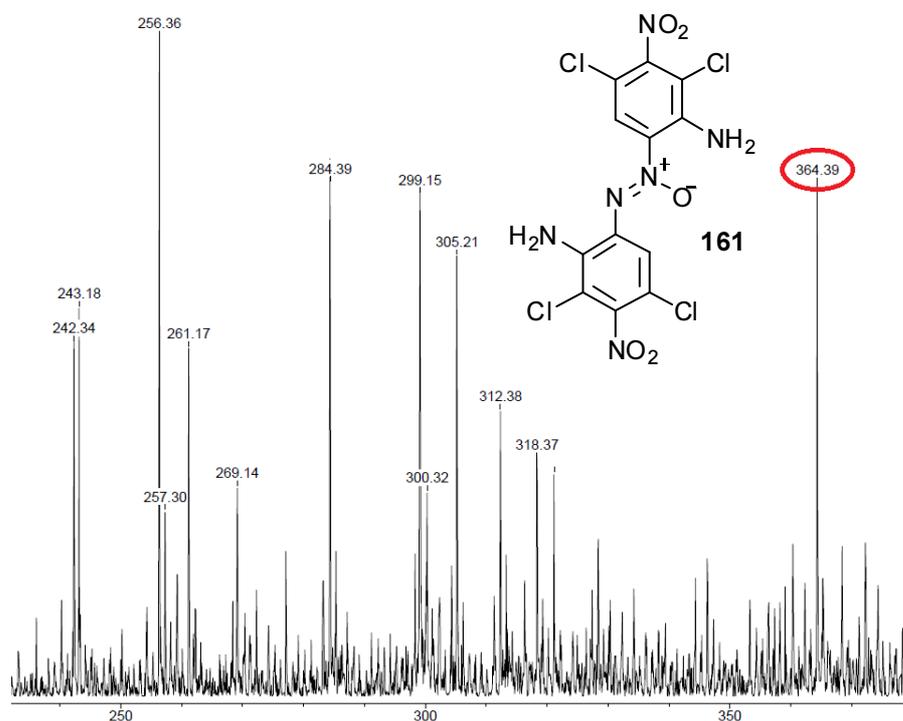


Рисунок 2.85 - Масс-спектр (MALDI-TOF) соединения **160**, $m/z=456,03$ $[M-NO_2-NO_2]^+$

Таким образом, нами впервые были изучены реакции замещения атома хлора в 3,3-диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиде на гетероциклические *N*-нуклеофилы. В результате реакции 3,3-диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида с 4-аминоморфолином происходит раскрытие бензоксадиазинового цикла и образование диазен-1-оксида.

2.5.4.2. Изучение трансформаций 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов под действием света

На солнечном свете полученные 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды очень легко изомеризуются в исходные 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды (Рисунок 2.86). Переход бензоксадиазина в 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид под действием солнечного света наблюдается как в растворе, так и в кристаллическом виде.

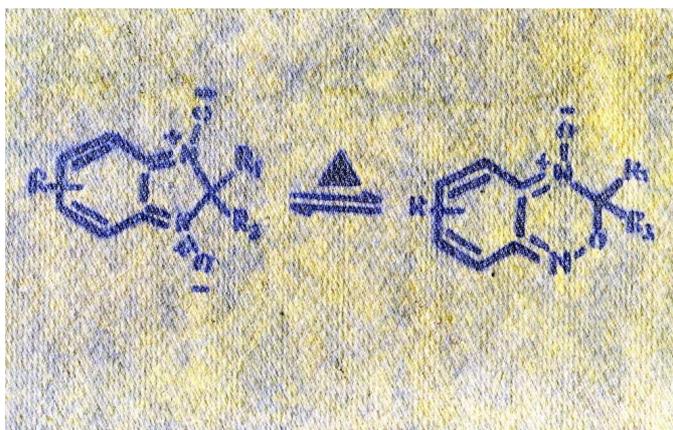


Рисунок 2.86 - Фотохимическое превращение 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида (желтый цвет), нанесенного на бумагу, в 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (синий цвет) под действием солнечного света

Поиск стабильных 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов, которые окажутся устойчивыми на свету представляет собой важную и актуальную задачу. На данном этапе работы мы исследовали влияние заместителя в ароматическом кольце 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида на его стабильность, изучив поведение 3,3-диметил-7-нитро-6,8-дихлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **152д** и полученных на его основе бензоксадиазин-4-оксидов **158а-в**, содержащих в своем составе гетероциклические *N*-нуклеофилы (морфолин **158а**, пиперидин **158б** и *N*-метилпиперазин **158в** под действием света [354].

Исследование явления фотохромизма проводили с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . Нами было обнаружено, что 3,3-диметил-7-нитро-6,8-дихлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид **152д** распадается на свету довольно быстро (если через сутки наблюдается 50% бензоксадиазин-4-оксида **152д** и 50% 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **143**, то на третьи сутки в реакционной смеси уже отсутствуют оба соединения и, возможно, происходит процесс разложения). Результаты исследований фотохромизма соединения **152д** представлены в Таблице 2.9.

В то же время 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды **158а-в**, содержащие в своем составе гетероциклические *N*-нуклеофилы, являются существенно стабильнее и процесс их разложения идет значительно медленнее (Таблица 2.9).

Исследования спектров ЯМР ^1H 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов **158a-в**, содержащих в своем составе гетероциклические *N*-нуклеофилы, показали, что с течением времени под действием видимого света (Местоположение – г. Казань, широта: 55.81377532721043; долгота: 49.18669826431278; высота: 105 м. Исследования проводилась в ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН в период с «24» мая 2016 г. по «07» июля 2016 г.) количество 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов **158a-в** уменьшается и постепенно происходит образование 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов **161a-в** и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола **162a-в**. Фотохимические превращения бензоксадиазин-4-оксидов **158a-в**, содержащих в своем составе гетероциклические *N*-нуклеофилы, представлены на Схеме 2.71.

Информативным для изучения фотохимического превращения 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов являются спектры ЯМР ^1H , а именно: область ароматических протонов 6.70-7.15 м.д. (Рисунок 2.87). Изменение количеств бензоксадиазин-4-оксида **158a**, 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **161a** и моно-*N*-оксида 2*H*-бензимидазола **162a** под действием света с течением времени подробно показано на Рисунках 2.88-2.95 на примере 3,3-диметил-8-морфолино-7-нитро-6-хлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **158a**. Количество образующегося моно-*N*-оксида 2*H*-бензимидазола **162a** было взято за единицу.

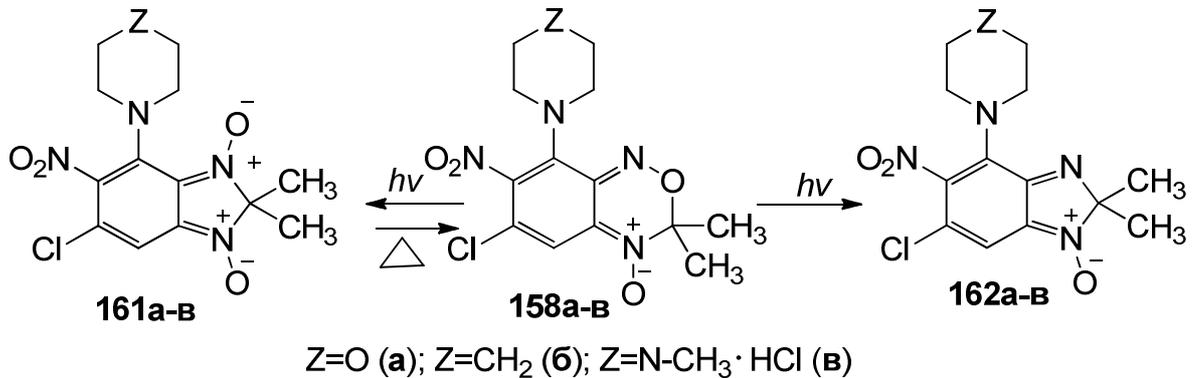


Схема 2.71

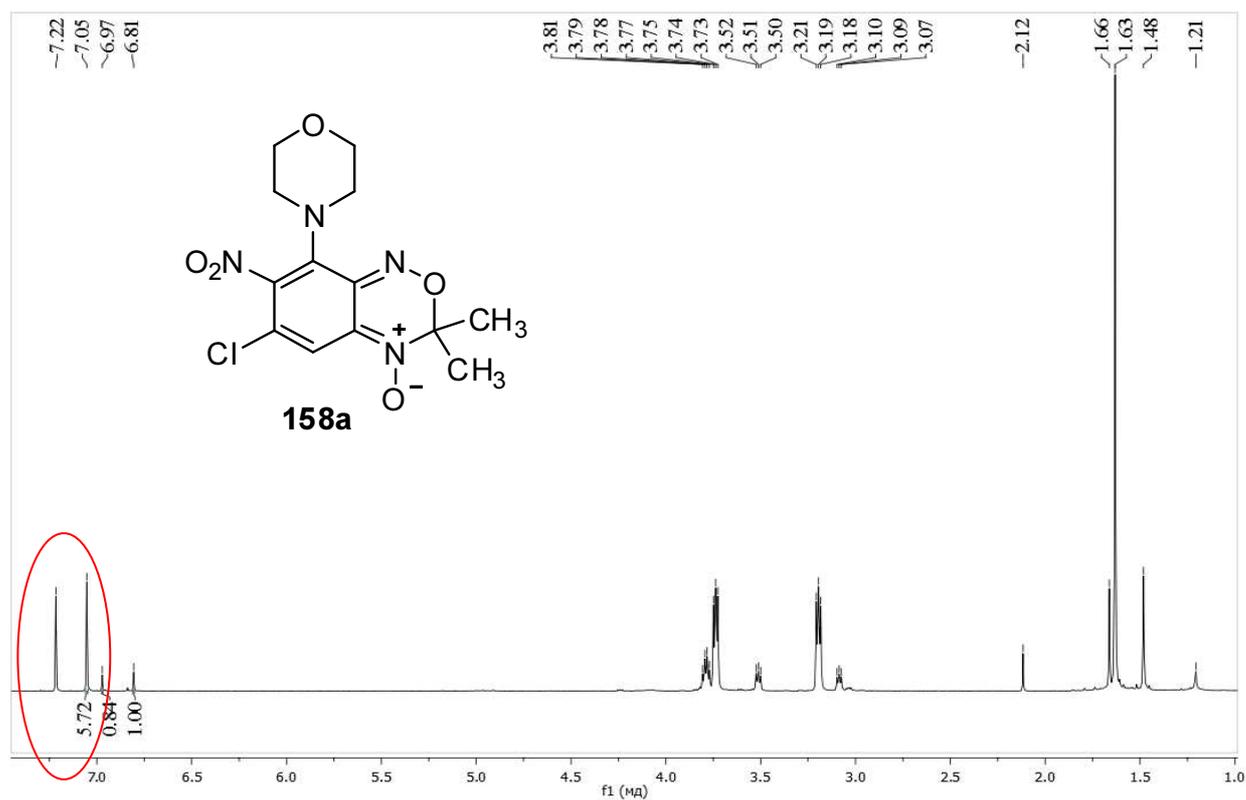


Рисунок 2.87 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) продукта реакции **158a** через сутки после воздействия солнечного света

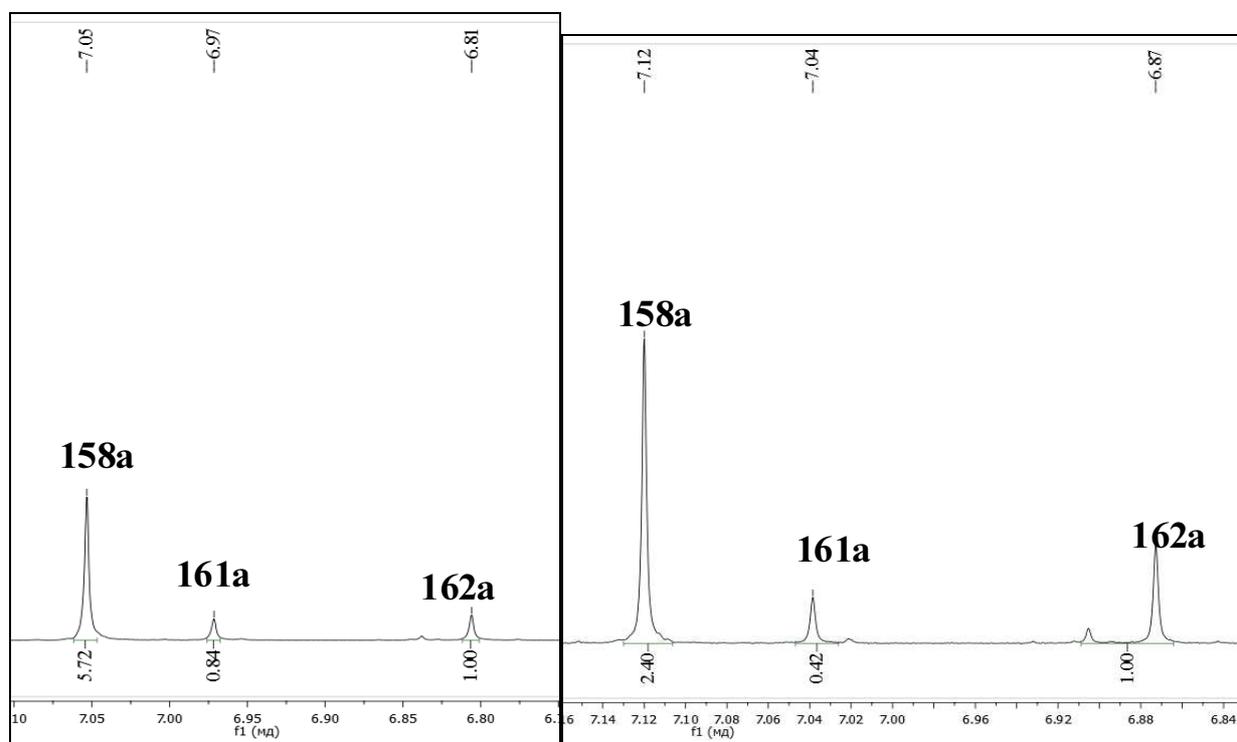


Рисунок 2.88 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединения **158a** спустя 1 день под действием света

Рисунок 2.89 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединения **158a** спустя 2 дня под действием света

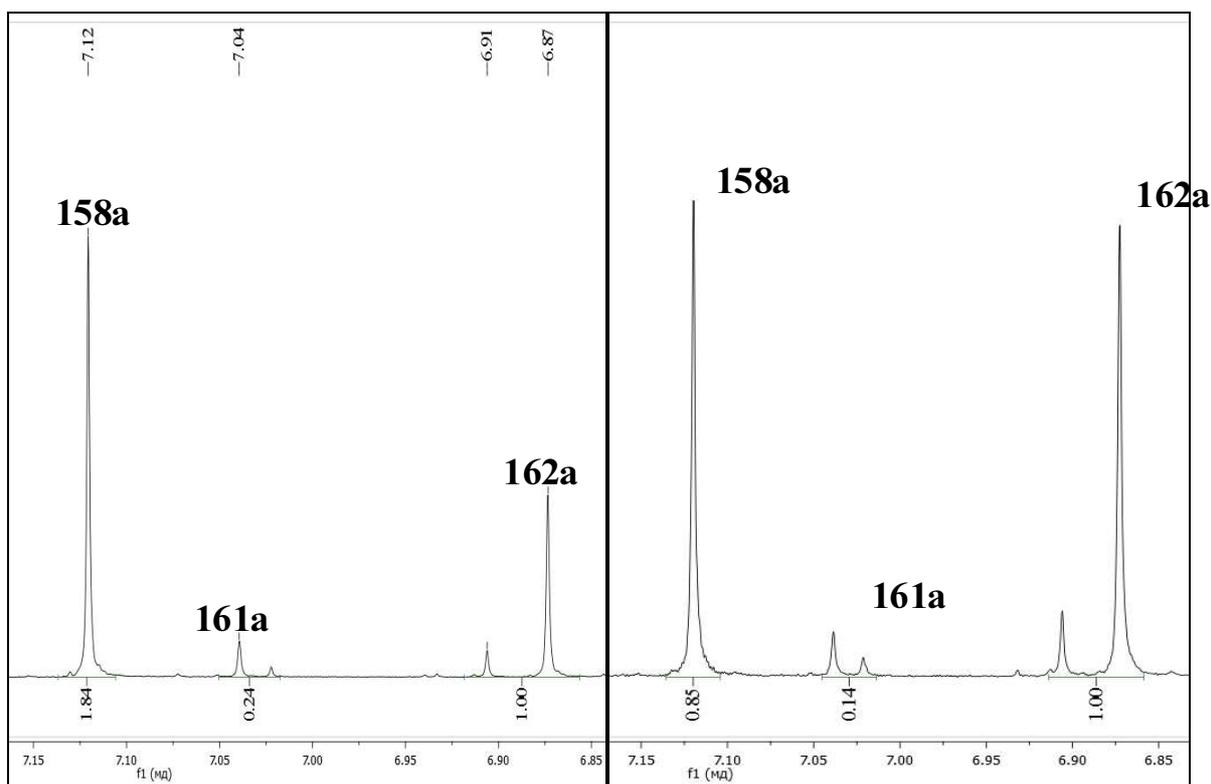


Рисунок 2.90 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц) соединения **158a** спустя 3 дня под действием света

Рисунок 2.91 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединения **158a** спустя 4 дня под действием света

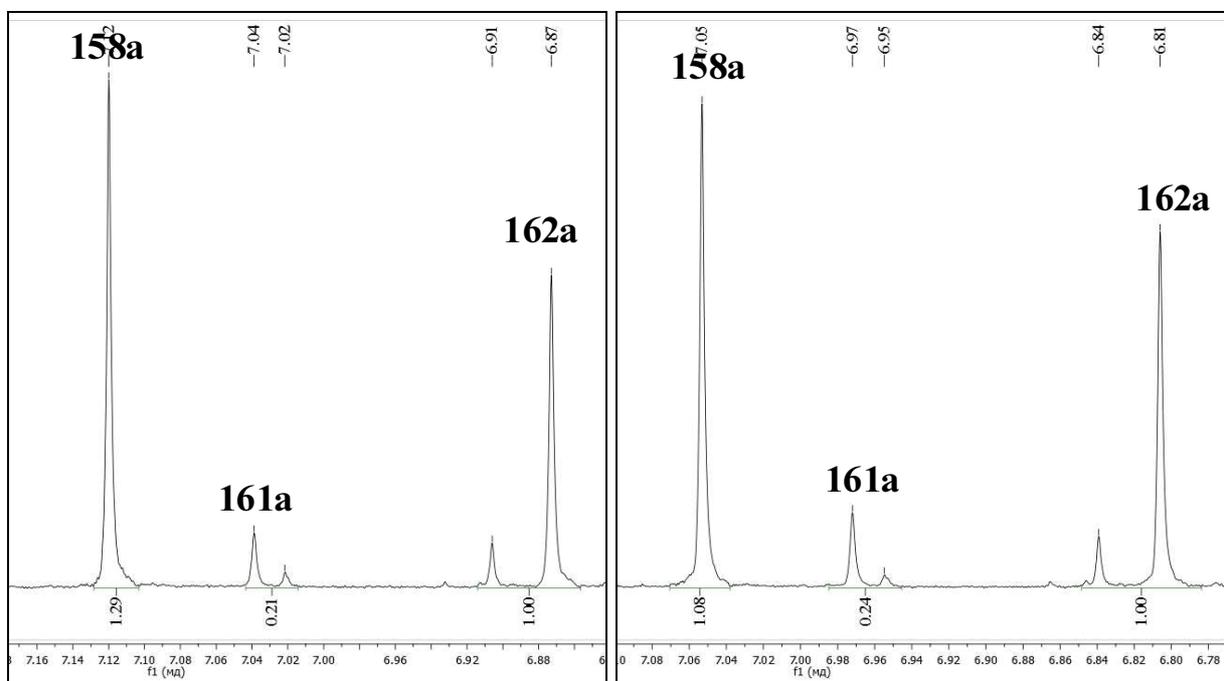


Рисунок 2.92 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединения **158a** спустя 5 дней под действием света

Рисунок 2.93 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединения **158a** спустя 6 дней под действием света

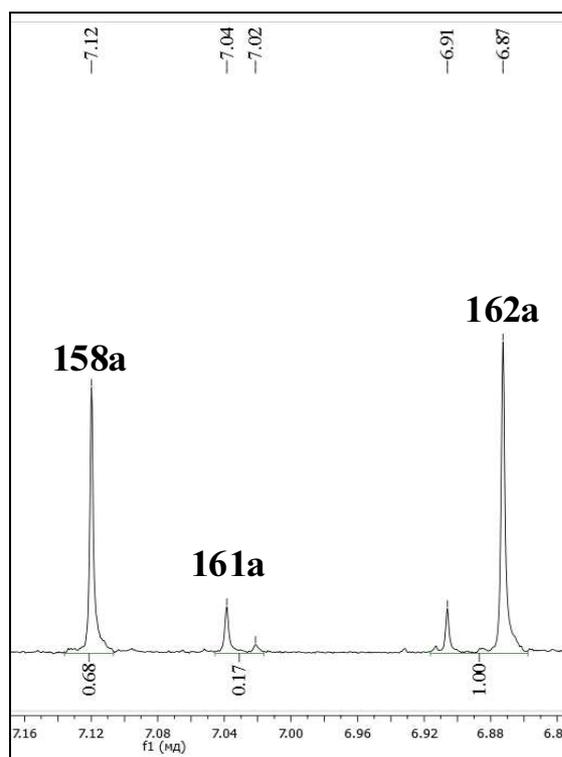


Рисунок 2.94 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединения **158a** спустя 7 дней под действием света

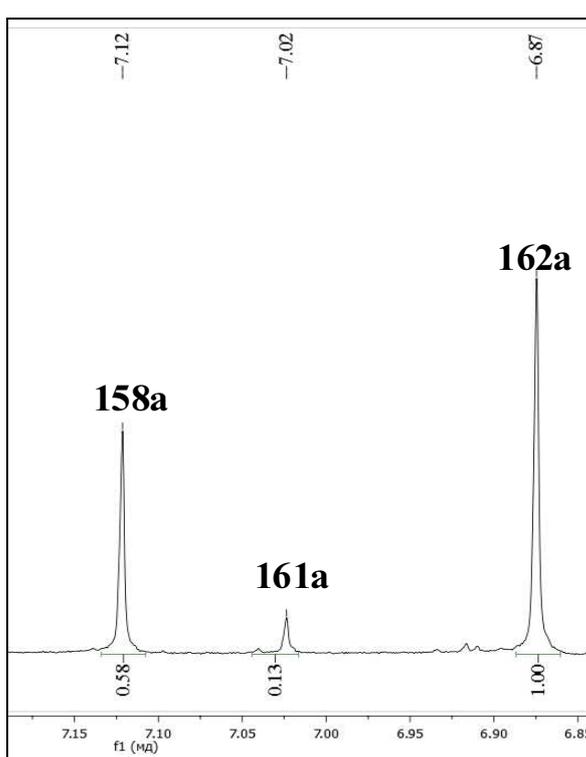


Рисунок 2.95 - Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) соединения **158a** спустя 8 дней под действием света

Обобщенные результаты исследований соединений **152д**, **158a-в** представлены в Таблице 2.9.

Таблица 2.9 Зависимость процентного содержания соединений **152д**, **158a-в** от времени под действием солнечного света

Вещества	Время (сутки)	3 <i>H</i> -2,1,4-бензокса- дiazин-4-оксид, %	2 <i>H</i> -бензимидазол- 1,3-диоксид, %	моно- <i>N</i> -оксид 2 <i>H</i> - бензимидазола, %
152д	1	98	2	0
	2	50	50	0
	3	0	0	0
158a	1	73	12	15
	2	62	12	26
	3	61	7	32
	4	52	8	40
	5	47	10	43

Вещества	Время (сутки)	3 <i>H</i> -2,1,4-бензокса- дiazин-4-оксид, %	2 <i>H</i> -бензимидазол- 1,3-диоксид, %	моно- <i>N</i> -оксид 2 <i>H</i> - бензимидазола, %
	6	43	7	50
	7	37	8	54
	8	34	7	59
1586	1	93	7	0
	2	84	16	0
	3	77	48	5
	4	62	25	13
	5	56	21	23
	6	52	21	27
	7	47	19	34
158в	1	89	11	0
	2	77	20	3
	3	66	26	7
	4	51	35	14
	5	46	35	19
	6	44	34	22
	7	38	32	30

Мы показали, что 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды **158а-в**, содержащие в своем составе гетероциклические фрагменты, являются более стабильными на свету по сравнению с 3,3-диметил-7-нитро-6,8-дихлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидом **152д**.

Таким образом, термо- и фотохромные свойства 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов и 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов открывают дополнительные перспективы для дизайна фотохромных переключателей [355].

* * *

В результате проведенных нами исследований были созданы многофункциональные соединения, в которых бензофуроксановые фрагменты совместно с различными фармакофорными группами объединены в одном веществе. Использование бензофуроксанов в качестве исходной платформы также позволило получить целый ряд различных гетероциклических соединений: 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, биологические свойства которых на данный момент ограничиваются лишь описанием противопаразитарной и противораковой активности; 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов, химические и биологические

свойства которых ранее изучены не были, а также моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола. Полученный большой ряд соединений нами был протестирован на различных типах биологических объектов.

ГЛАВА 3.

Биологическая активность производных бензофуроксанов, 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола

3.1. Антибактериальная и противогрибковая активности производных бензофуроксанов, 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола

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.

Бактериостатические и фунгистатические свойства изучали методом серийных разведений в жидких питательных средах по приведенным методикам [356,357], определяя МИК, вызывающую задержку роста и размножения тест-микроорганизма.

Соединения, показавшие наиболее высокую бактериостатическую и фунгистатическую активность, дополнительно подвергали дополнительным исследованиям для определения их бактерицидной и фунгицидной активности. Бактерицидную и фунгицидную активности (МБК и МФК), вызывающие полную гибель микробной клетки, определяли описанным ранее методом [358].

Изначально мы исследовали биологическую активность исходных бензофуроксанов (Таблица 3.1). Бензофуроксан **1** (МИК = 0.78 мкг/мл) проявляет высокую фунгистатическую активность в отношении штамма *Candida albicans* и в 5 раз более активен по сравнению с Кетоконазолом (МИК = 3.9 мкг/мл). Соединение **3** (МИК 3.1 мкг/мл) в 20 раз более активно, чем контрольное лекарственное средство Хлорамфеникол (62.5 мкг/мл) в отношении *S. aureus*. Интересно отметить, что добавление одной нитрогруппы и изменение положения атомов хлора в каркасе бензофуроксана **3** сопровождается ослаблением фунгистатической активности, но при этом проявлении высокой бактериостатической активности в отношении грамотрицательных бактерий *Escherichia coli*. Среди исследованных исходных бензофуроксанов соединение **2** не проявляет никакой биологической активности.

Замещение атома хлора в молекуле бензофуроксана **1** фрагментами алифатических аминов приводит к потере обеих видов активности. Структура алифатического амина имеет первостепенное значение. Если бензофуроксан замещен вторичным амином, как в случае соединения **5e** (Таблица 3.1), фунгистатическая активность немного улучшается по сравнению с бензофуроксаном, замещенным третичным амином **5ё**, но остается ниже, чем у исходного соединения. Соединения **5a** и **5б** не проявили какой-либо активности и не представлены в Таблице 3.1.

В случае бензофуроксанов, замещенных циклическими и ароматическими аминами (соединения **9a**, **11a**, **11e**, **15**, **19г**, **24**), бактериостатическая и фунгистатическая активность хуже, чем у бензофуроксанов **1** и **3**, бактерицидная и фунгицидная активности отсутствуют (концентрация более 500 мкг/мл) [340,359].

Соединения **35a-в**, содержащие фенольный фрагмент, демонстрируют высокую активность в отношении штамма *Staphylococcus aureus 209p* и являются наиболее активными среди всех исследованных нами соединений [268]. Соединение **35a** 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). Таким образом, данное соединение имеет двойное действие - как в отношении грамположительных бактерий, так и грибов.

Соединение **39a**, содержащий дополнительный NO-донорный фрагмент, полученное в результате реакции бензофуроксана **1** с нитратом аминспирта, проявляет среднюю бактериостатическую и фунгистатическую активность, которая ниже, чем активность исходного соединения **1**.

Как показывают данные, приведенные в Таблице 3.1, бензофуроксаны, содержащие аминокислотный фрагмент (соединения **44a**, **44г**, **44д**), проявляют среднюю биологическую активность и ясно видно, что эта активность зависит от длины углеродной цепи между атомом азота и фрагментом карбоциклической кислоты. Чем короче эта цепь, тем активнее производное бензофуроксана. Таким образом, бензофуроксан, содержащий фрагмент изовалериановой кислоты (соединение **44a**), проявляет наиболее высокую активность среди всех исследованных производных бензофуроксана, содержащих аминокислотные фрагменты. Соединение **44д** не проявило никакой активности и не представлено в Таблице 3.1.

Несмотря на то, что ранее И. В. Галкиной [284] было показано, что замещение атомов хлора в молекуле бензофуроксана **3** приводит к функциональным производным, проявляющим хорошую антибактериальную и противогрибковую активность, замещение атома хлора в

молекулах **1** и **2** фрагментами сульфониламидов приводит к потере обеих видов активности. Таким образом, производные **51a-в** и **53a-в** оказались неактивными по отношению к изучаемым микроорганизмам.

Таблица 3.1 Антимикробная активность производных бензофуроксанов (В таблице приведены МИК – минимальные ингибирующие концентрации в мкг/мл и *МБК, МФК – минимальная бактерицидная (для бактерий) и минимальная фунгицидная (для грибов) концентрации (при наличии))

Исследованное соединение	МИК/*МБК, МФК мкг/мл				
	<i>Sa</i>	<i>Bc</i>	<i>An</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
1	3.1±0.2	15.6±1.2	125±11	3.9±0.3	0.78±0.06
3	3.10±0.28	7.8±0.5	500±38	31.3±2.6	3.10±0.23
5e	31.3±2.7	250±19	>500	62.5±5.8	7.8±0.6
5ë	250±21	>500	>500	500±42	62.5±5.7
9a	31.3±2.5	250±20	>500	31.3±2.6	3.90±0.32
11e	15.6±1.3	125±10	125±12	15.6±1.1	1.9±0.1
19г	15.6±1.2	>500	>500	>500	>500
35a	0.19±0.02	6.3±0.5	500±41	12.5±1.0	3.10±0.23
35б	1.9±0.2	12.5±1.2	500±39	500±37	12.5±1.1
35в	3.10±0.22	25±2.2	>500	62.5±4.8	7.8±0.7
39a	15.6±1.2	62.5±5.3	>500	62.5±5.2	7.8±0.6
44a	15.6±1.1	62.5±4.9	>500	62.5±5.6	7.8±0.6
44г	31.3±2.4	125±10	>500	125±11	15.6±1.3
101a/б	62.5±4.8/ *125±11	31.3±2.4/ *62.5±5.3	>500/*>500	>500/*>500	>500/*>500
102a/б	125±10/ *250±19	250±21/ *>500	>500/*>500	>500/*>500	>500/*>500
103a/б	31.3±2.6/ *62.5±5.2	15.6±1.2/ *15.6±1.3	>500/*>500	>500/*>500	>500/*>500
Хлорамфеникол	62.5±5.6	62.5±5.3	-	-	-
Кетоконазол	-	-	-	3.90±0.31	3.90±0.32

Введение терминальной диметиламинной группы в молекулы бензофуроксана (соединения **92** и **93**) приводит к полному исчезновению биологической активности, как и в

случае других производных бензофураксана с введенными фрагментами алифатических аминов, тогда как соли бензофураксанов на основе 1,2-бис(бромметил)бензола и 1,4-бис(бромметил)бензола (смеси таутомеров **101a/б** и **103a/б**) избирательно действуют на тест-штаммы грамположительных бактерий (*S. aureus 209p* и *B. cereus 8035*). Противомикробная активность проявляется в концентрациях 250-15.6 мкг/мл (Таблица 3.1). Смесь таутомеров **103a/б** оказалась наиболее активной среди исследуемых смесей таутомеров, бактериостатическая активность была в два и четыре раза выше по отношению к *S. aureus 209p* и *B. cereus 8035*, соответственно, чем у контрольного препарата – Хлорамфеникола [333]. Четвертичные аммониевые соли бензофураксанов на основе 1,2-бис(бромметил)бензола и 1,4-бис(бромметил)бензола (смесь таутомеров **101a/б** и **103a/б**) обладают также бактерицидной активностью в отношении *S. aureus 209p* и *B. cereus 8035*, в отличие от Хлорамфеникола, который является бактериостатическим препаратом.

Что касается грамотрицательных бактерий, испытуемые соединения в тестируемых концентрациях не обладают противомикробным действием, поэтому данные не включены в таблицу.

Фунгистатическая и фунгицидная активность соединений на основе бензофураксанов и полиеновых антибиотиков **55-57** представлена в Таблице 3.2 совместно с активностью исходных эталонных препаратов Нистатина и Амфотерицина В. Следует отметить, что соединения, полученные на основе 5-нитро-4,6-дихлор- и 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана и полиеновых антибиотиков остаются активными на уровне исходных антибиотиков [288]. Наиболее активным является соединение на основе 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана и Нистатина **57б**. Его активность в отношении *Trichophyton mentagrophytes* в 4 раза выше активности Нистатина. Введение в молекулу Амфотерицина В и Нистатина фрагмента 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана приводит к полному исчезновению биологической активности.

Таблица 3.2 Противогрибковая активность производных бензофураксанов

Исследованное соединение	МИК/*МФК, мкг/мл		
	<i>An</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
55a	250±21/*>500±37	62.5±5.1/*62.5±4.8	15.6±1.1/*31.3±2.6
55б	125±11/*250±19	62.5±5.2/*62.5±4.9	7.8±0.6/*15.6±1.2
56a	>500/*>500	>500/*>500	>500/*>500
56б	>500/*>500	>500/*>500	>500/*>500
57a	500±42/*>500	125±11/*250±23	15.6±1.3/*31.3±2.5

Исследованное соединение	МИК/*МФК, мкг/мл		
	<i>An</i>	<i>Tm</i>	<i>Ca</i>
576	>500/*>500	15.6±1.2/*62.5±5.6	15.6±1.1/*31.3±2.4
Нистатин	125±10/*>500	62,5±5.3/*>500	1.9±0.1/3.9±0.3
Амфотерицин В	>500/*>500	62.5±5.1/*>500	0.24±0.02/7.8±0.5

Бактериостатическая и бактерицидная активность соединений на основе бензофураксанов и фторхинолонов по отношению к грамотрицательным и грамположительным бактериям представлена в Таблице 3.3 вместе с активностью исходных эталонных препаратов.

Таблица 3.3 Антибактериальная активность производных бензофураксана

Исследованное соединение	МИК/*МБК, мкг/мл			
	<i>Staphylococcus aureus 209p</i>	<i>Bacillus cereus 8035</i>	<i>Escherichia coli F-50</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa 9027</i>
Спарфлоксацин	0.19±0.01/ *0.39±0.02	0.19±0.02/ *3.1±0.2	0.19±0.01/ *3.1±0.2	0.78±0.06/ *3.1±0.02
67a	0.39±0.02/ *0.39±0.03	0.19±0.01/ *1.5±0.1	1.5±0.1/ *1.5±0.1	3.1±0.2/ *6.3±0.5
68a	0.97±0.08/ *1.9±0.2	0.19±0.01/ *3.1±0.2	1.5±0.1/ *3.1±0.2	3.1±0.1/ *6.3±0.4
69a	0.19±0.01/ *0.39±0.02	0.19±0.02/ *0.78±0.06	1.5±0.1/ *3.1±0.2	1.50±0.012/ *6.3±0.5
Ципрофлоксацин	0.19±0.01/ *1.5±0.1	0.39±0.03/ *6.3±0.4	0.19±0.02/ *3.10±0.21	0.39±0.02/ *3.1±0.023
676	3.9±0.2/ *7.8±0.6	7.8±0.5/ *62.5±5.4	7.8±0.6/ *15.6±1.2	15.6±1.1/ *31.3±2.5
686	0.78±0.05/ *1.9±0.2	0.78±0.06/ *1.90±0.23	0.19±0.02/ *3.1±0.2	0.78±0.05/ *3.10±0.022
696	0.39±0.02/ *1.5±0.1	0.78±0.06/ *3.10±0.21	0.39±0.02/ *3.1±0.2	0.78±0.05/ *3.1±0.2
Норфлоксацин	0.39±0.02/ *6.3±0.5	1.5±0.1/ *3.1±0.24	0.19±0.01/ *3.1±0.2	3.1±0.22/ *25±2.2
67в	7.8±0.5/ *31.3±2.5	7.8±0.6/ *15.6±1.3	7.8±0.5/ *>500	31.3±2.7/ *>500

Исследованное соединение	МИК/*МБК, мкг/мл			
	<i>Staphylococcus aureus 209p</i>	<i>Bacillus cereus 8035</i>	<i>Escherichia coli F-50</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa 9027</i>
68в	3.9±0.2/ *7.8±0.5	7.8±0.5/ *7.8±0.6	1.9±0.1/ *7.8±0.5	3.9±0.2/ *7.8±0.6
69в	7.8±0.6/ *15.6±1.2	7.8±0.5/ *31.3±2.5	3.9±0.2/ *62.5±4.8	7.8±0.5/ *62.5±5.2
Ломефлоксацин	0.78±0.05/ *3.1±0.2	6.3±0.4/ *12.5±1.1	3.1±0.2/ *6.3±0.5	6.3±0.5/ *12.5±1.0
67г	0.97±0.07/ *1.9±0.2	0.97±0.08/ *1.5±0.1	3.1±0.2/ *12.50±0.97	6.3±0.5/ *12.50±0.99
68г	3.9±0.3/ *3.9±0.3	1.9±0.1/ *3.9±0.2	3.9±0.2/ *62.5±4.9	7.8±0.6/ *62.5±5.3
69г	1.9±0.1/ *7.8±0.5	1.9±0.2/ *3.10±0.24	3.9±0.3/ *62.5±5.5	3.9±0.3/ *62.5±4.8

Как видно из Таблицы 3.3, не существует определенной зависимости между активностью и структурой исходных фторхинолонов и полученных на их основе бензофуроксанов. Тесты показали, что все полученные соединения сохраняют высокую активность, характерную для фторхинолонов. Многие из солей на основе бензофуроксанов и фторхинолонов обладают более высокой активностью, чем исходные фторхинолоны в отношении грамположительных бактерий *Bacillus cereus 8035*. Например, бактерицидная активность соединения на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана и Ломефлоксацина **67г** в 8 раз превышает активность исходного Ломефлоксацина [309,360]. Интересно отметить, что активность соединений на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана зависит от структуры исходных фторхинолонов: активность соединений на основе Спарфлоксацина и Ломефлоксацина очень высока по отношению ко всем использованным бактериям, в то время как активность соединений на основе Ципрофлоксацина и Норфлоксацина в несколько раз хуже, чем активность исходных антибиотиков.

Замещение нитрогруппы фуроксановым фрагментом сопровождается полной потерей биологической активности, проявляемой бензодифуроксаном **119**. Таким образом, для проявления биологической активности производное бензофуроксана должно содержать хотя бы одну нитрогруппу.

В настоящее время в литературе имеются единичные сообщения о биологической активности 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов. Сведений о биологической активности 3*H*-2,1,4-

бензоксадиазин-4-оксидов и 2*H*-бензимидазола-1-оксидов практически нет. Таким образом, ввиду наличия в исследуемых структурах одного или двух *N*-оксидных фрагментов представляло интерес изучение их антибактериальной и противогрибковой активности и выявления закономерности между количеством *N*-оксидных фрагментов и биологической активностью.

Из приведенных в Таблице 3.4 данных видно, что исследованные соединения избирательно действуют на тест-штаммы грамположительных бактерий (*S. aureus 209p* и *B. cereus 8035*). Антимикробная активность проявляется в концентрациях 250-15.6 мкг/мл.

В отношении *B. cereus 8035* соединения **138a**, **152a**, **152д** и **157д** проявляют бактериостатическую активность на уровне препарата Хлорамфеникола, а в отношении *S. aureus 209p* превосходят по активности препарат сравнения в 2 и 4 раза.

Из Таблицы 3.4 видно, что соединения **138a**, **152a** и **152д** обладают бактерицидной активностью в отношении *S. aureus 209p* в концентрации 62.5 мкг/мл. Наиболее активным оказалось соединение **157д**. Его активность в отношении *S. aureus 209p* проявляется при концентрации 15.6 мкг/мл.

Противогрибковые свойства наиболее активно проявляет соединение **138a**. В отношении *Trichophyton mentagrophytes var. gypseum 1773* и *Candida albicans 855-653* МИК составила 7.8 и 62.5 мкг/мл соответственно.

В отношении грамотрицательных бактерий протестированные соединения в исследуемых концентрациях не обладают антимикробным действием.

Таблица 3.4 Антимикробная активность производных 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов, 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов и моно-*N*-оксидов 2*H*-бензимидазола (МИК/*МБК, МФК мкг/мл)

	138a	152a	157a
<i>Sa</i>	31.3±2.5/*62.5±4.9	31.3±2.7/*62.5±5.1	62.5±5.3/*>500
<i>Bc</i>	62.5±5.7/*>500	62.5±5.3/*>500	125±11/*250±
<i>Tm</i>	7.8±0.6/*15.6±1.2	31.3±2.4/*62.5±5.6	15.6±1.2/*31.3±
<i>Ca</i>	62.5±5.3/*62.5±5.5	>500/*>500	250±22/*250±19
	140	152e	157e
<i>Sa</i>	125±10/*250±22	31.3±2.5/*62.5±5.4	>500/*>500
<i>Bc</i>	125±11/*>500	15.6±1.3/*62.5±4.8	>500/*>500
<i>Tm</i>	250±21/*>500	>500/*>500	>500/*>500
<i>Ca</i>	>500/*>500	250±22/*>500	>500/*>500

	133	152г	157г
<i>Sa</i>	125±11/*250±20	62.5±/5.5*>500	250±19/*>500
<i>Bc</i>	>500/*>500	250±21/*>500	>500/*>500
<i>Tm</i>	250±21/*>500	>500/*>500	>500/*>500
<i>Ca</i>	>500/*>500	>500/*>500	>500/*>500
	143	152д	Хлорамфеникол
<i>Sa</i>	62.5±4.9/*125±11	15.6±1.3/*62.5±4.9	62.5±4.9
<i>Bc</i>	250±20/*>500±39	62.5±5.3/*62.5±5.2	62.5±5.1
<i>Tm</i>	62.5±5.6/*125±12	62.5±5.8/*125±9.0	-
<i>Ca</i>	>500/*>500	62.5±5.5/*62.5±5.7	-

Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксиды и 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксиды обладают схожей биологической активностью, что возможно объясняется изомерным строением, а вот удаление оксида из молекулы приводит к ухудшению активности [361]. Среди исследуемых соединений вещества, содержащие атомы хлора в своем составе, показали высокую биологическую активность, в отличие от веществ, не содержащих атомы хлора.

3.2. Способность производных бензофуранов подавлять разрушающее УФ-излучение в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм

Из литературы известно, что многие аминокислоты проявляют высокую антиоксидантную и протекторную активность, а также свойства регуляторов метаболических процессов [362,363]. Среди них известны антиоксиданты, защищающие клетки от повреждения ультрафиолетовым излучением, например, аллантоин и урат [364]. Парааминобензойная кислота (ПАБК), являющаяся поглотителем УФ-В, использовалась в качестве солнцезащитного компонента с 1920-х годов, но недавно была снята с косметического рынка из-за её фоточувствительности [365].

Одной из основных задач биологов является предварительная оценка токсичности синтезированных соединений с помощью теста SOS-lux с помощью различных рекомбинантных биолюминесцентных штаммов *E. coli* [366,367], а также оценка их способности стимулировать внутриклеточное генерирование активных форм кислорода (ROS) с

помощью бактериальных люминесцентных регуляторов биосенсора с промоторами *soxS* (окислительных повреждений) или *grpE* (повреждение белков [366]).

Как известно, пребывание человека на солнце может привести к сильным ожогам кожи. Доля солнечного света, представляющая наибольшую опасность, представляет собой длинный или ближний ультрафиолетовый диапазон, который характеризуется диапазоном длин волн от 300 до 400 нм. Все диапазоны ультрафиолетового излучения способны вызывать генотоксические эффекты, однако во время этих процессов могут осуществляться различные механизмы. Первичными продуктами повреждения ДНК УФ-В и УФ-С являются, в основном, циклобутановые димеры, в то время как УФ-А не поглощаются нуклеиновыми кислотами и провоцируют окисление оснований ДНК, начиная сложную последовательность фотореакций с образованием побочных продуктов в виде перекиси водорода и синглетного кислорода. Согласно недавним источникам, эти активные формы кислорода, в основном, отвечают за генетические эффекты ультрафиолетового излучения Солнца на земной поверхности [368,369].

Недавно в публикации S. Mouret и др. [370], было показано, что образование циклобутановых димеров индуцируется УФ-А. Однако следует отметить, что методы, применяемые в большинстве этих работ, для выявления и выделения образования циклобутановых димеров, приводят к неоднозначным результатам. Более конкретно, способы, основанные на хроматографическом анализе и масс-спектрометрии, позволяют точно идентифицировать фотопродукты и, более конкретно, тиминовые димеры. Однако использование клеточного генетического материала требует довольно жестких предварительных обработок, вызывающих повреждение молекул ДНК и значительного снижения точности результатов. Используя более новый и точный метод, основанный на обнаружении специфических антител, сочетающихся с димерами ДНК, с использованием атомно-силового микроскопа, позволил некоторым авторам сделать вывод о том, что роль димеров пиримидина в осуществлении эффектов УФ-облучения по-прежнему значительно завышена [371]. Таким образом, способность УФ-А и УФ-В индуцировать циклобутановые димеры следует тщательно проверять с помощью более подходящих методик.

Очевидно, что решение проблемы защиты от отрицательных эффектов солнечной радиации должно основываться на скоординированном и комплексном использовании нескольких различных механизмов. Таким образом, поиск соединений, способных защитить клетку от ультрафиолетовых генотоксических эффектов, довольно сложен. Чем больше будет количество таких веществ, тем легче создавать высокоэффективные комплексные препараты. Имея в виду, что «гибридная» структура, содержащая как бензофуросан, так и аминоксигруппы, способна проявлять потенциальную антиоксидантную и УФ-протекторную активность, мы решили изучить способность соединений **1**, **11a**, **11e**, **17b**, **19a**, **20b**, **20a**, полученных при

взаимодействии 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана с ароматическими аминами (анилин, *n*-анизидин) и диаминами (парафенилендиамин, метилендианилин, этилендианилин), подавлять разрушающее действие УФ-излучения в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм.

Оценка прооксидантного действия ультрафиолетового излучения в диапазоне длин волн между 300-400 нм была проведена совместно с сотрудниками лаборатории Промышленных Микроорганизмов Академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского ФГАОУ ВО «Южный Федеральный университет», г. Ростов-на-Дону. В качестве тест-системы был выбран биосенсор *E. coli* MG1655 (pKatG-lux). Данный биосенсор является высокоспецифичным и выявляет только реакции, обусловленные наличием перекиси водорода и органических пероксидов в клетке. После облучения различными дозами УФ-излучения в диапазоне длин волн от 300 до 400 нанометров биосенсор реагировал стабильной индукцией биолюминесценции. Максимальный биолюминесцентный ответ *E. coli* MG1655 (pKatG-lux) регистрировался после УФ-облучения с использованием дозы 6000 Дж/м²; эта УФ-доза была использована для выявления УФ-защитных эффектов.

Таким образом, индукция биолюминесценции данного биосенсора после воздействия УФ-излучения в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм характерна для образования перекиси водорода или образования органических пероксидов в клетке во время этого воздействия.

На Рисунке 3.1 показан максимальный УФ-протекторный эффект, наблюдаемый в случае бензофуросанов, и как Токоферола, так и Тролокса. В примечании к таблице для каждого соединения указаны необходимые концентрации для получения максимального УФ-протекторного эффекта. Для всех других концентраций (как выше, так и ниже) молекулы также обладают протекторным эффектом, но в меньшей степени [255].

Как показано на Рисунке 3.1, исходная молекула - 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросан **1** проявляет более слабый эффект, а замещение атома хлора аминокислотными фрагментами сопровождается увеличением потенциального защитного эффекта.

Более высокий защитный эффект (73%) показан соединением **206**. При сравнении результатов, полученных для различных производных бензофуросанов с результатами классического антиоксиданта α -Токоферола (витамина E) и синтетического антиоксиданта Тролокса очевидно, что бензофуросаны проявляют схожий защитный эффект, в то время как соединение **206** даже обладает более высоким защитным эффектом. Таким образом, бензофуросаны способны защищать бактериальные клетки от генотоксичного воздействия УФ-излучения и могут использоваться для получения УФ-протекторных препаратов.

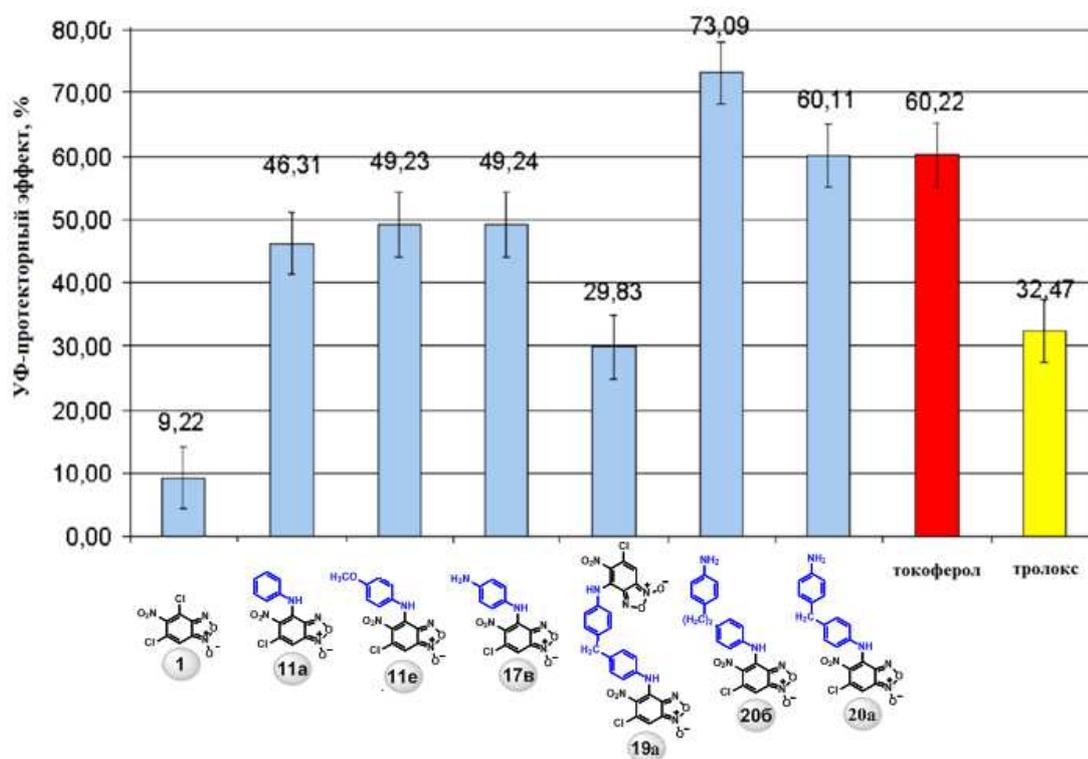


Рисунок 3.1 - Максимальный протекторный эффект производных бензофуроксанов и антиоксидантов на *E. coli* MG1655 (pKatG-lux) в диапазоне длин волн от 300 до 400 нанометров при следующих концентрациях: **1**: 10^{-6} ммоль/мл, **11a**: 10^{-4} ммоль/мл; **11e**: 10^{-6} ммоль/мл; **17b**: 10^{-7} ммоль/мл; **19a**: 10^{-8} ммоль/мл; **206**: 10^{-7} ммоль/мл; **20a**: 10^{-5} ммоль/мл; α-Токоферол: 10^{-3} ммоль/мл; Тролокс: 10^{-4} ммоль/мл

Для соединения **206**, проявившего наиболее высокий протекторный эффект от воздействия УФ-излучения в диапазоне длин волн 300-400 нм, в экспериментах с *E. coli* MG1655 (pKatG-lux), была также оценена способность подавлять УФ-генотоксичность. С этой целью штамм *E. coli* MG1655 (pRecA-lux), реагирующий на действие ДНК-тропных агентов, также подвергался УФ-излучению в присутствии и отсутствие соединения **206**. Результаты обобщены на Рисунке 3.2.

Общая тенденция усиления протекторной активности с ростом дозы характерна для концентраций 10^{-10} - 10^{-7} ммоль/мл. Эффекты концентраций 10^{-9} и 10^{-8} ммоль/мл не статистически существенно различаются, т.е. в этой области концентраций, по-видимому, имеется отсутствие роста соотношения доза/эффект. Соединения в концентрациях выше 10^{-7} ммоль/мл не обладают протекторным эффектом.

Как показано на Рисунке 3.2 для экспериментов 1-4, соединение **206** обладает способностью снижать уровень повреждения ДНК в процессе УФ-облучения в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм. Степень антимуtagenного эффекта бензофуроксана **206** варьирует в пределах от 18.3 до 39.2%. Для концентрации 10^{-1} мг/мл наблюдалось значительное подавление

биоломинесценции штамма *E. coli* MG1655 (pRecA-lux), как в эксперименте с *E. coli* MG1655 (pKatG-lux) (данные не приведены), что указывает на токсический характер этой концентрации. Максимальный защитный эффект регистрируется для концентрации 10^{-4} мг/мл и составляет 39.18%.

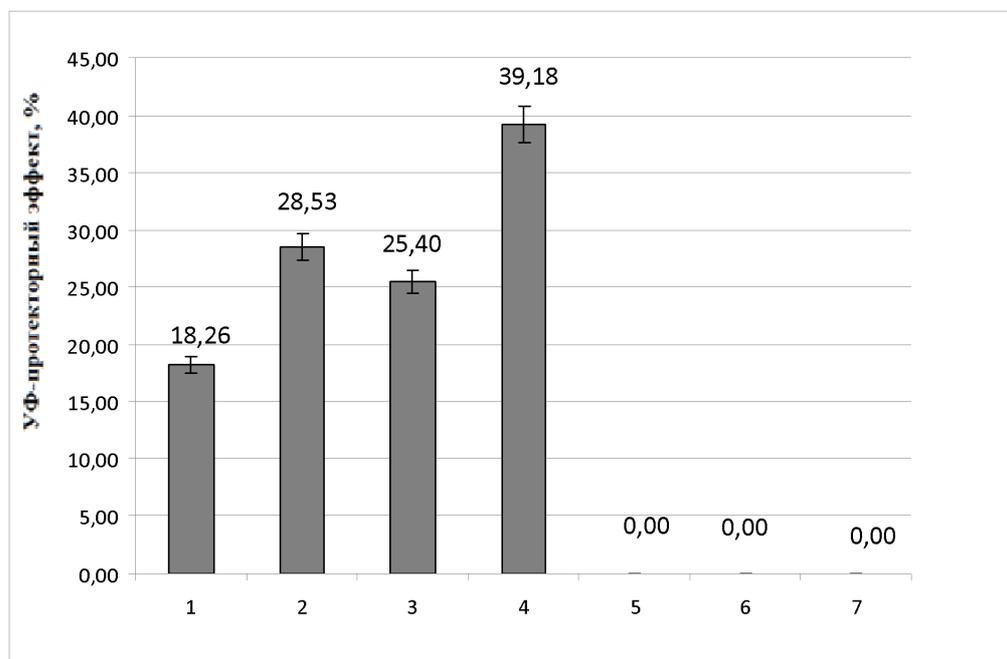


Рисунок 3.2 - Способность производного бензофураксана **206** подавлять УФ-генотоксичность при различных концентрациях (штамм *E. coli* AB1157 (pRecA-lux)): 1: 10^{-10} ммоль/мл; 2: 10^{-9} ммоль/мл; 3: 10^{-8} ммоль/мл; 4: 10^{-7} ммоль/мл; 5: 10^{-6} ммоль/мл; 6: 10^{-5} ммоль/мл; 7: 10^{-4} ммоль/мл

Исходя из этих результатов, очевидно, что соединение **206** имеет двойной эффект, уменьшая образование пероксидных соединений (эксперимент с *E. coli* MG1655 (pKatG-lux)), а также снижая долю повреждения ДНК (эксперимент с *E. coli* MG1655 (pRecA-lux)), которое возникает под действием УФ-излучения в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм. Его способность подавлять УФ-генотоксичность, очевидно, основана на антиоксидантной активности.

Таким образом, производные бензофураксанов защищают бактериальные клетки от разрушающего воздействия ультрафиолета в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм. Эти соединения могут быть использованы для создания высокоэффективных УФ-протекторных продуктов. Результаты, полученные в ходе этого исследования, позволяют предположить, что производные бензофураксана проявят протекторный эффект не только в экспериментах на бактериях, но и в экспериментах с более сложными многоклеточными организмами.

3.3. Изучение деструктивных эффектов производных бензофуроксанов с использованием бактериальных lux-биосенсоров

Применение биологических моделей первоначально использовалось при скрининге мутагенов и канцерогенов, установлении степени токсичности новых химических веществ, готовых форм и отдельных компонентов лекарственных средств, консервантов, изделий медицинского назначения и др. Однако в настоящее время появились экспресс-методы для выявления таких фармакологически ценных свойств, как антиоксидантная, антимуtagenная, антимикробная активность и т.д.

Ключевую роль среди экспериментальных моделей, используемых для тестирования различных соединений, занимают бактериальные lux-биосенсоры - биоэлектронные системы, в которых регистрирующее устройство контролирует изменение свечения бактерий. Наиболее совершенными биосенсорами являются генно-инженерные конструкции, в которых бактериальные люциферазы поставлены под контроль промоторов, отвечающих на изменение основных параметров гомеостаза микробной клетки.

Серии некоторых производных бензофуроксанов, а именно производные, содержащие фрагменты ароматических аминов и диаминов: **11a**, **11e**, **17b**, **19a**, **20a**, **20b**; производные бензофуроксанов, содержащие amino- и меркаптобензотиазольные фрагменты: **71**, **78** и **79**; бензофуроксаны, содержащие сульфониламидные фрагменты: **51a-b**, **53a-b**; бензофуроксаны, содержащие полиеновые антибиотики в своем составе: **55-57a,б** были протестированы на способность вызывать деструктивные эффекты с помощью бактериальных lux-биосенсоров совместно с сотрудниками лаборатории Промышленных Микроорганизмов Академии биологии и биотехнологии им. Д. И. Ивановского Южного Федерального университета г. Ростова-на-Дону, позволив при минимуме затрат получить информацию о механизмах биологической активности этих соединений и определить диапазон концентраций для дальнейших испытаний на животных.

Регистрацию биологических эффектов исследуемых соединений проводили при помощи бактериальных люминесцентных биосенсоров, которые содержат вектор pBR322, с кассетой генов luxCDABE из *Photobacterium luminescens* ZM1 под контролем индуцируемого промотора, а также природный люминесцентный штамм. В опытах использовали:

- *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245 (*Vibrio aquamarinus* DSM 26054) – природный люминесцентный штамм, выделенный из воды Черного моря;

- генно-инженерные биосенсорные штаммы *E. coli* MG1655 (pXen7), *E. coli* MG1655 (pSoxS-lux), *E. coli* MG1655 (pKatG-lux), *E. coli* MG1655 (pRecA-lux), *E. coli* MG1655 (pColD-lux), *E. coli* MG1655 (pGrpE-lux), *E. coli* MG1655 (pIbpA-lux), *E. coli* MG1655 (pVFR1-lux).

Биосенсоры с промоторами RecA и ColD фиксируют наличие в клетке факторов, вызывающих повреждение ДНК, биосенсор с промотором KatG фиксирует образование в клетке гидроперекисей, а с промотором SoxS - супероксид аниона и NO [366,372–376]. Биосенсорные штаммы с промоторами GrpE и IbpA реагируют на вещества, повреждающие белки [377,378]. Биосенсор *E. coli* MG1655 (pVFR1-lux) содержит фрагмент ДНК с геном *luxR*, промотором P_r и регуляторной областью *lux*-оперона *V. fischeri*, встроенный перед генами *luxCDABE* – он высокоспецифично реагирует на введение в среду аутоиндукторов систем Quorum Sensing 1-го типа, но не аутоиндукторов систем Quorum Sensing 2-го типа [379].

Биолюминесцентная реакция *lux*-биосенсоров на действие производных бензофуороксанов, содержащие фрагменты ароматических аминов и диаминов, представлена в Таблице 3.5.

Соединение **11e** показало эффект, выражающийся в усилении генерации внутриклеточного супероксида-аниона, при концентрации 1.5×10^{-4} ммоль/мл при тестировании с контролем биосенсора *E. coli* MG 1655 (pSoxS-lux). Индукционный коэффициент составил 2.5.

Биолюминесцентный ответ биосенсора *E. coli* MG 1655 (pSoxS-lux) также был индуцирован соединением **19a** в концентрациях от 8×10^{-12} до 8×10^{-4} ммоль/мл, соединением **17в** в концентрациях от 3×10^{-3} до 1.5×10^{-4} ммоль/мл и соединением **1** (5-нитро-4,6-дихлорбензофуороксаном) - в концентрациях от 4×10^{-4} до 2×10^{-5} ммоль/мл. Таким образом, коэффициенты индукции варьировались в пределах 1.5-2.0, 3.0-5.0, 1.4-7.4, соответственно.

Следует отметить, что почти все концентрации соединения **19a** продуцировали ответ биосенсора *E. coli* MG 1655 (pSoxS-lux).

Таким образом, этот результат позволяет предположить, что механизм действия соединений **11e**, **17в**, **19a** и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуороксана **1** на клетку представляет собой образование супероксидных анионов, что приводит к состоянию окислительного стресса.

Кроме того, соединение **17в** продуцировало реакцию биосенсора на контроль *E. coli* MG1655 (pRecA-lux) и *E. coli* MG1655 (pGrpE-lux) в концентрации 1.5×10^{-4} ммоль/мл, что свидетельствует о том, что эта концентрация является генотоксической, вызывает повреждение белков в бактериальных клетках и не может использоваться в фармакологических условиях.

За исключением соединения **17в**, во время биотестирования других бензофуороксанов реакция *lux*-биосенсора, реагирующего на повреждение ДНК и белка (как с использованием метаболической активации, так и без нее), не была обнаружена. Это означает, что соединения

11a, 11e, 19a, 20a, 20b и 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** не относятся к классу веществ, разрушающих ДНК и белки.

Во время биотестирования соединений **11a, 20a** и **20b** не наблюдалось реакции lux-биосенсоров, что указывает на то, что эти соединения не относятся к классу веществ, разрушающих ДНК, белки, и не вызывают генерацию супероксид-аниона.

Предварительную системную токсичность всех синтезированных соединений оценивали с помощью бактериального lux-биосенсора с конститутивным промотором (данные не приведены). В дальнейших экспериментах для оценки защитного эффекта использовались только нетоксичные концентрации.

Таблица 3.5 Токсичность производных бензофуроксанов в экспериментах с бактериальными lux-биосенсорами

Исследуемое соединение	Характеристика токсического эффекта		
	Вид биосенсора	Величина фактора индукции ^[a]	Диапазон действующих концентраций, ммоль/мл
1	<i>E. coli</i> MG1655 (pSoxS-lux)	1.4–7.4 ^[b]	4×10^{-4} – 2×10^{-5}
11a	отсутствие токсичного (генотоксичного) эффекта		
11e	<i>E. coli</i> MG1655 (pSoxS-lux)	2.5 ^[b]	1.5×10^{-4}
17b	<i>E. coli</i> MG1655 (pSoxS-lux)	3.0–5.0 ^[b]	3×10^{-3} – 1.5×10^{-4}
	<i>E. coli</i> MG1655 (pRecA-lux)	2.5 ^[b]	1.5×10^{-3}
	<i>E. coli</i> MG1655 (pGrpE-lux)	3.0 ^[b]	1.5×10^{-3}
19a	<i>E. coli</i> MG1655 (pSoxS-lux)	1.5–2.0 ^[b]	8×10^{-12} – 8×10^{-4}

Исследуемое соединение	Характеристика токсического эффекта		
	Вид биосенсора	Величина фактора индукции ^[a]	Диапазон действующих концентраций, ммоль/мл
20б	отсутствие токсичного (генотоксичного) эффекта		
20а	отсутствие токсичного (генотоксичного) эффекта		

^[a] отличия от контроля статистически значимы, t-критерий; $p < 0,05$. ^[b] там, где указано только одно значение, эффект был отмечен только при одной концентрации.

Из всех веществ, содержащих сульфониламидные фрагменты, лишь соединение **51б** проявило средний уровень токсичности для бактериальной клетки до концентраций 10^{-7} М включительно в отношении *E.coli* MG1655 (pXen7) (но не для штамма *Vibrio aquamarinus* ВКПМ В-11245) [285]. Для остальных исследуемых бензофуроксанов заметный бактериотоксический эффект при концентрациях ниже 10^{-3} – 10^{-4} М не выявлен ни для вибриона, ни для конститутивного биосенсора на основе *E.coli* MG1655.

Исследуемые вещества, за исключением соединения **51б**, не вызывают также активации системы Quorum Sensing 1-го типа (биосенсор *E. coli* MG1655 (pVFR1-lux)). Вещество **51б** показывает средние значения (2.01 и 3.35) коэффициента индукции для данного бактериального lux-биосенсора при концентрациях 10^{-11} и 10^{-12} М, соответственно. Вероятно, данное соединение может влиять на образование биопленок, и проявление факторов патогенности микроорганизмами, и заслуживает более тщательного изучения. Если учесть также указанный выше факт, что вещество **51б** проявляет бактериотоксические свойства в низких концентрациях (10^{-5} – 10^{-7} М) по отношению к использованному биосенсорному штамму *E.coli* MG1655 (pXen7), данное соединение или его производные могут быть исследованы в качестве потенциальных антибактериальных препаратов [380].

С помощью штамма *V. aquamarinus* ВКПМ В-11245 показано, что соединения, содержащие в своем составе полиеновые антибиотики, **55а** и **55б** токсичны в концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М [288]. С биосенсором *E. coli* MG1655 (pXen7) установлено, что соединения **55а** и **55б** в концентрациях 10^{-4} М и ниже обладают допустимой степенью токсичности.

Все исследованные производные бензофуроксанов, содержащие сульфониламидные фрагменты и фрагменты полиеновых антибиотиков, не проявили заметной биологической активности в отношении повреждения ДНК как без, так и с метаболической активацией (биосенсор *E. coli* MG1655 (pRecA-lux)), не вызывают окислительный стресс путём повышения внутриклеточного уровня супероксид-анион радикала и оксида азота (биосенсор *E. coli* MG 1655 (pSoxS-lux)), а также перекисных соединений (биосенсор *E. coli* MG 1655 (pKatG-lux)).

Оценка токсического действия производных бензофураксана, содержащих аминобензотиазольные фрагменты **78а-в**, **78д-е**, **79г** на бактериальные клетки была исследована при помощи бактериальных штаммов *V. aquamarinus* ВКРМ В-11245 и *E.coli* MG1655 (pXen7) [317]. Бензофураксаны, содержащие аминобензотиазольные фрагменты **78а-в**, **78д-е**, **79г** не проявили заметной биологической активности, проявляющейся в повреждении ДНК как без, так и с метаболической активацией (биосенсоры *E. coli* MG1655 (pRecA-lux) и *E.coli* MG1655 (pColD-lux)), не вызывают окислительного стресса за счет увеличения количества супероксид-аниона и внутриклеточного оксида азота (биосенсор *E. coli* MG 1655 (pSoxS-lux)), а также пероксидных соединений (биосенсор *E. coli* MG 1655 (pKatG-lux)). Кроме того, не регистрируется значительного уровня повреждения белка в бактериальной клетке (биосенсор *E. coli* MG 1655 (pGrpE-lux)). Исследованные соединения также не вызывают активацию системы Quorum Sensing 1-го типа (биосенсор *E. coli* MG1655 (pVFR1-lux)).

Среди всех бензофураксанов, содержащих фрагменты аминобензотиазола, только бензофураксан **78д** показал средний уровень токсичности для бактериальных клеток в концентрациях до 10^{-7} М и только в отношении *V. aquamarinus* ВКРМ В-11245. Для других исследованных бензофураксанов заметный бактериотоксический эффект при концентрации ниже 10^{-3} - 10^{-4} М не выявлен ни для вибриона, ни для конститутивного биосенсора на основе *E. coli* MG1655.

Введение фрагмента меркаптобензотиазола в молекулы бензофураксана вместо фрагмента аминобензотиазола приводит к значительному усилению биологической активности.

Как видно из данных Таблиц 3.6 и 3.7, исследуемый бензофураксан **71** является высокотоксичным для *V. aquamarinus* ВКРМ В-11245 в концентрациях 1×10^{-3} - 1×10^{-6} М.

Для *E. coli* MG1655 (pXen7) вещество токсично в концентрации 1×10^{-5} М и высокотоксично в концентрации 1×10^{-4} М и выше. Чувствительность *V. aquamarinus* ВКРМ В-11245 к изучаемому веществу была выше, что, вероятно, было связано с более выраженной чувствительностью этого штамма к токсическим воздействиям.

Таблица 3.6 Токсичность производного бензофураксана **71** для природного и генноинженерного биосенсорных штаммов

Конц. Штамм	Индекс токсичности бензофураксана 71											
	10^{-3} М	10^{-4} М	10^{-5} М	10^{-6} М	10^{-7} М	10^{-8} М	10^{-9} М	10^{-10} М	10^{-11} М	10^{-12} М	10^{-13} М	10^{-14} М
<i>Vibrio aquamarinus</i>	98.83	99.10	98.83	73.17	22.52	5.97	0	11.61	19.14	0	3.44	5.94
<i>E. coli</i> Xen7	99.87	98.00	33.59	10.30	0	7.28	0	3.82	0	10.52	0	2.74

Для исследования возможных механизмов действия бензофураксана **71** на бактериальную клетку был проведен ряд экспериментов с генно-инженерными люминесцентными биосенсорами *E. coli* MG1655 (pSoxS-lux), *E. coli* MG1655 (pKatG-lux), *E. coli* MG1655 (pRecA-lux), *E. coli* MG1655 (pColD-lux), *E. coli* MG1655 (pGrpE-lux), *E. coli* MG1655 (pIbpA-lux) и *E. coli* MG1655 (pVFR1-lux), которые позволяют выявить определенное влияние на гомеостаз бактериальных клеток. Данные о биологических эффектах исследуемого вещества **71** в различных концентрациях представлены в Таблице 3.7.

Во время экспериментов с биосенсорами *E. coli* MG1655 (pKatG-lux), *E. coli* MG1655 (pRecA-lux), *E. coli* MG1655 (pColD-lux), *E. coli* MG1655 (pGrpE-lux), *E. coli* MG1655 (pIbpA-lux) существенного ответа не наблюдалось. Таким образом, можно утверждать, что при взаимодействии исследуемого вещества **71** и бактериальных клеток не наблюдается заметного повышения уровня перекисных соединений, повреждения ДНК и белков.

С другой стороны, для соединения **71** зарегистрирован значимый эффект повышения уровня супероксид-анион радикала или NO в бактериальной клетке ($n > 2$) в концентрации 1×10^{-4} М и слабый ($1.5 \leq n \leq 2$) в концентрации 1×10^{-3} М (в данном случае, видимо, сказывается эффект подавления люминесценции биосенсора за счет токсичности исследуемого вещества).

Самый выраженный из обнаруженных биологических эффектов представлен активацией системы Quorum Sensing 1-го типа. Для соединения **71** эффективными активирующими концентрациями являются 1×10^{-6} М, 1×10^{-8} М, 1×10^{-10} М и 1×10^{-14} М ($n > 2$), слабая активация присутствует при всех остальных концентрациях за исключением 1×10^{-4} М.

Таблица 3.7 Максимальный фактор индукции полученный при инкубации бактериальных биосенсоров с различными концентрациями соединения **71** в течение 120 минут

Штамм	Максимальный фактор индукции бензофураксана 71											
	10^{-3} М	10^{-4} М	10^{-5} М	10^{-6} М	10^{-7} М	10^{-8} М	10^{-9} М	10^{-10} М	10^{-11} М	10^{-12} М	10^{-13} М	10^{-14} М
<i>E. coli</i> MG1655 (pSoxS-lux)	1.80	2.71	0.99	1.28	1.02	1.27	1.08	1.33	0.99	1.41	1.03	1.20
<i>E. coli</i> MG1655 (pKatG-lux)	0.18	0.30	0.71	0.80	0.91	0.84	0.96	1.02	1.03	1.12	0.87	0.78
<i>E. coli</i> MG1655 (pRecA-lux)	0.25	0.85	0.93	0.92	1.01	0.99	1.02	1.00	1.03	0.94	0.98	1.07

Штамм	Максимальный фактор индукции бензофураксана 71											
	10 ⁻³ М	10 ⁻⁴ М	10 ⁻⁵ М	10 ⁻⁶ М	10 ⁻⁷ М	10 ⁻⁸ М	10 ⁻⁹ М	10 ⁻¹⁰ М	10 ⁻¹¹ М	10 ⁻¹² М	10 ⁻¹³ М	10 ⁻¹⁴ М
<i>E. coli</i> MG1655 (pColD-lux)	0.08	1.48	0.87	1.04	1.07	1.08	1.05	1.04	1.07	1.10	1.01	1.07
<i>E. coli</i> MG1655 (pGrpE-lux)	0.35	0.51	0.88	1.15	1.02	1.08	1.03	1.15	1.05	1.31	0.96	1.13
<i>E. coli</i> MG1655 (pIbpA-lux)	1.19	0.63	1.08	1.28	1.12	1.18	1.09	1.14	1.47	1.25	1.37	1.46
<i>E. coli</i> MG1655 (pVFR1-lux)	1.68	0.99	1.64	3.03	1.71	2.77	1.74	3.59	1.51	2.96	1.77	2.87

Генотоксичность производных бензофураксанов изучалась исключительно на различных бактериальных биосенсорах. Чтобы сделать окончательный вывод о токсичности и генотоксичности соединений, диапазон испытаний для фармацевтических препаратов должен включать не только тесты с использованием бактерий, но также тесты на основе биоцитокультуры млекопитающих.

3.4. Гемолитическая активность производных бензофураксанов, 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов и 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов

Важной характеристикой при разработке новых лекарственных средств является их цитотоксическое действие по отношению к клеткам млекопитающих.

С целью определения неспецифической цитотоксичности были проведены исследования наиболее активных соединений на эритроцитах человека *in vitro* в реакции гемолиза [381]. Гемолитическая активность наиболее биологически активных производных бензофураксанов, 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов и 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов представлена в Таблице 3.8.

Соли бензофураксанов с включением фрагментов фторхинолонов обладают очень слабым действием гемолиза в диапазоне концентраций 3.9-0.19 мкг/мл (в Таблице 3.8 не представлены). Гемолиз не превышает 1%.

Было определено гемолитическое действие самой активной четвертичной аммониевой соли бензофуросана на основе *n*-ди(бромметил)бензола **101a/б**. Видно, что в бактерицидных концентрациях вещество **101a/б** проявляет очень низкую гемолитическую активность. Гемолиз не превышает 1%.

В бактериостатических концентрациях вещества **152a** и **152д** также проявляют очень низкую гемолитическую активность. Соединения **138a** и **152e** в бактериостатических концентрациях оказались более токсичными в отношении эритроцитов крови человека, однако, несмотря на это гемолитическая активность довольно мала и позволяет использовать данные соединения в фармацевтических целях.

Таблица 3.8 Гемолитическая активность производных бензофуросанов, 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов и 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов

Наименование соединения	Концентрация, мкг/мл	Гемолиз, %
101a/б	31.3±2.4	0.90±0.07
	15.6±1.2	0.30±0.02
138a	62.5±5.3	5.3±0.4
	31.3±2.5	3.2±0.2
152a	62.5±5.2	0.80±0.05
	31.3±2.7	0.20±0.01
152д	62.5±4.9	1.9±0.2
	15.6±1.3	0.4±0.03
152e	31.3±2.6	3.7±0.3
Грамицидин С	62.5±4.8	100.0±8.5
	31.3±2.5	99.0±8.7
	15.6±1.1	98.2±8.4

3.5. Цитотоксичность производных бензофуросанов

Соединения **11в** и **11л** были исследованы на цитотоксичность в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий человека. В Таблице 3.9 приведены данные по IC₅₀ исследуемых соединений.

Таблица 3.9 Цитотоксичность производных бензофуороксанов

№ соединения	IC ₅₀ (мкМ)		
	Опухолевые линии		Нормальные линии
	M-Hela	MCF ₇	Chang liver
11в	16.0±1.4	8.1±0.6	28.0±2.6
11л	4.8±0.4	3.7±0.3	15±1.2
Доксорубицин	3.0±0.2	3.0±0.1	3.0±0.1

Значения IC₅₀ соединения **11л** сопоставимы с данными по препарату сравнения Доксорубицину, соединение **11в** менее активно на опухолевых линиях. Однако, в отношении нормальной клеточной линии (Chang liver) исследованные соединения оказались значительно менее токсичными, чем Доксорубицин.

3.6. Токсичность производных бензофуороксанов

Токсичность некоторых производных бензофуороксана, проявивших высокую антимикробную активность, была исследована на мышах (Таблица 3.10). Согласно уровням острой токсичности для млекопитающих [382,383] производные бензофуороксана можно рассматривать как умеренно токсичные соединения. Следует отметить, что соединение **11е**, обладающее высокой антимикробной активностью проявляет наименьшую токсичность на мышах.

Таблица 3.10 Токсичность производных бензофуороксана

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг ^a
1	50.0 (35.2÷61.0)
3	25.0 (17.9÷30.7)
5e	20.2 (15.1÷26.4)
9a	90.0 (84.2÷110.2)
11a	150.0 (127.7÷183.8)
11e	250.0 (219.0÷290.2)

Соединение	LD ₅₀ , мг/кг ^а
19г	150.0 (126.5÷173.1)
Кетоконазол	618
Хлорамфеникол	1500
Грамицидин С	28.0 (25.4÷31.5)

^аСредние значения (в круглых скобках для каждого соединения представлен диапазон экспериментальных результатов).

Таким образом, в результате проведенных биологических испытаний 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 на основе 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана и Ломефлоксацина в 8 раз превышает активность исходного Ломефлоксацина. Среди полученных соединений продукты на основе бензофураксанов и фенолов проявляют лучшую антимикробную активность. Соединение 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. 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. Высокая антимикробная активность и низкая токсичность делает соединения на платформе бензофураксанов перспективными для создания на их основе лекарственных препаратов.

Проведенные исследования имеют высокую актуальность и востребованность, поскольку направлены на создание практически ценных отечественных лекарственных препаратов, имеющих большие перспективы применения в ветеринарии для лечения домашних

и сельскохозяйственных животных, а также в медицине и фармацевтике – для создания эффективных нетоксичных лекарственных средств различного типа.

ГЛАВА 4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

4.1. Физико-химические методы исследования

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C записаны на спектрометрах Bruker Avance II-400 с рабочей частотой 400.1 МГц (^1H), 100.6 МГц (^{13}C), Bruker Avance-500 с рабочей частотой 500.1 МГц (^1H), 125.8 МГц (^{13}C), Bruker Avance-600 с рабочей частотой 600.1 МГц (^1H), 150.9 МГц (^{13}C) относительно сигналов остаточных протонов дейтерированных растворителей или ядер углерода дейтерорастворителя (CDCl_3 , ацетон- d_6 , CD_3OD , ДМСО- d_6). Эксперименты двумерной ЯМР спектроскопии COSY, HSQC, HMBC, NOESY, проводились на Фурье-спектрометре AVANCE-600 (Bruker) с рабочими частотами 600.00 (^1H) и 150.86 (^{13}C) МГц. Спектры ЯМР ^{31}P регистрировали на приборе Bruker Avance II-400 с рабочей частотой 161.9 МГц относительно внешнего стандарта - 85%-ной H_3PO_4 . Спектры ЯМР ^{15}N регистрировали на приборе Bruker Avance-600 с рабочей частотой 60.8 МГц, химические сдвиги ЯМР ^{15}N рассчитывались относительно химических сдвигов внешнего стандарта - мочевины, а затем были преобразованы в шкалу относительно безводного жидкого аммония ($(\text{NH}_2)_2\text{C}(\text{O})$ δ (^{15}N) = 75 м.д.). Спектры ЯМР ^{19}F регистрировали на приборе Bruker Avance II-400 с рабочей частотой 376.5 МГц, в качестве стандарта для расчета химических сдвигов фтора использовался C_6F_6 (-164.9 м.д.).

ИК-спектры записаны на ИК Фурье-спектрометр Tensor 37 (Bruker Optik GmbH, Германия) в интервале 400-4000 cm^{-1} . Кристаллические образцы исследовались в таблетках KBr. Маслянистые и смолообразные образцы помещались между пластинами KBr в виде тонкой пленки; толщина поглощающего слоя при этом не контролировалась. Приведены наиболее интенсивные полосы поглощения.

Масс-спектры матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации (MALDI) были получены на масс-спектрометре Ultraflex III TOF/TOF (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Съемка масс-спектров осуществлялась в линейном режиме. Лазер Nd:YAG, $\lambda = 355$ нм. Растворы образцов наносили на металлическую MTP AnchorChipTM мишень методом высушенной капли. В качестве матрицы использовали *n*-нитроанилин (CH_3CN , 10 мг/мл). Регистрировались положительно заряженные ионы. Данные были получены с помощью

программы Flex Control (Bruker Daltonik GmbH, Германия) и обработаны с помощью программы FlexAnalysis 3.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия). Масс-спектры ионизации электрораспылением (ESI) получены на масс-спектрометре AmazonX (Bruker Daltonik GmbH, Германия) с ионной ловушкой. Детектирование положительных ионов выполнено в интервале m/z от 70 до 2800. Напряжение на капилляре –4500 В, напряжение на Выходе капилляра 140 В, газ-осушитель – азот (250 °С, 8 л/мин). В качестве элюента использовали раствор состава метанол/вода (70:30) со скоростью потока 0.2 мл/мин (хроматограф Agilent 1260, США). Ввод образца в поток производился через инжектор Rheodyne 7725 (Rheodyne, США). Для управления масс-спектрометром и сбора данных использовалось программное обеспечение TrapControl (Bruker Daltonik GmbH, версия 7.0). Данные обрабатывались с помощью программы DataAnalysis 4.0 (Bruker Daltonik GmbH, Германия).

УФ спектры регистрировались при комнатной температуре на спектрофотометре Lambda 35 производства «PerkinElmer» (США), при скорости сканирования образца 480 нм/мин с щелью 1 нм. Регистрация спектров растворов образцов в ДМСО с концентрацией 10^{-5} моль/л проводилась в кварцевых кюветах толщиной 10 мм.

Элементный анализ соединений был выполнен на высокотемпературном 2х-реакторном С, Н, N-анализаторе EuroEA3028-НТ-ОМ (EuroVector S.p.A., Италия). Содержание галогенов определяли по методу Шенигера.

Рентгеноструктурный анализ соединений выполнен в Отделении рентгеноструктурных исследований Центра коллективного пользования ЦКП САЦ на базе лаборатории дифракционных методов исследований ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук». Рентгеноструктурные (монокристалльные) эксперименты проведены при температуре 293 К, 150 К на автоматическом трёхкружном дифрактометре Bruker Smart Apex II (графитовый монохроматор λ (Mo K_{α}) = 0.71073Å) с CCD детектором. Структуры расшифрованы прямым методом по программе СИК [384] и уточнены последовательно в изотропном и анизотропном приближениях по программе SHELXL-97 [385]. Расчеты проведены с помощью программ WinGX [386] и APEX2 [387]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основе стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программы PLATON [388]. Данные PCA структур **5а, 5в, 5б, 5ё, 5з, 7, 9а, 11а, 11б, 11ж, 11й, 11к, 11л, 11м, 15, 17в, 39б, 44, 49, 52, 68б, 85б, 87а, 92, 100а, 119, 121, 123**, смесь кристаллов **137а** и **139а, 139б, 15б, 152д, 157а, 158а, 158в, 160** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (регистрационные номера 822930 (**9а**), 822931 (**11б**), 822929 (**11ж**), 822928 (**15**), 1001192

(49), 1472959 (52), 1497394 (856), 1497395 (87a), 1566138 (92), 1566139 (100a), 991083 (137a, 139a), 991085 (1396), 1588367 (156), 991084 (152д), 104086 (157a), 1507866 (158в), 1583139 (160).

Квантово-химические расчеты были проведены с использованием программных пакетов Gaussian 03 [330], Gaussian 09 [345] и Gaussian 16 [249]. Оптимизация структур и расчет ИК- и КР-спектров проводились с использованием гибридного функционала B3LYP [247,248] в сочетании с базисным набором 6-31G* [389–391]. Расчеты хим. сдвигов осуществлялись методом GIAO. Расчеты хим. сдвигов ЯМР ^{13}C осуществлялись относительно C_6H_6 (128.0 м.д.).

Температуру плавления определяли на нагревательном столике Бётиуса без коррекции.

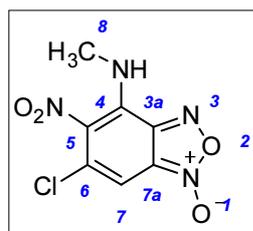
Полноту протекания реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах СОРБФИЛ ПТСХ-АФ-А-УФ («Сорбполимер», Краснодар, Россия), проявитель – УФ свет. Для колоночной хроматографии использовался силикагель 60 (0.040-0.063 мм) фирмы Macherey-Nagel (Германия).

Растворители очищали и обезвоживали по известным методикам [392]. 5-Нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** [393], 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан **2** [394], 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксан **3** [246] и незамещенный бензофуроксан **122** [74] синтезировали по литературным методикам.

Названия макроциклических соединений даны по фановой номенклатуре IUPAC [395,396].

4.2. Экспериментальная часть к главе 2

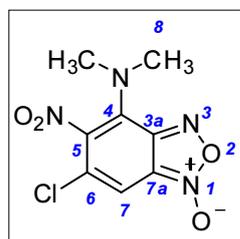
Реакции 4,6-дихлор-5-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида с алифатическими аминами



4-Метиламино-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5a).

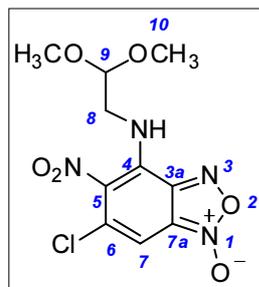
Раствор 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) в бензоле (5 мл) смешивали с 40 % раствором метиламина **4a** (0.03 г, 1.0 ммоль) в бензоле. Реакционную смесь выдерживали 30 мин, выпавший осадок отделяли, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Выход 0.11 г (90 %), порошок бордового цвета. $T_{\text{пл}} = 220\text{--}221$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1331 (NO_2 симм.), 1530 (NO_2 асимм.), 1291,

1624 (фуроксановое кольцо), 3310 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.27 с (3H, C^8H_3), 6.89 с (1H, C^7H), 8.60 с (1H, NH). Найдено, %: C 33.95, H 2.51, Cl 14.30, N 22.98. $\text{C}_7\text{H}_5\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 34.37; H 2.06; Cl 14.49; N 22.91.



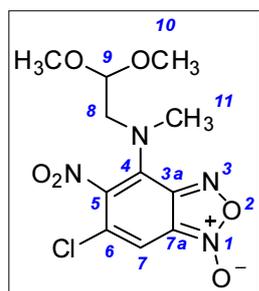
4-Диметиламино-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5б).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и диметиламина **4б** (0.045 г, 1.0 ммоль) получили 0.1 г (77 %) соединения **5б**, порошок оранжевого цвета. $T_{\text{пл}} = 121\text{-}122$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1361 (NO_2 симм.), 1551 (NO_2 асимм.), 1294, 1515, 1616 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.30 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 6.76 с (1H, C^7H). Найдено, %: C 36.89; H 3.08; Cl 13.11; N 21.60. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 37.15; H 2.73; Cl 13.71; N 21.66.



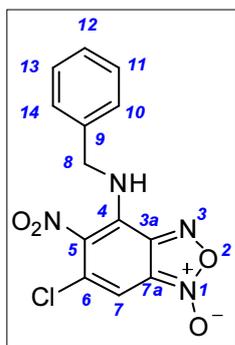
4-N-[(2,2-Диметоксиэтил)-амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5е).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и 2,2-диметоксиэтиламина **4е** (0.105 г, 1.0 ммоль) получили 0.108 г (68 %) соединения **5е**, порошок оранжевого цвета $T_{\text{пл}} = 96\text{-}97$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1362 (NO_2 , симм.), 1560 (NO_2 , асимм.), 1621 (фуоксановое кольцо). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.48 с (6H, $2\text{C}^{10}\text{H}_3\text{O}$), 4.22 т (2H, $\text{C}^8\text{H}_2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 4.62 т (1H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 6.68 с (1H, C^7H), 8.17 с (2H, NH). Найдено, %: C 37.87; H 3.22; Cl 11.55; N 17.32. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_6$ Вычислено, %: C 37.69; H 3.48; Cl 11.13; N 17.58.



4-N-[(2,2-Диметоксиэтил)-N-метиламино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5ё).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и 2,2-диметоксиэтил-N-метиламина **4ё** (0.12 г, 1.0 ммоль) получили 0.09 г (54 %) соединения **5ё**, порошок оранжевого цвета $T_{\text{пл}} = 88\text{-}89$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1360 (NO_2 , симм.), 1562 (NO_2 , асимм.), 1624 (фуоксановое кольцо). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.14 с (3H, $\text{C}^{11}\text{H}_3\text{N}$), 3.41 с (6H, $2\text{C}^{10}\text{H}_3\text{O}$), 4.05 д (2H, $\text{C}^8\text{H}_2\text{N}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 4.58 т (1H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 6.89 с (1H, C^7H). Найдено, %: C 39.69; H 4.61; Cl 10.96; N 16.54. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 39.71; H 3.94; Cl 10.66; N 16.84.

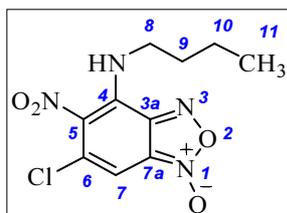


4-Бензиламино-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5з).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и бензиламина **4ж** (0.107 г, 1.0 ммоль). Выход 0.129 г (82 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 149-150$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1362 (NO_2 , симм.), 1562 (NO_2 , асимм.), 1622 (фуроксановое кольцо), 3090 (C^7H), 3310 (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 5.26 д (2H, C^8H_2 , $^3J_{NH} = 8.8$ Гц), 6.71 с (1H, C^7H), 7.34-7.36 м (5H, $C^{10}H-C^{11}H$), 8.29 с (1H, NH). Найдено, %: С 49.08; Н 2.99; Cl 11.24; N 17.25. $C_{13}H_9ClN_4O_4$. Вычислено, %: С 48.69; Н 2.83; Cl 11.06; N 17.47.

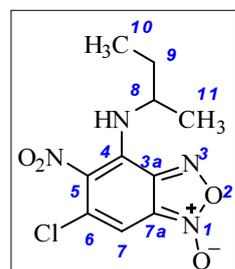
Общий метод синтеза соединений 5в-д, 5з, 7.

В раствор бензофуроксана **1** (0.8 ммоль) в хлороформе (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавляли раствор амина (1.6 ммоль) в хлороформе (2 мл). Реакционную смесь выдерживали 2 часа при комнатной температуре при постоянном перемешивании (контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли с помощью ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1). По окончании выдержки реакционную смесь переосаждали в гексан (10 мл), полученный осадок отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



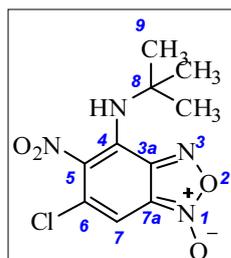
4-(Бутиламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5в).

Выход 0.225 г (98 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 112-113$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 685 (CCl), 1331 (NO_2 симм.), 1532 (NO_2 асимм.), 1624 (фуроксановое кольцо), 3075 (C^7H), 3445 (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.01 т (3H, $C^{11}H_3$, $^3J_{NH} = 7.35$ Гц), 1.45-1.55 м (2H, $C^{10}H_2$), 1.73-1.82 м (2H, C^9H_2), 4.03-4.11 м (2H, C^8H_2), 6.63 с (1H, C^7H), 8.35 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.61 (C^{11}), 19.84 (C^{10}), 32.18 (C^9), 47.15 (C^8), 99.44 (C^7), 112.67 (C^{7a}), 127.02 (C^6), 129.96 (C^4), 138.41 (C^{3a}), 147.37 (C^5). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{отн}$, %): 348.08 $[M+Na+K]^+$. Найдено, %: С 41.95; Н 3.81; Cl 12.32; N 19.59. $C_{10}H_{11}ClN_4O_4$. Вычислено, %: С 41.90; Н 3.87; Cl 12.37; N 19.54.



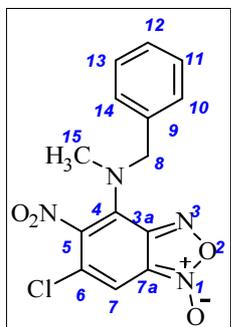
4-(Терц-бутиламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5г).

Выход 0.163 г (71 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 113$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 684 (C-Cl), 1321 (NO_2 симм.), 1561 (NO_2 асимм.), 1621 (фуроксановое кольцо), 3083 (C^7H), 3314 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.04 т (3H, C^{10}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Гц), 1.40 д (3H, C^{11}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц), 1.69-1.79 м (2H, C^9H_2), 4.80-4.88 м (1H, C^8H), 6.65 с (1H, C^7H), 8.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 10.16 (C^{10}), 21.34 (C^{11}), 30.80 (C^9), 54.38 (C^8), 99.44 (C^7), 112.84 (C^{3a}), 127.19 (C^{7a}), 129.99 (C^6), 137.67 (C^5), 147.02 (C^4). Найдено, %: С 41.94; Н 3.83; Cl 12.35; N 19.59. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 41.90; Н 3.87; Cl 12.37; N 19.54.



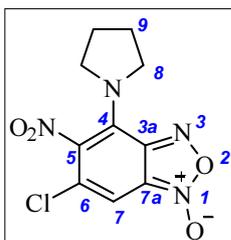
5-Нитро-4-(*трет*-бутиламино)-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5д).

Выход 0.148 г (65 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 91-92$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 649 (C-Cl), 1294 (NO_2 симм.), 1565 (NO_2 асимм.), 1627 (фуроксановое кольцо), 3087 (C^7H), 3313 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64 с (9H, $3\text{C}^9\text{H}_3$), 6.72 с (1H, C^7H), 8.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.29 (C^9), 56.66 (C^8), 100.39 (C^7), 113.36 (C^{3a}), 129.41 (C^{7a}), 130.73 (C^6), 136.62 (C^5), 146.30 (C^4). Найдено, %: С 41.95; Н 3.83; Cl 12.32; N 19.59. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 41.90; Н 3.87; Cl 12.37; N 19.54.



4-(Бензил(метил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (5з).

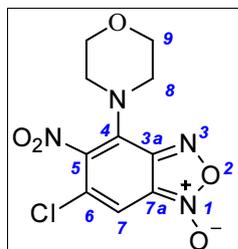
Выход 0.258 г (96 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 104.9-105$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 744 (C-Cl), 1339 (NO_2 симм.), 1524 (NO_2 асимм.), 1621 (фуроксановое кольцо), 3069 ($\text{H}_{ар}$), 3443 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.00 с (3H, C^{15}H_3), 5.03 с (2H, C^8H_2), 6.89 с (1H, C^7H), 7.31-7.40 м (5H, $\text{C}^{10}\text{H}-\text{C}^{14}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 39.25 (C^{15}), 59.43 (C^8), 101.54 (C^7), 113.60 (C^{7a}), 127.88 (C^{10} , C^{14}), 128.19 (C^6), 128.27 (C^9), 128.90 (C^{11} , C^{13}), 135.68 (C^4), 135.97 (C^{3a}), 136.07 (C^{12}), 149.05 (C^5). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304.13 [$\text{M}-\text{NO}$] $^+$. Найдено, %: С 50.29; Н 3.37; Cl 10.52; N 16.72. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 50.24; Н 3.31; Cl 10.59; N 16.74.



5-Нитро-4-(пирролидин-1-ил)-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (7).

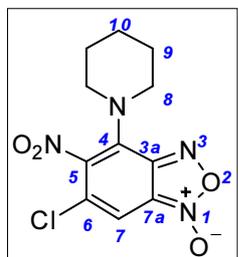
Выход 0.225 г (99 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 172-175$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 682 (C-Cl), 1337 (NO_2 симм.), 1550 (NO_2 асимм.), 1619 (фуроксановое кольцо), 3074 (C^7H), 3457 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.07 т (4H,

C^9H_2 , $^3J_{HH} = 6.5$ Гц), 3.83 т (4H, C^8H_2 , $^3J_{HH} = 6.5$ Гц), 6.59 с (1H, C^7H), 8.13 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 25.65 (C^9), 52.23 (C^8), 96.93 (C^7), 113.80 (C^{7a}), 129.08 (C^6), 130.80 (C^4), 132.97 (C^{3a}), 149.00 (C^5). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{отн}$, %): 324.03 $[M+K+H]^+$. Найдено, %: С 42.12; Н 3.15; Cl 12.47; N 19.61. $C_{10}H_9ClN_4O_4$. Вычислено, %: С 42.19; Н 3.19; Cl 12.45; N 19.68.



4-Морфолино-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (9а).

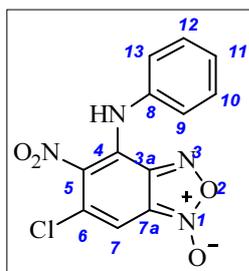
В реакционной колбе растворяли 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросан 1 (0.125 г, 0.5 ммоль) в диоксане (10 мл) и к раствору медленно добавляли при комнатной температуре при постоянном перемешивании морфолин 8а (0.087 г, 1.0 ммоль). Выдерживали реакционную массу 30 минут при комнатной температуре. Отгоняли растворитель в вакууме водоструйного насоса. Полученный кристаллический порошок оранжевого цвета промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Выход 0.14 г (93 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 169-170$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 , симм.), 1565 (NO_2 , асимм.), 1621 (фуросановое кольцо), 3086 (C^7H). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.83-2.84 м (4H, C^8H_2), 3.61-3.62 м (4H, C^9H_2), 7.01 с (1H, C^7H). Найдено, %: С 39.69; Н 3.22; Cl 11.87; N 18.48. $C_{10}H_9ClN_4O_5$. Вычислено, %: С 39.95; Н 3.02; Cl 11.79; N 18.63.



5-Нитро-4-[пиперидил-N]-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (9б).

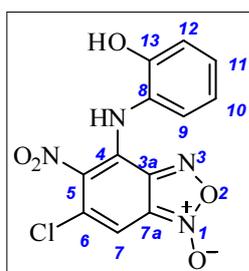
Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуросана 1 (0.125 г, 0.5 ммоль) и пиперидина 8б (0.085 г, 1.0 ммоль). Выход 0.13 г (89 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 160-161$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 , симм.), 1562 (NO_2 , асимм.), 1622 (фуросановое кольцо), 3099 (C^7H). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.45 м (6H, C^9H_2 , $C^{10}H_2$), 3.16 д (4H, C^8H_2 , $^3J_{HH} = 6.8$ Гц), 7.28 с (1H, C^7H). Найдено, %: С 44.61; Н 3.86; Cl 11.80; N 19.08. $C_{11}H_{11}ClN_4O_4$. Вычислено, %: С 44.23; Н 3.71; Cl 11.87; N 18.76.

Реакции 4,6-дихлор-5-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида 1 с ароматическими аминами



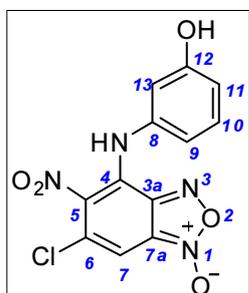
5-Нитро-4-фениламино-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11а).

В раствор 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) в ДМСО (5 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор анилина **10а** (0.091 мл, 1.0 ммоль) в ДМСО (5 мл). Реакционную смесь выдерживали 30 мин, высаживали в дистиллированную воду (50 мл), выпавший осадок отделяли, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Получили 0.24 г (79 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 160-161$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1361 (NO₂, симм.), 1565 (NO₂, асимм.), 1617 (фураксановое кольцо), 3092 (C⁷H), 3315 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 6.90 с (1H, C⁷H), 7.10 д (1H, C⁹H, ³J_{NH} = 11.33 Гц), 7.27 д (1H, C¹³H, ³J_{NH} = 8.44 Гц), 7.41-7.43 м (3H, C¹⁰H-C¹²H), 8.66 с (1H, NH). Найдено, %: С 46.98; Н 2.28; Cl 11.58; N 18.27. C₁₂H₇ClN₄O₄. Вычислено, %: С 47.00; Н 2.30; Cl 11.56; N 18.27.



4-(2-Гидроксифениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11б).

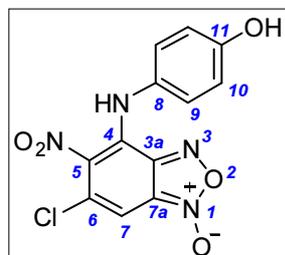
Получен аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и *o*-аминофенола **10б** (0.109 г, 1.0 ммоль). Выход 0.13 г (79 %), порошок темно-фиолетового цвета. $T_{пл} = 140-141$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1362 (NO₂, симм.), 1563 (NO₂ асимм.), 1625 (фураксановое кольцо), 3096 (C⁷H), 3400 (NH), 3427 (OH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 5.32 с (1H, OH), 6.89 с (1H, C⁷H), 6.93 м (3H, C⁹H, C¹⁰H, C¹²H), 7.22-7.23 м (1H, C¹¹H), 8.43 с (1H, NH). Найдено, %: С 44.69; Н 1.95; Cl 11.03; N 17.18. C₁₂H₇ClN₄O₅. Вычислено, %: С 44.67; Н 2.19; Cl 10.99; N 17.36.



4-((3-Гидроксифенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11в).

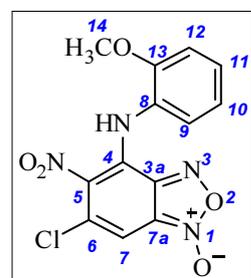
Получен аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.4 г, 1.6 ммоль) и *m*-аминофенола **10в** (0.349 г, 3.2 ммоль). Полученный смолообразный продукт очищали на хроматографической колонке (элюент – толуол:этилацетат, 2:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40°С до постоянной массы. Затем продукт перекристаллизовывали в системе растворителей хлороформ:гексан (3:1). Выход 0.48 г (93%), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 128-130$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1360 (NO₂, симм.), 1560 (NO₂, асимм.), 1628 (фураксановое кольцо), 3094 (C⁷H), 3320 (OH). 3447 (NH).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.91 уш.с (1H, NH), 6.73-6.75 м (1H, C^{11}H), 6.80-6.84 м (2H, C^9H , C^{10}H), 6.92 с (1H, C^7H), 7.27 с (1H, C^{13}H), 8.49 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 102.74 (C^7), 110.95 (C^{13}), 112.67 (C^{7a}), 113.94 (C^{11}), 115.77 (C^9), 127.98 (C^6), 129.08 (C^4), 130.38 (C^{10}), 131.57 (C^{3a}), 135.99 (C^8), 145.60 (C^5), 157.47 (C^{12}). Найдено, %: С 44.49; Н 2.32; Cl 10.83; N 17.44. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 44.67; Н 2.19; Cl 10.99; N 17.36.



4-((4-Гидроксифенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11г).

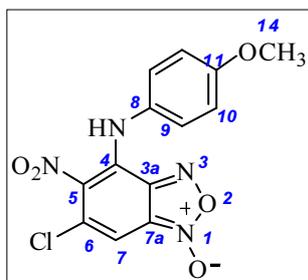
Получен аналогично соединению **11в** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.4 г, 1.6 ммоль) и *n*-аминофенола **10г** (0.349 г, 3.2 ммоль). Выход 0.23 г (45 %), порошок темно-красного цвета. $T_{\text{пл}} = 158-161$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1386 (NO_2 , симм.), 1559 (NO_2 , асимм.), 1620 (фураксановое кольцо), 3082 (C^7H), 3302 (OH), 3525 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 6.83 д (2H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 6.98 с (1H, C^7H), 7.21 д (2H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 8.53 уш.с (1H, NH), 9.12 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 100.42 (C^7), 113.35 (C^{7a}), 115.40 (C^{10}), 125.73 (C^6), 126.88 (C^9), 127.74 (C^8), 130.09 (C^4), 132.92 (C^{3a}), 147.49 (C^5), 156.61 (C^{11}). Найдено, %: С 44.51; Н 2.25; Cl 10.82; N 17.41. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 44.67; Н 2.19; Cl 10.99; N 17.36.



4-(2-Метоксифениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11д)

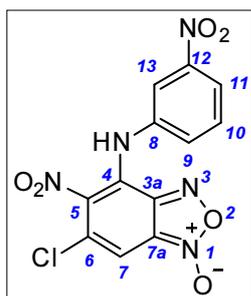
Получен аналогично соединению **11а** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.2 г, 0.8 ммоль) и *o*-анизидина **10д** (0.197 г, 1.6 ммоль). Выход 0.266 г (79 %), порошок красного цвета. $T_{\text{пл}} = 133-134$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1308 (NO_2 , симм.), 1562 (NO_2 , асимм.), 1628 (фураксановое кольцо), 3086 (C^7H), 3331 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.82 с (3H, OC^{14}H_3), 6.85 с (1H, C^7H), 6.98 т (2H, C^{10}H , C^{11}H , $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.24 д (1H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 7.7$ Гц), 7.33 д (1H, C^{12}H , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.61 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 55.74 (C^{14}), 101.87 (C^{12}), 111.46 (C^9), 112.93 (C^{3a}), 120.60 (C^7), 125.53 (C^{11}), 126.36 (C^{10}), 128.66 (C^{7a}), 128.75 (C^8), 131.10 (C^6), 133.98 (C^5), 146.43 (C^4), 153.39 (C^{13}). Найдено, %: С 46.34; Н 2.62; Cl 10.51; N 16.69. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 46.38; Н 2.69; Cl 10.53; N 16.64.

4-[4-Метоксифениламино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11е).



Получен аналогично соединению **11a** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и *m*-анизидина **10e** (0.123 г, 1.0 ммоль). Выход 0.24 г (71 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 114-115$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , $см^{-1}$: 1360 (NO_2 , симм.), 1567 (NO_2 , асимм.), 1624 (фуроксановое кольцо), 3082 (C^7H), 3278 (NH).

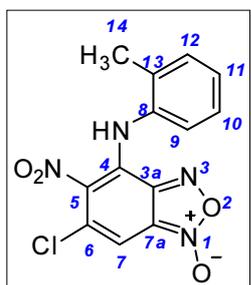
Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.86 с (3H, $OC^{14}H_3$), 6.82 с (1H, C^7H), 6.92 д (2H, C^9H , $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.21 д (2H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 8.76 с (1H, NH). Найдено, %: С 46.54; Н 2.57; Cl 10.35; N 16.75. $C_{13}H_9ClN_4O_5$. Вычислено, %: С 46.38; Н 2.69; Cl 10.53; N 16.64.



4-(3-Нитрофениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11ё).

К раствору 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) в ДМСО (5 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавляли по каплям раствор *m*-нитроанилина **10ё** (0.138 г, 1.0 ммоль) в ДМСО (5 мл).

Реакционную смесь выдерживали при 70 °С в течение 8 ч, выливали в воду (100 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (40 °С, 0.06 мм рт. ст.) до постоянной массы. Выход 0.208 г (73 %), порошок красного цвета $T_{пл} = 159-160$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , $см^{-1}$: 1336 (NO_2 , симм.), 1564 (NO_2 , асимм.), 1620 (фуроксановое кольцо), 3087 (C^7H), 3312 (NH). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.39 с (1H, C^7H), 7.66 т (1H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 7.80 д (1H, C^9H , $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 8.08 д (1H, $C^{11}H$, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 8.22 с (1H, $C^{13}H$), 9.26 с (1H, NH). Найдено, %: С 40.88; Н 1.76; Cl 10.13; N 19.87. $C_{12}H_6ClN_5O_6$. Вычислено, %: С 40.99; Н 1.72; Cl 10.08; N 19.92.

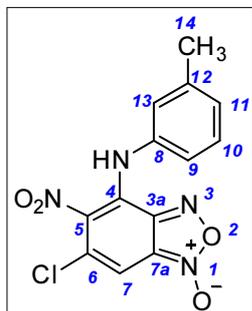


4-(2-Метилфениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11ж).

Получен аналогично соединению **11a** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и *o*-метиланилина **10ж** (0.107 г, 1.0 ммоль). Выход 0.11 г (70 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 118-119$

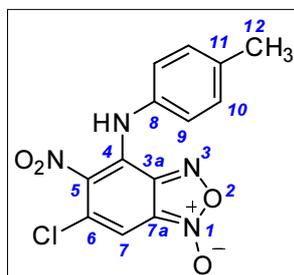
°С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , $см^{-1}$: 1359 (NO_2 симм.), 1561 (NO_2 асимм.), 1612 (фуроксановое кольцо), 3096 (C^7H), 3306 (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.35 с (3H, $C^{14}H_3$), 6.84 с (1H, C^7H), 7.17-7.24 м (2H, $C^{10}H$, $C^{11}H$), 7.32 д (2H, C^9H , $C^{12}H$, $^3J_{HH} = 3.9$ Гц), 8.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 17.95 (C^{14}), 101.68 (C^7), 105.37 (C^9), 112.82 (C^{7a}), 124.13 (C^{11}), 126.32 (C^6), 126.88 (C^{13}), 128.62 (C^4), 131.13 (C^{10}), 134.32 (C^{12}), 134.47 (C^8), 136.14

(C^{3a}), 146.22 (C⁵). Найдено, %: С 48.63; Н 2.85; Cl 11.01; N 17.48. C₁₃H₉ClN₄O₄. Вычислено, %: С 48.69; Н 2.83; Cl 11.06; N 17.47.



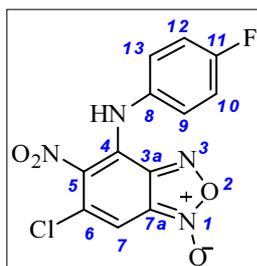
4-(3-Метилфениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11з).

Получен аналогично соединению **5в** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и *m*-метиланилина **10з** (0.107 г, 1.0 ммоль). Выход 0.225 г (88 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 159-160$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 684 (C-Cl), 1288 (NO₂, симм.), 1561 (NO₂, асимм.), 1619 (фураксановое кольцо), 3085 (C⁷H), 3307 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.38 с (3H, C¹⁴H₃), 6.88 с (1H, C⁷H), 7.01-7.14 м (2H, C¹⁰H, C¹³H), 7.17 д (1H, C⁹H, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 7.31 д (1H, C¹¹H, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 8.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.31 (C¹⁴), 102.20 (C⁷), 105.90 (C⁹), 112.95 (C^{7a}), 119.78 (C¹¹), 121.71 (C¹³), 125.25 (C⁶), 128.57 (C¹⁰), 129.14 (C⁴), 133.09 (C⁸), 137.29 (C^{3a}), 139.54 (C¹²), 146.21 (C⁵). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 320.04 [M]⁺, 321.05 [M+H]⁺. Найдено, %: С 48.65; Н 2.81; Cl 11.09; N 17.42. C₁₃H₉ClN₄O₄. Вычислено, %: С 48.69; Н 2.83; Cl 11.06; N 17.47.



4-(4-Метилфениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11и).

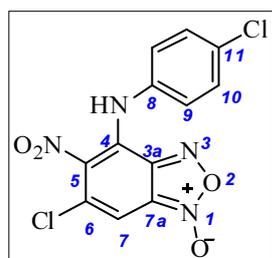
Получен аналогично соединению **5в**. Выход 0.256 г (99 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 168-169$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 649 (C-Cl), 1361 (NO₂, симм.), 1559 (NO₂, асимм.), 1620 (фураксановое кольцо), 3040 (C⁷H), 3442 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.42 с (3H, C¹²H₃), 6.86 с (1H, C⁷H), 7.16 д (2H, C⁹H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 7.22 д (2H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 8.71 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.31 (C¹⁴), 102.20 (C⁷), 105.90 (C⁹), 112.95 (C^{7a}), 119.78 (C¹¹), 121.71 (C¹³), 125.25 (C⁶), 128.57 (C¹⁰), 129.14 (C⁴), 133.09 (C⁸), 137.29 (C^{3a}), 139.54 (C¹²), 146.21 (C⁵). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 321.05 [M+H]⁺. Найдено, %: С 48.68; Н 2.87; Cl 11.01; N 17.45. C₁₃H₉ClN₄O₄. Вычислено, %: С 48.69; Н 2.83; Cl 11.06; N 17.47.



5-Нитро-6-хлор-4-(4-фторфениламино)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11й).

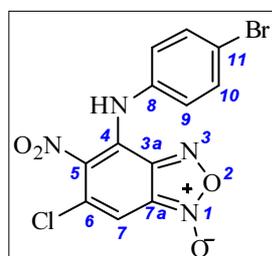
Получен аналогично соединению **5в**. Выход 0.229 г (88 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 166-169$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1206 (C-F), 1369 (NO₂, симм.), 1558 (NO₂, асимм.), 1508, 1619 (фураксановое кольцо), 3441

(NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.89 с (1H, C^7H), 7.09-7.13 м (3H, C^9H , C^{10}H , C^{13}H), 7.25-7.26 м (1H, C^{12}H), 8.60 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 102.30 (C^7), 106.02 (C^{11}), 112.85 (C^{7a}), 116.40 д (C^{12} , $^3J_{\text{CF}} = 23.2$ Гц), 127.31 д (C^{10} , $^4J_{\text{CF}} = 8.7$ Гц), 125.74 (C^6), 128.51 (C^4), 133.31 (C^{3a}), 133.48 (C^8), 146.06 (C^5), 160.70 (C^9), 163.17 (C^{13}). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364.25 $[\text{M}+\text{K}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 44.41; Н 1.78; Cl 10.83; N 17.34. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{ClFN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 44.39; Н 1.86; Cl 10.92; N 17.26.



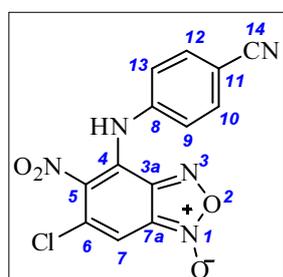
5-Нитро-4-(4-хлорфениламино)-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11к).

Получен аналогично соединению **5в**. Выход 0.219 г (80 %), порошок красного цвета. $T_{\text{пл}} = 134\text{-}135$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 640 (CCl), 1360 (NO_2 , симм.), 1559 (NO_2 , асимм.), 1618 (фуросановое кольцо), 3098 (C^7H), 3444 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.91 с (1H, C^7H), 7.19 д (2H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.37 д (2H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.53 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 102.83 (C^7), 112.89 (C^{7a}), 116.23 (C^{11}), 126.07 (C^9), 129.05 (C^6), 129.54 (C^{10}), 132.57 (C^4), 133.43 (C^8), 136.01 (C^{3a}), 146.01 (C^5). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 364.18 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Найдено, %: С 42.36; Н 1.88; Cl 20.61; N 16.32. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 42.25; Н 1.77; Cl 20.79; N 16.43.



4-((4-Бромфенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11л).

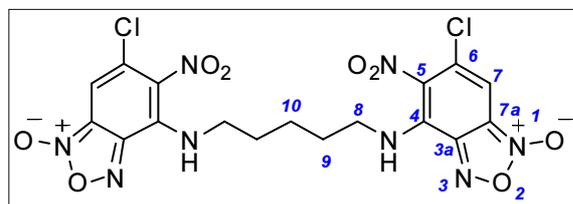
Получен аналогично соединению **5в**. Выход 0.236 г (77 %), порошок красного цвета. $T_{\text{пл}} = 178\text{-}179$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 683 (CBr), 1360 (NO_2 , симм.), 1563 (NO_2 , асимм.), 1621 (фуросановое кольцо), 3094 (C^7H), 3382 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.21 с (1H, C^7H), 7.31 д (2H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 7.52 д (2H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.5$ Гц), 8.12 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 103.06 (C^7), 113.59 (C^{7a}), 118.65 (C^{11}), 125.62 (C^9), 127.04 (C^6), 130.58 (C^4), 131.56 (C^8), 131.81 (C^{10}), 138.37 (C^{3a}), 147.48 (C^5). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385.06 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 37.45; Н 1.64; Cl 9.34; N 14.62. $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{BrClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 37.38; Н 1.57; Cl 9.20; N 14.53.



5-Нитро-6-хлор-4-((4-цианофенил)амино)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (11м).

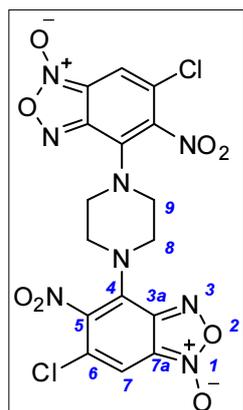
Получен аналогично соединению **11ё** из бензофуроксана **1** (0.2 г, 0.8 ммоль) в ДМСО (2 мл) и амина **10м** (0.189 г, 1.6 ммоль) в ДМСО (2 мл). Время выдержки реакции при нагревании - 2 часа. Полученный продукт очищали на хроматографической колонке (элюент - толуол:этилацетат, 2:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40°C до постоянной массы. Выход 0.14 г (53 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 160-161$ °C с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1360 (NO₂, симм.), 1554 (NO₂, асимм.), 1619 (фуроксановое кольцо), 2227 (CN), 3089 (C⁷H), 3319 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 7.28 д (2H, C⁹H, C¹³H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.71 д (2H, C¹⁰H, C¹²H, ³J_{HH} = 8.4 Гц), 7.77 с (1H, C⁷H), 10.08 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 105.43 (C⁷), 107.62 (C¹⁴), 114.78 (C^{7a}), 119.51 (C¹³), 120.71 (C⁹), 125.81 (C¹¹), 127.80 (C⁴), 128.68 (C¹²), 129.37 (C⁶), 133.51 (C¹⁰), 139.44 (C^{3a}), 145.43 (C⁸), 148.34 (C⁵). Найдено, %: C 47.25; H 1.73; Cl 10.55; N 21.26. C₁₃H₆ClN₅O₄. Вычислено, %: C 47.08; H 1.82; Cl 10.69; N 21.12.

Реакции 4,6-дихлор-5-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида с диаминами



4,4'-(Пентан-1,5-диилбис(азанедиил))бис(5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид) (13).

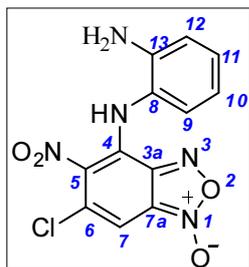
Получен аналогично соединению **11а** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль), растворённого в изопропиловом спирте (5 мл) и 1,5-диаминопентана **12** (0.05 г, 0.5 ммоль). Выход 0.09 г (34 %). $T_{пл} = 217-218$ °C. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1377 (NO₂ симм.), 1556 (NO₂ асимм.), 1247, 1488, 1587, 1624 (фуроксановое кольцо), 3346 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆) δ , м.д.: 1.56 м (2H, C¹⁰H₂), 2.76-2.84 уш.м (4H, C⁸H₂N), 3.81 кв (4H, C⁹H₂, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 6.97 с (2H, C⁷H), 7.87 с (2H, NH). Найдено, %: C 38.78; H 2.44; Cl 13.35; N 20.73. C₁₇H₁₄Cl₂N₈O₈. Вычислено, %: C 38.58; H 2.67; Cl 13.40; N 21.17.



4,4'-(Пиперазин-1,4-диил)бис(5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид) (15).

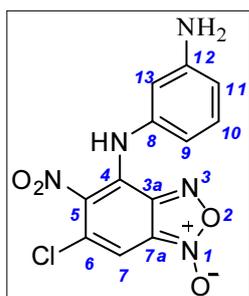
Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и (0.043 г, 0.5 ммоль) пиперазина. Выход 0.09 г (70 %). $T_{пл} = 164-165$ °C. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1360 (NO₂ симм.), 1563 (NO₂ асимм.), 1622 (фуроксановое кольцо), 3099 (C⁷H). Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ , м.д.: 3.12 д (8H, C⁸H₂, C⁹H₂, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 6.89 с (2H, C⁷H). Найдено, %: С 37.51; Н 2.14; Cl 14.02; N 21.70. C₁₆H₁₀Cl₂N₈O₈. Вычислено, %: С 37.45; Н 1.96; Cl 13.82; N 21.83.



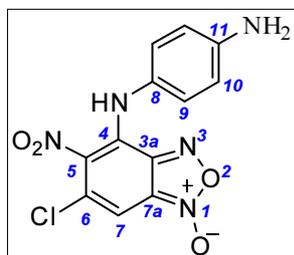
4-(2-Аминофениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (17а).

Получен аналогично соединению **11а** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и *o*-фенилендиамин **16а** (0.108 г, 1.0 ммоль). Перекристаллизован из гексана. Выход 0.11 г (69 %). $T_{пл}$ = 195-196 °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1360 (NO₂ симм.), 1562 (NO₂ асимм.), 1625 (фуроксановое кольцо), 3092 (C⁷H), 3224, 3227 (NH₂), 3417 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ , м.д.: 3.57 уш.с (2H, NH₂), 6.60-6.63 м (2H, C⁹H, C¹⁰H), 6.69-6.71 м (2H, C¹¹H, C¹²H), 7.38 с (1H, C⁷H), 8.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 44.91; Н 2.45; Cl 11.20; N 21.75. C₁₂H₈ClN₅O₄. Вычислено, %: С 44.81; Н 2.51; Cl 11.02; N 21.77.



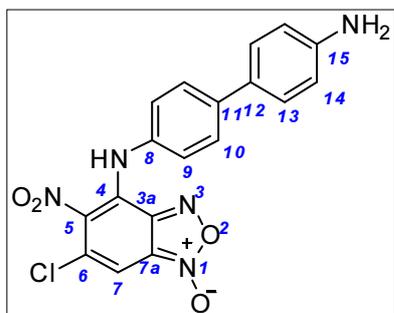
4-(3-Аминофениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (17б).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и *m*-фенилендиамин **16б** (0.108 г, 1.0 ммоль) получили 0.10 г (62 %) соединение **17б** в виде порошка оранжевого цвета $T_{пл}$ = 178-179 °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1353 (NO₂ симм.), 1561 (NO₂ асимм.), 1614 (фуроксановое кольцо), 3092 (C⁷H), 3335 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.59 с (2H, NH₂), 6.38 д (1H, CH_{ар}, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 6.58 с (1H, C¹³H), 6.69 с (1H, C⁷H), 6.93 д (2H, C⁹H, C¹¹H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.15 т (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 8.22 с (1H, NH). Найдено, %: С 44.65; Н 2.79; Cl 11.31; N 21.50. C₁₂H₈ClN₅O₄. Вычислено, %: С 44.81; Н 2.51; Cl 11.02; N 21.77.



4-(4-Аминофениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (17в).

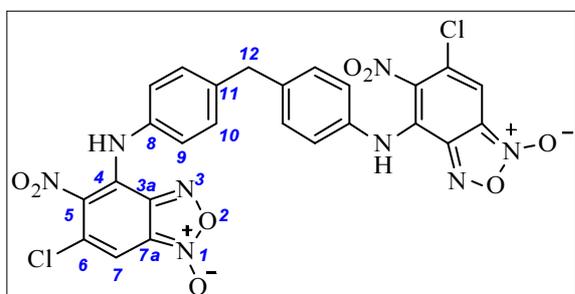
Аналогично предыдущему из (0.125 г, 0.5 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** и 0.108 г (1.0 ммоль) *p*-фенилендиамин **16в** получили 0.11 г (69 %) соединения **17в**. $T_{пл}$ > 300 °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1355 (NO₂ симм.), 1559 (NO₂ асимм.), 1614 (фуроксановое кольцо), 3086 (C⁷H), 3302 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 5.52 с (2H, NH₂), 6.34 д (2H, C⁹H, ³J_{HH} = 7.7 Гц), 6.92 с (1H, C⁷H), 7.46 д (2H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 7.5 Гц), 8.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 44.71; Н 2.32; Cl 11.11; N 21.78. C₁₂H₈ClN₅O₄. Вычислено, %: С 44.81; Н 2.51; Cl 11.02; N 21.77.



***N*-(4-(4-аминофенил)-фенил)-4-амино-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (17г).**

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и бензидина **16г** (0.184 г, 1.0 ммоль) получили 0.183 г (92 %) соединения **17г**,

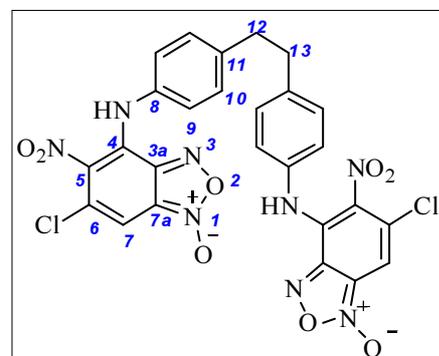
порошок темно-бордового цвета $T_{пл.} = 127-128$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1350 (NO₂ симм.), 1557 (NO₂ асимм.), 1621 (фураксановое кольцо), 3094 (C⁷H), 3224, 3327 (NH₂), 3413 (NH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 5.62 с (2H, NH₂), 6.78 д (2H, C¹⁴H, ³J_{NH} = 8.5 Гц), 6.89 с (1H, C⁷H), 7.45 д (2H, C⁹H, ³J_{NH} 8.58 Гц), 7.15 д (4H, C¹⁰H, C¹³H, ³J_{NH} = 8.6 Гц), 8.72 с (1H, NH). Найдено, %: С 54.38; Н 3.17; Cl 8.99; N 17.54. C₁₈H₁₂ClN₅O₄. Вычислено, %: С 54.35; Н 3.04; Cl 8.91; N 17.61.



4,4'-((Метиленбис(4,1-фенилен))бис(азанедиил))бис(5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид) (19а).

Получен аналогично соединению **11а** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5

ммоль) и 4,4'- метилendiанилина **18а** (0.148 г, 0.75 моль). Выход 0.14 г (91 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл.} = 112-113$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1348 (NO₂ симм.), 1561 (NO₂ асимм.), 1615 (фураксановое кольцо), 3087 (C⁷H), 3333 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 4.04 с (2H, C¹²H₂), 7.12 с (2H, C⁷H), 7.22 д (4H, C⁹H, ³J_{NH} = 8.1 Гц), 7.29 д (4H, C¹⁰H, ³J_{NH} = 8.1 Гц), 9.12 с (2H, NH). Найдено, %: С 48.08; Н 1.94; Cl, 11.33; N 17.91. C₂₅H₁₄Cl₂N₈O₈. Вычислено, %: С 48.02; Н 2.26; Cl 11.34; N 17.92.

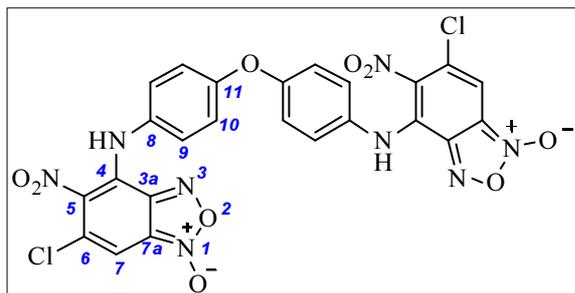


4,4'-((Этан-1,2-диилбис(4,1-фенилен))бис(азанедиил))бис(5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид) (19б).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и 4,4'-(этан-1,2-диил)дианилина **18б** (0.159 г, 0.75 ммоль). Выход 0.14 г (91 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл.} = 135-136$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см⁻¹: 1338 (NO₂ симм.), 1561 (NO₂

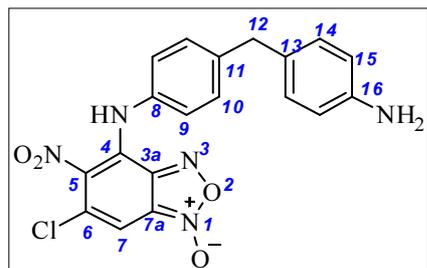
асимм.), 1615 (фураксановое кольцо), 3098 (C⁷H), 3384 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 2.85 т (2H, C¹²H₂, ³J_{NH} = 7.5 Гц), 2.93 т (2H, C¹³H₂, ³J_{NH} = 7.5 Гц), 7.15 с (2H, C⁷H), 7.45 д

(4H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 7.92 д (4H, C^9H , $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 8.89 с (2H, NH). Найдено, %: С 48.55; Н 2.35; Cl 10.96; N 17.41. $C_{26}H_{16}Cl_2N_8O_8$. Вычислено, %: С 48.84; Н 2.52; Cl 11.09; N 17.53.



4,4'-((Оксибис(4,1-фенилен))бис(азанедирил))бис(5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид) (19в).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и 4,4'-оксидианилина **18в** (0.150 г, 0.75 ммоль). Выход 0.11 г (71 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 150-151$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1249 (O), 1348 (NO_2 симм.), 1563 (NO_2 асимм.), 1627 (фуроксановое кольцо), 3325 (NH). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 6.89 д (4H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.9$ Гц), 7.20 д (4H, C^9H , $^3J_{HH} = 8.9$ Гц), 7.32 с (2H, C^7H), 9.91 уш.с (2H, NH). Найдено, %: С 45.73; Н 2.08; Cl 11.55; N 17.67. $C_{24}H_{12}Cl_2N_8O_9$. Вычислено, %: С 45.95; Н 1.93; Cl 11.30; N 17.86.

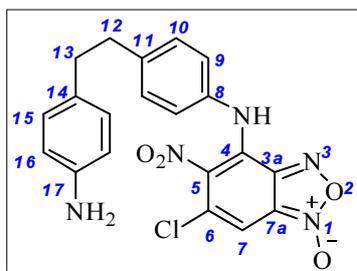


4-(4-(4-Аминобензил)фенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (20а).

В реакционной колбе растворяли 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) в диоксане (5 мл) и к раствору медленно добавляли при постоянном перемешивании раствор 4,4'-метилendiанилин **18а** (0.198 г, 1.0 ммоль) в диоксане (5 мл) при комнатной температуре. Выдерживали реакционную массу 30 минут при комнатной температуре. Отгоняли растворитель в вакууме водоструйного насоса. Получили кристаллический порошок бордового цвета. Промывали водой (100 мл). Сушили в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Выход 0.17 г (83 %). $T_{пл} = 185-186$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1622 (фуроксановое кольцо), 1353 (NO_2 симм.), 1560 (NO_2 асимм.), 3086 (C^7H), 3301, 3384 (NH_2), 3469 (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.78 с (2H, $C^{12}H_2$), 3.93 с (2H, NH_2), 6.63 д (2H, $C^{15}H$, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 6.85 с (1H, C^7H), 6.97 д (2H, C^9H , $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 7.16 д (4H, $C^{10}H$, $C^{13}H$, $^3J_{HH} = 8.1$ Гц), 8.17 с (1H, NH). Найдено, %: С 55.55; Н 3.56; Cl 8.70; N 17.06. $C_{19}H_{14}ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 55.42; Н 3.43; Cl 8.61; N 17.01.

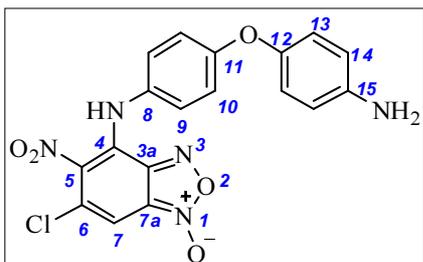
4-(4-(4-Аминоэтоксифенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (20б).

Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и 4,4'-(этан-1,2-диил)дианилина **18б** (0.212 г, 1.0 ммоль). Выход 0.15 г (71 %), порошок



оранжевого цвета. $T_{пл} = 171-172$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , $см^{-1}$: 1353 (NO_2 симм.), 1563 (NO_2 асимм.), 1620 (фуроксановое кольцо), 3099 (C^7H), 3223, 3226 (NH_2), 3413 (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.83 т (2H, $C^{12}H_2$, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 2.91 т (2H, $C^{13}H_2$, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 3.57 с (2H, NH_2), 6.62 д (2H, $C^{16}H$, $^3J_{HH} = 7.6$ Гц), 6.85 с (1H, C^7H), 6.91 д (2H, C^9H , $^3J_{HH} = 8.4$ Гц), 7.15 с (4H, $C^{10}H$, $C^{15}H$), 8.72 с (1H, NH). Найдено, %: С 56.79; Н 3.89; Cl 8.30; N 16.47. $C_{20}H_{16}ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 56.41; Н 3.79; Cl 8.33; N 16.45.

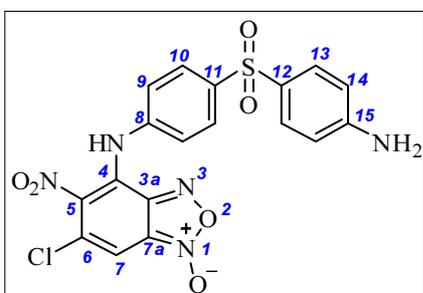
4-(4-(4-Аминофенокси)фениламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (20в).



Аналогично предыдущему из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и 4,4'-оксианилина **18в** (0.200 г, 1.0 ммоль). Выход 0.16 г (79 %).

$T_{пл} = 135-136$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , $см^{-1}$: 1257 (O), 1353 (NO_2 симм.), 1570 (NO_2 асимм.), 1626 (фуроксановое кольцо), 3343 (NH), 3413 (NH_2). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 3.56 с (2H, NH_2), 7.03 д (4H, $C^{10}H$, $C^{13}H$, $^3J_{HH} = 8.9$ Гц), 7.12 с (1H, C^7H), 7.41 д (4H, C^9H , $C^{14}H$, $^3J_{HH} = 8.7$ Гц), 9.22 с (1H, NH). Найдено, %: С 52.61; Н 3.02; Cl 8.80; N 16.67. $C_{18}H_{12}ClN_5O_5$. Вычислено, %: С 52.25; Н 2.92; Cl 8.57; N 16.93.

4-(4-((4-Аминофенил)сульфонил)фенил)амино-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (20г).

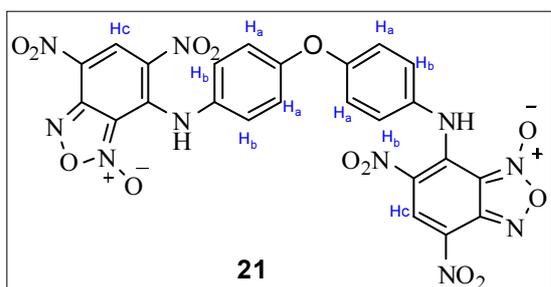


Получен аналогично соединению **11а** из 5-нитро-4,6-дихлорбензофураксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и 4,4'-сульфонилдианилина **18г** (0.212 г, 1.0 моль). Выход 0.18 г (78 %), порошок оранжевого цвета.

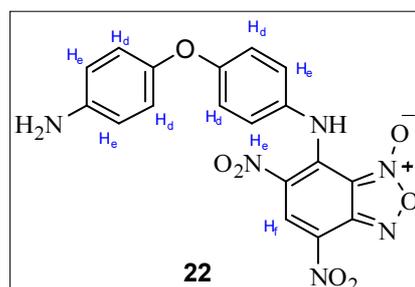
$T_{пл} = 116-117$ °С (гексан). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , $см^{-1}$: 1146 (SO_2), 1359 (NO_2 , сим.), 1561 (NO_2 асим.), 1612 (фуроксановое кольцо), 3096 (C^7H), 3306 (NH). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 5.92 с (2H, NH_2), 7.12 с (1H, C^7H), 7.17 д (2H, $C^{14}H$, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 7.32 д (2H, C^9H , $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 8.05 д (2H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 8.14 д (2H, $C^{13}H$, $^3J_{HH} = 8.5$ Гц), 8.40 с (1H, NH). Найдено (%): С 46.56; Н 2.42; Cl 7.08; N 15.31; S 7.05. $C_{18}H_{12}ClN_5O_6S$. Вычислено (%): С 46.81; Н 2.62; Cl 7.68; N 15.16; S 6.94.

Смесь 7,7'-((оксибис(4,1-фенилен))бис(азенедирил))бис(4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида) (21) и 7-((4-(4-аминофенокси)фенил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (22).

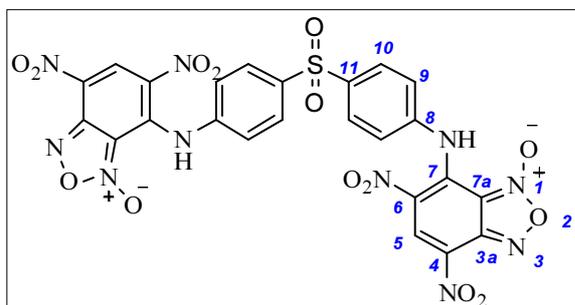
К раствору 7-хлор-4,6-динитробензофуроксана **2** (0.200 г, 0.8 ммоль) в диоксане (3 мл) при комнатной температуре и перемешивании раствор 4,4'-оксиданилина **18в** (0.160 г, 0.8 ммоль) добавили в диоксане (3 мл). Реакционную смесь выдерживали 6 часов при 60 °С, выпавший осадок отделяли, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Получили неразделяемую смесь моно- и дизамещенного продукта (соотношение 1:3) красного цвета. $T_{пл} = 96$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1257 (O), 1376 (NO_2 , сим.), 1572 (NO_2 асим.), 1618 (фуроксановое кольцо), 3216 (NH), 3445 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д. для смеси соединений **21** и **22**:



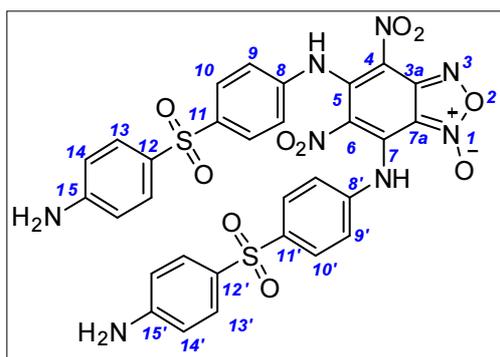
7.10 д (4H, H_a , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.50 д (4H, H_b , $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 9.12 с (2H, H_c);



3.60 с (2H, NH_2), 7.15 д (4H, H_d , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.64 д (4H, H_e , $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 8.90 с (1H, H_f).



7,7'-((Сульфонилбис(4,1-фенилен)бис(азенедирил)бис(4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид) (**23**)).
Получен аналогично соединению **11а** из 7-хлор-4,6-динитробензофуроксана **2** (0.200 г, 0.8 ммоль) и 4,4'-сульфонилдианилина **18г** (0.200 г, 0.8 ммоль). Выход 0.25 г (70%), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 142-143$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1153 (SO_2), 1377 (NO_2 , сим.), 1588 (NO_2 асим.), 1622 (фуроксановое кольцо), 3438 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.71 д (2H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Гц), 8.05 д (2H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 9.18 с (1H, C^5H), 11.23 с (1H, NH). Найдено (%): С 41.60; Н 2.00; N 20.20; S 4.45. $\text{C}_{24}\text{H}_{12}\text{N}_{10}\text{O}_{14}\text{S}$. Вычислено (%): С 41.39; Н 1.74; N 20.11; S 4.60.



7,7'-((Сульфонилбис(4,1-фенилен)бис(азанедирил)бис(4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид) (**24**)).

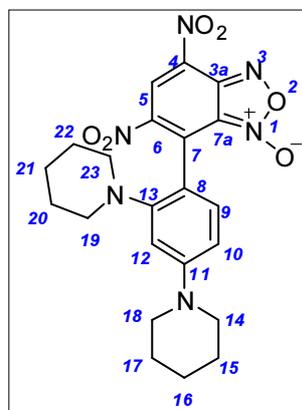
Получен аналогично соединению **11а** из 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана **3** (0.125 г, 0.4 ммоль)

и 4,4'-сульфонилдианилина **18г** (0.424 г, 1.6 ммоль). Выход 0.32 г (89 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 90-92$ °С (гексан). ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1148 (SO_2), 1360 (NO_2 сим.), 1559 (NO_2 асим.), 1636 (фуроксановое кольцо), 3315 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 5.94 уш.с (2H, NH_2), 6.07 с (2H, NH_2), 6.56-6.63 м (4H, $C^{14}H$, $C^{14}H$), 6.92-6.98 м (2H, C^9H), 7.27-7.35 м (2H, C^9H), 7.41-7.48 м (2H, $C^{10}H$), 7.51-7.57 м (2H, $C^{10}H$), 7.64-7.67 м (2H, $C^{13}H$), 7.74-7.77 м (2H, $C^{13}H$), 11.32 с (1H, NH), 11.36 с (1H, NH). Найдено, %: С 50.35; Н 2.99; N 15.62; S 9.02 $C_{30}H_{22}N_8O_{10}S_2$. Вычислено, %: С 50.14; Н 3.09; N 15.59; S 8.92.

Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана с моно- и 1,3-диаминобензолами

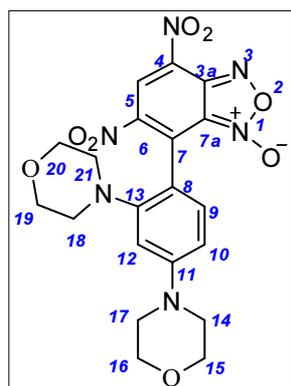
Общий метод синтеза соединений **26а-г**, **28а,б**.

В раствор (*N,N*-диалкил)-диаминобензола **25а-г** (0.1 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при перемешивании добавляли 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан **2** (0.5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при перемешивании около 12 ч. Полученный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.



4,6-Динитро-7-(2,4-ди(пиперидин-1-ил)фенил)- бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (**26а**).

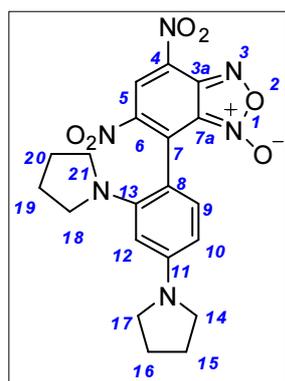
Элюент: этиловый эфир-петролейный эфир, 1:1. Выход 0.037 г (80 %), порошок коричневого цвета. $T_{пл} > 280$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1312, 1520, 1554, 1610 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.49 уш.с (8H, $C^{15}H$, $C^{17}H$, $C^{20}H$, $C^{22}H$), 1.69 с (2H, $C^{16}H$), 1.77 уш.с (2H, $C^{21}H$), 2.75-2.91 м (4H, $C^{19}H$, $C^{23}H$), 3.30-3.43 м (4H, $C^{14}H$, $C^{18}H$), 6.66 уш.с (1H, $C^{12}H$), 7.66 д (2H, $^3J_{NH} = 9.7$ Гц, C^9H , $C^{10}H$), 8.80 с (1H, C^5H). ESI-MS (m/z): 469 [$M+H$] $^+$, 491 [$M+Na$] $^+$, 507 [$M+K$] $^+$. HRMS (ES^+), m/z : ($M+H$) $^+$ вычислено для $C_{22}H_{25}N_6O_6$ 469.1836, найдено 469.1838.



4,6-Динитро-7-(2,4-ди(морфолин-1-ил)фенил)- бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (**26б**).

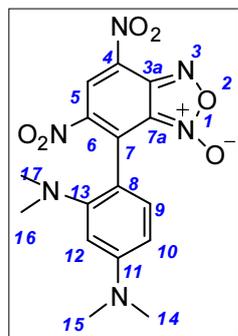
Элюент: этилацетат-*n*-гексан, 7:3. Выход 0.038 г (80 %), порошок коричневого цвета. $T_{пл} > 280$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} :

1313, 1515, 1549 (NO₂), 1607 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.78-2.97 м (4H, C¹⁴H, C¹⁷H), 3.35 т (4H, ³J_{HH} = 4.6 Гц, C¹⁸H, C²¹H), 3.39-3.50 м (4H, C¹⁵H, C¹⁶H), 3.87 т (4H, ³J_{HH} = 4.6 Гц, C¹⁹H, C²⁰H), 6.62 д (1H, ⁴J_{HH} = 1.85 Гц, C¹²H), 6.67 дд (1H, ³J_{HH} = 8.5 Гц, ⁴J_{HH} = 1.8 Гц, C¹⁰H), 7.00 д (1H, ³J_{HH} = 9.0 Гц, C⁹H), 8.77 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 47.8 (C¹⁹, C²⁰), 52.8 (C¹⁵, C¹⁶), 66.3 (C¹⁸, C²¹), 67.0 (C¹⁴, C¹⁷), 105.5 (C¹²), 110.3 (C¹⁰), 111.8 (C^{7a}), 113.7 (C⁶), 127.7 (C⁴), 131.1 (C⁸), 133.9 (C⁹), 134.1 (C⁵), 142.1 (C¹³), 144.3 (C^{3a}), 153.9 (C¹¹), 154.3 (C⁷). ESI-MS (*m/z*): 473 [M+H]⁺, 495 [M+Na]⁺, 511 [M+K]⁺. HRMS (ES⁺) *m/z*: (M+H)⁺ вычислено для C₂₀H₂₁N₆O₈ 473.1421, найдено 473.1423.



**4,6-Динитро-7-(2,4-ди(пирролидин-1-ил)фенил)-
бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (26в).**

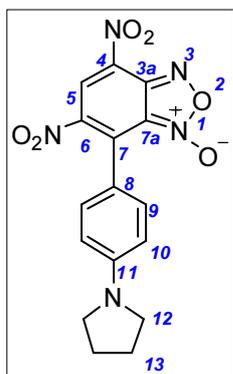
Элюент: этиловый эфир-петролейный эфир, 1:1. Выход 0.029 г (65 %), порошок коричневого цвета. T_{пл} > 250 °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 1313, 1516, 1546 (NO₂), 1609 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.05-2.17 м (8H, C¹⁵H, C¹⁶H, C¹⁹H, C²⁰H), 3.41-3.48 м (4H, C¹⁴H, C¹⁷H), 3.59-3.68 м (4H, C¹⁸H, C²¹H), 6.72 уш.с (1H, C¹²H), 6.75 д (1H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, C¹⁰H), 7.01 д (1H, ³J_{HH} = 8.7 Гц, C⁹H), 8.85 с (1H, C⁵H). ESI-MS (*m/z*): 441 [M+H]⁺, 463 [M+Na]⁺. HRMS (ES⁺) *m/z*: (M+H)⁺ вычислено для C₂₀H₂₁N₆O₆ 441.1523, найдено 441.1526.



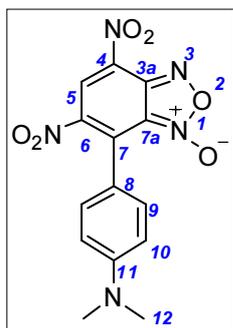
**7-(2,4-Бис(диметиламино)фенил)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-
оксид (26г).**

Элюент: этиловый эфир-петролейный эфир, 8:2. Выход 0.025 г (65 %), порошок коричневого цвета. T_{пл} > 130 °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν, см⁻¹: 1314, 1510, 1545 (NO₂), 1612 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.54 с (6H, C¹⁴H₃, C¹⁵H₃), 3.14 с (6H, C¹⁶H, C¹⁷H), 6.35 с (1H, C¹²H), 6.56 дд (1H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, ⁴J_{HH} = 2.1 Гц, C¹⁰H), 7.66 д (1H, ³J_{HH} = 8.9 Гц, C⁹H), 8.88 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 40.2 (C¹⁴, C¹⁵), 43.2 (C¹⁶, C¹⁷), 102.4 (C¹²), 107.2 (C¹⁰), 111.3 (C^{7a}, C⁶), 128.2 (C⁴), 131.4 (C⁸), 133.5 (C⁹), 134.2 (C⁵), 142.3 (C¹³), 143.2 (C^{3a}), 151.8 (C¹¹), 154.1 (C⁷). ESI-MS (*m/z*): 389 [M+H]⁺, 411 [M+Na]⁺. HRMS (ES⁺) *m/z*: (M+H)⁺ вычислено для C₁₆H₁₇N₆O₆ 389.1210, найдено 389.1211.

4,6-Динитро-7-(4-(пирролидин-1-ил)фенил)-бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (28а).



Элюент: петролейный эфир-диэтиловый эфир, 6:4. Выход 0.024 г (66 %), порошок коричневого цвета. $T_{пл} > 280$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1312, 1522, 1556 (NO_2), 1614 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.08 т (4H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц, C^{13}H), 3.43 т (4H, $^3J_{\text{HH}} = 6.37$ Гц, C^{12}H), 6.63 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.71$ Гц, C^{10}H), 7.23 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.71$ Гц, C^9H), 8.68 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.4 (C^{13}), 47.7 (C^{12}), 110.9 (C^{7a}), 111.8 (C^{10}), 112.3 (C^6), 113.5 (C^4), 127.9 (C^9), 131.5 (C^8), 134.6 (C^5), 141.4 (C^{3a}), 147.7 (C^{11}), 150.4 (C^7). ESI-MS (m/z): 372 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 394 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ES^+) m/z : ($\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_6$ 372.0944, найдено 372.0946.



7-(4-(Диметиламино)фенил)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (286).

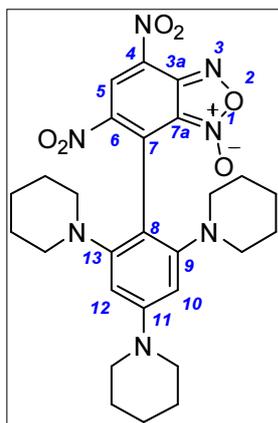
Элюент: петролейный эфир-диэтиловый эфир, 4:6. Выход 0.021 г (62 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} > 145$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1309, 1521, 1554 (NO_2), 1610 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.12 с (6H, $2\text{C}^{12}\text{H}_3$), 6.76 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.10$ Гц, C^{10}H), 7.24 д (2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.10$ Гц, C^9H), 8.69 с (1H, C^5H). ESI-MS (m/z): 346 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 368 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 384 $[\text{M}+\text{K}]^+$. HRMS (ES^+) m/z : ($\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_5\text{O}_6$ 346.0788, найдено 346.0790.

Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана с производными 1,3,5-триаминобензола и получение соответствующих солей

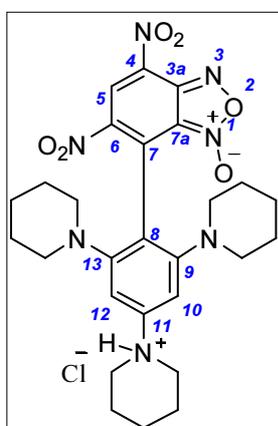
Общий метод синтеза соединений 30а-в.

К раствору производного 1,3,5-триаминобензола **29а-в** (6×10^{-5} моль) в CDCl_3 (10 мл) добавляли при перемешивании 1,3 экв. бикарбоната натрия и эквимольное количество 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксана **2** при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ и спектроскопии ЯМР ^1H . По окончании выдержки реакционную смесь упаривали в вакууме, продукты реакции очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Соединение **30а** получали, используя в качестве элюента сначала диэтиловый эфир-петролейный эфир (6:4), а затем диэтиловый эфир; в случае соединения **30б** элюент: диэтиловый эфир-этилацетат (1:1).

**4,6-Динитро-7-(2,4,6-трипиперидин-1-илфенил)-
бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (30а).**

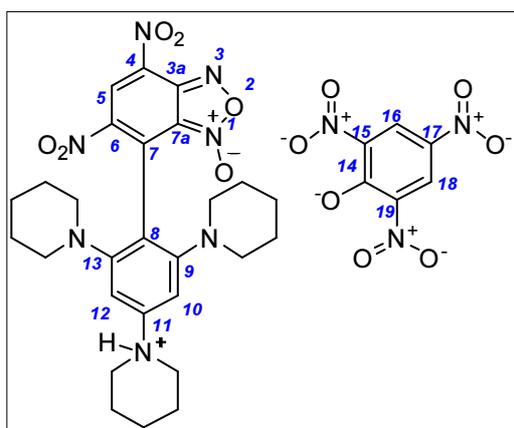


Выход 0.028 г (85 %), порошок темно-зеленого цвета. $T_{пл} > 180$ °С. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.18-1.41 м (14H, 7CH₂), 1.60-1.78 м (4H, 2CH₂), 2.57-2.75 м (8H, 4CH₂), 3.33 т (4H, $^3J_{\text{HH}} = 4.86$ Гц, 2CH₂), 6.36 с (2H, C¹⁰H, C¹²H), 8.90 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.2 (CH₂), 24.4 (CH₂), 25.8 (CH₂), 26.5 (CH₂), 48.9 (CH₂), 54.4 (CH₂), 102.0 (C⁸, C¹⁰, C¹²), 107.9 (C^{7a}), 115.0 (C⁶), 128.6 (C⁵), 132.5 (C¹¹), 134.2 (C⁴), 141.7 (C^{3a}), 145.1 (C⁷), 155.6 (C¹³), 155.6 (C⁹). ESI-MS (m/z): 552 [M+H]⁺, 574 [M+Na]⁺, 590 [M+K]⁺. HRMS (ES⁺), m/z : (M+H)⁺ вычислено для C₂₇H₃₄N₇O₆⁺ 552.2565, найдено 552.2562.



Хлорид 4,6-динитро-7-(4-(пиперидин-1-иум-1-ил)-2,6-ди(пиперидин-1-ил)фенил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (30а·H⁺Cl⁻).

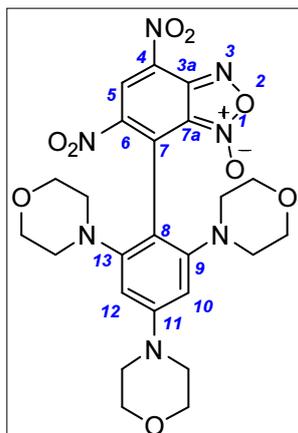
Реакцию между эквимольным количеством **2** и **29а** осуществляли также в CDCl_3 непосредственно в ампуле ЯМР без основания и получали соответствующую хлоргидратную соль (**30а·H⁺Cl⁻**). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.17-1.32 м (8H, 4CH₂), 1.32-1.42 м (4H, 2CH₂), 1.60-2.00 м (6H, 3CH₂), 2.56-2.66 м (4H, 2CH₂), 2.66-2.75 м (4H, 2CH₂), 3.30-3.60 м (4H, 2CH₂), 7.31 уш.с (2H, C¹⁰H, C¹²H), 8.90 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.6 уш.с (CH₂), 26.1 уш.с (CH₂), 53.9 (CH₂), 90.8 (C¹⁰, C¹²), 108.3 уш.с (C^{7a}), 114.1 (C⁶), 127.7 (C⁵), 132.0 уш.с (C¹¹), 134.3 уш.с (C⁴), 142.3 (C^{3a}), 144.4 (C⁸), 153.6 (C⁷), 155.2 (C⁹, C¹³).



2,4,6-Тринитрофенолят 4,6-динитро-7-(4-(пиперидин-1-иум-1-ил)-2,6-ди(пиперидин-1-ил)фенил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (30а·H⁺пикрат).

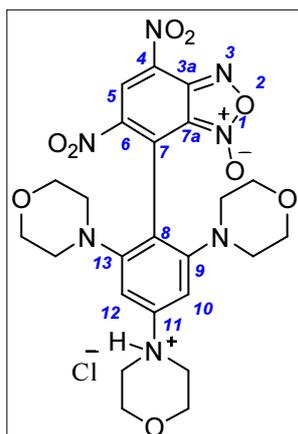
Пикратная соль **30а** (пикрат **30а·H⁺**) была получена путем добавления к соединению **30а** эквимольного количества пикриновой кислоты. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.18-1.40 м (12H, 6CH₂), 1.70-1.80 м (2H, CH₂), 2.00-2.10 м (4H, 2CH₂), 2.48-2.58 м (4H, 2CH₂), 2.58-2.69 м (4H, 2CH₂), 3.56 т (4H, $^3J_{\text{HH}} = 5.51$ Гц, 2CH₂), 6.86 с (2H, C¹⁰H, C¹²H), 8.90 с (1H, C⁵H), 8.90 с (1H, C¹⁶H, C¹⁸H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.5 (CH₂), 23.7 (CH₂), 24.1 (CH₂), 26.2 (CH₂), 54.0 (CH₂), 55.2

(CH₂), 106.7 (C¹⁰, C¹²), 114.2 (C^{7a}), 116.0 (C⁶), 126.4 (C⁵), 126.5 (C¹¹), 127.8 (C¹⁶, C¹⁸), 132.0 (C⁴), 134.5 (C^{3a}), 140.3 (C⁷), 142.4 (C⁷), 144.5 (C⁹, C¹³), 149.2 (C¹⁷), 155.4 (C¹⁵, C¹⁹), 158.6 (C¹⁴).



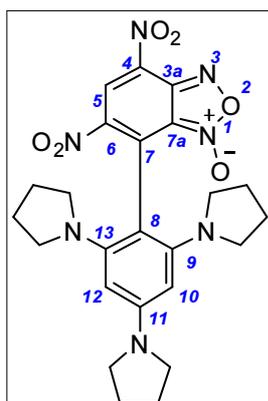
4,6-Динитро-7-(2,4,6-триморфолин-1-илфенил)- бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (306).

Выход 0.028 г (85 %), порошок темно-зеленого цвета. $T_{пл} > 180$ °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.63-2.80 м (8H, 4CH₂), 3.34 т (4H, ³J_{HH} = 4.9 Гц, 2CH₂), 3.36-3.48 м (8H, 4CH₂), 3.89 т (4H, ³J_{HH} = 4.6 Гц, 2CH₂), 6.45 с (2H, C¹⁰H, C¹²H), 8.88 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 48.3 (CH₂), 52.9 (CH₂), 66.3 (CH₂), 66.8 (CH₂), 103.0 (C¹⁰, C¹²), 114.3 (C^{7a}), 127.3 (C⁶), 127.7 (C⁵), 132.1 (C¹¹), 133.9 (C⁴), 142.5 (C^{3a}), 144.4 (C⁸), 153.8 (C⁷), 154.3 (C¹³, C⁹). ESI-MS (*m/z*): 558 [M+H]⁺, 580 [M+Na]⁺, 596 [M+K]⁺. HRMS (ES⁺), *m/z*: (M+H)⁺ вычислено для C₂₄H₂₈N₇O₉⁺: 558.1943, найдено 558.1940.



Хлорид 7-(2,6-диморфолино-4-(морфолино-4-иум)фенил)-4,6- динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (306·H⁺Cl⁻).

Реакцию между эквимольным количеством (7.7×10^{-5} моль) соединений **2** и **29б**, растворенными в CH₂Cl₂ (6 мл), проводили при комнатной температуре: цвет раствора после смешивания реагентов становился темно-зеленым, а через сутки высаживался осадок зеленого цвета. Полученный осадок отфильтровали и высушивали в вакууме (0.08 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Физико-химические данные согласуются с данными соединения **306·H⁺Cl⁻**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.62-2.70 м (4H, 2CH₂), 2.70-2.78 м (4H, 2CH₂), 3.30-3.32 м (8H, 4CH₂), 3.34-3.41 м (4H, 2CH₂), 4.16 т (4H, ³J_{HH} = 4.6 Гц, 2CH₂), 7.19 с (2H, C¹⁰H, C¹²H), 8.91 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ , м.д.: 52.0 уш.с (CH₂), 53.3 (CH₂), 65.8 уш.с (CH₂), 67.3 (CH₂), 107.0 уш.с (C^{7a}), 115.2 уш.с (C¹⁰, C¹²), 129.5 (C⁶), 129.7 (C⁵), 131.3 (C¹¹), 136.0 (C⁴), 144.1 (C^{3a}), 146.0 (C⁸), 151.1 уш.с (C⁹, C¹³), 154.6 (C⁷).



4,6-Динитро-7-(2,4,6-трипирролидин-1-илфенил)- бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (30в).

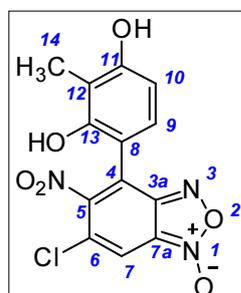
В случае реакции между 4,6-динитро-7-хлорбензофуросаном **2** и 1,3,5-триаминобензолом **29в** из-за образования побочных соединений, были получены только следы соединения **30в**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ ,

м.д.: 1.55-1.75 м (8H, 4CH₂), 1.97-2.06 м (4H, 2CH₂), 2.80-2.95 м (4H, 2CH₂), 3.35-3.42 м (4H, 2CH₂), 5.96 с (2H, C¹⁰H, C¹²H), 8.98 с (1H, C⁵H). Сигналы в спектре ЯМР ¹H смеси, полученной при смешении в ампуле ЯМР эквимольного количества **2** и **29в** и приписываемой **30в·H⁺Cl⁻**, следующие: Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 1.70-2.23 м (12H, 6CH₂), 2.80-3.52 м (12H, 6CH₂), 6.22 с (2H, C¹⁰H, C¹²H), 8.87 с (1H, C⁵H).

Реакции бензофуранов с производными фенола

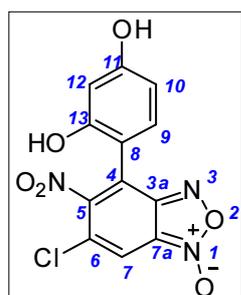
Общий метод синтеза соединений **33а-г**, **34**, **35**.

Натрий (0.023 г, 1.0 ммоль) в безводном метаноле (5 мл) перемешивали при T = 50 °C до полного растворения натрия К раствору добавляли соответствующий фенол (1.0 ммоль), реакцию смесь выдерживали 30 мин, добавляли бензофуран (1.0 ммоль) и выдерживали 2 часа. После этого высаживали в дистиллированную воду (100 мл), добавив соляной кислоты (0.1 мл). Выпавший после добавления кислоты осадок отделяли, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °C до постоянной массы.



4-(2,4-Дигидрокси-3-метилфенил)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (**33а**).

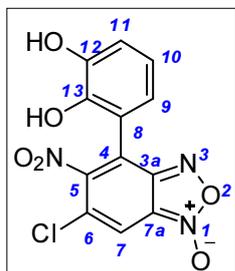
Выход 0.23 г (68 %), порошок коричневого цвета. T_{пл} = 92-93 °C. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1363 (NO₂ сим.), 1551 (NO₂ ассим.), 1621 (фураноксановое кольцо), 3084 (C⁷H), 3439 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.88 с (3H, C¹⁴H₃), 6.70 с (1H, C⁷H), 6.83 д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 7.38 д (1H, C⁹H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 8.45 с (1H, OH), 8.99 с (1H, OH). ESI-MS, m/z: 336.0 [M-H]⁻, 673.1 [2M-H]⁻. Найдено, %: С 45.92; Н 2.22; Cl 10.45; N 12.53. C₁₃H₈ClN₃O₆. Вычислено, %: С 46.24; Н 2.39; Cl 10.50; N 12.44.



4-(2,4-Дигидроксифенил)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (**33б**).

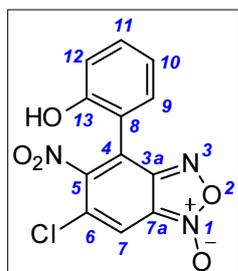
Выход 0.23 г (72 %), порошок коричневого цвета. T_{пл} = 125-126 °C. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1359 (NO₂ сим.), 1552 (NO₂ ассим.), 1621 (фураноксановое кольцо), 3087 (C⁷H), 3465 (OH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ

, м.д.: 6.66 м (2H, C⁷H, C¹²H), 7.17 м (2H, C⁹H, C¹⁰H), 8.71 с (1H, OH), 8.85 с (1H, OH). ESI-MS, *m/z*: 322.0 [M-H]⁻. Найдено, %: С 44.29; Н 1.85; Cl 10.96; N 13.11. С₁₂Н₆ClN₃O₆. Вычислено, %: С 44.53; Н 1.87; Cl 10.95; N 12.98.



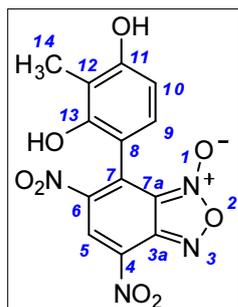
4-(2,3-Дигидроксифенил)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (33в).

Выход 0.18 г (55 %), коричневый порошок. $T_{пл} = 127-128$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1358 (NO₂ сим.), 1552 (NO₂ ассим.), 1621 (фуроксановое кольцо), 3087 (C⁷H), 3367, 3465 (OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 6.85 т (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 6.95 д (1H, C¹¹H, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 6.99 д (1H, C⁹H, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 7.65 с (1H, C⁷H), 8.88 с (1H, OH), 9.06 с (1H, OH). Найдено, %: С 44.21; Н 2.13; Cl 10.65; N 12.87. С₁₂Н₆ClN₃O₆ Вычислено, %: С 44.53; Н 1.87; Cl 10.95; N 12.98.



4-(2-Гидроксифенил)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (33г).

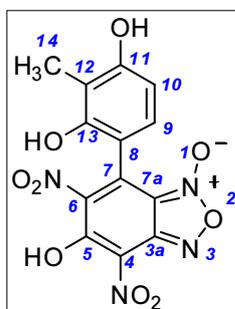
Выход 0.21 г (69 %), порошок коричневого цвета. $T_{пл} = 113-114$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1365 (NO₂ сим.), 1547 (NO₂ ассим.), 1616 (фуроксановое кольцо), 3083 (C⁷H), 3380 (OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 6.66 м (4H, C⁹H-C¹²H), 6.69 с (1H, C⁷H), 8.89 с (1H, OH). Найдено, %: С 46.78; Н 1.56; Cl 11.98; N 13.52. С₁₂Н₆ClN₃O₆. Вычислено, %: С 46.85; Н 1.97; Cl 11.52; N 13.66.



7-(2,4-Дигидрокси-3-метилфенил)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (34).

Выход 0.26 г (75 %), порошок коричневого цвета. $T_{пл} = 102-103$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1335 (NO₂ сим.), 1562 (NO₂ ассим.), 1624 (фуроксановое кольцо), 3319 (OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 2.20 с (3H, C¹⁴H₃), 6.63 д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 7.01 д (1H, C⁹H, ³J_{HH} = 8.3 Гц), 8.18 с (1H, C⁷H), 8.93 с (1H, OH), 8.97 с (1H, OH). ESI-MS, *m/z*: 347.0 [M-H]⁻, 695.0 [2M-H]⁻. Найдено, %: С 44.81; Н 2.26; N 16.15. С₁₃Н₈Н₄O₈. Вычислено, %: С 44.84; Н 2.32; N 16.09.

7-(2,4-Дигидрокси-3-метилфенил)-5-гидрокси-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (35).



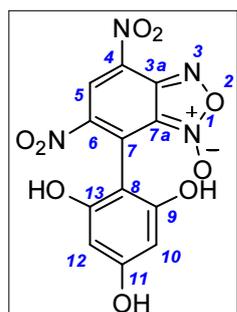
Выход 0.28 г (77%), порошок коричневого цвета. $T_{пл} > 300$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1360 (NO₂ сим.), 1541 (NO₂ ассим.), 1599 (фуроксановое

кольцо), 3451 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.14 с (3H, C^{14}H_3), 4.09 с (1H, ОН), 6.49 д (1H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 6.81 д (1H, C^9H , $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Гц), 7.96 с (1H, ОН), 8.67 с (1H, ОН). ESI-MS, m/z : 363.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$. Найдено, %: С 42.94; Н 2.28; N 15.29. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_9$. Вычислено, %: С 42.87; Н 2.21; N 15.38.

Взаимодействие 4,6-динитро-7-хлорбензофуросана с производными 1,3,5-тригидроксибензола

Общий метод синтеза соединений 37а,б.

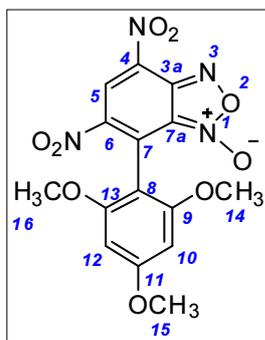
К раствору производного 1,3,5-тригидроксибензола **36а,б** в CD_3CN (5 мл в случае **36а** и 10 мл в случае **36б**), присыпали при комнатной температуре эквимольное количество 4,6-динитро-7-хлорбензофуросана **2**. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ и спектроскопии ЯМР ^1H . Продукт реакции **37а** очищали с помощью переосаждения из диэтилового эфира и петролейного эфира. Соединение **37б** очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента диэтиловый эфир-петролейный эфир (7:3). Несмотря на то, что реакции, проведенные в ампуле ЯМР, показали почти количественную конверсию, выходы выделенного продукта были ниже, вероятно, за счет использования методов очистки.



4,6-Динитро-7-(2,4,6-тригидроксифенил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (37а).

Выход 54 %, маслянистый порошок красного цвета. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м.д.: 6.02 с (2H, C^{10}H , C^{12}H), 7.59 уш.с (3H, 3ОН), 8.78 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м.д.: 95.7 (C^{10} , C^{12}), 95.9 (C^8), 116.4 (C^{7a}), 129.1 (C^6), 129.8 (C^5), 135.8 (C^4), 144.3 (C^{3a}), 146.0 (C^7), 157.6 (C^9 , C^{13}), 162.7 (C^{11}). ESI-MS (ES^+) (m/z): 373 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 389 $[\text{M}+\text{K}]^+$. ESI-MS (ES^-) (m/z): 349 $[\text{M}-\text{H}]^-$. HRMS (ES^+), m/z : ($\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_9^+$: 351.0208, найдено 351.0205.

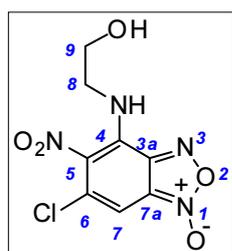
4,6-Динитро-7-(2,4,6-триметоксифенил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (37б).



Выход 70 %, порошок красного цвета. $T_{пл} = 173-176$ °С. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м.д.: 3.73 с (6H, OC^{14}H_3 , OC^{16}H_3), 3.92 с (3H, OC^{15}H_3), 6.34 с (2H, C^{10}H , C^{12}H), 8.80 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м.д.: 56.5 (C^{15}), 56.8 (C^{14} , C^{16}), 92.0 (C^{10} , C^{12}), 97.9 (C^8), 116.3 (C^{7a}), 129.0 (C^6), 129.2 (C^5), 135.9 (C^4), 144.6 (C^{3a}), 146.0 (C^7), 159.9 (C^9 , C^{13}), 166.1 (C^{11}). ESI-MS (ES^+) (m/z): 415 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. HRMS (ES^+), m/z : $(\text{M}+\text{H})^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{O}_9^+$: 393.0677, найдено 393.0675.

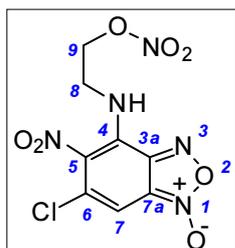
Синтез многофункциональных соединений на основе бензофуроксанов и нитратов аминок спиртов (39-40а,б) и аминокислот (44-45а-д) (общая методика).

В метаноле (2 мл) растворяли нитрат аминок спирта/аминокислоту (0.4 ммоль), NaHCO_3 (0.068 г, 0.8 ммоль) и бензофуроксан (0.4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 1 ч (4 ч в реакциях с аминокислотами) при кипении, разбавляли водой (4 мл) и этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, промывали водой (100 мл), насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле Л (100-250 мкм), элюент – бензол (система бензол-этилацетат для соединений на основе аминокислот).



4-[(2-Гидроксиэтил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (39а).

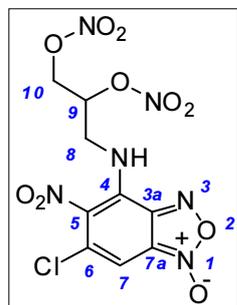
Выход 0.098 г (89 %). $T_{пл} = 110-112$ °С (гексан). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 3.79 т (2H, C^9H_2 , $^3J_{\text{NH}} = 6.2$ Гц), 4.15 кв (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{NH}} = 6.2$ Гц), 7.22 с (1H, C^7H), 9.17 т (1H, NH, $^3J_{\text{NH}} = 6.1$ Гц). Найдено, %: С 34.85; Н 2.78; Cl 12.77; N 20.61. $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 34.99; Н 2.57; Cl 12.91; N 20.40.



5-Нитро-4-[(2-(нитроокси)этил)амино]-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (39б).

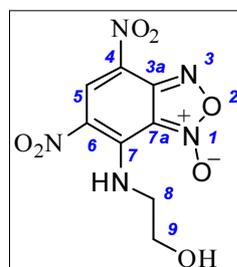
Выход 0.119 г (94 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 103-105$ °С (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.45 кв (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{NH}} = 8.1$ Гц), 4.78 т (2H, C^9H_2 , $^3J_{\text{NH}} = 5.0$ Гц), 7.22 с (1H, C^7H), 7.98 уш.с (1H, NH). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 44.16 (C^8), 71.32 (C^9), 92.95 (C^7), 101.14 (C^{7a}), 112.88 (C^6), 129.57 (C^4), 136.85 (C^{3a}), 147.29 (C^5). Найдено, %: С 30.40; Н 1.74; Cl 11.28; N 21.80. $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClN}_5\text{O}_7$. Вычислено, %: С 30.06; Н 1.89; Cl 11.09; N 21.91.



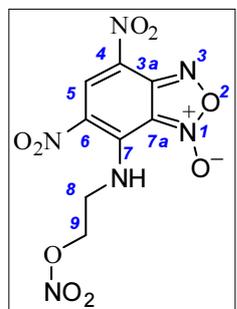
4-((2,3-Бис(нитроокси)пропил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (39в).

Выход 0.129 г (82 %), порошок оранжевого цвета. $T_{\text{пл}} = 115-117\text{ }^\circ\text{C}$ (гексан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.10-4.30 м (1H, C^8H_2), 4.55-4.75 м (2H, C^8H_2 , C^{10}H_2), 4.94 дд (1H, C^{10}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 3.4$, $^3J_{\text{HH}} = 13.0$ Гц), 5.55-5.70 м (1H, C^9H), 6.81 с (1H, C^7H), 7.75-7.90 м (1H, NH). Найдено, %: С 27.15; Н 1.60; Cl 8.73; N 21.42. $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_6\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 27.39; Н 1.79; Cl 8.98; N 21.30.



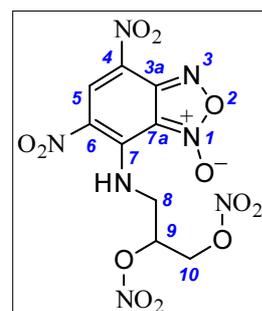
7-[(2-Гидроксиэтил)амино]-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (40а).

Выход 0.089 г (78 %). $T_{\text{пл}} = 140-142\text{ }^\circ\text{C}$ (гексан). Спектр ЯМР ^1H (DMSO-d_6), δ , м.д.: 3.76 т (2H, C^9H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 3.91 т (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 9.43 с (1H, C^5H), 11.70-11.85 м (1H, NH). Найдено, %: С 33.62; Н 2.80; N 24.51. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_5\text{O}_7$. Вычислено, %: С 33.58; Н 2.82; N 24.47.



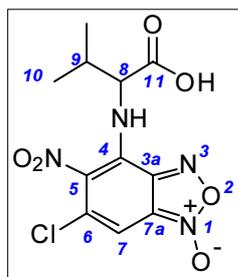
4,6-Динитро-7-[(2-(нитроокси)этил)амино]бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (40б).

Выход 0.14 г (73 %), масло бордового цвета. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 4.60-4.80 м (3H, C^8H_2 , C^9H_2), 5.25 дд (1H, C^9H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 3.4$, $^3J_{\text{HH}} = 13.0$ Гц), 6.00-6.25 м (1H, CH), 8.84 с (1H, C^5H), 10.92 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 26.30; Н 1.50; N 24.51. $\text{C}_9\text{H}_7\text{N}_7\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 26.68; Н 1.74; N 24.20.



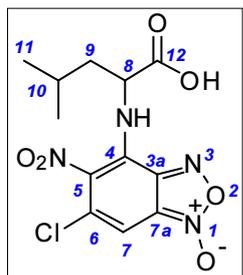
7-((2,3-Бис(нитроокси)пропил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (40в).

Выход 0.13 г (68 %), масло оранжевого цвета. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 3.51 м (1H, C^9H), 3.76 т (2H, C^{10}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 3.91 т (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 4.9$ Гц), 9.43 с (1H, C^5H), 11.83 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 29.47; Н 1.90; N 25.75. $\text{C}_8\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_9$. Вычислено, %: С 29.10; Н 1.83; N 25.45.



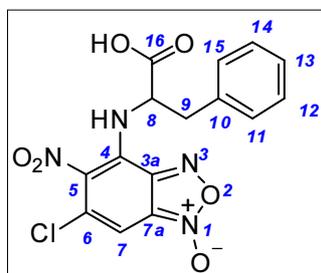
4-[(1-Карбокси-2-метилпропил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (44а).

Выход 0.09 г (71 %), масло оранжевого цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1255 (CH(CH₃)₂), 1358 (NO₂ сим.), 1540 (NO₂ ассим.), 1620 (фуроксановое кольцо), 1742 (COOH), 2970 (COOH), 3422 (NH). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.12 д (6H, 2C¹⁰H₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 2.51 м (1H, C⁹H), 5.40 м (1H, C⁸H), 6.74 с (1H, C⁷H), 8.29 уш.с (1H, OH), 8.33 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 40.25; Н 3.17; Cl 11.00; N 16.83. С₁₁Н₁₁ClN₄O₆. Вычислено, %: С 39.99; Н 3.35; Cl 10.72; N 16.94.



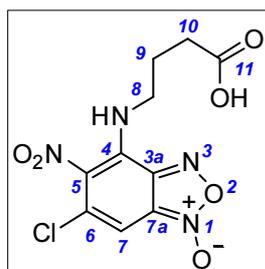
4-[(1-Карбокси-3-метилбутил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (44б).

Выход 0.12 г (89 %), масло оранжевого цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1181 (CH(CH₃)₂), 1362 (NO₂ сим.), 1533 (NO₂ ассим.), 1617 (фуроксановое кольцо), 2880 (CH₂), 2973 (COOH), 3417 (NH). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.03 м (6H, 2C¹¹H₃), 1.89 м (3H, C¹⁰H, C⁹H₂), 4.57 с (1H, OH), 5.44 м (1H, C⁸H), 6.76 с (1H, C⁷H), 7.86 д (1H, NH, ³J_{HH} = 7.9 Гц). Найдено, %: С 42.02; Н 3.98; Cl 10.00; N 16.41. С₁₂Н₁₃ClN₄O₆. Вычислено, %: С 41.81; Н 3.80; Cl 10.28; N 16.25.



4-[(1-Карбокси-2-фенилэтил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (44в).

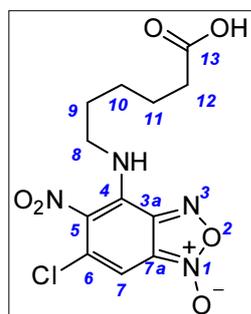
Выход 0.10 г (63 %), масло оранжевого цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1365 (NO₂ сим.), 1554 (NO₂ ассим.), 1620 (фуроксановое кольцо), 2861 (CH₂), 2972 (COOH), 3410 (NH). ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.30 д (2H, C⁹H₂, ³J_{HH} = 10.0 Гц), 5.57 м (1H, C⁸H), 6.54 с (1H, C⁷H), 7.17 м (5H, C¹¹H-C¹⁵H), 8.20 д (1H, NH, ³J_{HH} = 8.1 Гц). Найдено, %: С 47.30; Н 3.11; Cl 9.14; N 14.50. С₁₅Н₁₁ClN₄O₆. Вычислено, %: С 47.57; Н 2.93; Cl 9.36; N 14.79.



4-[(3-Карбоксипропил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (44г).

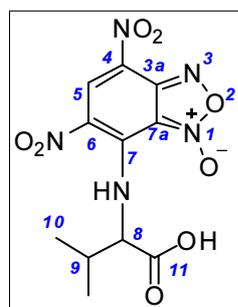
Получили 0.10 г (82 %) бордового порошка. T_{пл} = 165-167 °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1360 (NO₂ сим.), 1560 (NO₂ ассим.), 1621 (фуроксановое кольцо), 1749 (COOH), 2841 (CH₂), 2939 (COOH), 3455 (NH). ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ , м.д.: 2.12 м (2H, C⁹H₂), 2.49 т (2H, C¹⁰H₂, ³J_{HH} = 7.3 Гц), 4.15 кв (2H, C⁸H₂, ³J_{HH} = 6.7 Гц), 6.81 с (1H, C⁷H), 8.34 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ ,

м.д.: 26.81 (C¹⁰), 31.87 (C⁹), 47.36 (C⁸), 93.30 (C⁷), 100.21 (C^{7a}), 114.83 (C⁶), 129.95 (C⁴), 138.76 (C^{3a}), 149.41 (C⁵), 174.74 (C¹¹). Найдено, %: С 38.10; Н 3.00; Cl 10.96; N 17.45. C₁₀H₉ClN₄O₆. Вычислено, %: С 37.93; Н 2.86; Cl 11.20; N 17.69.



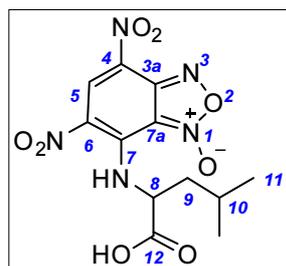
4-[(5-Карбоксипентил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (44д).

Выход 0.08 г (57 %), порошок бордового цвета. T_{пл} = 145-146 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1367 (NO₂ сим.), 1559 (NO₂ ассим.), 1618 (фуроксановое кольцо), 2830 (CH₂), 2942 (COOH), 3431 (NH). ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м.д.: 1.51 м (2H, C¹⁰H₂), 1.66 м (2H, C¹¹H₂), 1.84 м (2H, C⁹H₂), 2.32 т (2H, C¹²H₂, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 4.08 кв (2H, C⁸H₂, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 6.80 с (1H, C⁷H), 8.38 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 41.64; Н 3.97; Cl 10.10; N 16.00. C₁₂H₁₃ClN₄O₆. Вычислено, %: С 41.81; Н 3.80; Cl 10.28; N 16.25.



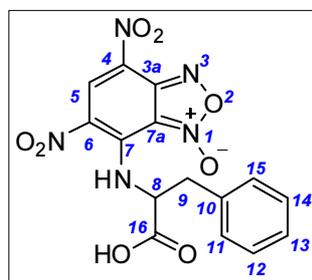
7-((1-Карбокси-2-метилпропил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (45а).

Выход 0.05 г (40 %), масло бордового цвета. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1262 (CH(CH₃)₂), 1363 (NO₂ сим.), 1575 (NO₂ ассим.), 1621 (фуроксановое кольцо), 1737 (COOH), 2964 (COOH), 3409 (NH). ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1.23 м (6H, 2C¹⁰H₃), 2.08 м (1H, C⁹H), 3.75 д (1H, C⁸H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 9.10 с (1H, C⁵H), 10.13 уш.с (1H, OH), 10.88 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 38.95; Н 3.43; N 20.70. C₁₁H₁₁N₅O₈. Вычислено, %: С 38.72; Н 3.25; N 20.52.



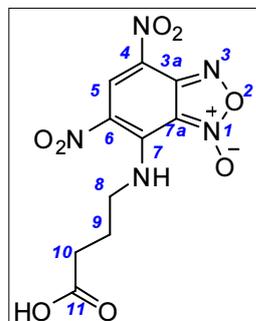
7-((1-Карбокси-3-метилбутил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (45б).

Выход 0.06 г (46 %), масло коричневого цвета. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1166 (CH(CH₃)₂), 1360 (NO₂ сим.), 1570 (NO₂ ассим.), 1621 (фуроксановое кольцо), 2872 (CH₂), 2961 (COOH), 3407 (NH). ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м.д.: 1.12 м (6H, 2C¹¹H₃), 1.36 т (2H, C⁹H₂, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 2.40 м (1H, C¹⁰H), 3.42 т (1H, C⁸H, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 9.19 д (1H, NH, ³J_{HH} = 5.9 Гц), 9.26 с (1H, C⁵H), 9.88 с (1H, OH). Найдено, %: С 40.53; Н 3.90; N 19.91. C₁₂H₁₃N₅O₈. Вычислено, %: С 40.57; Н 3.69; N 19.75.



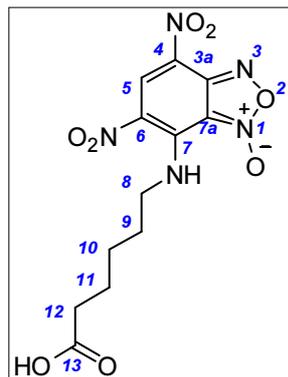
7-((1-Карбокси-3-фенилэтил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (45в).

Выход 0.07 г (45 %), масло бордового цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1355 (NO_2 сим.), 1585 (NO_2 ассим.), 1623 (фуроксановое кольцо), 2854 (CH_2), 2963 (COOH), 3390 (NH). ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.20 т (1H, C^8H , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.29 д (2H, C^9H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.35 м (5H, $\text{C}^{11}\text{H}-\text{C}^{15}\text{H}$), 9.13 уш.с (1H, C^5H), 10.05 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 46.50; Н 3.00; N 17.75. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}_8$. Вычислено, %: С 46.28; Н 2.85; N 17.99.



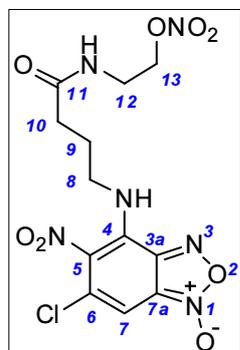
7-((3-Карбоксипропил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (45г).

Выход 0.05 г (38 %), масло оранжевого цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1361 (NO_2 сим.), 1588 (NO_2 ассим.), 1629 (фуроксановое кольцо), 1738 (COOH), 2853 (CH_2), 2961 (COOH), 3422 (NH). ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.21 м (2H, C^9H_2), 2.27 т (2H, C^{10}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 2.57 м (2H, C^8H_2), 7.35 с (1H, C^5H), 8.86 с (1H, OH), 9.31 с (1H, NH). Найдено, %: С 37.00; Н 2.95; N 21.17. $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}_8$. Вычислено, %: С 36.71; Н 2.77; N 21.40.



7-((5-Карбоксипентил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (45д).

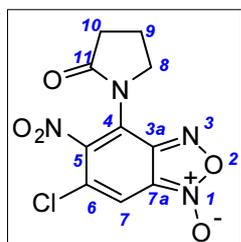
Выход 0.07 г (52 %), масло красного цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1350 (NO_2 сим.), 1586 (NO_2 ассим.), 1641 (фуроксановое кольцо), 2852 (CH_2), 2925 (COOH), 3418 (NH). ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.55-1.70 м (6H, $\text{C}^9\text{H}-\text{C}^{11}\text{H}$), 1.98 т (2H, C^{12}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 2.36 м (2H, C^8H_2), 8.86 с (1H, C^5H), 10.90 уш.с (1H, OH). Найдено, %: С 40.26; Н 3.40; N 19.54. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_8$. Вычислено, %: С 40.57; Н 3.69; N 19.75.



Синтез нитроэтаноламида 4-[(3-карбоксипропил)амино]-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (47).

К раствору бензофуоксана **44г** (0.050 г, 0.19 ммоль) в этилацетате (2 мл) прибавляли триэтиламин (20 мкл) и изобутилхлорформиат (25 мкл, 0.23 ммоль). Перемешивали в течение 30 мин, реакционную массу упаривали в вакууме. Остаток снова растворяли в этилацетате (2 мл) и прибавляли раствор 2-аминоэтилнитрата, полученный из азотнокислой соли 2-аминоэтилнитрата (0.055 г, 0.32 ммоль) и триэтиламина (4.5 мкл) в этилацетате (2 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 мин, промывали водой (100 мл), соляной кислотой (20 мл), насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 . Осушитель

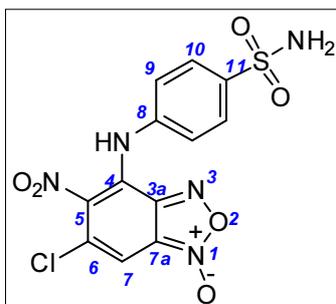
отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле Л (100–250 мкм) в системе бензол–этилацетат. Фракции, содержащие продукт (контроль с помощью ТСХ), объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Получили соединение **47**. Выход 0.064 г (84 %), масло оранжевого цвета. ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.12 м (2H, C^9H_2), 2.40 м (2H, C^{10}H_2), 3.57 кв (2H, C^{12}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.5$ Гц), 4.10 кв (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 4.60 т (2H, C^{13}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 6.79 с (1H, C^7H), 7.54 уш.с (1H, NH), 8.42 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 35.45; Н 3.33; Cl 8.83; N 20.99. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_6\text{O}_8$. Вычислено, %: С 35.61; Н 3.24; Cl 8.76; N 20.77.



Синтез 4-(2-оксопирролидин-1-ил)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (**49**).

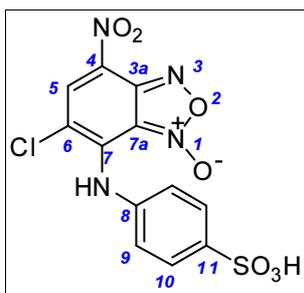
В этилацетате (2 мл) растворяли бензофуроксан **44г** (0.080 г, 0.25 ммоль), триэтиламин (35 мкл, 0.25 ммоль) и изобутилхлорформиат (35 мкл, 0.25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0–4 °С, затем упаривали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (2 мл) и прибавляли раствор 3-амино-2-(нитрозоперокси)пропилнитрата, полученный из азотнокислой соли 3-амино-2-(нитрозоперокси)пропилнитрата (0.055 г, 0.3 ммоль) и триэтиламина (45 мкл) в этилацетате (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 час, промывали водой (100 мл), соляной кислотой (10 мл), насыщенным водным раствором NaCl (100 мл), органический слой отделяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывали, фильтрат упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле Л (100–250 мкм) в системе бензол – этилацетат. Получили соединение **49**. Выход 0.090 г (74 %). $T_{\text{пл}} = 110\text{--}112$ °С (гексан). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.35 (2H, $\text{C}^{9\text{дН}}/\text{C}^{9\text{мН}}$), 2.55 (2H, $\text{C}^{10\text{дН}}/\text{C}^{10\text{мН}}$), 3.78 д (1H, $\text{C}^{8\text{мН}}$, $^3J_{\text{HH}} = 68.3$ Гц), 4.11 т (2H, $\text{C}^{8\text{дН}}$), 7.99 (1H, $\text{C}^{7\text{дН}}$), 8.28 ($\text{C}^{7\text{мН}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 19.71 ($\text{C}^{9\text{д}}/\text{C}^{9\text{м}}$), 30.08 ($\text{C}^{10\text{д}}/\text{C}^{10\text{м}}$), 50.02 ($\text{C}^{8\text{д}}$), 50.33 ($\text{C}^{8\text{м}}$), 110.85 ($\text{C}^{3\text{ам}}$), 113.73 ($\text{C}^{7\text{д}}$, $\text{C}^{7\text{ад}}$), 119.49 ($\text{C}^{7\text{м}}$), 122.77 ($\text{C}^{4\text{м}}$), 125.06 ($\text{C}^{4\text{д}}$, $\text{C}^{6\text{д}}$), 128.75 ($\text{C}^{6\text{м}}$), 147.10 ($\text{C}^{5\text{д}}$), 148.64 ($\text{C}^{3\text{ад}}$, $\text{C}^{5\text{м}}$), 150.91 ($\text{C}^{7\text{ам}}$), 174.58 ($\text{C}^{11\text{д}}$), 175.46 ($\text{C}^{11\text{м}}$). Соотношение доминирующей (д) и минорной (м) компонентов 70:30%, интегральная интенсивность указана только для доминирующей компоненты. Найдено, %: С 40.59; Н 2.10; Cl 11.98; N 18.64. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 40.22; Н 2.36; Cl 11.87; N 18.76.

Взаимодействие бензофуроксанов 1, 2 с сульфаниламидами



5-Нитро-4-((4-сульфамойлфенил)амино)-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (51a).

В раствор 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) в ДМСО (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор 4-аминобензолсульфамида **50a** (0.172 г, 1.0 ммоль) в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 4 часа, высаживали в дистиллированную воду, выпавший осадок отделяли, промывали водой и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Выход 0.16 г (82 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 83-84$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1360 (NO_2 сим.), 1356 (SO_2), 1560 (NO_2 ассим.), 1632 (фуроксановое кольцо), 3253 (NH). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 6.55 с (2H, NH_2); 7.41 с (1H, C^7H), 7.45 д (2H, C^9H , $^3J_{HH} = 8.3$ Гц), 7.85 д (2H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.3$ Гц), 9.15 с (1H, NH). Найдено, %: С 37.65; Н 2.41; Cl 9.08; N 18.25, S 8.23. $C_{12}H_8ClN_5O_6S$. Вычислено, %: С 37.36; Н 2.09; Cl 9.19; N 18.16, S 8.09.



4-Нитро-7-((4-сульфофенил)амино)-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (52).

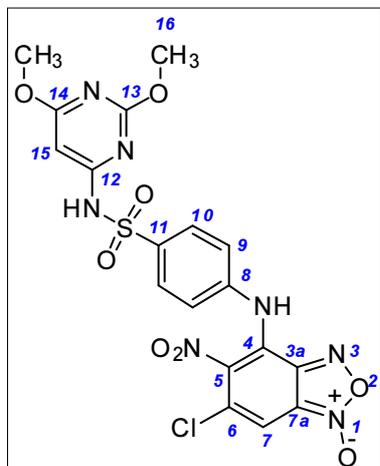
В раствор 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.125 г, 0.5 ммоль) и $NaHCO_3$ (0.042 г, 0.5 ммоль) в ДМСО (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор 4-аминобензолсульфамида (0.086 г, 0.5 ммоль) в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 4 часа, высаживали в дистиллированную воду (50 мл), выпавший осадок отделяли, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Получили 0.16 г (83 %) бордового порошка **52**. $T_{пл} = 130-131$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1150 (SO_3H), 1362 (NO_2 сим.), 1560 (NO_2 ассим.), 1632 (фуроксановое кольцо), 3341 (NH). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.35 д (2H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.86 д (3H, C^9H , NH, $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 8.53 с (1H, C^5H). Найдено, %: С 37.05; Н 1.68; Cl 9.09; N 14.60; S 8.59. $C_{12}H_7ClN_4O_7S$. Вычислено, %: С 37.27; Н 1.82; Cl 9.17; O 28.96; N 14.49, S 8.29.

Общая методика синтеза соединений 51б,в.

В раствор, содержащий 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан **1** (0.200 г, 0.8 ммоль) и $NaHCO_3$ (0.067 г, 0.8 ммоль) в ДМСО (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавляли раствор сульфаниламида (0.8 ммоль) в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 4 часа, высаживали в дистиллированную воду (50

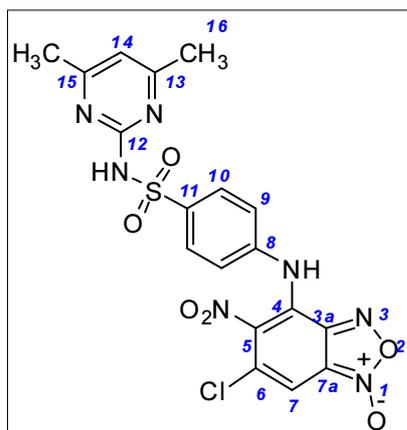
мл), выпавший осадок отделяли, промывали водой (50 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.

Производные 7-хлор-4,6-динитробензофуросана **53а-в** получали аналогично с использованием в качестве растворителя этилового спирта; время реакции – 4 ч при 60 °С.



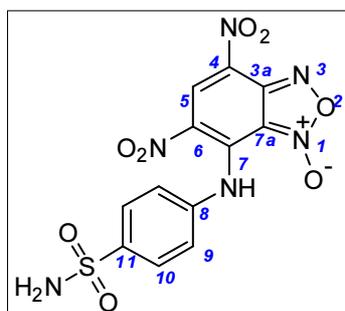
4-((4-N-(2,6-Диметоксипиримидин-4-ил)сульфамойл)фенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (51б).

Выход 0.35 г (83 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 130-131$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1328 (SO₂), 1360 (NO₂ сим.), 1543 (NO₂ ассим.), 1623 (фуросановое кольцо), 2921 (CH₃), 3423 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 3.79 с (6H, ОС¹⁶H₃), 5.94 с (1H, C¹⁵H), 6.61 д (2H, C⁹H, ³J_{NH} = 8.8 Гц), 7.35 с (1H, C⁷H), 7.56 д (2H, C¹⁰H, ³J_{NH} = 8.8), 7.81 с (1H, NH), 7.87 с (1H, NHSO₂). Найдено, %: С 41.60; Н 2.55; Cl 6.48; N 18.50, S 6.38. C₁₈H₁₅ClN₇O₈S. Вычислено, %: С 41.19; Н 2.88; Cl 6.75; N 18.68, S 6.11.



4-((4-N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамойл)фенил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (51в).

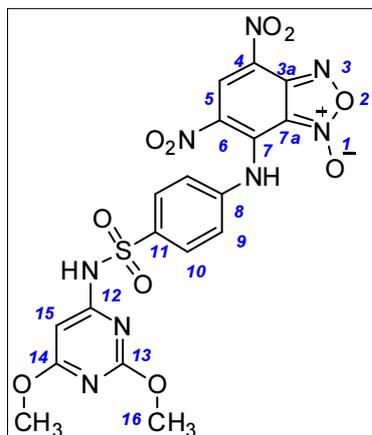
Выход 0.24 г (60 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 171-172$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1348 (SO₂), 1362 (NO₂ сим.), 1545 (NO₂ ассим.), 1622 (фуросановое кольцо), 2924 (CH₃), 3096 (C⁷H), 3257 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 2.19 с (6H, C¹⁶H₃), 6.70 с (1H, C¹⁴H), 6.73 с (1H, C⁷H), 7.17 д (2H, C⁹H, ³J_{NH} = 8.4 Гц), 7.84 д (2H, C¹⁰H, ³J_{NH} = 8.9 Гц), 8.19 с (1H, NH), 8.56 с (1H, NHSO₂). Найдено, %: С 43.60; Н 2.75; Cl 7.32; N 20.12, S 6.41. C₁₈H₁₄ClN₇O₆S. Вычислено, %: С 43.95; Н 2.87; Cl 7.21; N 19.93, S 6.52.



4,6-Динитро-7-((4-сульфамойл)фенил)амино)-бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (53а).

Выход 0.20 г (67 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 280-281$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1314 (SO₂), 1360 (NO₂ сим.), 1565 (NO₂ ассим.), 1621 (фуросановое кольцо), 3335 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 3.13 с (2H, NH₂), 7.37 д (2H, C⁹H, ³J_{NH} = 7.9 Гц), 7.73 д (2H, C¹⁰H, ³J_{NH} = 8.7

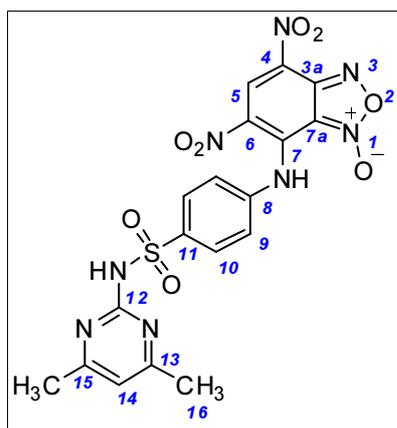
Гц), 8.93 с (1H, C⁵H). Найдено, %: С 36.67; Н 2.41; N 21.30, S 8.29. C₁₂H₉N₆O₈S. Вычислено, %: С 36.28; Н 2.28; N 21.15, S 8.07.



7-((4-N-(2,6-Диметоксипиримидин-4-ил)сульфамойл)фенил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (53б).

Выход 0.32 г (80 %), порошок оранжевого цвета. T_{пл} = 102-103 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1353 (SO₂), 1355 (NO₂ сим.), 1560 (NO₂ ассим.), 1632 (фуроксановое кольцо), 2952 (CH₃), 3320 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 3.73 с (6H, OC¹⁶H₃), 6.71 с (1H, C¹⁵H), 7.20 д (2H, C⁹H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 7.35 д (2H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 8.5

Гц), 8.86 с (1H, C⁵H). Найдено, %: С 45.20; Н 3.35; N 15.66, S 6.14. C₂₀H₁₆N₆O₁₀S. Вычислено, %: С 45.12; Н 3.03; N 15.78, S 6.02.



7-((4-N-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)сульфамойл)фенил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (53в).

Выход 0.27 г (70 %), порошок красного цвета. T_{пл} > 300 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1345 (SO₂), 1594 (NO₂), 1623 (фуроксановое кольцо), 2920 (CH₃), 3233 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.26 с (6H, C¹⁶H₃), 6.77 с (1H, C¹⁴H), 7.35 д (2H, C⁹H, ³J_{HH} = 8.1 Гц), 7.91 д (2H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 8.5

Гц), 8.93 с (1H, C⁵H). Найдено, %: С 42.61; Н 3.25; N 22.37, S 6.12. C₁₈H₁₅N₈O₈S. Вычислено, %: С 42.94; Н 3.00; N 22.26, S 6.37.

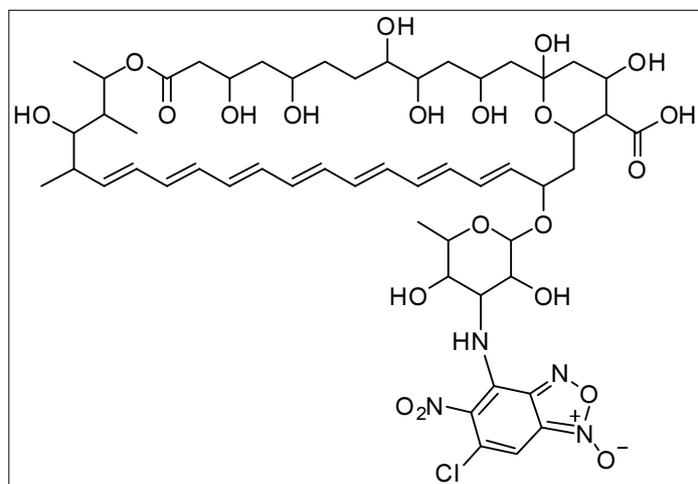
Реакции бензофуоксанов (1-3) с полиеновыми антибиотиками (Амфотерицином В и Нистатином).

Синтез производных бензофуоксана (55-57а,б) (общая методика).

В ДМСО (2 мл) растворяли 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксан **1** (0.25 г, 1 ммоль), NaHCO₃ (0.08 г, 1 ммоль) и добавляли полиеновый антибиотик - Амфотерицин В или Нистатин (1 ммоль), растворенный в ДМСО (3 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали 2 ч

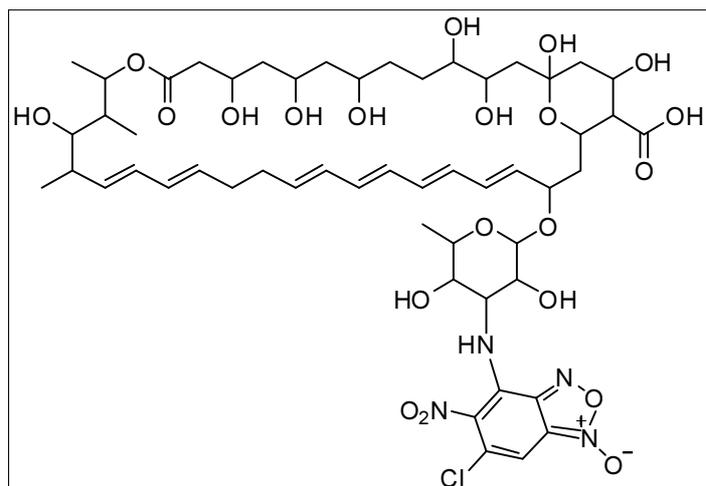
при комнатной температуре, высаживали в дистиллированную воду (100 мл), выпавший осадок отделяли, промывали бензолом (30 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Выделенный порошок очищали колоночной хроматографией на силикагеле Lancaster (0.060-0.2 мм) в системе бензол-этилацетат. Фракции, содержащие продукт (контроль осуществляли с помощью ТСХ), объединяли, растворитель упаривали в вакууме. Полученный осадок перекристаллизовали из системы ацетон-пентан (соотношение 1:3).

Производные 4,6-динитро-7-хлорбензофуросана **56a** и **56b** получали аналогично с использованием в качестве растворителя этилового спирта; время реакции – 4 ч при 60°C. Производные 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуросана **57a** и **57b** получали аналогично синтезу соединений **55a,б** без использования NaHCO₃ при соотношении реагентов 1:2.



4-((2-(((19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-36-Карбокси-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконтан-19,21,23,25,27,29,31-гептен-33-ил)окси)-3,5-дигидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пуран-4-ил)амино)-6-хлор-5-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (55a).

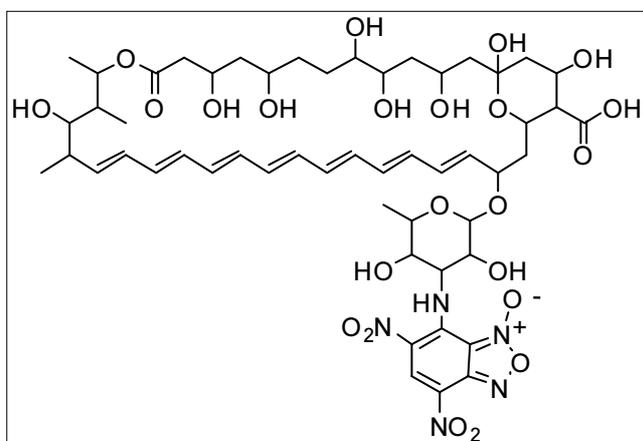
Выход 0.70 г (60 %), порошок коричневого цвета. T_{пл} = 100-101 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1361 (NO₂ сим.), 1556 (NO₂ ассим.), 1624 (фуросановое кольцо), 3435 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 1.16 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.2 Гц), 1.24 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.35 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.48 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 1.60-2.02 м (14H, 7CH₂), 2.20-2.60 м (6H, 4CH, CH₂), 3.20-3.80 м (12H, 12CH), 4.12 м (1H, CH), 5.03 м (1H, CH), 5.50 уш.с (1H, NH), 5.75 м (1H, CH), 5.91 м (1H, CH), 6.51-6.53 м (12H, 12CH), 6.56 с (1H, H_{6ф}). Найдено, %: С 55.90; Н 6.29; Cl 3.00; N 4.65. C₅₃H₇₃ClN₄O₂₁. Вычислено, %: С 55.96; Н 6.47; Cl 3.12; N 4.92.



4-((2-(((19E,21E,25E,27E,29E,31E)-36-Карбокси-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконтан-19,21,25,27,29,31-гексен-33-ил)окси)-3,5-

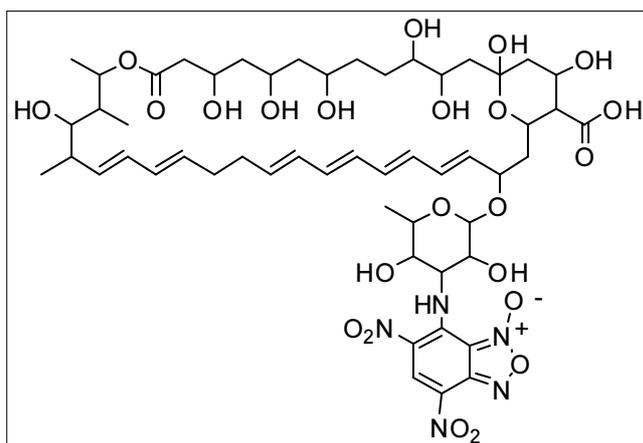
**дигидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пуран-4-ил)амино)-6-хлор-5-
нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (55б).**

Выход 0.76 г (65%), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 102-103$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1368 (NO₂ сим.), 1565 (NO₂ ассим.), 1622 (фуроксановое кольцо), 3432 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м.д.: 1.10 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 1.22 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 1.37 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 1.48 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 1.65-2.02 м (18H, 9CH₂), 2.20-2.67 м (6H, 4CH, CH₂), 3.25-3.88 м (12H, 12CH), 4.22 м (1H, CH), 4.93 м (1H, CH), 5.62 уш.с (1H, NH), 5.85-6.12 м (6H, 6CH), 6.51-6.53 м (6H, 6CH), 7.38 с (1H, H_{бф}). Найдено, %: С 55.99; Н 6.48; Cl 3.00; N 5.12. C₅₃H₇₅ClN₄O₂₁. Вычислено, %: С 55.86; Н 6.63; Cl 3.11; N 4.92.



**7-((2-(((19E,21E,25E,27E,29E,31E)-36-
Карбокси-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-
15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-
диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконта-
19,21,25,27,29,31-гексен-33-ил)окси)-3,5-
дигидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пуран-4-
ил)амино)-4,6-
динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид
(56а).**

Выход 0.61 г (54 %), порошок светло-коричневого цвета. $T_{пл} = 155-156$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1362 (NO₂ сим.), 1540 (NO₂ ассим.), 1629 (фуроксановое кольцо), 3451 (NH). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ , м.д.: 0.96 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.11 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.18 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.37 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 1.65-2.10 м (14H, 7CH₂), 2.35-2.79 м (6H, 4CH, CH₂), 3.15-3.99 м (12H, 12CH), 5.05 м (1H, CH), 5.57 уш.с (1H, NH), 5.60 м (1H, CH), 5.69 м (2H, 2CH), 6.45-6.78 м (12H, 12CH), 8.85 с (1H, H_{бф}). Найдено, %: С 55.29; Н 6.26; N 6.43. C₅₃H₇₃N₅O₂₃. Вычислено, %: С 55.44; Н 6.41; N 6.10.



**7-((2-(((19E,21E,25E,27E,29E,31E)-36-
Карбокси-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-
15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-
диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконта-
19,21,25,27,29,31-гексен-33-ил)окси)-3,5-
дигидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пуран-4-
ил)амино)-4,6-**

динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (566).

Выход 0.72 г (64%), порошок черного цвета. $T_{пл} = 100-101$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1357 (NO₂ сим.), 1564 (NO₂ ассим.), 1632 (фуроксановое кольцо), 3420 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1.09 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.23 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.8 Гц), 1.36 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.48 д (3H, CH₃, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 1.50-2.03 м (18H, 9CH₂), 2.50-2.79 м (6H, 4CH, CH₂), 3.70-3.92 м (4H, 4CH), 4.22-4.66 м (5H, 5CH), 4.50-4.91 м (5H, 5CH), 5.62 уш.с (1H, NH), 5.64-5.74 м (3H, 3CH), 6.09-6.50 м (9H, 9CH), 8.95 с (1H, H_{бф}). Найдено, %: С 55.70; Н 6.71; N 6.15. С₅₃H₇₅N₅O₂₃. Вычислено, %: С 55.34; Н 6.57; N 6.09.

5,7-Бис((2-(((19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E)-36-карбоксо-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконта-19,21,23,25,27,29,31-гептен-33-ил)окси)-3,5-дигидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пуран-4-ил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (57a).

Выход 1.20 г (68 %), масло оранжевого цвета. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1355 (NO₂ сим.), 1552 (NO₂ ассим.), 1618 (фуроксановое кольцо), 3433 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1.06 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.27 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 1.33 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 1.48 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.2 Гц), 1.56-1.95 м (16H, 8CH₂), 2.04-2.22 м (8H, 4CH₂), 2.45-2.85 м (12H, 4CH, 4CH₂), 3.10 м (2H, 2CH), 3.45 м (2H, 2CH), 3.64 м (2H, 2CH), 3.93-4.07 м (6H, 6CH), 4.10-4.29 м (4H, 4CH), 4.69-5.04 м (10H, 10CH), 5.23-5.38 м (4H, 4CH), 5.45 уш.с (2H, 2NH), 5.56 м (2H, 2CH), 5.85 м (2H, 2CH), 6.31-6.81 м (26H, 26CH). Найдено, %: С 58.22; Н 6.89; N 4.31. С₁₀₀H₁₄₄N₆O₄₀. Вычислено, %: С 58.02; Н 7.01; N 4.06.

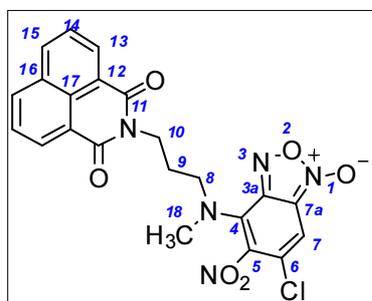
5,7-Бис((2-(((19E,21E,25E,27E,29E,31E)-36-карбоксо-1,3,4,7,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконта-19,21,25,27,29,31-гексен-33-ил)окси)-3,5-дигидрокси-6-метилтетрагидро-2H-пуран-4-ил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (57б).

Выход 1.04 г (59%), порошок бледно-желтого цвета. $T_{пл} = 97-98$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1357 (NO₂ сим.), 1568 (NO₂ ассим.), 1623 (фуроксановое кольцо), 3460 (NH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 1.10 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Гц), 1.25 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.8 Гц), 1.33 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.4 Гц), 1.45 д (6H, 2CH₃, ³J_{HH} = 6.0 Гц), 1.73-2.19 м (34H, 16CH₂, 2CH), 2.51-2.79 м (12H, 4CH, 4CH₂), 3.49-3.92 м (8H, 8CH), 4.13-4.15 м (4H, 4CH), 4.43-4.67 м (6H, 6CH), 4.97-5.09 м (10H, 10CH), 5.45 уш.с (2H, 2NH), 5.63 м (2H, 2CH), 5.64-5.74 м (6H, 6CH), 6.09-6.50 м (18H, 18CH). Найдено, %: С 58.18; Н 7.04; N 4.33. С₁₀₀H₁₄₈N₆O₄₀. Вычислено, %: С 57.90; Н 7.19; N 4.05.

Реакции бензофуоксанов (1-3) с аминоклифталимидами.

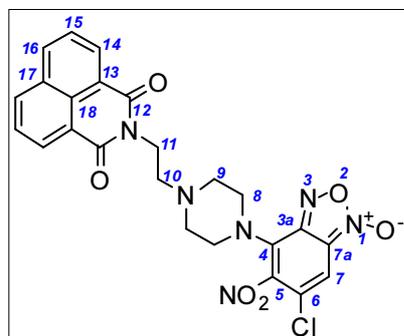
Общая методика синтеза соединений 59а-в.

В раствор 0.250 г (1 ммоль) 5-нитро-4,6-дихлорбензофуоксана **1** в 3 мл ДМСО при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор 1 ммоль аминоклифталимида в 3 мл ДМСО. Реакционную смесь выдерживали 30 мин, высаживали в дистиллированную воду, выпавший осадок отделяли, промывали водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (30 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



4-((3-(1,3-Диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)пропил)(метил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (59а).

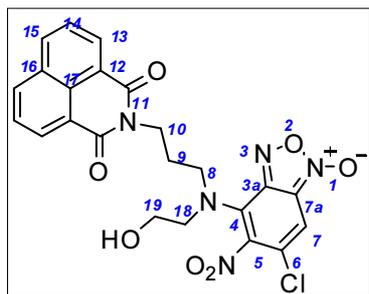
Выход 0.23 г (60 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 130-131$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1362 (NO₂ сим.), 1559 (NO₂ ассим.), 1613 (фуоксановое кольцо), 1697 (CO). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 2.12 м (2H, C⁹H₂), 3.04 с (3H, C¹⁸H₃), 3.85 т (2H, C⁸H₂, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 4.13 т (2H, C¹⁰H₂, ³J_{HH} = 6.6 Гц), 7.17 с (1H, C⁷H), 7.85 т (2H, C¹⁴H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 8.42 д (2H, C¹⁵H, ³J_{HH} = 8.0 Гц), 8.45 д (2H, C¹³H, ³J_{HH} = 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 26.37 (C⁹), 37.65 (C¹⁸), 39.50 (C⁸), 53.40 (C¹⁰), 101.36 (C⁷), 114.41 (C^{7a}), 122.55 (C¹²), 127.37 (C⁶), 127.66 (C¹⁴), 127.89 (C⁴), 131.10 (C¹³), 131.78 (C¹⁷), 134.48 (C¹⁶), 134.82 (C¹⁵), 136.66 (C^{3a}), 149.95 (C⁵), 164.11 (C¹¹). Найдено, %: С 53.81; Н 3.30; Cl 7.25; N 14.69. С₂₁Н₁₄ClN₅O₆. Вычислено, %: С 53.92; Н 3.02; Cl 7.58; N 14.97.



4-(4-(2-(1,3-Диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (59б).

Выход 0.31 г (81 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 165-166$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1340 (NO₂ сим.), 1560 (NO₂ ассим.), 1622 (фуоксановое кольцо), 1692 (CO). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 3.05 м (2H, C¹⁰H₂), 3.41 м (8H, C⁸H₂-C⁹H₂), 4.22 м (2H, C¹¹H₂), 7.44 с (1H, C⁷H), 7.89 т (2H, C¹⁴H, ³J_{HH} = 7.0 Гц), 8.46 д (2H, C¹⁵H, ³J_{HH} = 8.2 Гц), 8.52 д (2H, C¹³H, ³J_{HH} = 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ , м.д.: 38.23 (C¹⁰), 51.21 (C¹¹), 53.82 (C⁹), 56.23 (C⁸), 104.84 (C⁷), 115.32 (C^{7a}), 123.31 (C¹³), 127.46 (C⁶), 128.60 (C¹⁵), 128.70 (C⁴), 132.14 (C¹⁴), 132.64 (C¹⁸),

135.73 (C¹⁶), 136.57 (C¹⁷), 137.74 (C^{3a}), 150.76 (C⁵), 164.83 (C¹²). Найдено, %: С 53.66; Н 3.20; Cl 7.65; N 14.75. C₂₁H₁₄ClN₅O₆. Вычислено, %: С 53.92; Н 3.02; Cl 7.58; N 14.97.

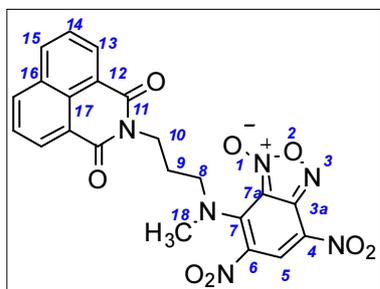


4-((3-(1,3-Диоксо-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-2(3*H*)-ил)пропил)(2-гидроксиэтил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (59в).

Выход 0.19 г (50 %), порошок оранжевого цвета. T_{пл} = 179-180 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1360 (NO₂ сим.), 1546 (NO₂ ассим.), 1620 (фуроксановое кольцо), 1701 (CO), 3441 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.02 м (2H, C⁹H₂), 3.53 т (2H, C¹⁹H₂, ³J_{HH} = 5.7 Гц), 3.60 м (4H, C⁸H₂, C¹⁸H₂), 4.07 т (2H, C¹⁰H₂, ³J_{HH} = 6.7 Гц), 7.34 с (1H, C⁷H), 7.82 т (2H, C¹⁴H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 8.37 д (2H, C¹⁵H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 8.40 д (2H, C¹³H, ³J_{HH} = 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) δ, м.д.: 26.56 (C⁹), 37.94 (C⁸), 50.75 (C¹⁰), 54.48 (C¹⁹), 59.39 (C¹⁸), 103.73 (C⁷), 114.33 (C^{7a}), 122.45 (C¹²), 126.78 (C⁶), 127.59 (C¹⁴), 127.78 (C⁴), 131.03 (C¹³), 131.71 (C¹⁷), 134.76 (C¹⁵), 136.22 (C¹⁶), 137.53 (C^{3a}), 150.31 (C⁵), 164.01 (C¹¹). Найдено, %: С 53.82; Н 3.27; Cl 6.65; N 13.30. C₂₃H₁₈ClN₅O₇. Вычислено, %: С 53.97; Н 3.54; Cl 6.93; N 13.68.

Общая методика синтеза соединений 60а-в.

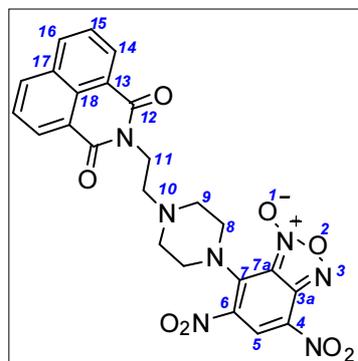
В раствор 7-хлор-4,6-динитробензофуроксана **2** (0.260 г, 1 ммоль) в этаноле (3 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор аминоалкилнафталимида (1.5 ммоль) в этаноле (3 мл). Реакционную смесь выдерживали 4 часа при температуре кипения (ход реакции контролировали с помощью ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1), выпавший осадок отделяли, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



7-((3-(1,3-Диоксо-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-2(3*H*)-ил)пропил)(метил)амино)-4,6-динитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (60а).

Выход 0.45 г (91 %), порошок оранжевого цвета. T_{пл} = 170-171 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1267 (N_{трет}), 1362 (NO₂ сим.), 1586 (NO₂ ассим.), 1655 (фуроксановое кольцо), 1696 (CO). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.00 м (2H, C⁹H₂), 2.57 с (3H, C¹⁸H₃), 3.01 м (2H, C⁸H₂), 4.12 т (2H, C¹⁰H₂, ³J_{HH} = 6.7 Гц), 7.86 т (2H, C¹⁴H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 8.41 д (4H, C¹⁵H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 8.45 д (2H, C¹³H, ³J_{HH} = 7.8 Гц), 8.94 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆) δ, м.д.: 24.91 (C⁹), 32.98 (C¹⁸), 37.40 (C⁸), 46.77 (C¹⁰), 111.22

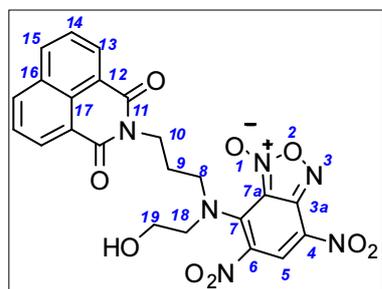
(C^{7a}), 115.04 (C⁶), 122.47 (C¹²), 127.53 (C⁴), 127.61 (C¹⁴), 127.86 (C¹³), 131.15 (C¹⁷), 131.72 (C¹⁵), 134.80 (C¹⁶), 135.07 (C⁵), 148.24 (C^{3a}), 161.51 (C⁷), 164.04 (C¹¹). Найдено, %: С 52.55; Н 2.72; N 17.54. С₂₁Н₁₄Н₆О₈. Вычислено, %: С 52.73; Н 2.95; N 17.37.



7-(4-(2-(1,3-Диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (60б).

Выход 0.47 г (95 %), порошок оранжевого цвета. T_{пл} = 205-206 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1641 (фуроксановое кольцо), 1696 (CO), 2853 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 3.42 м (10H, C⁸H₂-C⁹H₂, C¹⁰H₂), 4.40 м (2H, C¹¹H₂), 7.86 т (2H, C¹⁴H, ³J_{HH} = 7.6

Гц), 8.48 д (2H, C¹⁵H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 8.50 д (2H, C¹³H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 8.99 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 35.17 (C¹⁰), 40.87 (C¹¹), 49.05 (C⁹), 54.25 (C⁸), 111.32 (C^{7a}), 115.15 (C⁶), 122.49 (C¹³), 127.57 (C⁴), 127.73 (C¹⁵), 127.99 (C¹⁸), 131.37 (C¹⁴), 131.79 (C⁵), 135.10 (C¹⁷), 135.14 (C¹⁶), 148.31 (C^{3a}), 161.61 (C⁷), 164.38 (C¹²). Найдено, %: С 55.83; Н 4.01; N 18.80. С₂₄Н₁₉Н₇О₇. Вычислено, %: С 55.71; Н 3.70; N 18.95.



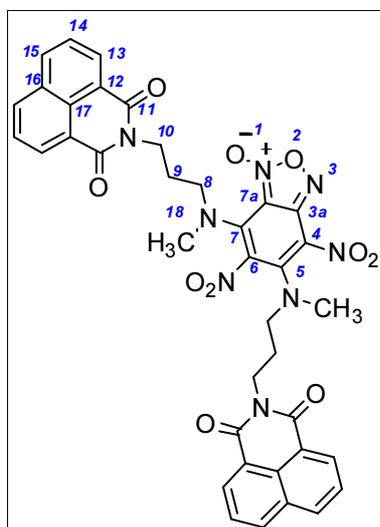
7-((3-(1,3-Диоксо-1H-бензо[de]изохинолин-2(3H)-ил)пропил)(2-гидроксиэтил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (60в).

Выход 0.28 г (58 %), порошок коричневого цвета. T_{пл} = 200-201 °С. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1654 (фуроксановое кольцо), 1690 (CO), 3446 (OH). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 2.05 м (2H, C⁹H₂), 3.00 м (4H, C¹⁹H₂, C¹⁸H₂), 3.63 т (2H, C⁸H₂, ³J_{HH} = 5.0 Гц), 4.12 т (2H, CH₂CH₂CH₂N, ³J_{HH} = 5.0 Гц), 7.82 т (2H, C¹⁴H, ³J_{HH} = 7.6 Гц), 8.39 д (2H, C¹⁵H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 8.43 д (2H, C¹³H, ³J_{HH} = 8.5 Гц), 8.94 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 24.95 (C⁹), 37.50 (C⁸), 45.37 (C¹⁰), 49.34 (C¹⁹), 56.87 (C¹⁸), 111.22 (C^{7a}), 115.04 (C⁶), 122.46 (C¹²), 127.53 (C¹⁴), 127.61 (C⁴), 127.85 (C¹⁷), 131.15 (C¹³), 131.72 (C¹⁶), 134.79 (C¹⁵), 135.08 (C⁵), 148.24 (C^{3a}), 161.51 (C⁷), 164.13 (C¹¹). Найдено, %: С 52.99; Н 3.20; N 16.26. С₂₃Н₁₈Н₆О₉. Вычислено, %: С 52.88; Н 3.47; N 16.09.

Общая методика синтеза соединений 61а-в.

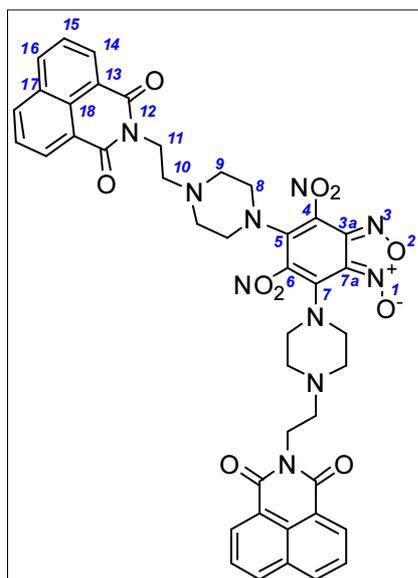
В раствор 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана **3** (0.250 г, 0.8 ммоль) в ДМСО (3 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор аминоктилнафталимида (1.6 ммоль) в ДМСО (3 мл). Реакционную смесь выдерживали 30 мин, высаживали в

дистиллированную воду (100 мл), выпавший осадок отделяли, промывали водой (100 мл), диэтиловым эфиром (30 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



5,7-Бис((3-(1,3-Диоксо-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-2(3*H*)-ил)пропил)(метил)амино)-4,6-динитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (61а).

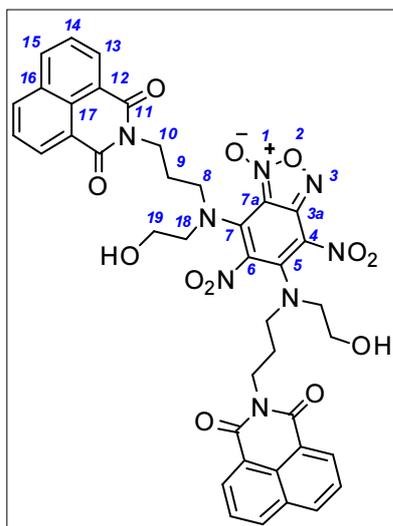
Выход 0.60 г (94 %), осадок оранжевого цвета. $T_{пл} = 30-31$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1345 (NO₂ симм.), 1549 (NO₂ асимм.), 1658 (фуроксановое кольцо), 1700 (CO), 2852 (CH₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.01 м (4H, C⁹H₂), 2.57 с (6H, C¹⁸H₃), 3.01 м (4H, C⁸H₂), 4.13 м (4H, C¹⁰H₂), 7.81 м (4H, C¹⁴H), 8.47 м (8H, C¹⁵H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 24.89 (C⁹), 32.91 (C¹⁸), 37.41 (C⁸), 46.71 (C¹⁰), 122.55 (C^{7a}), 127.55 (C⁶), 127.66 (C⁴), 127.82 (C¹²), 127.92 (C¹⁴), 131.02 (C⁵), 131.19 (C¹³), 131.69 (C¹⁷), 134.63 (C¹⁶), 134.84 (C¹⁵), 150.31 (C^{3a}), 164.18 (C⁷), 164.24 (C¹¹). Найдено, %: С 60.28; Н 4.14; N 14.97. С₃₈H₃₀N₈O₁₀. Вычислено, %: С 60.16; Н 3.99; N 14.77.



5,7-Бис(4-(2-(1,3-Диоксо-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-2(3*H*)-ил)этил)пиперазин-1-ил)-4,6-динитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (61б).

Выход 0.48 г (75 %), осадок оранжевого цвета. $T_{пл} = 160-161$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1345 (NO₂ симм.), 1529 (NO₂ асимм.), 1661 (фуроксановое кольцо), 1700 (CO). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.06 м (4H, C¹⁰H₂), 3.41 м (16H, 2C⁸H₂-C⁹H₂), 4.42 м (4H, C¹¹H₂), 7.92 д (4H, C¹⁴H, ³J_{HH} = 7.21 Гц), 8.52 д (4H, C¹⁵H, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 8.56 д (4H, C¹³H, ³J_{HH} = 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 43.47 (C¹⁰), 49.88 (C¹¹), 52.26 (C⁹), 54.56 (C⁸), 122.51 (C^{7a}), 122.59 (C¹³), 127.78 (C¹⁵), 127.85 (C⁶), 131.31 (C⁴), 131.51 (C¹⁴), 131.83 (C¹⁸), 134.95 (C⁵), 135.15 (C¹⁶), 150.17 (C¹⁷), 163.51 (C^{3a}), 164.00 (C⁷), 164.48 (C¹²). Найдено, %: С 60.27; Н 4.10; N 16.85. С₄₂H₃₆N₁₀O₁₀. Вычислено, %: С 60.00; Н 4.32; N 16.66.

5,7-Бис((3-(1,3-Диоксо-1*H*-бензо[*de*]изохинолин-2(3*H*)-ил)пропил)(2-гидроксиэтил)амино)-4,6-динитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (61в).



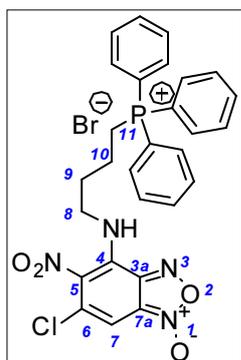
Выход 0.31 г (50 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 185-186$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1376 (NO_2 симм.), 1589 (NO_2 ассим.), 1656 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.06 м (4H, C^9H_2), 2.98 м (4H, C^{19}H_2), 2.99 м (4H, C^8H_2), 3.64 т (4H, C^{10}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Гц), 4.11 т (4H, C^{18}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Гц), 7.84 м (4H, C^{14}H), 8.44 м (8H, C^{15}H , C^{13}H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 26.56 (C^9), 37.94 (C^8), 50.75 (C^{10}), 54.48 (C^{19}), 59.32 (C^{18}), 122.51 (C^{7a}), 122.59 (C^{12}), 127.82 (C^{14}), 127.91 (C^6), 131.02 (C^4), 131.19 (C^{13}), 131.62 (C^{17}), 131.77 (C^{16}), 134.68 (C^5), 134.84 (C^{15}), 150.17 (C^{3a}), 164.17 (C^7), 164.99 (C^{12}). Найдено, %: С

58.80; Н 4.00; N 13.31. $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_8\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 58.68; Н 4.19; N 13.69.

Реакции бензофуроксанов (1-3) с аминоалкилтрифенилфосфоний бромидами.

Общая методика синтеза соединений 63а,б.

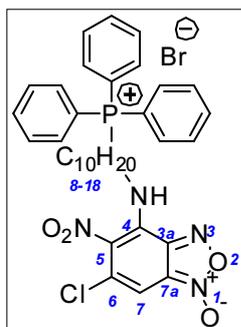
В раствор 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана **1** (0.050 г, 0.2 ммоль) в ДМСО (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор амина (0.2 моль) в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь выдерживали 3 часа, высаживали в дистиллированную воду (100 мл), выпавший осадок отделяли, промывали горячей водой (100 мл), диэтиловым эфиром (30 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



Бромид 4-((4-(трифенилфосфонио)бутил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (63а).

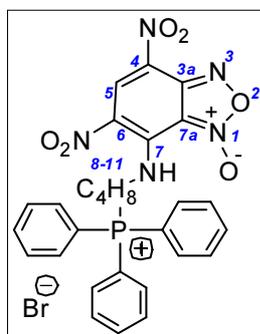
Выход 0.056 г (45 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 100-101$ °С. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1552 (NO_2), 1625 (фуроксановое кольцо), 3270 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.86 м (2H, C^{10}H_2), 2.11 м (2H, C^{11}H_2), 3.64 м (2H, C^9H_2), 4.13 т (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 6.54 с (1H, C^7H), 7.69 м (15H, $\text{CH}_{\text{ар}}$), 8.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (CDCl_3), δ , м.д.:

24.14. Масс-спектр (MALDI), m/z : 648 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Найдено, %: С 53.39; Н 4.25; Br 12.90; Cl 5.34; N 9.07; P 4.75. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClBrN}_4\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 53.56; Н 4.01; Br 12.73; Cl 5.65; N 8.92; P 4.93.



Бромид 4-((10-(трифенилфосфонио)децил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (63б).

Выход 0.06 г (43 %), маслообразное вещество бордового цвета. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1553 (NO_2), 1623 (фуроксановое кольцо), 2854 (CH_2), 3088 (C^7H), 3331 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 0.88 м (2H, C^{18}H_2), 1.27 м (14H, $\text{C}^{10}\text{H}_2\text{-C}^{17}\text{H}_2$), 1.79 м (2H, C^9H_2), 3.58 м (2H, C^8H_2), 7.80 м (6H, $\text{CH}_{\text{ар}}$), 7.93 м (9H, $\text{CH}_{\text{ар}}$), 8.15 с (1H, C^7H), 8.25 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6), δ , м.д.: 23.96. Масс-спектр (MALDI), m/z : 631 $[\text{M-Br}]^+$. Найдено, %: С 57.70; Н 5.00; Cl 4.81; Br 11.50; N 7.60; P 4.63. $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{ClBrN}_4\text{O}_4\text{P}$. Вычислено, %: С 57.35; Н 5.24; Cl 4.98; Br 11.22; N 7.87; P 4.35.

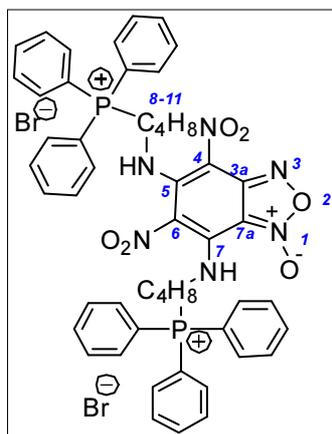


Бромид 4,6-динитро-7-((4-(трифенилфосфонио)бутил)амино)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (64а).

В раствор 4,6-динитро-7-хлорбензофураксана **2** (0.150 г, 0.6 ммоль) в метаноле (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор амина (0.6 ммоль) в спирте (2 мл). Реакционную смесь выдерживали 3 часа при температуре кипения, выпавший осадок отделяли, промывали последовательно горячей водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (30 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Выход 0.185 г (50 %), порошок оранжевого цвета. $T_{\text{пл}} = 30\text{-}31$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1654 (фуроксановое кольцо), 3064 (C^7H), 3236 (NH). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 2.03 т (2H, C^{11}H_2 , $^3J_{\text{NH}} = 9.5$ Гц), 3.58 м (4H, $\text{C}^9\text{H}_2\text{-C}^{10}\text{H}_2$), 4.20 т (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{NH}} = 9.1$ Гц), 7.72 м (15H, $\text{CH}_{\text{ар}}$), 8.73 с (1H, C^5H), 10.77 т (1H, NH, $^3J_{\text{NH}} = 8.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6), δ , м.д.: 25.25. Масс-спектр (MALDI), m/z : 558 $[\text{M-Br}]^+$. Найдено, %: С 52.90; Н 3.63; Br 12.80; N 10.79; P 4.95. $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrN}_5\text{O}_6\text{P}$. Вычислено, %: С 52.68; Н 3.95; Br 12.52; N 10.97; P 4.85.

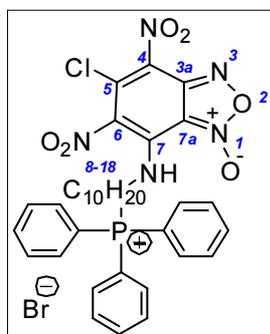
Общая методика синтеза соединений 65а,б.

В раствор 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофураксана **3** (0.060 г, 0.1 ммоль) в ДМСО (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавили раствор амина (0.2 ммоль) в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь выдерживали 3 часа, высаживали в дистиллированную воду (100 мл), выпавший осадок отделяли, промывали горячей водой (100 мл) и диэтиловым эфиром (30 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



**Бромид 4,6-динитро-5,7-бис((4-
(трифенилфосфонио)бутил)амино)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-
оксида (65а).**

Выход 0.086 г (40 %), порошок желтого цвета. $T_{пл} = 30-31\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1377 (NO_2 , симм.), 1550 (NO_2 , асимм.), 1639 (фуроксановое кольцо). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 3.21 кв (4H, C^{11}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 8.7$ Гц), 3.37 м (12H, $\text{C}^8\text{H}_2\text{-C}^{10}\text{H}_2$), 7.76-7.89 м (30H, $\text{CH}_{ар}$). Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6), δ , м.д.: 23.89. Масс-спектр (MALDI), m/z : 913 $[\text{M}+\text{Na-HBr}]^+$. Найдено, %: C 57.46; H 4.85; Br 14.87; N 7.60; P 5.68. $\text{C}_{50}\text{H}_{48}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, %: C 57.10; H 4.70; Br 15.19; N 7.99; P 5.89.



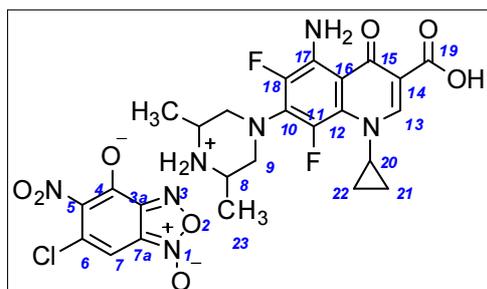
**Бромид 4,6-динитро-7-((10-(трифенилфосфонио)децил)амино)-5-
хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (65б).**

Выход 0.07 г (30 %), масло бордового цвета. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1357 (NO_2 , симм.), 1546 (NO_2 , асимм.), 1638 (фуроксановое кольцо), 2854 (CH_2), 3385 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.23-1.64 м (18H, $\text{C}^9\text{H-C}^{18}\text{H}$), 3.25 с (2H, C^8H_2), 7.67 д (15H, $\text{CH}_{ар}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{31}P (DMCO-d_6), δ , м.д.: 23.8. Масс-спектр (MALDI), m/z : 745 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Найдено, %: C 54.16; H 4.64; Br 10.38; Cl 4.79; N 9.42; P 3.95. $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{BrClN}_5\text{O}_6\text{P}_2$. Вычислено, %: C 53.94; H 4.79; Br 10.56; Cl 4.68; N 9.25; P 4.09.

Синтез солей на основе взаимодействия бензофуроксанов и фторхинолонов.

Общая методика синтеза соединений 67-69а-г.

В раствор бензофуоксана **1-3** (0.4 ммоль) в ДМСО (2 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавляли раствор фторхиналона **66а-г** (0.4 ммоль) в ДМСО (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение суток, высаживали в дистиллированную воду (50 мл), выпавший осадок отфильтровывали, промывали последовательно водой (100 мл), диэтиловым эфиром (30 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при температуре $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ до постоянной массы, получив продукты в виде порошка оранжевого цвета.

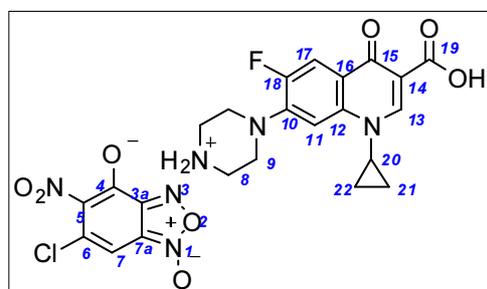


4-(5-Амино-3-карбокси-1-циклопропил-6,8-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-иум 5-нитро-4-оксидо-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (67а).

Выход 0.191 г (79 %). $T_{пл} > 300$ °С с разложением.

ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1360 (NO_2 , симм.), 1517 (NO_2

ассим.), 1635 (фуроксановое кольцо), 2744 (NH_2^+), 3275 (NH_2), 3275 (ОН). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 м (4H, $C^{21}H_2C^{22}H_2$), 1.26-1.28 м (6H, $2C^{23}H_3$), 3.22-3.25 м (2H, C^9H_2), 3.52-3.56 м (2H, C^9H_2), 4.02 м (1H, C^8H), 7.33 уш.с (2H, NH_2), 8.47 с (1H, $C^{13}H$), 8.55 с (1H, C^7H), 8.70 и 9.22 д (2H, NH_2^+ , $^3J_{HH} = 9.3$ Гц). Найдено, %: С 48.17; Н 3.82; Cl 5.70; N 15.76. $C_{25}H_{24}ClF_2N_7O_8$. Вычислено, %: С 48.12; Н 3.88; Cl 5.68; N 15.71.

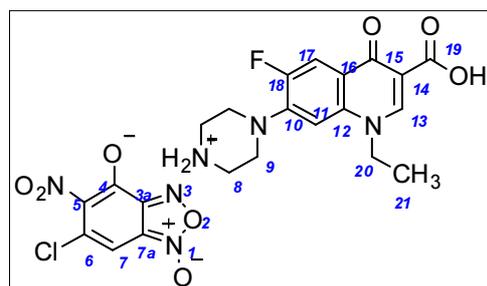


4-(3-Карбокси-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)пиперазин-1-иум 5-нитро-4-оксидо-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (67б).

Выход 0.153 г (68 %). $T_{пл} = 247-248$ °С. ИК-спектр

(KBr), ν , $см^{-1}$: 1365 (NO_2 , симм.), 1556 (NO_2 ассим.), 1621

(фуроксановое кольцо), 1737 (C=O), 2835 (NH_2^+), 3438 (ОН). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.18-1.22 м (2H, $C^{21}H_2$), 1.31-1.36 м (2H, $C^{22}H_2$), 3.35-3.37 м (4H, C^8H_2), 3.52-3.54 м (4H, C^9H_2), 3.84-3.85 м (1H, $C^{20}H$), 7.59 д (1H, $C^{11}H$, $^4J_{HF} = 7.4$ Гц), 7.91 дд (1H, $C^{17}H$, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц, $^3J_{HF} = 13.1$ Гц), 8.69 с (1H, C^7H), 8.79 уш.с (2H, NH_2^+), 9.04 с (1H, $C^{13}H$). Найдено, %: С 48.97; Н 3.47; Cl 6.38; N 15.01. $C_{23}H_{20}ClFN_6O_8$. Вычислено, %: С 49.07; Н 3.58; Cl 6.30; N 14.93.

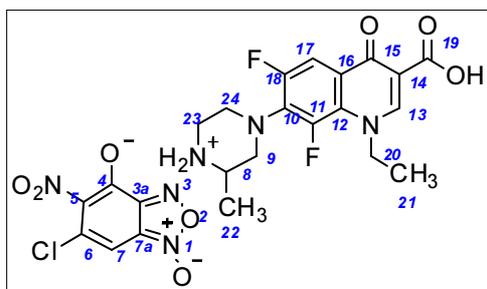


4-(3-Карбокси-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)пиперазин-1-иум 5-нитро-4-оксидо-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (67в).

Выход 0.116 г (53 %). $T_{пл} = 232$ °С с разложением.

ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1345 (NO_2 , симм.), 1573 (NO_2

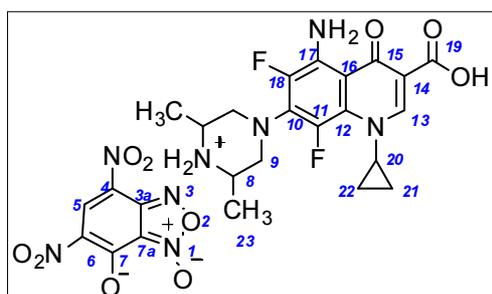
ассим.), 1629 (фуроксановое кольцо), 1707 (C=O), 2846 (NH_2^+), 3529 (ОН). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.43 т (3H, $C^{21}H_3$, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц), 3.56 м (4H, $2C^8H_2$), 3.69 м (4H, $2C^9H_2$), 4.60-4.62 м (2H, $C^{20}H_2$), 7.25 д (1H, $C^{11}H$, $^4J_{HF} = 7.2$ Гц), 7.59 с (1H, C^7H), 7.92 дд (1H, $C^{17}H$, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц, $^3J_{HF} = 13.2$ Гц), 8.95 с (1H, $C^{13}H$), 9.12 уш.с (2H, NH_2^+). Найдено, %: С 47,85; Н 3.74; Cl 6.42; N 15.36. $C_{22}H_{20}FN_7O_{10}$. Вычислено, %: С 47.97; Н 3.66; Cl 6.44; N 15.26.



4-(3-Карбокси-1-этил-6,8-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)-2-метилпиперазин-1-иум 5-нитро-4-оксидо-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (67г).

Выход 0.125 г (54 %). $T_{пл} > 300$ °С с разложением.

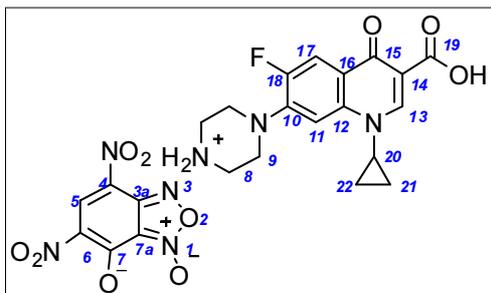
ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1349 (NO_2 , симм.), 1554 (NO_2 ассим.), 1625 (фуроксановое кольцо), 1729 ($\text{C}=\text{O}$), 2851 (NH_2^+), 3436 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.27 м (3H, C^{22}H_3), 1.46 м (3H, C^{21}H_3), 3.43 м (4H, C^{23}H_2 , C^9H_2), 3.57-3.62 м (3H, C^8H , C^{24}H_2), 4.60 м (2H, C^{20}H_2), 6.22 с (1H, C^7H), 7.89 д (1H, C^{17}H , $^3J_{\text{HF}} = 11.0$ Гц), 8.80 и 9.06 д (2H, NH_2^+ , $^3J_{\text{NH}} = 9.3$ Гц), 8.95 с (1H, C^{13}H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 15.8 (C^{22}), 16.4 (C^{21}), 43.5 (C^{23}), 47.2 (C^{24}), 51.4 (C^8), 53.7 (C^9), 54.2 (C^{20}), 86.67 (C^7), 91.49 (C^{17}), 92.66 (C^{7a}), 107.36 (C^{14}), 107.58 (C^{12}), 121.89 (C^{16}), 127.58 (C^6), 133.07 (C^4), 134.83 (C^{3a}), 145.49 (C^5), 151.80 (C^{10}), 152.63 (C^{11}), 153.68 (C^{13}), 165.92 (C^{18}), 171.38 (C^{19}), 175.93 (C^{15}). Найдено, %: С 47.44; Н 3.41; Cl 6.11; N 14.49. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_6\text{O}_8$. Вычислено, %: С 47.39; Н 3.63; Cl 6.08; N 14.42.



4-(5-Амино-3-карбокси-1-циклопропил-6,8-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидобензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (68а).

Выход 0.207 г (82 %). $T_{пл} > 300$ °С с разложением.

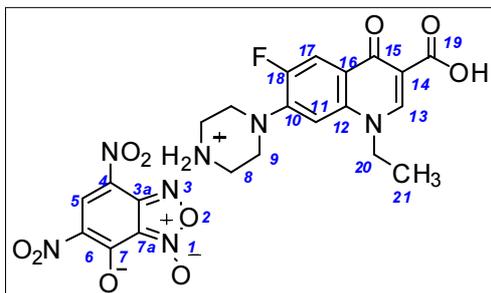
ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1362 (NO_2 , симм.), 1518 (NO_2 ассим.), 1636 (фуроксановое кольцо), 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 2491 (NH_2^+), 3010 (NH_2), 3413 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 м (4H, $\text{C}^{21}\text{H}_2\text{C}^{22}\text{H}_2$), 1.26 д (6H, $2\text{C}^{23}\text{H}_3$, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 3.17 и 3.51 д (4H, C^9H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 13.8$ Гц), 3.48 м (2H, C^8H), 3.94 м (1H, C^{20}H), 7.18 уш.с (2H, NH_2), 8.42 с (1H, C^{13}H), 8.47 и 9.00 д (2H, NH_2^+ , $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Гц), 8.96 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.4 (C^{21} , C^{22}), 15.5 (C^{23}), 40.6 (C^{20}), 51.7 (C^8), 53.0 (C^9), 105.6 (C^{14}), 105.7 м (C^{16}), 110.7 (C^{7a}), 114.5 (C^6), 126.9 (C^4), 127.7 д (C^{12} , $^3J_{\text{CF}} = 3.9$ Гц), 132.4 т (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 11.5$ Гц), 134.5 (C^5), 135.4 дд (C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 5.0$ Гц, $^1J_{\text{CF}} = 237.8$ Гц), 136.2 д (C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 13.4$ Гц), 139.2 дд (C^{18} , $^3J_{\text{CF}} = 4.1$ Гц, $^1J_{\text{CF}} = 237.2$ Гц), 147.7 (C^{3a}), 149.8 (C^{13}), 160.9 (C^7), 165.2 (C^{19}), 179.4 (C^{15}). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 40.4 (C^{10}N), 56.8 (NH_2^+), 139.2 (C^{20}N), 359.6 (C^4N), 362.1 (C^6N). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -144.9 (C^{11}F), -147.5 (C^{18}F). Найдено, %: С 47.27; Н 3.80; N 17.71. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 47.33; Н 3.82; N 17.66.



4-(3-Карбокси-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)пиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидобензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (68б).

Выход 0.133 г (58 %). $T_{пл} = 250\text{ }^\circ\text{C}$ с разложением.
ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1355 (NO_2 , симм.), 1528 (NO_2

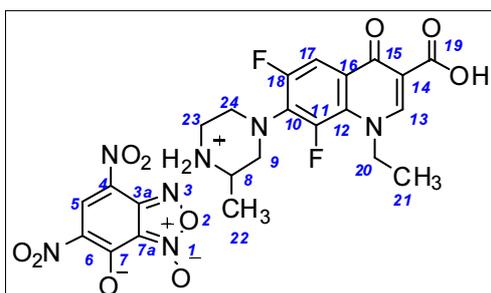
ассим.), 1631 (фуроксановое кольцо), 1719 ($\text{C}=\text{O}$), 2850 (NH_2^+), 3451 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.18-1.19 м (2H, C^{21}H_2), 1.32-1.34 м (2H, C^{22}H_2), 3.35 м (4H, C^8H_2), 3.52 м (4H, C^9H_2), 3.77-3.82 м (1H, C^{20}H), 7.55 д (1H, C^{11}H , $^4J_{\text{HF}} = 7.4$ Гц), 7.83 д (1H, C^{17}H , $^3J_{\text{HF}} = 13.1$ Гц), 8.61 с (1H, C^{13}H), 8.81 уш.с (2H, NH_2^+), 8.97 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.5 (C^{21} , C^{22}), 35.8 (C^{20}), 42.7 (C^9), 46.3 д (C^8 , $^4J_{\text{CF}} = 4.7$ Гц), 106.7 д (C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 2.7$ Гц), 106.8 (C^{14}), 110.7 д (C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 19.0$ Гц), 111.1 (C^{7a}), 114.5 (C^6), 119.2 д (C^{16} , $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Гц), 127.0 (C^4), 134.5 (C^5), 138.5 (C^{12}), 143.9 д (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 10.3$ Гц), 147.7 (C^{13}), 147.9 (C^{3a}), 153.2 д (C^{18} , $^1J_{\text{CF}} = 249.3$ Гц), 161.0 (C^7), 165.7 (C^{19}), 176.2 (C^{15}). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 36.5 (C^{10}N), 56.9 (NH_2^+), 146.3 (C^{20}N), 359.6 (C^4N). Найдено, %: С 48.07, Н 3.44, N 17.02. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С, 48.17; Н, 3.52; N, 17.10.



4-(3-Карбокси-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)пиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидобензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (68в).

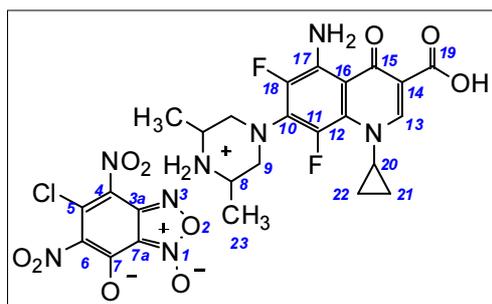
Выход 0.194 г (85 %). $T_{пл} = 246\text{-}247\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1365 (NO_2 , симм.), 1573 (NO_2 ассим.), 1629

(фуроксановое кольцо), 1707 ($\text{C}=\text{O}$), 2847 (NH_2^+), 3529 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.40 т (3H, C^{21}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 3.33 м (4H, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 3.51-3.53 м (4H, $2\text{C}^9\text{H}_2$), 4.58-4.62 м (2H, C^{20}H_2), 7.23 д (1H, C^{11}H , $^4J_{\text{HF}} = 7.2$ Гц), 7.92 д (1H, C^{17}H , $^3J_{\text{HF}} = 13.1$ Гц), 8.79 уш.с (2H, NH_2^+), 8.95 с (1H, C^{13}H), 9.02 с (1H, C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.9 (C^{21}), 43.2 (C^9), 47.0 (C^8), 49.5 (C^{20}), 106.9 (C^{11}), 107.7 (C^{14}), 111.3 (C^{17}), 111.7 (C^{7a}), 111.9 (C^6), 120.43 д (C^{16} , $^3J_{\text{CF}} = 7.3$ Гц), 127.5 (C^4), 135.1 (C^5), 137.5 (C^{12}), 144.8 д (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 9.9$ Гц), 148.3 (C^{13}), 149.1 (C^{3a}), 153.4 (C^{18}), 166.4 (C^7), 166.6 (C^{19}), 176.6 (C^{15}). Найдено, %: С 46.95, Н 3.50, N 17.37. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FN}_7\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 47.05, Н 3.60, N 17.45.



4-(3-Карбокси-1-этил-6,8-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)-2-метилпиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидобензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (68г).

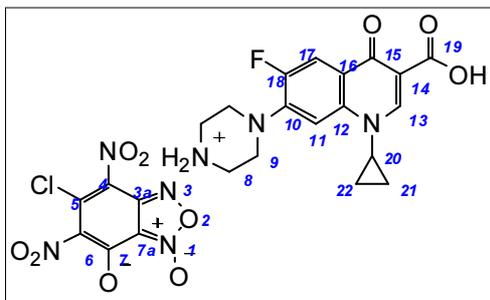
Выход 0.190 г (80 %). $T_{пл} = 219\text{ }^\circ\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1355 (NO_2 , симм.), 1572 (NO_2 ассим.), 1652 (фуроксановое кольцо), 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 2853 (NH_2^+), 3446 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.29 д (3H, C^{22}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Гц), 1.41 т (3H, C^{21}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 1.43$ Гц), 3.22 м (1H, C^{23}H_2), 3.26 и 3.56 д (2H, C^9H_2 , $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Гц), 3.45 м (1H, C^{23}H_2), 3.46 м (1H, C^8H), 3.54 м (2H, C^{24}H_2), 4.47 м (2H, C^{20}H_2), 7.53 дд (1H, C^{17}H , $^5J_{\text{HF}} = 1.1$ Гц, $^3J_{\text{HF}} = 11.5$ Гц), 8.70 и 9.02 д (2H, NH_2^+ , $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Гц), 8.73 с (1H, C^{13}H), 8.82 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 15.4 (C^{22}), 15.8 (C^{21}), 43.2 (C^{23}), 46.8 (C^{24}), 51.2 (C^8), 53.3 (C^9), 53.7 (C^{20}), 106.7 д (C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 22.3$ Гц), 107.0 (C^{14}), 110.5 (C^{7a}), 114.5 (C^6), 120.9 д (C^{12} , $^3J_{\text{CF}} = 8.4$ Гц), 126.7 т (C^{16} , $^3J_{\text{CF}} = 1.8$ Гц), 126.8 (C^4), 132.3 т (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 14.2$ Гц), 134.3 (C^5), 145.9 дд (C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 5.9$ Гц, $^1J_{\text{CF}} = 250.1$ Гц), 147.5 (C^{3a}), 150.8 (C^{13}), 154.2 дд (C^{18} , $^3J_{\text{CF}} = 5.6$ Гц, $^1J_{\text{CF}} = 249.6$ Гц), 160.8 (C^7), 165.2 (C^{19}), 175.0 (C^{15}). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 39.2 (C^{10}N), 43.6 (NH_2^+), 143.8 (C^{20}N), 360.5 (C^4N , C^6N). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -119.6 д (C^{18}N , $^4J_{\text{FF}} = 9.7$ Гц), -128.9 д (C^{11}N , $^4J_{\text{FF}} = 9.7$ Гц). Найдено, %: С 46.46, Н 3.50, N 16.57. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 46.55, Н 3.57, N 16.52.



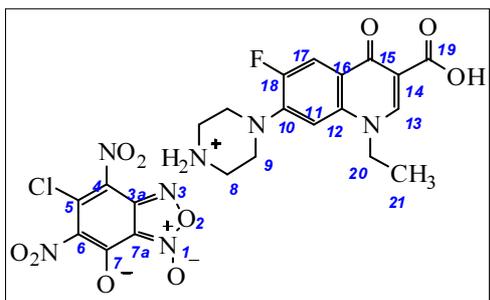
4-(5-Амино-3-карбокси-1-циклопропил-6,8-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)-2,6-диметилпиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидо-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (69а).

Выход 0.195 г (73 %). $T_{пл} > 300\text{ }^\circ\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 , симм.), 1517 (NO_2 ассим.), 1636 (фуроксановое кольцо), 1714 ($\text{C}=\text{O}$), 2744 (NH_2^+), 3031 (NH_2), 3414 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12-1.13 м (4H, $\text{C}^{21}\text{H}_2\text{C}^{22}\text{H}_2$), 1.25 д (6H, $2\text{C}^{23}\text{H}_3$, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$ Гц), 3.18-3.20 м (2H, C^9H_2), 3.46 м (2H, C^8H), 3.53-3.57 м (2H, C^9H_2), 3.98 м (1H, C^{20}H), 7.33 уш.с (2H, NH_2), 8.52 с (1H, C^{13}H), 8.48 и 9.08 д (1H, NH_2^+ , $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8.6 (C^{21} , C^{22}), 15.5 (C^{23}), 40.1 (C^{20}), 51.8 (C^8), 53.1 (C^9), 104.8 (C^{7a}), 105.7 (C^{14}), 105.9 д (C^{16} , $^3J_{\text{CF}} = 5.6$ Гц), 107.3 (C^6), 126.8 (C^4), 120.0 д (C^{12} , $^3J_{\text{CF}} = 4.9$ Гц), 128.4 (C^5), 132.5 т (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 11.2$ Гц), 135.7 дд (C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 4.9$ Гц, $^1J_{\text{CF}} = 239.2$ Гц), 136.3 д (C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 13.4$ Гц), 139.4 дд (C^{18} , $^3J_{\text{CF}} = 4.5$ Гц, $^1J_{\text{CF}} = 237.3$ Гц), 146.6 (C^{3a}), 150.1 (C^{13}), 160.8 (C^7), 165.3 (C^{19}), 179.7 (C^{15}). Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.2 (C^{10}N), 56.8 (NH_2^+), 139.0 (C^{20}N). Спектр ЯМР ^{19}F (ДМСО- d_6), δ , м.д.: -144.8 (C^{11}F), -147.4 (C^{18}F). Найдено, %: С 44.77, Н 3.35, Cl 5.72, N 17.84. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_2\text{N}_8\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 44.88, Н 3.46, Cl 5.68, N 17.76.

4-(3-Карбокси-1-циклопропил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)пиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидо-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (69б).

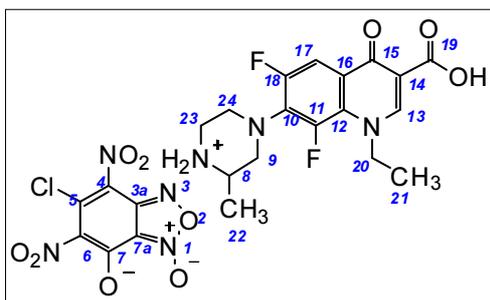


Выход 0.235 г (97 %). $T_{пл} = 207-208\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1345 (NO_2 , симм.), 1551 (NO_2 ассим.), 1628 (фуроксановое кольцо), 1723 ($\text{C}=\text{O}$), 2852 (NH_2^+), 3437 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 1.18 м (2H, C^{21}H_2), 1.33-1.46 м (2H, C^{22}H_2), 3.35 м (4H, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 3.54 м (4H, $2\text{C}^9\text{H}_2$), 3.79-3.80 м (1H, C^{20}H), 7.53 д (1H, C^{11}H , $^4J_{\text{HF}} = 7.4$ Гц), 7.78 д (1H, $\text{C}^{17}\text{H}_{\text{ар}}$, $^3J_{\text{HF}} = 13.1$ Гц), 8.58 с (1H, C^{13}H), 8.99 уш.с (2H, NH_2^+). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м.д.: 7.5 (C^{21} , C^{22}), 35.8 (C^{20}), 42.7 (C^9), 46.3 д (C^8 , $^4J_{\text{CF}} = 4.9$ Гц), 106.6 д (C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 2.6$ Гц), 106.8 (C^{14}), 109.8 (C^{7a}), 110.9 д (C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 23.1$ Гц), 116.6 (C^6), 119.1 д (C^{16} , $^3J_{\text{CF}} = 7.7$ Гц), 128.4 (C^4), 133.4 (C^5), 138.9 (C^{12}), 143.9 д (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 10.3$ Гц), 147.8 (C^{13}), 148.0 (C^{3a}), 152.7 д (C^{18} , $^1J_{\text{CF}} = 249.5$ Гц), 160.8 (C^7), 165.7 (C^{19}), 176.1 (C^{15}). Спектр ЯМР ^{15}N (DMCO-d_6), δ , м.д.: 36.5 (C^{10}N), 56.9 (NH_2^+), 145.6 (C^{20}N). Спектр ЯМР ^{19}F (DMCO-d_6), δ , м.д.: -121.8. Найдено, %: С 45.47, Н 3.28, Cl 5.71, N 16.10. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{ClFN}_7\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 45.43, Н 3.15, Cl 5.83, N 16.12.



4-(3-Карбокси-1-этил-6-фтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)пиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидо-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (69в).

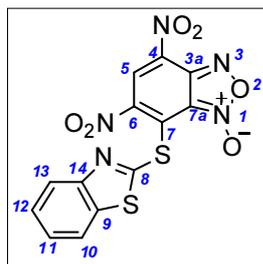
Выход 0.140 г (59 %). $T_{пл} = >300\text{ }^{\circ}\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 , симм.), 1552 (NO_2 ассим.), 1625 (фуроксановое кольцо), 1709 ($\text{C}=\text{O}$), 2852 (NH_2^+), 3436 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 1.42 т (3H, C^{21}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 3.33-3.38 м (4H, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 3.52 м (4H, $2\text{C}^9\text{H}_2$), 4.58-4.62 м (2H, C^{20}H_2), 7.23 д (1H, C^{11}H , $^4J_{\text{HF}} = 7.2$ Гц), 7.92 д (1H, C^{17}H , $^3J_{\text{HF}} = 13.1$ Гц), 8.84 уш.с (2H, NH_2^+), 8.95 с (1H, C^{13}H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м.д.: 14.89 (C^{21}), 43.19 (C^9), 46.98 (C^8), 49.55 (C^{20}), 106.82 (C^{7a}), 107.66 (C^{14}), 111.68 д (C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 23.1$ Гц), 111.91 (C^{11}), 120.34 (C^6), 120.42 (C^4), 120.43 д (C^{16} , $^2J_{\text{CF}} = 7.3$ Гц), 137.53 (C^5), 144.69 д (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 8.8$ Гц), 144.79 (C^{12}), 149.04 (C^{3a}), 151.90 (C^{13}), 154.38 (C^{18}), 158.0 (C^{19}), 161.36 (C^7), 166.44 (C^{19}), 176.56 (C^{15}). Найдено, %: С 44.25, Н 3.15, Cl 5.88, N 16.49. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClFN}_7\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 44.34, Н 3.21, Cl 5.95, N 16.45.



4-(3-Карбокси-1-этил-6,8-дифтор-4-оксо-1,4-дигидрохинолин-7-ил)-2-метилпиперазин-1-иум 4,6-динитро-7-оксидо-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (69г).

Выход 0.125 г (50 %). $T_{пл} = 212\text{ }^{\circ}\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1355 (NO_2 , симм.), 1554 (NO_2 ассим.), 1625 (фуроксановое кольцо), 1729 ($\text{C}=\text{O}$), 2851 (NH_2^+), 3436 (ОН). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м.д.: 1.27 д (3H, C^{22}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.5$ Гц), 1.43 т (3H, C^{21}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 3.18-3.28 м (2H, C^{23}H_2), 3.42-3.45 м (3H, C^9H_2 , C^8H_2), 3.58-3.61 м (2H, C^{24}H_2), 4.56 м (2H, C^{20}H_2), 7.76 д (1H, C^{17}H , $^3J_{\text{HF}} = 11.7$ Гц), 8.81 и 9.09 д (1H, NH_2^+ , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Гц), 8.88 с (1H, C^{13}H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO-d_6), δ , м.д.: 15.7 (C^{22}), 16.3 (C^{21}), 43.5 (C^{23}), 47.2 (C^{24}), 51.4 (C^8), 53.7 (C^9), 54.1 (C^{20}), 105.2 (C^{7a}), 107.1 (C^{14}), 107.3 д (C^{17} , $^2J_{\text{CF}} = 26.0$ Гц), 107.5 (C^6), 121.6 (C^{12}), 127.3 д (C^{16} , $^3J_{\text{CF}} = 24.9$ Гц), 128.8 (C^4), 132.7 (C^5), 133.8 (C^{3a}), 146.7 д (C^{10} , $^2J_{\text{CF}} = 17.2$ Гц), 151.1 дд (C^{11} , $^3J_{\text{CF}} = 6.2$ Гц, $^1J_{\text{CF}} = 250.1$ Гц), 151.4 (C^{13}), 160.0 (C^7), 161.1 (C^{18}), 165.7 (C^{19}), 175.7 (C^{15}). Найдено, %: С 43.93, Н 3.03, Cl 5.51, N 15.72. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_7\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 44.00, Н 3.21, Cl 5.65, N 15.62.

Взаимодействие бензофуроксанов и бензотиазолов

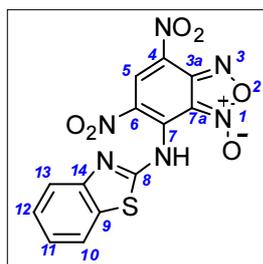


Синтез 7-(1,3-бензотиазол-2-илтио)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (71).

К раствору 7-хлор-4,6-динитробензофуроксана **2** (0.020 г, 0.077 ммоль), растворенного в CHCl_3 (10 мл) при комнатной температуре прибавляли эквимольное количество бензо[*d*]тиазол-2-тиола **70** (0.013 г, 0.077 ммоль) и Al_2O_3 (0.08 г) при перемешивании. После окончания прикапывания окраска раствора изменялась со светло-желтой до красной. Раствор перемешивался в течение 1 ч, контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ (элюент – дихлорметан) и ЯМР ^1H спектроскопии. По окончании выдержки реакции осадок отфильтровывался, реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток промывали диэтиловым эфиром (30 мл) и растирали с *n*-гексаном (50 мл). Выход полученного кристаллического темно-красного осадка 0.026 г (86 %). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 7.41-7.47 м (2H, C^{11}H , C^{12}H), 7.69-7.71 м (1H, C^{10}H), 7.86-7.89 м (1H, C^{13}H), 8.98 м (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 115.8, 121.6 (CH), 122.7 (CH), 126.3 (CH), 126.7 (CH), 127.0 (CH), 130.5, 135.6, 136.1, 144.2, 145.6, 152.1, 158.9. ESI-MS (ES^+), m/z : 414 [$\text{M}^+ + \text{Na}^+$]. Найдено, %: С 40.00; Н 1.30; N 17.94. $\text{C}_{13}\text{H}_5\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 39.90; Н 1.29; N 17.90.

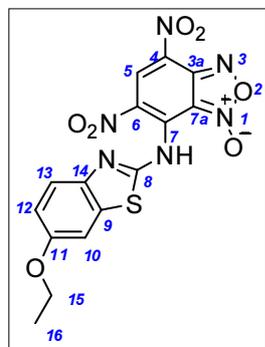
Общий метод синтеза соединений 78а-е, 79а-г.

К раствору 4,6-динитро-7-хлорбензофуросана **2** (0.025 г, 0.1 ммоль), растворенного в 5 мл ацетонитрила или хлороформа при комнатной температуре прибавляли раствор аминбензотиазола **77** (0.2 ммоль) в 5 мл ацетонитрила или хлороформа. Раствор перемешивался в течение 2-24 ч, структура продуктов реакции и их соотношение зависит от реакционного времени, с увеличением реакционного времени количество моно-замещенного продукта увеличивается (см. Табл. 2.5). Реакция также осуществлялась в соотношении реагентов 1:4, результаты также представлены в Таблице 2.5. По окончании выдержки реакции реакционную смесь упаривали в вакууме, полученные продукты разделяли с помощью колоночной хроматографии (элюент – этилацетат).



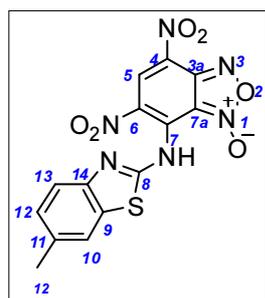
7-((6,6-Динитробензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)-4,6-динитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (78а).

Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м.д.: 7.23 тд (1H, C^{11}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.41$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц), 7.36 тд (C^{12}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.41$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц), 7.60 дд (1H, C^{13}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 0.6$ Гц), 7.81 дд (1H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 0.78$ Гц), 8.89 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 112.0, 115.8, 120.6 (CH), 121.5 (CH), 123.1 (CH), 125.7, 125.8 (CH), 133.7, 134.0, 134.1 (CH), 142.0, 147.5, 150.8. Найдено, %: С 41.89; Н 1.63; N 22.52. $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{N}_6\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 41.72; Н 1.62; N 22.45. ESI-MS (ES^-), m/z : 373 $[\text{M-H}]^-$.



7-((6-Этоксibenzo[*d*]тиазол-2-ил)амино)-4,6-динитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (78б).

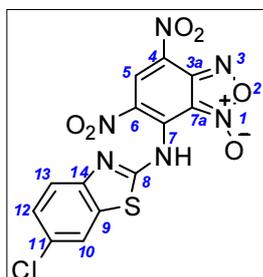
Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.38 т (3H, C^{16}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.95$ Гц), 4.09 кв (2H, C^{15}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.95$ Гц), 6.92 дд (1H, C^{12}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц), 7.36 д (1H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 2.4$ Гц), 7.46 д (1H, C^{13}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 8.92 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 15.2 (C^{16}H_3), 64.6 (C^{15}H_2), 106.1 (CH), 112.8, 114.6, 115.5 (CH), 122.2 (CH), 134.8 (CH), 136.5, 142.7, 146.6, 148.8, 156.5, 169.3. Найдено, %: С 43.24; Н 2.42; N 20.07. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 43.07; Н 2.41; N 20.09. ESI-MS (ES^-), m/z : 417 $[\text{M-H}]^-$.



7-((6-Метилбензо[*d*]тиазол-2-ил)амино)-4,6-динитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (78в).

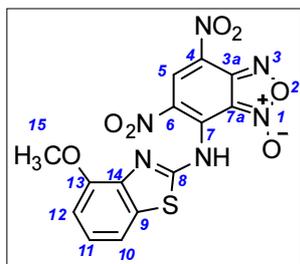
Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.39 с (3H, C^{12}H_3), 7.13 дд (1H, C^{12}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.35$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.97$ Гц), 7.45 д (1H, C^{13}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.35$ Гц), 7.60-7.57 м (1H, C^{10}H), 8.93 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 21.4 (CH_3), 112.8,

121.4 (CH), 121.6, 121.8 (CH), 127.4, 127.6 (CH), 133.5, 134.8 (CH), 135.5, 142.9, 148.7, 150.5, 170.6. Найдено, %: С 43.50; Н 2.09; N 21.60. $C_{14}H_8N_6O_6S$. Вычислено, %: С 43.30; Н 2.08; N 21.64. ESI-MS (ES^-), m/z : 387 [M-H] $^-$.



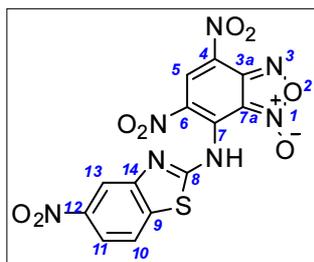
7-((6-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)амино)-4,6-динитробензо[c][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (78г).

Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.30 дд (1H, $C^{12}H$, $^3J_{HH} = 8.68$ Гц, $^3J_{HH} = 1.74$ Гц), 7.52 дд (1H, $C^{13}H$, $^3J_{HH} = 8.68$ Гц, $^3J_{HH} = 1.74$ Гц), 7.83-7.88 д (1H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 1.74$ Гц), 8.93 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 112.8, 116.8, 121.5 (CH), 122.7 (CH), 126.6 (CH), 126.8, 128.3, 134.9 (CH), 137.2, 143.2, 148.6, 151.9, 172.3. Найдено, %: С 38.21; Н 1.23; N 20.55. $C_{13}H_5ClN_6O_6S$. Вычислено, %: С 38.20; Н 1.23; N 20.56. ESI-MS (ES^-), m/z : 407, 409 [M-H] $^-$.



7-((4-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)амино)-4,6-динитробензо[c][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (78д).

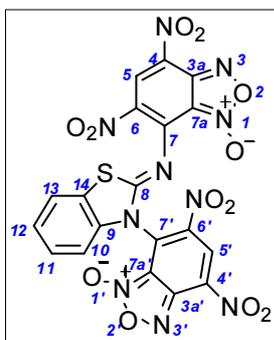
Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 3.92 с (3H, $OC^{15}H_3$), 6.90 д (1H, $C^{12}H$, $^3J_{HH} = 8.20$ Гц), 7.15 т (1H, $C^{11}H$, $^3J_{HH} = 8.20$ Гц), 7.38 д (1H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.20$ Гц), 8.93 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 56.6 (OCH_3), 108.7 (CH), 112.8, 114.5 (CH), 117.1, 124.8 (CH), 126.4, 135.1 (CH), 136.2, 142.0, 143.4, 148.7, 152.7, 170.7. Найдено, %: С 41.73; Н 2.01; N 20.78. $C_{14}H_8N_6O_7S$. Вычислено, %: С 41.59; Н 1.99; N 20.79. ESI-MS (ES^-), m/z : 403 [M-H] $^-$.



7-((5-нитробензо[d]тиазол-2-ил)амино)-4,6-динитробензо[c][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (78е).

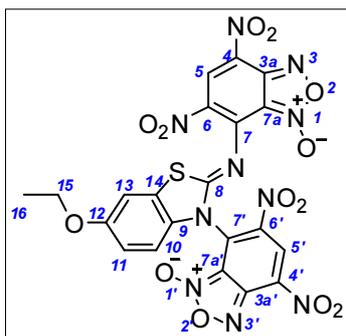
Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.41 дд (1H, $C^{11}H$, $^3J_{HH} = 8.75$, $^3J_{HH} = 2.33$ Гц), 7.81 д (1H, $C^{13}H$, $^3J_{HH} = 2.33$ Гц), 7.85 д (1H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 8.75$ Гц), 8.95 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 111.2, 112.7, 116.3 (CH), 117.0, 124.6, 127.1 (CH), 129.9 (CH), 135.6 (CH), 141.8, 146.2, 149.0, 153.4. Найдено, %: С 37.27; Н 1.21; N 23.36. $C_{13}H_5N_7O_8S$. Вычислено, %: С 37.24; Н 1.20; N 23.38. HRMS (ESI-TOF), m/z : вычислено для [M-H] $^-$ $C_{13}H_4N_7O_8S^-$ 417.98475, найдено 417.984.

7-((3-(4,6-Динитро-1-оксидобензо[c][1,2,5]оксадиазол-7-ил)бензо[d]тиазол-2(3H)-илиден)амино)-4,6-динитробензо[c][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (79а).



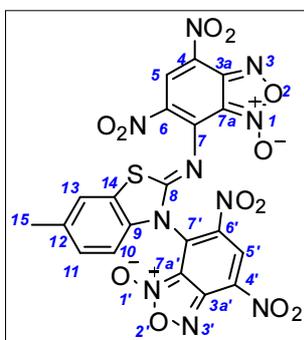
(ES⁺), m/z : 599 [M+H]⁺, 621 [M⁺+Na]⁺.

Коричневое масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 6.85-6.87 м (1H, C¹⁰H), 7.43-7.46 м (2H, C¹¹H, C¹²H), 7.64-7.66 м (1H, C¹³H), 9.06 с (1H, C⁵H), 9.13 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃CN), δ , м.д.: 113.0, 113.1 (CH), 115.0, 123.3, 124.5 (CH), 125.2, 126.7 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 130.2, 131.2 (CH), 132.2, 137.3, 139.0, 141.1, 144.6, 146.1, 146.7, 162.1. Найдено, %: С 38.12; Н 1.00; N 23.38. C₁₉H₆N₁₀O₁₂S. Вычислено, %: С 38.14; Н 1.01; N 23.41. ESI-MS



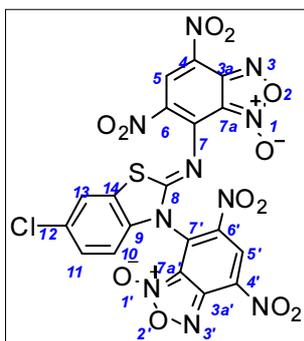
7-((3-(4,6-Динитро-1-оксидобензо[с][1,2,5]оксадиазол-7-ил)-6-этоксibenzo[d]тиазол-2(3H)-илиден)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (796).

Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ , м.д.: 1.38 т (3H, C¹⁶H₃, ³J_{HH} = 6.77 Гц), 4.12 кв (2H, C¹⁵H₂, ³J_{HH} = 6.77 Гц), 7.04 дд (1H, C¹¹H, ³J_{HH} = 8.8 Гц, ³J_{HH} = 1.8 Гц), 7.46 д (1H, C¹⁰H, ³J_{HH} = 8.8 Гц), 7.53 д (1H, C¹³H, ³J_{HH} = 1.8 Гц), 9.00 с (1H, C⁵H), 9.25 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ , м.д.: 15.0 (C¹⁶H₃), 65.1 (C¹⁵H₂), 109.5 (CH), 114.3 (CH), 115.1, 116.7 (CH), 125.0, 125.5, 128.9 (CH), 129.0, 130.0, 131.2, 131.4 (CH), 132.0, 139.1, 141.6, 144.9, 146.3, 146.9, 158.3, 162.7. Найдено, %: С 39.41; Н 1.58; N 21.77. C₂₁H₁₀N₁₀O₁₃S. Вычислено, %: С 39.26; Н 1.57; N 21.80. ESI-MS (ES⁺), m/z : 665 [M⁺+Na]⁺.



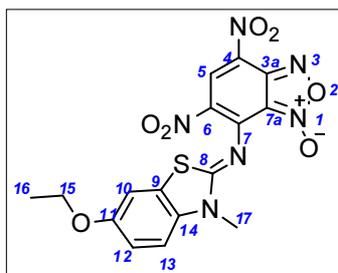
7-((3-(4,6-Динитро-1-оксидобензо[с][1,2,5]оксадиазол-7-ил)-6-метилbenzo[d]тиазол-2(3H)-илиден)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (79b).

Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ , м.д.: 2.43 с (3H, C¹⁵H₃), 7.26-7.33 м (2H, C¹⁰H, C¹¹H), 7.72-7.74 м (1H, C¹³H), 9.02 с (1H, C⁵H), 9.25 (с, 1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ , м.д.: 21.1 (C¹⁵H₃), 113.1 (CH), 115.0, 123.7, 124.5 (CH), 125.5, 128.9 (CH), 129.9 (CH), 130.3, 131.3 (CH), 132.2, 135.5, 137.1, 139.1, 141.5, 144.9, 146.3, 146.9, 162.7, 164.5. Найдено, %: С 39.20; Н 1.34; N 22.82. C₂₀H₈N₁₀O₁₂S. Вычислено, %: С 39.22; Н 1.32; N 22.87. ESI-MS (ES⁺), m/z : 613 [M⁺+H]⁺, 635 [M⁺+Na]⁺, 651 [M⁺+K]⁺. HRMS (ESI-TOF), m/z : вычислено для [M⁺+Na]⁺ C₂₀H₈N₁₀O₁₂SNa⁺ 634.99361, найдено 634.994.



7-(6-Хлор-2-((4,6-динитро-1-оксидобензо[с][1,2,5]оксадиазол-7-ил)имино)benzo[d]тиазо-3(2H)-ил)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (79г).

Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.42 д (1H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц), 7.52 дд (1H, C^{11}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.8$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц), 8.03 д (1H, C^{13}H , $^3J_{\text{HH}} = 1.7$ Гц), 9.02 с (1H, C^5H), 9.25 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 113.1, 114.6 (CH), 115.1, 124.4 (CH), 125.0, 125.4, 128.9 (CH), 129.2 (CH), 130.8, 131.1 (CH), 131.5, 132.6, 136.6, 139.3, 141.0, 145.1, 146.3, 146.8, 162.0. Найдено, %: С 36.20; Н 0.80; N 22.09. $\text{C}_{19}\text{H}_5\text{ClN}_{10}\text{O}_{12}\text{S}$. Вычислено, %: С 36.06; Н 0.80; N 22.13. ESI-MS (ES^+), m/z : 655, 657 $[\text{M}^+ + \text{Na}]^+$.



Синтез 7-((6-этокси-3-метилбензо[d]тиазол-2(3H)-илиден)амино)-4,6-динитробензо[c][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (80)

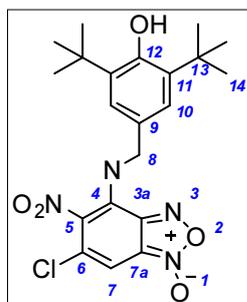
К раствору соединения **786** (15 мг, 0.036 ммоль), растворенного в безводном ТГФ (3 мл) прибавляли метилиодид (150 мкл, 2.4 ммоль).

Реакционную смесь кипятили в течение 24 ч в атмосфере азота. По окончании выдержки реакционную смесь упаривали в вакууме, полученный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент – этилацетат). Получили порошок тёмно-фиолетового цвета, выход 9.95 мг (64 %). $T_{\text{пл}} = 187.5\text{--}188.7$ °С. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.39 т (3H, C^{16}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 3.92 с (3H, C^{17}H_3), 4.13 кв (2H, C^{15}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Гц), 7.21 дд (1H, C^{12}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц), 7.47 д (1H, C^{10}H , $^3J_{\text{HH}} = 2.5$ Гц), 7.67 д (1H, C^{13}H , $^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Гц), 9.06 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 14.9 (C^{16}), 33.0 (C^{17}), 65.0 (C^{15}), 108.6 (CH), 113.3, 115.0 (CH), 117.0 (CH), 125.5, 125.7, 128.3, 133.0 (CH), 133.9, 144.5, 147.6, 158.0, 166.3.

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

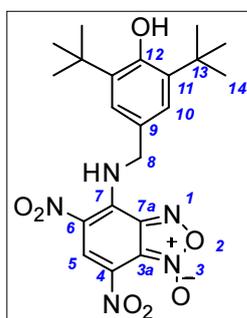
Общая методика синтеза соединений **82**, **85-90**.

Раствор бензофуроксана (0.5 ммоль) в хлороформе (5 мл) смешивали с раствором пространственно-затрудненного фенола (1 ммоль), содержащего amino- или меркапто-группу, в хлороформе (5 мл). Реакционную смесь выдерживали 2 часа при комнатной температуре при постоянном перемешивании, контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли с помощью ТСХ, элюент – бензол. По окончании выдержки реакционную смесь упаривали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией, элюент – бензол. Чистые фракции собирали, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40°C до постоянной массы. Затем продукт перекристаллизовывали в системе растворителей хлороформ:гексан (3:1).



4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензиламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (82).

Выход 0.13 г (70%), порошок красного цвета. $T_{пл} = 172-173$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1577 (NO_2), 1642 (фуроксановое кольцо), 3417 (NH), 3633 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.46 с (18H, $C^{14}H_3$), 5.13 д (2H, C^8H_2 , $^3J_{NH} = 5.4$ Гц), 5.33 с (1H, OH), 6.67 с (1H, C^7H), 7.18 с (2H, $C^{10}H$), 8.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 30.1 (C^{14}), 34.4 (C^{13}), 51.8 (C^8), 99.6 (C^7), 112.7 (C^{7a}), 124.9 (C^{10}), 126.6 (C^9), 127.6 (C^6), 129.8 (C^4), 136.8 (C^{11}), 137.4 (C^{3a}), 147.5 (C^5), 154.1 (C^{12}). $C_{21}H_{25}ClN_4O_5$. Вычислено, %: С 56.19; Н 5.61; Cl 7.90; N 12.48.

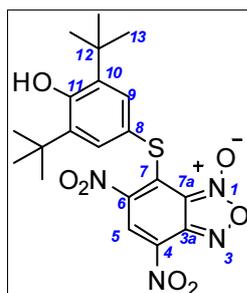


4-(3,5-Ди-*трет*-бутил-4-гидроксибензиламино)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (85b).

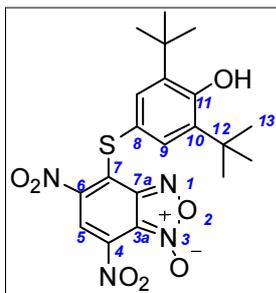
Выход 0.25 г (65 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 164-165$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1558 (NO_2), 1625 (фуроксановое кольцо), 3385 (NH), 3632 (OH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.47 с (18H, $C^{14}H_3$), 5.31 д (2H, C^8H_2 , $^3J_{NH} = 5.4$ Гц), 5.38 с (1H, OH), 7.22 с (2H, $C^{10}H$), 8.86 с (1H, C^5H), 10.61 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 30.4 (C^{14}), 34.7 (C^{13}), 53.4 (C^8), 105.7 (C^{3a}), 121.6 (C^4), 123.4 (C^6), 125.3 (C^{10}), 125.5 (C^9), 127.6 (C^5), 137.4 (C^{11}), 142.5 (C^7), 148.5 (C^{7a}), 154.8 (C^{12}). Найдено, %: С 54.72; Н 5.34; N 15.13. $C_{21}H_{25}N_5O_7$. Вычислено, %: С 54.90; Н 5.48; N 15.24.

Смесь таутомеров 7-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтио)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (86a) и 4-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтио)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (86b).

Общий выход 0.13 г (82 %), соотношение таутомеров 1:4, порошок тёмно-бордового цвета. $T_{пл} = 135-137$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1551 (NO_2), 1614 (фуроксановое кольцо), 3618 (OH). Найдено, %: S 51.97; Н 4.81; N 12.09; S 6.97. $C_{20}H_{22}N_4O_7S$. Вычислено, %: С 51.94; Н 4.79; N 12.11; S 6.93.



Спектр ЯМР 1H таутомера **86a** ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.41 с (18H, $C^{13}H_3$), 5.60 с (1H, OH), 7.16 с (2H, C^9H), 8.67 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **87a** ($CDCl_3$), δ , м.д.: 30.3 (C^{13}), 34.7 (C^{12}), 104.8 (C^{3a}), 117.5 (C^8), 122.6 (C^5), 131.5 (C^4), 132.3 (C^9), 138.0 (C^{10}), 142.3 (C^6), 143.9 (C^7), 149.7 (C^{7a}), 157.1 (C^{11}).

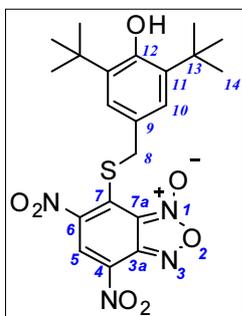


Спектр ЯМР ^1H таутомера **866** (CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 с (18H, C^{13}H_3), 5.62 с (1H, OH), 7.42 с (2H, C^9H), 8.56 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **876** (CDCl_3), δ , м.д.: 30.1 (C^{13}), 34.8 (C^{12}), 115.6 (C^{7a}), 118.0 (C^8), 128.2 (C^5), 129.6 (C^9), 132.6 (C^4), 138.4 (C^{10}), 139.2 (C^7), 142.4 (C^{3a}), 144.1 (C^6), 156.5 (C^{11}).

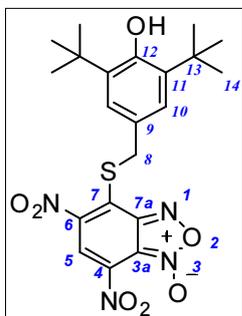
Смесь таутомеров 7-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилтио)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (87а) и 4-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилтио)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (87б).

Общий выход 0.41 г (68 %), соотношение таутомеров 1:3, порошок бордового цвета. $T_{\text{пл}} = 136\text{-}138$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1586 (NO_2), 1618 (фуросановое кольцо), 3636 (OH).

Найдено, %: С 52.90; Н 5.05; N 11.78; S 6.74. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 52.93; Н 5.08; N 11.76; S 6.73.

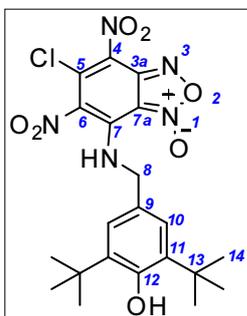


Спектр ЯМР ^1H таутомера **87а** (CDCl_3), δ , м.д.: 1.34 с (18H, C^{14}H_3), 4.36 с (2H, C^8H_2), 5.24 с (1H, OH), 6.86 с (2H, C^{10}H), 8.66 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **87а** (CDCl_3), δ , м.д.: 30.2 (C^{14}), 34.2 (C^{13}), 42.9 (C^8), 117.2 (C^{7a}), 124.5 (C^9), 125.9 (C^{10}), 126.8 (C^5), 133.7 (C^4), 136.7 (C^6), 137.0 (C^{11}), 143.8 (C^{3a}), 146.5 (C^7), 154.2 (C^{12}).



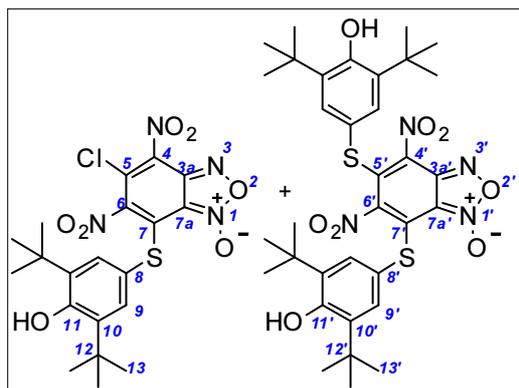
Спектр ЯМР ^1H таутомера **87б** (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 с (18H, C^{14}H_3), 4.96 с (2H, C^8H_2), 5.35 с (1H, OH), 7.17 с (2H, C^{10}H), 8.64 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **87б** (CDCl_3), δ , м.д.: 30.4 (C^{14}), 34.6 (C^{13}), 42.8 (C^8), 104.9 (C^{3a}), 123.1 (C^5), 124.3 (C^9), 126.8 (C^{10}), 130.7 (C^4), 137.1 (C^{11}), 142.7 (C^6), 142.7 (C^{7a}), 152.0 (C^7), 154.6 (C^{12}).

4-(3,5-Ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензиламино)-5,7-динитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (88).



Выход 0.12 г (68 %), порошок бордового цвета. $T_{\text{пл}} = 165\text{-}166$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1377 (NO_2 симм.), 1559 (NO_2 асимм.), 1626 (фуросановое кольцо), 3417 (NH), 3634 (OH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 с (18H, C^{14}H_3), 3.97 м (2H, C^8H_2), 5.29 уш.с (1H, OH), 8.28 уш.с

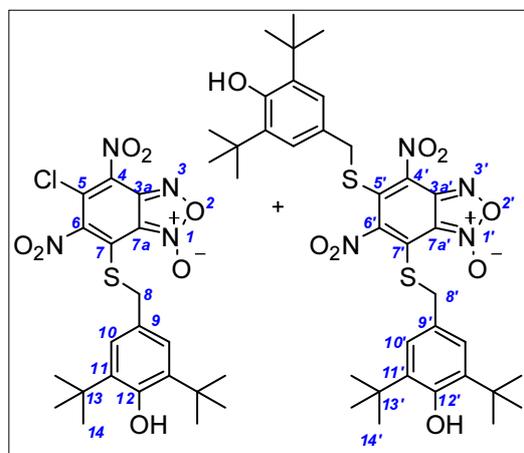
(3H, C^{10}H , NH). Найдено, %: С 50.93; Н 4.84; Cl 7.08; N 14.12. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ClN}_5\text{O}_7$. Вычислено, %: С 51.07; Н 4.90; Cl 7.18; N 14.18.



Смесь 7-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенилтио)-4,6-динитро-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (89а) и 5,7-бис(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксифенилтио)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (89б).

Общий выход 0.18 г (70 %), масло коричневого цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1482 (NO_2 симм.), 1556 (NO_2 асимм.), 1627 (фуроксановое кольцо), 3631 (ОН).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 с (18H, C^{13}H_3 , 89а), 1.50 с (36H, $2\text{C}^{13}\text{H}_3$, 89б), 5.27 с (1H, ОН, 89а) 5.32 с (2H, 2ОН, 89б), 7.28 с (2H, C^9H , 89а), 7.34 с (4H, $2\text{C}^9\text{H}$, 89б).



Смесь 7-(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилтио)-4,6-динитро-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (90а) и 5,7-бис(3,5-ди-*tert*-бутил-4-гидроксибензилтио)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (90б).

Общий выход 0.31 г (75 %), масло оранжевого цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1485 (NO_2 симм.), 1548 (NO_2 асимм.), 1636 (фуроксановое кольцо), 3631 (ОН).

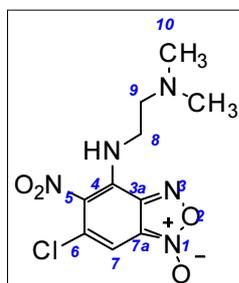
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 с (36H, $2\text{C}^{14}\text{H}_3$, 90б), 1.46 с (18H, C^{14}H_3 , 90а), 3.64 с (2H, C^8H_2 , 90б), 3.69 (2H, C^8H_2 , 90б), 3.71 (1H, C^8H_2 , 90а), 3.72 (1H, C^8H_2 , 90а), 5.14 с (1H, ОН, 90а) 5.17 с (1H, ОН, 90б), 5.18 с (1H, ОН, 90б), 7.09 с (2H, C^{10}H , 90б), 7.12 с (2H, C^{10}H , 90б), 7.14 с (2H, C^{10}H , 90а).

Синтез аммониевых солей бензофуроксанов

Общая методика синтеза соединений (92-93, 95).

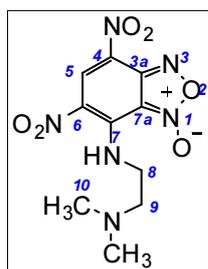
К раствору бензофуроксана (1.2 ммоль) в хлороформе (5 мл) при комнатной температуре прикапывали при перемешивании амин (2.4 ммоль в реакции с *N,N*-диметилэтилендиамином 91 и 1.2 ммоль в реакции с фенилэтилендиамином 94). Реакционную смесь выдерживали 2 часа при комнатной температуре при постоянном перемешивании (контроль за ходом реакции и

чистотой полученных продуктов осуществляли с помощью ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1). По окончании выдержки реакционную смесь переосаждали в гексан (5 мл), полученный осадок отфильтровали, промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.08 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



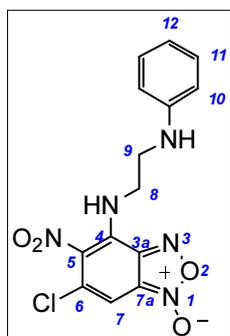
4-(2-(Диметиламино)этиламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (92).

Выход 0.17 г (46 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 107-108$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 сим.), 1576 (NO_2 ассим.), 1628 (фуроксановое кольцо), 3349 (NH). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.33 с (6H, $2C^{10}H_3$), 2.65 т (2H, C^9H_2 , $^3J_{NH} = 5.9$ Гц), 4.05 т (2H, C^8H_2 , $^3J_{NH} = 5.9$ Гц), 6.57 с (1H, C^7H), 8.77 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 44.17 (C^8), 44.84 (C^{10}), 56.98 (C^9), 98.69 (C^7), 112.73 (C^{7a}), 127.11 (C^6), 130.00 (C^4), 137.61 (C^{3a}), 147.81 (C^5). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{отн}$, %): 301.91 $[M]^+$. Найдено, %: С 39.78; Н 4.04; Cl 11.79; N 23.19. $C_{10}H_{12}ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 39.81; Н 4.01; Cl 11.75; N 23.21.



7-(2-(Диметиламино)этиламино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (93).

Выход 0.23 г. (65 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 156$ °С с разложением. ИК-спектр (вазелиновое масло), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 сим.), 1532 (NO_2 ассим.), 1626 (фуроксановое кольцо), 3351 (NH). Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.83 с (6H, $2C^{10}H_3$), 3.32 м (2H, C^9H_2), 3.47 м (2H, C^8H_2), 8.79 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 44.01 (C^8), 50.06 (C^{10}), 58.52 (C^9), 113.65 (C^{7a}), 124.33 (C^6), 135.21 (C^4), 135.48 (C^5), 142.49 (C^{3a}), 206.91 (C^7). Найдено, %: С 38.43; Н 3.89; N 26.89. $C_{10}H_{12}N_6O_6$. Вычислено, %: С 38.47; Н 3.87; N 26.92.



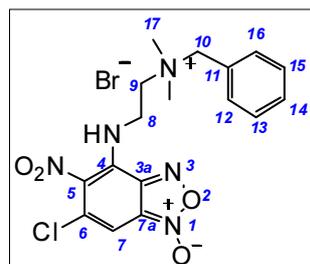
5-Нитро-4-(2-(фениламино)этиламино)-6-хлор-бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (95).

К раствору бензофуроксана (0.10 г, 0.4 ммоль) в хлороформе (5 мл) при комнатной температуре прибавляли по каплям *N*-фенилэтилендиамин (0.05 мл, 0.4 ммоль), перемешивали 1 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1). По окончании выдержки смесь переосаждали в гексан (5 мл), осадок отфильтровали и высушивали в вакууме (0.06 мм рт.ст.) при 40 °С. Выход 0.3 г (71 %), порошок красно-коричневого цвета. $T_{пл} = 158-159$ °С. ИК-

спектр (вазелиновое масло), ν , см^{-1} : 1531 (NO_2), 1625 (фуроксановое кольцо), 3349, 3436 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 3.90 м (2H, C^8H_2), 4.33 м (2H, C^9H_2), 5.25 уш.с (1H, NH), 6.61 т (1H, C^{12}H , $^3J_{\text{HH}} = 7.3$ Гц), 6.71 м (2H, C^{10}H), 6.81 с (1H, C^7H), 7.12 м (2H, C^{11}H), 8.42 уш.с (1H, NH). Найдено, %: С 48.15; Н 3.51; Cl 10.02; N 20.18. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.08; Н 3.46; Cl 10.14; N 20.03.

Общая методика синтеза соединений 100-107.

К раствору производного бензофуоксана **92** или **93** (0.4 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при комнатной температуре прикапывали при перемешивании бензилбромид **96** или *o*-, *m*-, *p*-ди(бромметил)бензол **97-99** (0.4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 50 °С в течении 30 минут (контроль за ходом реакции и чистотой полученного продукта осуществляли с помощью ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1). При окончании реакции наблюдали выпадение осадка. Осадок отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром (10 мл) и сушили в вакууме (0.08 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы.



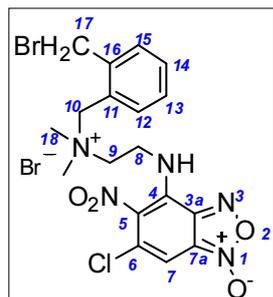
Бромид 4-((2-((2-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (**100а**).

Выход 0.11 г (57 %), порошок желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 204-205$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1365 (NO_2 сим.), (NO_2 ассим.), 1631 ($\text{C}=\text{N}$), 3430 (NH). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 3.16 с (6H, $2\text{C}^{17}\text{H}_3$), 3.75 т (2H, C^9H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 4.51 т (2H, C^8H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Гц), 4.64 с (2H, C^{10}H_2), 6.98 с (1H, C^7H), 7.56-7.61 м (5H, $\text{C}^{12}\text{H}-\text{C}^{16}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 40.66, 50.67, 64.33, 70.31, 101.24 (C^7), 114.75 (C^{7a}), 128.43 (C^6), 129.15 (C^4), 130.46 (C^{13} , C^{15}), 131.93 (C^{14}), 132.19 (C^{11}), 134.24 (C^{12} , C^{16}), 135.85 (C^{3a}), 148.80 (C^5). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 393.77 [$\text{M}-\text{Br}^+ + \text{H}$] $^+$, 377.75 [$\text{M}-\text{Br}^- - \text{O} + \text{H}$] $^+$, 363.74 [$\text{M}-\text{Br}^- - \text{NO} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 43.32; Н 4.26; Cl 7.39; N 14.63. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{BrClN}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 43.19; Н 4.05; Cl 7.50; N 14.82.

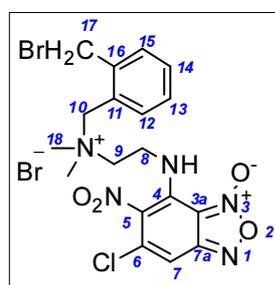
Смесь таутомеров бромидов 4-((2-((2-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (**101а**) и бромидов 7-((2-((2-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-6-нитро-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (**101б**).

Соотношение таутомеров 4:1. Общий выход 0.121 г (54 %), порошок оранжевого цвета. $T_{\text{пл}} = 169-171$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1380 (NO_2 сим.), 1536 (NO_2 ассим.), 1624 ($\text{C}=\text{N}$), 3344

(NH). Найдено, %: С 38.32; Н 3.49; Cl 6.41; N 12.45. $C_{18}H_{20}Br_2ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 38.22; Н 3.56; Cl 6.27; N 12.38.



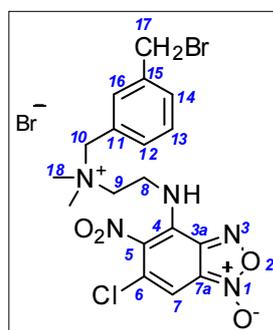
Спектр ЯМР 1H основного таутомера **101a** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.16 с (6H, $2C^{18}H_3$), 3.89-3.90 м (2H, C^9H_2), 4.43-4.44 м (2H, C^8H_2), 4.84 с (2H, $C^{10}H_2$), 4.99 с (2H, $C^{17}H_2$), 7.13 с (1H, C^7H), 7.47 т (1H, $C^{12}H$, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц), 7.56 т (1H, $C^{15}H$, $^3J_{HH} = 7.5$ Гц), 7.65-7.67 м (2H, $C^{13}H$, $C^{14}H$), 8.47-8.50 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **101a** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 32.56 (C^{17}), 43.08 (C^8), 49.56 (C^{18}), 63.30 (C^9), 63.96 (C^{10}), 99.69 (C^7), 114.17 (C^{7a}), 126.24 (C^{15}), 127.84 (C^6), 129.25 (C^{11}), 129.62 (C^4), 131.61 (C^{13}), 133.08 (C^{14}), 135.12 (C^{12}), 135.54 (C^{3a}), 140.63 (C^{16}), 148.11 (C^5).



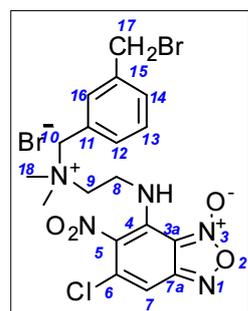
Спектр ЯМР 1H минорного таутомера **101b** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.10 с (6H, $2C^{18}H_3$), 3.36-3.40 м (2H, C^9H_2), 4.16-4.17 м (2H, C^8H_2), 4.65 с (2H, $C^{10}H_2$), 5.05 с (2H, $C^{17}H_2$), 7.06 с (1H, C^7H), 7.45-7.49 м (1H, $C^{12}H$), 7.56-7.60 м (1H, $C^{15}H$), 7.71-7.75 м (1H, $C^{13}H$), 7.88-7.91 м (1H, $C^{14}H$), 8.47-8.50 м (1H, NH).

Смесь таутомеров бромида 4-((2-((3-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксида (102a) и бромида 7-((2-((3-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5-хлор-6-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксида (102б)

Соотношение таутомеров 3:1. Общий выход 0.132 г (59 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 198-199$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 сим.), 1527 (NO_2 ассим.), 1628 ($C=N$), 3432 (NH). Найдено, %: С 38.35; Н 3.51; Cl 6.39; N 12.43. $C_{18}H_{20}Br_2ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 38.22; Н 3.56; Cl 6.27; N 12.38.



Спектр ЯМР 1H основного таутомера **102a** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.09 с (6H, $2C^{18}H_3$), 3.77-3.80 м (2H, C^9H_2), 4.38-4.39 м (2H, C^8H_2), 4.72 с (2H, $C^{10}H_2$), 4.96 с (2H, $C^{17}H_2$), 7.21 с (1H, C^7H), 7.52 м (1H, $C^{13}H$), 7.56 м (1H, $C^{12}H$), 7.63 д (1H, $C^{14}H$, $^3J_{HH} = 6.9$ Гц), 7.68 с (1H, $C^{16}H$), 8.47 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **102a** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 34.1 (C^{17}), 40.5 (C^8), 49.8 (C^{18}), 63.1 (C^9), 67.1 (C^{10}), 99.8 (C^7), 114.2 (C^{7a}), 127.8 (C^6), 128.8 (C^{11}), 129.6 (C^4), 129.8 (C^{13}), 131.7 (C^{14}), 133.4 (C^{12}), 134.3 (C^{16}), 135.5 (C^{3a}), 139.4 (C^{15}), 148.1 (C^5).

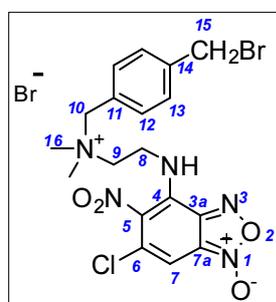


Спектр ЯМР 1H минорного таутомера **102b** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.05 с (6H, $2C^{18}H_3$), 3.38-3.40 м (2H, C^9H_2), 4.02-4.03 м (2H, C^8H_2), 4.40 с (2H,

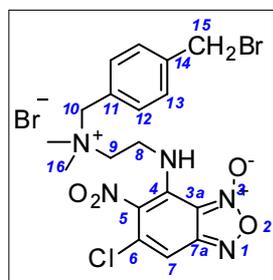
$C^{10}H_2$), 4.95 с (2H, $C^{17}H_2$), 7.15 с (1H, C^7H), 7.57-7.60 м (1H, $C^{13}H$), 7.67-7.69 м (1H, $C^{12}H$), 7.74-7.76 м (1H, $C^{14}H$), 7.78-7.80 м (1H, $C^{16}H$), 8.46-8.47 м (1H, NH).

Смесь таутомеров бромида 4-((2-((4-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (103а) и бромида 7-((2-((4-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-6-нитро-5-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (103б).

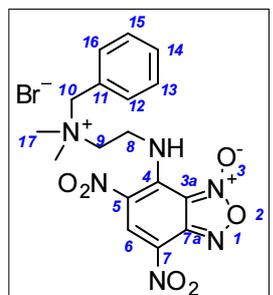
Соотношение таутомеров 1:1. Общий выход 0.146 г (65 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 191-192$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1360 (NO_2 сим.), 1532 (NO_2 ассим.), 1626 ($C=N$), 3416 (NH). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{отн}$, %): 486.27 $[M-Br+H]^+$, 470.21 $[M-Br-O+H]^+$. Найдено, %: С 38.33; Н 3.47; Cl 6.34; N 12.31. $C_{18}H_{20}Br_2ClN_5O_4$. Вычислено, %: С 38.22; Н 3.56; Cl 6.27; N 12.38.



Спектр ЯМР 1H таутомера **103а** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.04 с (6H, $2C^{16}H_3$), 3.66 т (2H, C^9H_2 , $^3J_{HH} = 6.51$ Гц), 4.36-4.38 м (2H, C^8H_2), 4.60 с (3H, $C^{10}H_2$, $C^{15}H_2$), 4.76 с (1H, $C^{15}H_2$), 7.66 д (2H, $C^{12}H$, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 7.74 д (2H, $C^{13}H$, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 7.77 с (1H, C^7H), 8.40-8.42 т (1H, NH, $^3J_{HH} = 6.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **103а** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 37.0 (C^{17}), 44.8 (C^8), 49.8 (C^{18}), 63.3 (C^9), 67.2 (C^{10}), 91.8 (C^7), 113.1 (C^{7a}), 126.6 (C^6), 127.2 (C^{11}), 129.7 (C^4), 130.5 (C^{13}), 131.6 (C^{14}), 133.3 (C^{12}), 133.6 (C^{16}), 134.4 (C^{3a}), 148.4 (C^5).



Спектр ЯМР 1H таутомера **103б** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.07 с (6H, $2C^{16}H_3$), 3.74 т (2H, C^9H_2 , $^3J_{HH} = 6.4$ Гц), 4.41-4.43 м (2H, C^8H_2), 4.70 с (1H, $C^{15}H$), 4.71 с (3H, $C^{15}H$, $C^{10}H$), 7.21 с (1H, C^7H), 7.44 д (2H, $C^{12}H$, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 7.57 д (2H, $C^{13}H$, $^3J_{HH} = 7.7$ Гц), 8.44-8.46 т (1H, NH, $^3J_{HH} = 6.4$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C таутомера **103б** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 37.0 (C^{17}), 44.8 (C^8), 49.8 (C^{18}), 62.8 (C^9), 67.2 (C^{10}), 99.7 (C^7), 114.3 (C^{7a}), 126.6 (C^6), 127.2 (C^{11}), 129.7 (C^4), 130.5 (C^{13}), 131.6 (C^{14}), 134.0 (C^{16}), 135.5 (C^{3a}), 145.4 (C^{15}), 148.4 (C^5).



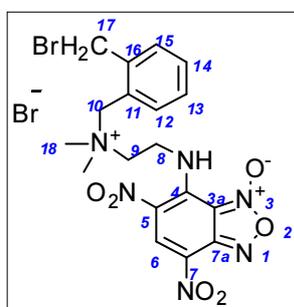
Бромид 7-((2-(бензилдиметиламмоний)этил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (104а).

Выход 0.098 г (51 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 161-162$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1362 (NO_2 сим.), 1531 (NO_2 ассим.), 1633 (фуросановое кольцо), 3432 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.07

c (6H, $2C^{17}H_3$), 3.75 м (2H, C^9H_2), 4.64 м (4H, C^8H_2 , $C^{10}H_2$), 7.55 м (5H, $C^{12}H-C^{16}H$), 8.78 с (1H, C^5H), 9.05 с (1H, NH). Найдено, %: C 42.29; H 3.91; Br 16.48; N 17.32. $C_{17}H_{19}BrN_6O_6$. Вычислено, %: C 42.25; H 3.96; Br 16.53; N 17.39.

Смесь таутомеров бромида 7-((2-((2-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (105а) и бромида 4-((2-((2-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (105б).

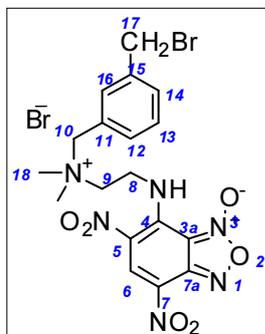
Общий выход 0.121 г (53 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 88-89$ °C. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1365 (NO_2 сим.), 1537 (NO_2 ассим.), 1619 (фуроксановое кольцо), 3351, 3436 (NH). Найдено, %: C 37.57; H 3.59; Br 27.65; N 14.51. $C_{18}H_{20}Br_2N_6O_6$. Вычислено, %: C 37.52; H 3.50; Br 27.73; N 14.59.



В спектре ЯМР 1H в основном наблюдается только основной таутомер **105а**, второй таутомер **105б** в очень малом количестве. Спектр ЯМР 1H таутомера **105а** ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.87 м (2H, C^9H_2), 3.02 м (6H, $2C^{18}H_3$), 3.76 м (2H, C^8H_2), 4.69 м (4H, $C^{10}H_2$, $C^{17}H_2$), 7.64 м (4H, $C^{12}H-C^{15}H$), 8.72 с (1H, C^5H), 10.92 уш.с (1H, NH).

Смесь таутомеров бромида 7-((2-((3-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (106а) и бромида 4-((2-((3-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (106б).

Общий выход 0.131 г (57 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 159-160$ °C. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1362 (NO_2 сим.), 1535 (NO_2 ассим.), 1621 (фуроксановое кольцо), 3354, 3431 (NH). Найдено, %: C 37.49; H 3.54; Br 27.69; N 14.63. $C_{18}H_{20}Br_2N_6O_6$. Вычислено, %: C 37.52; H 3.50; Br 27.73; N 14.59.

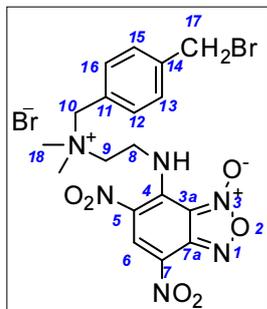


В спектре ЯМР 1H в основном наблюдается только основной таутомер **106а**, второй таутомер **106б** в очень малом количестве. Спектр ЯМР 1H таутомера **106а** ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 2.83 м (2H, C^9H_2), 3.08 м (6H, $2C^{18}H_3$), 3.79 м (2H, C^8H_2), 4.65 м (4H, $C^{10}H_2$, $C^{17}H_2$), 7.64 м (4H, $C^{12}H-C^{14}H$, $C^{16}H$), 8.78 с (1H, C^5H), 10.88 уш.с (1H, NH).

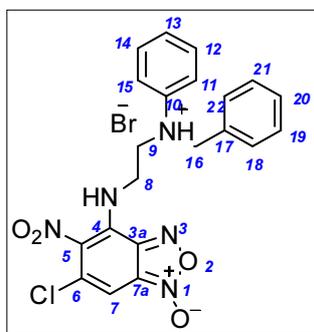
Смесь таутомеров бромида 7-((2-((4-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксида (107а) и бромида 4-((2-((4-(бромметил)бензил)диметиламмоний)этил)амино)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-

оксида (1076).

Общий выход 0.142 г (62 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 193-194$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1366 (NO_2 сим.), 1531 (NO_2 ассим.), 1621 (фуороксановое кольцо), 3343, 3438 (NH). Найдено, %: С 37.56; Н 3.45; Br 27.67; N 14.61. $C_{18}H_{20}Br_2N_6O_6$. Вычислено, %: С 37.52; Н 3.50; Br 27.73; N 14.59.



В спектре ЯМР 1H в основном наблюдается только основной таутомер **107a**, второй таутомер **1076** в очень малом количестве. Спектр ЯМР 1H таутомера **107a** (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.87 м (2H, C^9H_2), 3.09 с (6H, $2C^{18}H_3$), 3.76 м (2H, C^8H_2), 4.65 м (2H, $C^{10}H_2$), 4.67 м (2H, $C^{17}H_2$), 7.58 м (3H, $C^{12}H$, $C^{13}H$, $C^{15}H$), 7.73 с (1H, $C^{16}H$), 8.78 с (1H, C^5H), 10.86 уш.с (1H, NH).



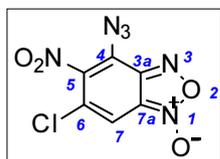
Бромид 4-(2-(бензил(фенил)аммонио)этиламино)-5-нитро-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида (108).

В раствор 5-нитро-4-(2-(фениламино)этиламино)-6-хлорбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида **95** (0.1 г, 0.3 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при комнатной температуре прибавляли по каплям бензилбромид **96** (0.03 мл, 0.3 ммоль), перемешивали 7 сут при 80 °С (контроль за ходом реакции и чистотой полученного продукта осуществляли с помощью метода ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1). По окончании реакции смесь упаривали на ротаторном испарителе в вакууме (0.06 мм рт.ст.) при 40 °С до постоянной массы. Выход 0.12 г (81 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 170-171$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1355 (NO_2 сим.), 1504 (NO_2 ассим.), 1623 (фуороксановое кольцо), 3347 (NH). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д: 3.92 м (2H, C^8H_2), 4.42 м (2H, C^9H_2), 4.69 с (2H, $C^{16}H_2$), 6.66 т (1H, $C^{13}H$, $^3J_{NH} = 7.3$ Гц), 6.80 с (1H, C^7H), 6.84 м (2H, $C^{11}H$, $C^{15}H$), 7.14 м (2H, $C^{12}H$, $C^{14}H$), 7.23 м (5H, $C^{18}H-C^{22}H$), 8.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 44.06 (C^8), 51.06 (C^9), 54.41 (C^{16}), 98.98 (C^{13}), 99.06 (C^7), 113.13 (C^{11}), 113.35 (C^{7a}), 114.74 (C^{15}), 117.04 (C^{20}), 126.54 (C^{18}), 126.67 (C^{22}), 126.79 (C^6), 128.39 (C^{19}), 128.48 (C^{21}), 129.05 (C^4), 131.66 (C^{3a}), 137.37 (C^{12}), 139.01 (C^{14}), 147.75 (C^{17}), 147.94 (C^5), 148.32 (C^{10}). Найдено, %: С 48.55; Н 3.44; Cl 6.73; N 13.39. $C_{21}H_{19}BrClN_5O_4$. Вычислено, %: С 48.43; Н 3.68; Cl 6.81; N 13.45.

Синтез бензодифуроксана и бензотрифуроксана

4-хлорбензодифурооксан 119.

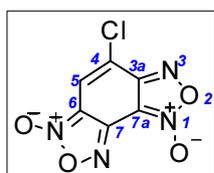
В раствор 5-нитро-4,6-дихлорбензофурооксана **1** (0.250 г, 1 ммоль) в ацетоне (5 мл) при комнатной температуре добавили раствор азидата натрия (0.062 г, 1 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Выпавший осадок отделяли, промывали водой и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



Выход промежуточного азидата **118** 0.18 г (70 %), порошок бледно-желтого цвета. $T_{пл} = 60-61$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2127 (N_3), 1614 (фурооксановое кольцо), 1559 (NO_2). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.74 с (1H, C^7H). Найдено, %: С 28.07; Н 0.41; Cl 13.84; N 32.73. $C_6HClN_6O_4$. Вычислено, %: С

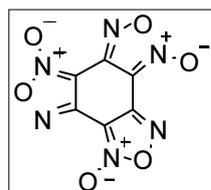
28.29; Н 0.25; Cl 13.50; N 32.56.

Полученный промежуточный азидат **118** кипятили в течение 4 часов в 3 мл уксусной кислоты. Далее растворители упаривали в вакууме, полученный осадок промывали водой (100 мл) и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



Выход соединения **119** 0.1 г (65 %), порошок коричневого цвета. $T_{пл} = 83-84$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1666, 1634 (фурооксановые кольца). Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 7.79 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 103.8 (C^{7a}), 110.8 (C^6), 117.9 (C^5), 124.1 (C^4), 140.4 (C^7), 150.5 (C^{3a}).

Найдено, %: С 31.51; Н 0.47; Cl 15.49; N 24.52. $C_6HClN_4O_4$. Вычислено, %: С 31.13; Н 0.24; Cl 15.61; N 24.61.

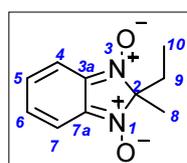
**Бензо[1,2-с:3,4-с':5,6-с'']трис[1,2,5]оксадиазол-1,4,7-триоксид (121).**

В раствор 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофурооксана **3** (0.295 г, 1 ммоль) в ацетоне (9 мл) при охлаждении (около 0 °С) добавляли раствор азидата натрия (0.114 г, 2 ммоль) в воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0 °С. Далее растворители упаривали в вакууме, полученный осадок промывали водой и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы. Выход 0.189 г (75 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 202$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1670, 1651, 1634 (фурооксановые кольца). Найдено, %: С 28.26; N 33.65. $C_6N_6O_6$. Вычислено, %: С 28.59; N 33.34.

Получение 2Н-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакции бензофурооксанов со спиртами в кислотах

Общая методика синтеза соединений 123, 124-125.

К раствору бензофуросана **122** (0.010 моль) в конц. H_2SO_4 (10 мл) при комнатной температуре прикапывали при перемешивании спирт (0.012 моль). Реакционную смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре при постоянном перемешивании (ход реакции и чистоту полученного соединения контролировали с помощью ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1). После завершения реакции смесь вылили в воду со льдом (100 мл). Продукт реакции экстрагировали хлороформом (3×20 мл), экстракт промывали водой (2×100 мл), высушивали над сульфатом магния, осушитель отфильтровали, фильтрат упаривали в вакууме (0.06 мм рт.ст.).

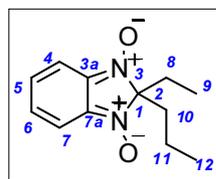


2-Метил-2-этил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (**123**).

Полученный продукт очищали на хроматографической колонке (элюент – толуол:этилацетат, 2:1). Выход 1.075 г (56 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 127-128^\circ C$. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1510, 1583 (C–N=O), 1634 (C=C_{ар}), 2936, 2983 (CH₃). Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.68 т (3H, C¹⁰H₃, $^3J_{HH} = 7.3$ Гц), 1.67 с (3H, C⁸H₃), 2.16 м (2H, C⁹H₂), 6.87 дд (2H, C⁵H, C⁶H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, $^4J_{HH} = 2.8$ Гц), 7.20 дд (2H, C⁴H, C⁷H, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц, $^4J_{HH} = 2.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 6.29 (C¹⁰), 23.83 (C⁸), 30.88 (C⁹), 100.15 (C²), 115.39 (C⁴, C⁷), 130.75 (C⁵, C⁶), 137.64 (C^{3a}, C^{7a}). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 230.06 [M+K-H]⁺. Найдено, %: C 62.54; H 6.19; N 14.50. C₁₀H₁₂N₂O₂. Вычислено, %: C 62.49; H 6.29; N 14.57.

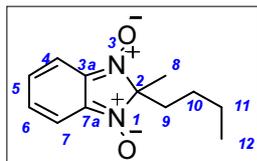
Смесь 2-бутил-2-метил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида (**124**) и 2-пропил-2-этил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида (**125**).

Остаток после отгонки растворителя хроматографировали на колонке (элюент смесь гексан: этилацетат = 1:3), получив две фракции.



Первая фракция - пропил-2-этил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (**124**), порошок красного цвета. Выход 0.836 г (38 %). $T_{пл} = 101-103^\circ C$. УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 249 (4.00), 518 (3.40). Спектр ЯМР 1H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.62 т (3H, C¹²H₃, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц), 0.80 т (3H, C⁹H₃, $^3J_{HH} = 7.2$ Гц), 0.91-1.03 м (2H, C¹⁰H₂), 1.99-2.06 м (2H, C¹¹H₂), 2.09 кв (2H, C⁸H₂, $^3J_{HH} = 7.0$ Гц, $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 6.80-6.86 м (2H, C⁵H, C⁶H), 7.13-7.19 м (2H, C⁴H, C⁷H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д.: 5.90 (C¹²), 13.05 (C⁹), 14.94 (C¹¹), 30.79 (C⁸), 38.90 (C¹⁰), 103.27 (C²), 114.94 (C⁴, C⁷), 130.79 (C⁵, C⁶), 138.59 (C^{3a}, C^{7a}). MS, m/z (I, %): 220 [M]⁺ (51), 178 (57), 161 (13), 147 (19), 130 (12). HRMS (M⁺), m/z : вычислено для

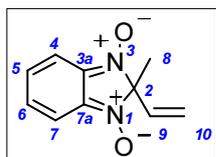
$C_{12}H_{16}N_2O_2$ 220.1206, найдено 220.1212. Найдено, %: С 58.40; Н 4.88; N 13.64. $C_{12}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 58.25; Н 4.85; N 13.59.



Вторая фракция - **2-бутил-2-метил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (125)**, порошок красного цвета. Выход 0.924 г (42 %). $T_{пл} = 95-97$ °С. УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 248 (4.06), 515 (3.40). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.78 т (3H, $C^{12}H_3$, $^3J_{HH} = 5.8$ Гц), 0.90-0.99 м (2H, $C^{10}H_2$), 1.18-1.27 м (2H, $C^{11}H_2$), 1.63 с (3H, C^8H_3), 2.04-2.10 м (2H, C^9H_2), 6.80-6.86 м (2H, C^5H , C^6H), 7.13-7.19 м (2H, C^4H , C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 13.41 (C^{12}), 24.03 (C^{10}), 21.67 (C^{11}), 24.49 (C^8), 36.81 (C^9), 99.60 (C^2), 115.22 (C^4 , C^7), 130.54 (C^5 , C^6), 137.28 (C^{3a} , C^{7a}). MS, m/z (I, %): 220 [M] $^+$ (18), 203 (25), 164 (25), 147 (25), 132 (15), 121 (12), 106.(16). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $C_{12}H_{16}N_2O_2$ 220.1206, найдено 220.1203. Найдено, %: С 58.31; Н 4.88; N 13.50. $C_{12}H_{16}N_2O_2$. Вычислено, %: С 58.25; Н 4.85; N 13.59.

Общая методика синтеза соединений 127, 129.

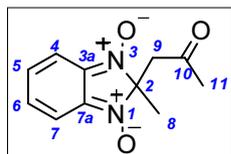
К раствору бензофуроксана **122** (1.36 г, 0.01 моль) в 65 % хлорной кислоте (10 мл) прибавляли по каплям 1,3-бутиленгликоля **126** или 4-гидроксипентан-2-она **128** (0.02 моль), реакционную массу перемешивали при температуре 30 °С в течение 36 ч, выливали в воду со льдом (100 мл) и экстрагировали хлороформом (5x20 мл). Экстракт промывали водой (2x100 мл), высушивали над $MgSO_4$, отфильтровывали осушитель, отгоняли растворитель в вакууме (0.06 мм рт.ст.). Полученный остаток хроматографировали на колонке (элюент смесь гексан: этилацетат = 1:3), собирали чистые фракции, отгоняли растворитель в вакууме (0.06 мм рт.ст.), остаток растирали с гексаном и отфильтровывали кристаллический осадок.



2-Винил-2-метил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (127).

Выход 0.82 г (43 %). $T_{пл} = 53-55$ °С. УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 247 (4.34), 515 (3.80). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.75 с (3H, C^8H_3), 5.54 д (1H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 10.5$ Гц), 5.66 д (1H, $C^{10}H$, $^3J_{HH} = 16.8$ Гц), 5.93 дд (1H, C^9H , $^3J_{HH} = 10.5$ Гц), 6.84 с (2H, C^5H , C^6H), 7.16 с (2H, C^4H , C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.81 (C^8), 97.85 (C^2), 115.54 (C^4 , C^7), 121.36 (C^{10}), 130.75 (C^5 , C^6), 131.22 (C^9), 136.89 (C^{3a} , C^{7a}). MS, m/z (I, %): 190 [M] $^+$ (100), 174 (22), 157 (19), 149 (54), 131 (41), 120 (51). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $C_{10}H_{10}N_2O_2$ 190.0737, найдено 190.0736. Найдено, %: С 63.19; Н 5.24; N 14.71. $C_{10}H_{10}N_2O_2$. Вычислено, %: С 63.15; Н 5.30; N 14.73.

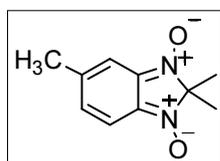
2-Метил-2-(2-оксопропил)-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (129).



Выход 0.55 г (25 %). $T_{пл} = 76-79\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1712 (C=O). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 248 (4.12), 513 (3.26). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.53 с (3H, C^8H_3), 2.03 с (3H, C^{11}H_3), 3.43 с (2H, C^9H_2), 6.97 м (2H, C^5H , C^6H), 7.16 м (2H, C^4H , C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 25.53 (C^8), 30.03 (C^{11}), 46.73 (C^9), 94.96 (C^2), 115.14 (C^4 , C^7), 130.92 (C^5 , C^6), 137.51 (C^{3a} , C^{7a}), 202.60 (C^{10}). MS, m/z (I, %): 220 [M^+] (36), 204 (15), 161 (17), 143 (31), 130 (17), 119 (38). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 220.0842, найдено 220.0845. Найдено, %: C 59.90; H 5.38; N 12.49. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 59.99; H 5.49; N 12.72.

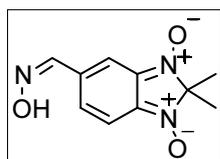
Синтез соединений 131а-е.

К раствору бензофуроксана (0.010 моль) в конц. серной кислоте (10 мл) прибавляли по каплям изопропанола (1.0 г, 0.016 моль), реакцию перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч. Выливали в воду со льдом (100 мл) и экстрагировали хлороформом (3x20 мл), экстракт промывали водой (2x100 мл), высушивали над MgSO_4 , отфильтровывали осушитель и отгоняли растворитель в вакууме (0.06 мм рт.ст.). Остаток хроматографировали на колонке (элюент смесь гексан:этилацетат, 1:3), собирали чистые фракции, отгоняли растворитель в вакууме (0.06 мм рт.ст.), остаток растирали с гексаном и отфильтровывали кристаллический осадок.



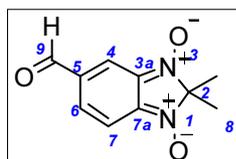
2,2,5-Триметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (131а).

Выход 0.48 г (25 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 116-118\text{ }^{\circ}\text{C}$. (лит. [27] 116.4-117.7 $^{\circ}\text{C}$).



5-Гидроксииминометил-2,2-диметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (131б).

Выход 1.41 г (64 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 177-178\text{ }^{\circ}\text{C}$. (лит. [27] 177.5-177.6 $^{\circ}\text{C}$).

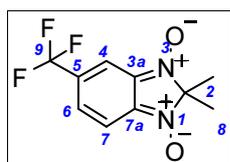


2,2-Диметил-5-формил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (131в).

Выход 1.40 г (68 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 128-130\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1691 (C=O). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 255 (4.34), 298 (3.70), 513 (3.65). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 7.25 с (2H, C^6H , C^7H), 7.64 с (1H, C^4H), 9.75 с (1H, C^9H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.22 (C^8), 98.86 (C^2), 116.92 (C^7), 122.6 (C^6), 126.37 (C^4), 136.49 (C^{3a}), 136.59 (C^{7a}), 138.00 (C^5), 189.05 (C^9). HRMS (M^+), m/z : вычислено для

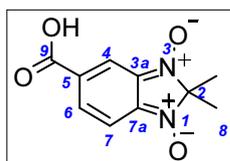
$C_{10}H_{10}N_2O_3$ 206.0686, найдено 206.0684. Найдено, %: С 58.90; Н 5.38; N 13.29. $C_{10}H_{10}N_2O_3$.

Вычислено, %: С 58.59; Н 4.89; N 13.58.



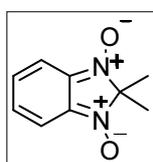
2,2-Диметил-5-(трифторметил)-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (131г).

Выход 1.64 г (67 %), порошок темно-синего цвета $T_{пл} = 123-125$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1593 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 251 (3.80), 525 (3.30). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д: 1.66 с (6H, $2C^8H_3$), 6.93 д (1H, C^6H , $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.29 д (1H, C^7H , $^3J_{HH} = 8.8$ Гц), 7.50 с (1H, C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д: 24.20 (C^8), 98.58 (C^2), 114.49 кв (C^4H , $^4J_{CF} = 6.0$ Гц), 117.30 (C^7H), 122.23 кв (C^9 , $^1J_{CF} = 271.4$ Гц), 126.07 кв (C^6H , $^4J_{CF} = 3.3$ Гц), 132.58 кв (C^5 , $^2J_{CF} = 33.0$ Гц), 135.32 (C^{3a}), 136.04 (C^{7a}). Спектр ЯМР ^{19}F ($CDCl_3$), δ , м.д: 95.76 с (3F, CF_3). MS m/z (I, %): 246 [M]⁺ (100), 231 (28), 188 (27), 158 (30) 145 (23), 138 (18). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $C_{10}H_9F_3N_2O_2$ 246.0611, найдено 246.0605. Найдено, %: С 49.00; Н 3.68; F 23.22; N 11.40. $C_{10}H_9F_3N_2O_2$. Вычислено, %: С 48.78; Н 3.66; F 23.17; N 11.39.



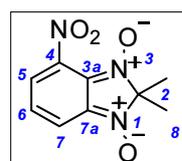
2,2-Диметил-5-карбокسي-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (131д).

Выход 72 %, порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 168$ °С с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1712 (C=O). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 256 (4.00), 521 (3.80). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д: 1.56 с (6H, $2C^8H_3$), 7.19 д (1H, C^6H , $^3J_{HH} = 9.8$ Гц), 7.39 д (1H, C^7H , $^3J_{HH} = 9.8$ Гц), 7.65 с (1H, C^4H), 4.54 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д: 23.76 (C^8), 97.35 (C^2), 115.24 (C^7), 116.70 (C^4), 130.90 (C^6), 136.21 (C^{3a}), 136.40 (C^{7a}), 136.76 (C^5), 166.58 (C^9). MS, m/z (I, %): 222 [M]⁺ (15), 206 (47), 190 (41), 161 (49), 149 (20), 130 (21), 117 (47). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $C_{10}H_{10}N_2O_4$ 222.0635, найдено 220.0636. Найдено, %: С 54.18; Н 4.48; N 12.59. $C_{10}H_{10}N_2O_4$. Вычислено, %: С 54.05; Н 4.54; N 12.61.



2,2-Диметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (131е).

Выход 1.33 г (75 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 122-123$ °С. (лит. [27] 122.6-123.4 °С).

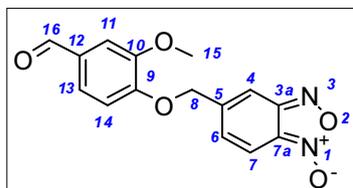


Синтез 2,2-диметил-4-нитро-2H-бензимидазол-1,3-диоксида (133).

Соединение **133** было получено из 4-нитробензофуросана **132** аналогично синтезу соединений **131a-e**. Выход 1.605 г (72 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 103-106$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1595 (C=N), 1357, 1537 (NO_2). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 254 (3.90), 547 (3.80). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д: 1.68 с (6H, $2C^8H_3$), 6.84-6.95 м (1H, C^6H), 7.29 д (1H, C^7H , $^3J_{HH} = 7.4$ Гц), 7.40 д (1H, C^5H , $^3J_{HH} = 9.4$ Гц). Спектр

ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.40 (C^8), 99.01 (C^2), 120.20 (C^7), 126.80 (C^6), 127.09 (C^{7a}), 127.87 (C^5), 137.16 (C^{3a}), 140.14 (C^4). MS, m/z (I, %): 223 [M] $^+$ (100), 207 (23), 165 (18), 130 (19), 105 (37). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ 223.0588, найдено 223.0587. Найдено, %: С 48.60; Н 4.08; N 18.80. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 48.43; Н 4.04; N 18.84.

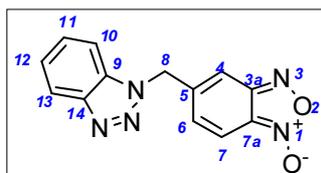
Синтез соединений 135а,б, 136а,б.



5-((2-Метоксифенокси-4-формил)метил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (135а).

К раствору соединения **134** (2.29 г, 0.01 моль) в ацетонитриле (100 мл) прибавляли ванилин (1.7 г, 0.012 моль) и карбонат калия (1.5 г, 0.01 моль), реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы, полученный продукт промывали водой (100 мл), отфильтровывали и высушивали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы.

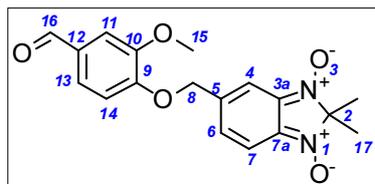
Выход 2.64 г (88 %), порошок белого цвета. $T_{\text{пл}} = 166-168$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1690 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 274 (3.40), 310 (3.20), 356 (3.18). Спектр ЯМР ^1H (DMFSO-d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, C^{15}H_3), 5.30 с (2H, C^8H_2), 7.22-7.83 м (6H, C^4H , C^6H , C^7H , C^{11}H , C^{13}H , C^{14}H), 9.88 с (1H, C^{16}H). Спектр ЯМР ^{13}C (DMFSO-d_6), δ , м.д.: 55.75 (C^{15}), 68.80 (C^8), 109.99 (C^{11}), 112.92 (C^{14}), 125.78 (C^{13}), 130.30 (C^{12}), 149.45 (C^{10}), 152.52 (C^9), 191.54 (C^{16}). Шесть сигналов атомов углерода бензофуроксана не наблюдаются вследствие их сильного уширения за счет таутомерии. При записи спектра ЯМР ^{13}C при 80 °С появляются сигналы атомов углерода бензофуроксанового цикла за счет усреднения. Спектр ЯМР ^{13}C (DMFSO-d_6), 80 °С δ , м.д.: 55.78 (C^{15}), 69.07 (C^8), 111.21 (C^{11}), 111.80 (C^{7a}), 113.73 (C^{14}), 115.19 (C^{3a} , C^6), 124.58 (C^{13}), 130.48 (C^{12}), 131.00 (C^4 , C^7), 140.61 (C^5), 149.58 (C^{10}), 152.38 (C^9), 190.56 (C^{16}). MS, m/z (I, %): 300 [M] $^+$ (12), 284 (7), 151 (34), 149 (100), 133 (17), 95 (39). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$ 300.0741, найдено 300.0742. Найдено, %: С 60.00; Н 4.38; N 9.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 60.00; Н 4.03; N 9.33.



5-((1H-[1,2,3]Бензотриазол-1-ил)метил)бензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид (135б).

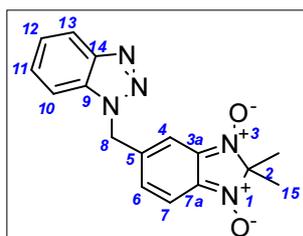
Получен аналогично соединению **135а** из 5-бромметилбензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксида **134** (11.13 г, 0.04 моль), 1,2,3-бензотриазола (5.76 г, 0.04 моль) и карбоната калия (9.6 г, 0.09 моль). Выход 10.36 г (97 %), порошок белого цвета. $T_{\text{пл}} = 145-146$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1603 ($\text{C}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (DMFSO-d_6), δ , м.д.: 5.53 с

(2H, C⁸H₂), 7.15-7.77 м (6H, C⁴H, C⁶H, C¹⁰H-C¹³H), 8.03 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} = 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д: 50.58 (C⁸), 110.87 (C¹⁰), 119.64 (C¹³), 124.69 (C¹¹), 128.18 (C¹²), 133.08 (C⁹), 145.57 (C¹⁴). Сигналы фуросанового кольца не наблюдаются вследствие их сильного уширения за счет таутомерии. MS, *m/z* (I, %): 267 [M]⁺ (100), 251 (25), 222 (7), 192 (23), 179 (38), 178 (45), 149.(16), 133 (23). HRMS (M⁺), *m/z*: вычислено для C₁₃H₉N₅O₂ 267.0751, найдено 267.0744. Найдено, %: C 58.90; H 3.38; N 26.39. C₁₃H₉N₅O₂. Вычислено, %: C 58.43; H 3.37; N 26.22.



5-((2-Метоксифенокси-4-формил)метил)-2,2-диметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (136a)

Синтезирован аналогично соединениям **131a-e** из соединения **135a**. Выход 1.64 г (48 %), порошок темно-синего цвета. T_{пл} = 162-164 °С. ИК (KBr), ν, см⁻¹: 1680 (C=O). УФ-спектр, λ_{max} (lg ε), нм: 270 (3.40), 254 (3.39), 231 (3.30), 309 (3.20). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.д: 1.53 с (6H, 2C¹⁷H₃), 3.83 с (3H, OC¹⁵H₃), 5.07 с (2H, C⁸H₂), 6.98 д (1H, C⁷H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 7.29-7.38 м (3H, C¹¹H, C¹³H, C¹⁴H), 7.41 с (1H, C⁴H), 7.52 д (1H, C⁶H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 9.82 с (1H, C¹⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д: 23.66 (C¹⁷), 55.70 (C¹⁵), 68.65 (C⁸), 96.75 (C²), 110.00 (C¹¹), 112.82 (C¹⁴), 112.87 (C⁴), 115.86 (C⁷), 125.72 (C¹³), 130.21 (C¹²), 130.88 (C⁶), 135.53 (C^{3a}), 136.63 (C^{7a}), 140.11 (C⁵), 149.40 (C¹⁰), 152.54 (C⁹), 191.44 (C¹⁶). MS, *m/z* (I, %): 342 [M]⁺ (5.8), 326 (29), 191 (15), 175 (100), 159 (35), 151 (35), 144.(59), 133 (43). HRMS (M⁺), *m/z*: вычислено для C₁₈H₁₈N₂O₅: 342.1210, найдено 342.1212. Найдено, %: C 63.40; H 5.38; N 8.10. C₁₈H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: C 63.15; H 5.30; N 8.18.

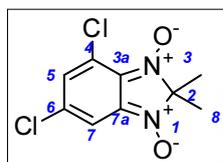


5-((1H-[1,2,3]Бензотриазол-1-ил)метил)-2,2-диметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (136b).

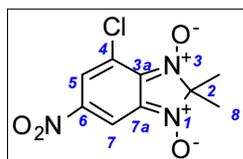
Синтезирован аналогично соединениям **131a-e** из соединения **135b**. Выход 1.112 г (36 %), порошок красного цвета. T_{пл} = 126-129 °С с разложением. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1598 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} (lg ε), нм: 255 (4.25), 515 (3.60). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д: 1.64 с (6H, 2C¹⁵H₃), 5.62 с (2H, C⁸H₂), 6.75 д (1H, C⁴H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 7.09 с (1H, C⁷H), 7.15 д (1H, C⁵H, ³J_{HH} = 9.0 Гц), 7.49-7.37 м (3H, C¹⁰H- C¹²H), 8.07 д (1H, C¹³H, ³J_{HH} = 9.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д: 23.65 (C¹⁵), 50.30 (C⁸), 97.44 (C²), 110.65 (C¹⁰), 113.51 (C⁴), 116.45 (C⁷), 119.48 (C¹³), 124.83 (C⁶), 128.30 (C¹¹), 131.54 (C¹²), 132.93 (C⁹), 135.73 (C^{3a}), 135.90 (C^{7a}), 139.73 (C⁵), 145.32 (C¹⁴). MS, *m/z* (I, %): 309 [M]⁺ (11), 293 (100), 277 (27), 264 (40), 248 (30), 234 (55), 159 (32), 149 (70), 144 (54), 119 (72). HRMS (M⁺), *m/z*: вычислено для C₁₆H₁₅N₅O₂ 309.1220, найдено 309.1214. Найдено, %: C 62.00; H 5.08; N 22.62. C₁₆H₁₅N₅O₂. Вычислено, %: C 62.12; H 4.89; N 22.64.

Синтез соединений 138а-в.

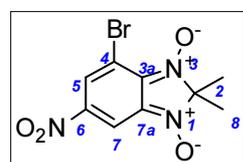
Соединения **138а-в** были получены аналогично методике синтеза соединений **131а-е**.

**4,6-Дихлор-2,2-диметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (138а).**

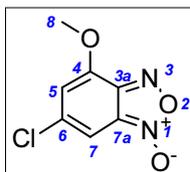
Выход 2.09 г (85 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 147-148\text{ }^{\circ}\text{C}$ с разложением. УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 262 (4.34), 336 (3.00), 527 (3.80). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.67 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 6.76 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц), 7.15 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 24.43 (C^8), 98.67 (C^2), 112.98 (C^7), 123.99 (C^4), 131.60 (C^5), 131.91 (C^6), 135.85 (C^{3a}), 136.60 (C^{7a}). MS, m/z (I, %): 246 [M^+] (42), 188 (53), 158 (100). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 246.9957, найдено 246.9956. Найдено, %: С 43.60; Н 3.38; Cl 28.39; N 11.36. $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 43.73; Н 3.24; Cl 28.75; N 11.34.

**2,2-Диметил-6-нитро-4-хлор-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (138б).**

Выход 1.75 г (68 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 119-121\text{ }^{\circ}\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1334 (NO_2 сим.), 1527 (NO_2 ассим.). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 264 (4.11), 337 (3.70), 555 (3.42). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.70 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 7.51 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц), 8.05 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 24.58 (C^8), 100.41 (C^2), 111.72 (C^7), 123.18 (C^5), 125.85 (C^4), 132.85 (C^{7a}), 136.33 (C^{3a}), 147.94 (C^6). MS, m/z (I, %): 259 [M^+], 257 [M^+] (43), 243 (21), 241 (62), 226 (22), 199 (32), 164 (49), 150 (15), 141 (16), 130 (26). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 257.0198, найдено 257.0203. Найдено, %: С 42.10, Н 3.15, Cl 14.00, N 16.20. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 41.95; Н 3.11; Cl 13.79; N 16.31.

**4-Бром-2,2-диметил-6-нитро-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (138в).**

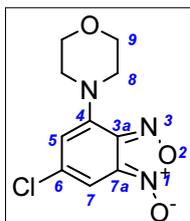
Выход 1.92 г (64 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 119-121\text{ }^{\circ}\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1332 (NO_2 сим.), 1525 (NO_2 ассим.). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 263 (4.11), 342 (3.80), 561 (3.40). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.71 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 7.75 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц), 8.11 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 24.68 (C^8), 100.28 (C^2), 111.27 (C^4), 112.18 (C^7), 126.87 (C^5), 133.41 (C^{7a}), 136.33 (C^{3a}), 148.27 (C^6). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8^{79}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 300.9693, найдено 300.9690. Найдено, %: С 36.01; Н 2.65; Br 26.20; N 14.10. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 35.75; Н 2.65; Br 26.49; N 13.91.



Синтез 6-хлор-4-метоксибензофуросана (139а).

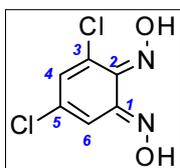
К раствору бензофуросана **137а** (1.0 г, 0.004 моль) в метаноле (10 мл) прибавляли метилат натрия (1.0 г, 0.018 моль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы.

Выход 0.63 г (79 %), порошок желтого цвета. $T_{пл} = 80-81$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1624 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 373 (3.63). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.88 с (3H, C 8 H $_3$), 6.73 с (1H, C 7 H), 7.08 с (1H, C 5 H). В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается удвоенный набор сигналов, обусловленный изомерией бензофуросана. Приведен спектр изомера, преобладающего в смеси. Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 57.42 (C 8), 102.90 (C 5), 110.28 (C 7), 115.06 (C 4), 135.95 (C 6), 147.24 (C 7a), 149.40 (C 3a). MS, m/z (I, %): 200 [M] $^+$ (42), 181 (48), 169 (25), 131 (48), 119 (34), 110 (48). HRMS (M $^+$), m/z : вычислено для C $_7$ H $_5$ ^{35}Cl N $_2$ O $_3$ 199.9983, найдено 199.9979. Найдено, %: C 41.92; H 2.48; Cl 17.60; N 13.92. C $_7$ H $_5$ ClN $_2$ O $_3$. Вычислено, %: C 41.90; H 2.50; Cl 17.71; N 13.97.



Синтез 4-морфолинил-6-хлорбензофуросана (139б).

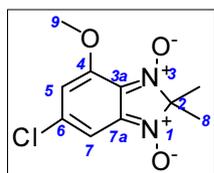
Морфолин (8 мл) прибавляли к раствору бензофуросана **137а** (3.0 г, 0.015 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Образовавшуюся кристаллическую массу промывали водой (100 мл), осадок отфильтровывали и высушивали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Выход 2.56 г (67 %). $T_{пл} = 179-180$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1608 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 236 (3.93), 417 (3.60). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.53-3.59 м (4H, 2C 8 H $_2$), 3.76-3.80 м (4H, 2C 9 H $_2$), 6.48 д (1H, C 7 H, $^4J_{HH} = 1.1$ Гц), 7.04 д (1H, C 5 H, $^4J_{HH} = 1.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 49.18 (C 8), 65.90 (C 9), 100.05 (C 3a), 111.21 (C 5), 116.04 (C 7a), 136.21 (C 7), 140.90 (C 6), 148.39 (C 4). MS, m/z (I, %): 255 [M] $^+$ (39), 239 (17), 208 (28), 197 (100), 181 (18), 151 (28). HRMS (M $^+$), m/z : вычислено для C $_{10}$ H $_{10}$ ^{35}Cl N $_3$ O $_3$ 255.0400, найдено 255.0397. Найдено, %: C 47.02; H 3.76; Cl 13.80; N 16.47. C $_{10}$ H $_{10}$ ClN $_3$ O $_3$. Вычислено, %: C 46.97; H 3.92; Cl 13.90; N 16.44.



Синтез 3,6-дихлорбензохинон-1,2-диоксима (140).

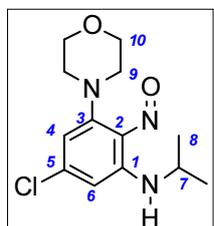
К соединению **137а** (0.5 г, 2.5 ммоль) прибавляли бензиламин (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем прибавляли воду (20 мл) и несколько капель хлороводородной кислоты (5 %) до pH=3. Полученную кристаллическую массу отфильтровывали, промывали водой (100 мл) и

высушивали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Выход 0.44 г (86 %), порошок желтого цвета. $T_{пл} = 154-156$ °С с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1604 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 389 (3.30). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д: 6.92 с (1H, C⁶H), 7.21 с (1H, C⁴H), 13.08 уш.с (1H, OH), 14.25 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д: 114.36 (C⁶), 126.36 (C⁴), 133.40 (C³), 134.33 (C⁵), 140.79 (C¹), 146.84 (C²). Найдено, %: С 34.82; Н 1.79; Cl 33.80; N 13.57. C₆H₄Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: С 34.94; Н 1.95; Cl 33.97; N 13.59.



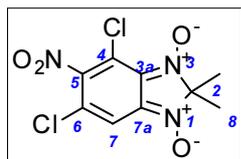
2,2-Диметил-4-метокси-6-хлор-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (141).

Соединение **141** было получено аналогично соединениям **131a-e** из соединения **139a** в 65 % хлорной кислоте (10 мл). Выход 1.33 г (55 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 122-123$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1579 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 255 (4.07), 512 (3.71). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д: 1.68 с (6H, 2C⁸H₃), 3.89 с (3H, C⁹H₃), 6.01 с (1H, C⁷H), 6.52 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д: 24.24 (C⁸), 56.56 (C⁹), 98.21 (C²), 106.34 (C⁵), 107.89 (C⁷), 129.14 (C⁴), 136.44 (C^{3a}), 137.71 (C^{7a}), 150.39 (C⁶). MS, m/z (I, %): 244 [M]⁺ (35), 242 [M]⁺ (100), 226 (23), 184 (45), 168 (10), 154 (26), 127 (47). HRMS (M⁺), m/z : вычислено для C₁₀H₁₁³⁵ClN₂O₃ 242.0453, найдено 242.0455. Найдено, %: С 49.40; Н 4.38; Cl 14.52; N 11.39. C₁₀H₁₁ClN₂O₃. Вычислено, %: С 49.49; Н 4.54; Cl 14.64; N 11.55.



N-Изопропил-5-морфолинил-6-нитрозо-3-хлоранилин (142).

Соединение **142** было получено из соединения **139b** по методике, описанной для соединений **131a-e**. Выход 1.19 г (42 %), темно-синее масло. УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 379 (3.33), 506 (3.32). Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д: 1.27 д (6H, 2C⁸H₃, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Гц), 3.39-3.45 м (4H, 2C⁹H₂), 3.67-3.73 м (1H, C⁷H), 3.78-3.83 м (4H, 2C¹⁰H₂), 6.08 с (1H, C⁶H), 6.27 с (1H, C⁴H), 12.14 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м.д: 22.23 (C⁸), 43.58 (C⁷), 53.21 (C⁹), 68.82 (C¹⁰), 103.65 (C⁴), 104.00 (C⁶), 137.42 (C²), 146.37 (C⁵), 148.40 (C³), 157.31 (C¹). Найдено, %: С 54.22; Н 6.46; Cl 12.45; N 14.57. Вычислено, %: C₁₃H₁₈ClN₃O₂: С 54.26; Н 6.26; Cl 12.35; N 14.61.



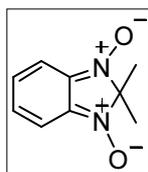
2,2-Диметил-5-нитро-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (143).

Соединение **143** было получено по методике, описанной для соединений **131a-e**. Выход 1.79 г (62 %), порошок темно-синего цвета. $T_{пл} = 116-118$ °С. УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 268, 556. Спектр ЯМР ^1H (CDCl₃), δ , м.д: 1.74 с (6H, 2C⁸H₃), 7.45 с (1H, C⁷H). Найдено, %: С 37.45; Н 2.02; Cl 23.97; N 14.66. C₉H₇Cl₂N₃O₄. Вычислено, %: С 37.10; Н 2.41; Cl 24.05; N 14.43.

Получение 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов на основе реакции *o*-бензохинондиоксидов с кетонами в кислотах

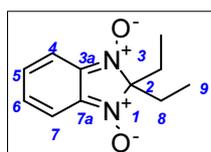
Общая методика синтеза соединений (131е, 146а-е).

К раствору *o*-бензохинондиоксима (5 ммоль) в метиловом спирте (10 мл) прибавляли соответствующий кетон (6 ммоль) и 70 % хлорную кислоту (HClO₄) (20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции и чистотой полученного продукта осуществляли с помощью ТСХ, элюент – этилацетат. После исчезновения исходного *o*-бензохинондиоксима смесь выливали в воду (80 мл). Продукт экстрагировали хлороформом (3x40 мл), экстракт промывали водой (2x100 мл), сушили над прокаленным сульфатом магния. Осушитель отфильтровали и экстракт упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Полученные в виде масла продукты очищали на хроматографической колонке (элюент – хлороформ:метиловый спирт, 9:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы.



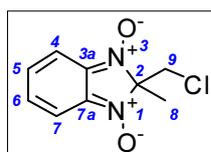
2,2-Диметил-2*H*-бензимидазол 1,3-диоксид (131е).

Выход 0.66 г (90 %). Экспериментальные данные для соединения **131е** согласуются с ранее опубликованными [27].



2,2-Диэтил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (146а).

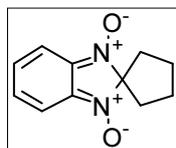
Выход 0.75 г (73 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 78-80$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 759, 1095, 1411, 2929. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.64 т (6H, 2C⁹H₃, ³J_{HH} = 7.34 Гц), 2.08-2.15 м (4H, 2C⁸H₂), 6.82-6.85 м (2H, C⁴H, C⁷H), 7.16-7.20 м (2H, C⁵H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 5.99 (C⁹), 30.49 (C⁸), 103.62 (C²), 114.86 (C⁴, C⁷), 130.71 (C⁵, C⁶), 138.66 (C^{3a}, C^{7a}). ESI-MS (m/z): 229.17 [M+H]⁺, 229.2 [M+Na]⁺. Найдено, %: 64.17; Н 6.91; N 13.53. C₁₁H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 64.06; Н 6.84; N 13.58.}



2-Метил-2-хлорметил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (146б).

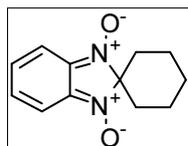
Выход 0.72 г (68 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 135-137$ °С с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 754, 1105, 1417. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.72 с (3H, C⁸H₃), 3.95 с (2H, C⁹H₂), 6.83-6.86 м (2H, C⁴H, C⁷H), 7.17-7.20 м (2H, C⁵H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.81 (C⁸), 44.74 (C⁹), 96.76 (C²), 115.27 (C⁴, C⁷), 131.31 (C⁵, C⁶), 138.43

(C^{3a}, C^{7a}). MS, m/z (I, %): 214 [M]⁺ (14), 212 [M]⁺ (44), 196 (31), 153 (32), 147 (47), 130 (17), 120 (12). Найдено, %: C 50.80; H 4.20; Cl 16.68; N 13.13. C₉H₉ClN₂O₂. Вычислено, %: C 50.84; H 4.27; Cl 16.67; N 13.17.



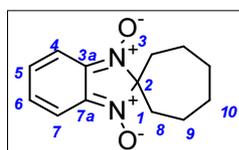
Спиро[бензимидазол-2,1'-циклопентан]-1,3-диоксид (146в).

Выход 0.75 г (74 %). Экспериментальные данные для соединения согласуются с ранее опубликованными [222].



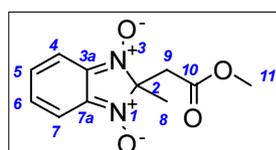
Спиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксид (146г).

Выход 0.92 г (84 %). Экспериментальные данные для соединения согласуются с ранее опубликованными [222].



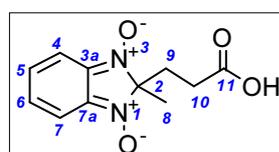
Спиро[бензимидазол-2,1'-циклогептан]-1,3-диоксид (146д).

Выход 0.78 г (67 %), порошок красного цвета. T_{пл} = 107-109 °C. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 744, 1097, 1409, 2927. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.70-1.72 м (4H, 2C⁸H₂), 1.89-1.95 м (4H, 2C⁹H₂), 2.07-2.10 м (4H, 2C¹⁰H₂), 6.83-6.86 м (2H, C⁴H, C⁷H), 7.16-7.19 м (2H, C⁵H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.04 (C⁹), 31.01 (C¹⁰), 38.60 (C⁸), 100.84 (C²), 115.45 (C⁴, C⁷), 130.32 (C⁵, C⁶), 135.97 (C^{3a}, C^{7a}). Найдено, %: C 67.22; H 6.88; N 11.96. C₁₃H₁₆N₂O₂. Вычислено, %: C 67.22; H 6.94; N 12.06.



2-Метил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (146е).

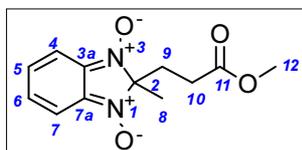
Выход 0.52 г (44 %), порошок темно-красного цвета. T_{пл} = 154-156 °C с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1739 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.69 с (3H, C⁸H₃), 3.20 с (2H, C⁹H₂), 3.56 с (3H, C¹¹H₃), 6.86-6.88 м (2H, C⁴H, C⁷H), 7.17-7.19 м (2H, C⁵H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 25.32 (C⁸), 39.01 (C⁹), 52.05 (C¹¹), 94.72 (C²), 115.24 (C⁴, C⁷), 130.83 (C⁵, C⁶), 138.06 (C^{3a}, C^{7a}), 166.63 (C¹⁰). MS, m/z (I, %): 236 [M]⁺ (100), 220 (17), 130 (11), 120 (17). Найдено, %: C 56.01; H 5.10; N 11.90. C₁₁H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: C 55.93; H 5.12; N 11.86.



Синтез 2-(2-карбоксиэтил)-2-метил-2H-бензимидазол-1,3-диоксида (146ё).

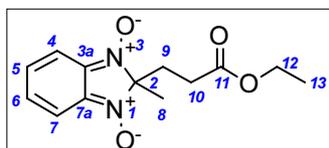
К раствору *o*-бензохинондиоксида (0.7 г, 5 ммоль) в левулиновой кислоте (2.5 мл) добавляли 3 капли хлорной кислоты, реакционную смесь перемешивали в

течение 1 недели при комнатной температуре. Кислоту удаляли путем выливания реакционной смеси в чашку петри и испарением при подаче воздуха. Остаток очищали на хроматографической колонке (элюент – хлороформ:метиловый спирт, 9:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Выход 0.51 г (43 %), порошок красного цвета. $T_{пл} = 138-142$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1728 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.69 с (3H, C^8H_3), 2.12-2.18 м (2H, C^9H_2), 2.41-2.47 м (2H, C^{10}H_2), 6.88-6.91 м (2H, C^4H , C^7H), 7.17-7.20 м (2H, C^5H , C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.73 (C^8), 26.39 (C^{10}), 31.47 (C^9), 98.28 (C^2), 115.39 (C^4 , C^7), 131.27 (C^5 , C^6), 137.63 (C^{3a} , C^{7a}), 174.91 (C^{11}). MS m/z (I, %): 236 [$\text{M}]^+$ (21), 220 (29), 161 (18), 147 (10), 130 (10). Найдено, %: C 56.00; H 5.14; N 11.83. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.93; H 5.12; N 11.86.



Синтез 2-метил-2-(3-метокси-3-оксопропил)-2H-бензимидазол-1,3-диоксида (146ж).

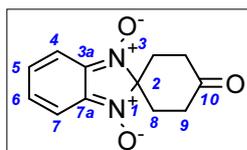
К раствору *o*-бензохинондиоксида (0.7 г, 5 ммоль) в метиловом спирте (50 мл) добавляли левулиновую кислоту (2.5 мл) и HClO_4 (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 недели при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.). Остаток очищали на хроматографической колонке (элюент – хлороформ:метиловый спирт, 9:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Выход 0.41 г (33 %), масло темно-красного цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 746, 1311, 1411, 1738 (COOCH_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.56 с (3H, C^8H_3), 1.99-2.03 м (2H, C^9H_2), 2.30-2.34 м (2H, C^{10}H_2), 3.49 с (3H, C^{12}H_3), 6.78-6.80 м (2H, C^4H , C^7H), 7.06-7.08 м (2H, C^5H , C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.24 (C^8), 26.43 (C^{10}), 31.33 (C^9), 51.29 (C^{12}), 97.98 (C^2), 115.10 (C^4 , C^7), 130.54 (C^5 , C^6), 138.06 (C^{3a} , C^{7a}), 171.01 (C^{11}). Найдено, %: C 57.62; H 5.70; N 11.26. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.59; H 5.64; N 11.19.



Синтез 2-метил-2-(3-этокси-3-оксопропил)-2H-бензимидазол-1,3-диоксида (146з).

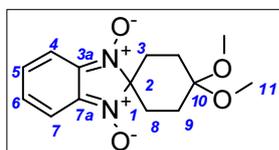
К раствору *o*-бензохинондиоксида (2.76 г, 20 ммоль) в этиловом спирте (50 мл) добавляли этиловый эфир левулиновой кислоты (6.0 г) и по каплям при перемешивании HClO_4 (6 мл, 9.2 г, 64 ммоль). Образующийся гомогенный раствор перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.). Избыток этилового эфира левулиновой кислоты удаляли испарением при подаче воздуха. Остаток очищали на хроматографической колонке (элюент –

этилацетат:гексан, 1:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40°C до постоянной массы. Выход 3.22 г (61 %), масло красного цвета. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1734 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.15 т (3H, C^8H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц), 1.65 с (3H, C^{13}H_3), 2.05-2.09 м (2H, C^9H_2), 2.39-2.43 м (2H, C^{10}H_2), 4.01-4.05 м (2H, C^{12}H_2), 6.84-6.86 м (2H, C^4H , C^7H), 7.14-7.16 м (2H, C^5H , C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.90 (C^{13}), 23.72 (C^8), 26.78 (C^{10}), 31.71 (C^9), 60.65 (C^{12}), 98.22 (C^2), 115.25 (C^4 , C^7), 130.91 (C^5 , C^6), 137.33 (C^{3a} , C^{7a}), 170.81 (C^{11}). Найдено, %: C 59.13; H 6.08; N 10.56. $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 59.08; H 6.10; N 10.60.



4'-Оксопиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксид (148).

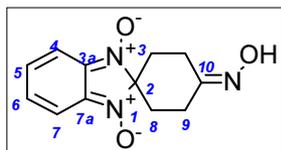
Соединение **148** было получено по методике, описанной для соединений **146a-e**. Выход 0.90 г (78 %), порошок темно-красного цвета. $T_{\text{пл}} = 140-141$ °C с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1398, 1716 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.33-2.36 м (4H, C^8H_2), 2.85-2.87 м (4H, C^9H_2), 6.90-6.92 м (2H, C^4H , C^7H), 7.19-7.21 м (2H, C^5H , C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 32.58 (C^8), 33.86 (C^9), 94.36 (C^2), 115.33 (C^4 , C^7), 131.04 (C^5 , C^6), 136.84 (C^{3a} , C^{7a}), 206.98 (C^{10}). ESI-MS, m/z : 233.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 255.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 271.2 $[\text{M}+\text{K}]^+$. Найдено, %: C 62.13; H 5.29; N 11.98. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 62.06; H 5.21; N 12.06.



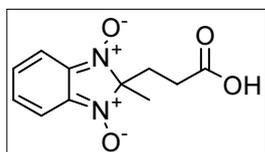
Синтез 4',4'-диметоксиспиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида (149).

Раствор 4'-оксопиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида **148** (0.5 г, 2.2 ммоль) в метиловом спирте (10 мл) продували сухим хлористым водородом (0.2 г, количество хлористого водорода было определено путем взвешивания). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 часов при комнатной температуре. Затем растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.). Остаток очищали на хроматографической колонке (элюент – хлороформ). Выход 0.49 г (80 %), порошок пурпурового цвета. $T_{\text{пл}} = 124-126$ °C. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 746, 1047, 1099, 1110, 1407, 2945. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.81-1.83 м (4H, $2\text{C}^8\text{H}_2$), 2.03-2.05 м (4H, $2\text{C}^9\text{H}_2$), 3.04 с (6H, C^{11}H_3), 6.67-6.69 м (2H, C^4H , C^7H), 7.00-7.02 м (2H, C^5H , C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.27 (C^8), 30.88 (C^9), 47.73 (C^{11}), 96.17 (C^{10}), 98.01 (C^2), 115.37 (C^4 , C^7), 130.46 (C^5 , C^6), 136.54 (C^{3a} , C^{7a}). ESI-MS, m/z : 301.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Найдено, %: C 60.49; H 6.61; N 10.13. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.42; H 6.52; N 10.07.

Синтез 4'-(гидроксиимино)спири[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида (150).

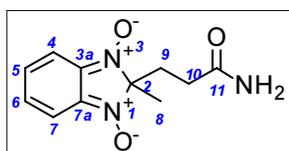


К раствору 4'-оксопиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида **148** (0.2 г, 0.9 ммоль) в воде (10 мл) добавляли солянокислый гидроксилламин (0.2 г, 2.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре до исчезновения исходного кетона. Контроль за ходом реакции и чистотой полученного продукта осуществляли с помощью ТСХ, элюент – хлороформ:метиловый спирт, 20:1. После исчезновения исходного кетона смесь выливали в воду (80 мл). Продукт экстрагировали хлороформом (3x10 мл), сушили над прокаленным сульфатом магния. Осушитель отфильтровали и экстракт упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Продукт очищали на chromatографической колонке (элюент – хлороформ:метиловый спирт, 20:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Выход 0.21 г (94 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 122-123$ °С с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 746, 1097, 1311, 1403, 3232. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д: 2.14-2.16 м (2H, C^8H_2), 2.19-2.22 м (2H, C^8H_2), 2.81-2.84 м (2H, C^9H_2), 3.09-3.11 м (2H, C^9H_2), 6.91-6.93 м (2H, C^4H , C^7H), 7.23-7.24 м (2H, C^5H , C^6H), 8.95 уш.с (1H, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д: 17.35 (C^9), 24.47 (C^9), 32.05 (C^8), 33.00 (C^8), 95.83 (C^2), 115.39 (C^4 , C^7), 130.89 (C^5 , C^6), 136.74 (C^{3a} , C^{7a}), 155.61 (C^{10}). MS, m/z (I, %): 247 [M] $^+$ (51), 231 (50), 230 (100), 215 (15), 214 (55), 196 (29), 145 (40). Найдено, %: C 58.21; H 5.22; N 17.03. $C_{12}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: C 58.29; H 5.30; N 16.99.



Гидролиз 2-метил-2-(3-этокси-3-оксопропил)-2H-бензимидазол-1,3-диоксида (**146z**).

К раствору соединения **146z** (0.53 г, 2 ммоль) в воде (15 мл) прибавляли NaOH (0.2 г, 5 ммоль). Реакционная смесь перемешивалась в течение 24 ч при комнатной температуре, затем осторожно по каплям прибавляли 5% хлорную кислоту до pH 3. Продукт экстрагировали хлороформом (5x15 мл), сушили над прокаленным сульфатом магния. Осушитель отфильтровали и экстракт упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Продукт очищали на chromatографической колонке (элюент – хлороформ:метиловый спирт, 4:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы. Выход 0.34 г (72 %) соединения **146ё**. Данные совпадают с описанными ранее.

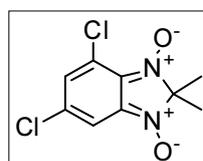


Синтез 2-(3-амино-3-оксопропил)-2-метил-2H-бензимидазол-1,3-диоксида (**151**)

К соединению **146з** (0.2 г, 0.75 ммоль) прибавили 30% раствор аммиака (10 мл). Реакционная смесь перемешивалась в течение 6 ч при комнатной температуре. Продукт экстрагировали хлороформом (5x10 мл), сушили над прокаленным сульфатом магния. Осушитель отфильтровали и экстракт упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40°C до постоянной массы. Продукт очищали на хроматографической колонке (элюент – хлороформ:метиловый спирт, 10:1). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40°C до постоянной массы. Выход 0.15 г (84 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 145-146$ °C. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1681 (C=O). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 248 (4.11), 516 (3.42). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.68 с (3H, C^8H_3), 2.02-2.05 м (2H, C^9H_2), 2.43-2.47 м (2H, $C^{10}H_2$), 5.52-5.59 м (2H, NH_2), 6.87-6.89 м (2H, C^4H , C^7H), 7.17-7.19 м (2H, C^5H , C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 23.70 (C^8), 27.79 (C^{10}), 32.17 (C^9), 98.48 (C^2), 115.30 (C^4 , C^7), 130.99 (C^5 , C^6), 137.34 (C^{3a} , C^{7a}), 172.15 (C^{11}). ESI-MS, m/z : 258.2 $[M+Na]^+$, 274.2 $[M+K]^+$. Найдено, %: C 56.23; H 5.60; N 18.02. $C_{11}H_{13}N_3O_3$. Вычислено, %: (235.24): C 56.16; H 5.57; N 17.86.

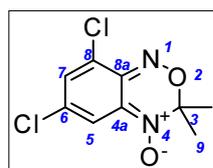
Общая методика получения смеси продуктов (**138а**, **152а**), соединений (**131а**, **154а-в**).

К раствору (0.7 г, 3.4 ммоль) дизамещенногобензохинондиоксида **140** (для смеси продуктов **138а** и **152а**) или *o*-бензохинондиоксидов **153а-г** (в случае получения соединений **131а**, **154а-в**) в ацетоне (10 мл) добавляли 70 % $HClO_4$ (0.7 мл, 1.07 г, 7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.). Остаток очищали на хроматографической колонке (элюент – хлороформ). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °C до постоянной массы.



Смесь **2,2-диметил-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1,3-диоксида (138а)** и **3,3-диметил-6,8-дихлор-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида (152а)**.

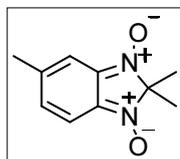
Экспериментальные данные для соединения **138а** согласуются с полученными ранее. Выход 0.46 г (55 %).



3,3-Диметил-6,8-дихлор-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (152а).

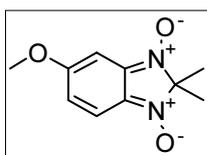
Выход 0.32 г (38 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 129-131$ °C. ИК-спектр (KBr), ν , $см^{-1}$: 1598 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} (lg ϵ), нм: 241 (4.02), 452 (3.40). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.63 с (6H, $2C^9H_3$), 6.80 д (1H, C^5H , $^4J_{HH} = 1.5$ Гц), 7.19 д (1H, C^7H , $^4J_{HH} = 1.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 20.49 (C^9), 96.18 (C^3), 115.66 (C^5),

128.96 (C^{4a}), 130.27 (C⁶), 130.46 (C⁷), 133.45 (C⁸), 146.75 (C^{8a}). MS, *m/z* (I, %): 246 [M]⁺ (13), 204 (100), 188 (60), 158 (18), 144 (67), 111 (88). HRMS (M⁺), *m/z*: вычислено для C₉H₈³⁵Cl₂N₂O₂ 245.9957, найдено 245.9961. Найдено, %: C 43.69; H 3.38; Cl 28.80; N 11.29. C₉H₈Cl₂N₂O₂. Вычислено, %: C 43.89; H 3.25; Cl 28.465; N 11.38.



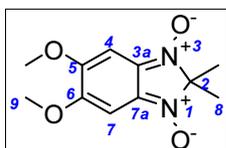
2,2,5-Триметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (131a).

Выход 0.41 г (63 %). Экспериментальные данные для соединения согласуются с ранее опубликованными [27].



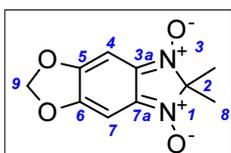
2,2-Диметил-5-метокси-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (154a).

Выход 0.48 г (68 %). Экспериментальные данные для соединения согласуются с ранее опубликованными [217].



5,6-Диметокси-2,2-диметил-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (154b).

Выход 0.61 г (76 %), порошок красного цвета. T_{пл} = 184-186 °C с разложением. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1006, 1378, 3398. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д: 1.66 с (6H, 2C⁸H₃), 3.86 с (6H, 2C⁹H₃), 6.40 с (2H, C⁴H, C⁷H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д: 23.74 (C⁸), 56.79 (C⁹), 90.93 (C⁴, C⁷), 96.50 (C²), 133.26 (C^{3a}, C^{7a}), 156.06 (C⁵, C⁶). ESI-MS, *m/z*: 239.2 [M+H]⁺, 261.2 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 55.40; H 5.89; N 11.69. C₁₁H₁₄N₂O₄. Вычислено, %: C 55.46; H 5.92; N 11.76.



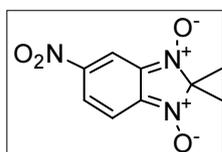
6,6-Диметил-6H-[1,3]диоксо[4',5':4,5]бензо[1,2-d]имидазол-5,7-диоксид (154b).

Выход 0.29 г (38 %), порошок красного цвета. T_{пл} = 173-175 °C с разложением. ИК-спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1371. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д: 1.64 с (6H, 2C⁸H₃), 5.97 с (2H, C⁴H, C⁷H), 6.48 с (2H, C⁹H₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д: 23.81 (C⁸), 89.51 (C⁴, C⁷), 97.38 (C²), 102.98 (C⁹), 134.08 (C^{3a}, C^{7a}), 153.30 (C⁵, C⁶). ESI-MS, *m/z*: 223.3 [M+H]⁺, 245.2 [M+Na]⁺. Найдено, %: C 54.13; H 4.49; N 12.55. C₁₀H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: C 54.05; H 4.54; N 12.61.

Взаимодействие 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов с электрофилами

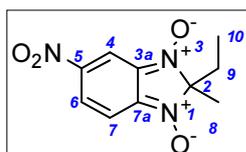
Общая методика синтеза соединений (155a-ё).

К раствору полученного 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида (131e, 123, 1466-г,е,з) (10 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при охлаждении, поддерживая температуру 10 °С прибавляли по каплям при перемешивании азотную кислоту (10 ммоль, $d=1.50 \text{ г/см}^3$). Реакционную смесь перемешивали в течение 3-6 ч в при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции и чистотой полученного продукта осуществляли с помощью ТСХ, элюент – хлороформ. После завершения реакции смесь вылили в воду со льдом (100 мл). Продукт реакции экстрагировали хлороформом (3×20 мл), экстракт промывали водой (2×100 мл), сушили сульфатом магния, отфильтровывали и упаривали в вакууме (0.06 мм рт.ст.). Остаток очищали на хроматографической колонке (элюент – хлороформ). Собирали чистые фракции, растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт. ст.) при 40 °С до постоянной массы.



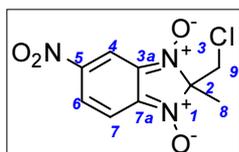
2,2-Диметил-5-нитро-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (155a).

Выход 1.65 г (74 %). Экспериментальные данные для соединения согласуются с ранее опубликованными [222].



2-Метил-5-нитро-2-этил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (155b).

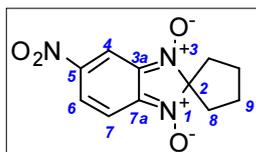
Выход 0.97 г (41 %), порошок синего цвета. $T_{пл} = 135-137 \text{ °C}$ с разложением. ИК спектр (KBr), $\nu, \text{ см}^{-1}$: 1353 (NO_2 сим.), 1538 (NO_2 ассим.), 1501 (C–N=O), 1624 (C–C_{ар}), 2926, 2958 (CH_3), 3067 ($\text{CH}_{ар}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), $\delta, \text{ м.д.}$: 0.82 т (3H, C^{10}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.3 \text{ Гц}$), 1.76 с (3H, C^8H_3), 2.23 м (2H, C^9H_2), 7.27 с (1H, C^4H), 7.97 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.5 \text{ Гц}$), 8.36 д (1H, C^6H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2 \text{ Гц}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), $\delta, \text{ м.д.}$: 6.30 (C^{10}), 21.42 (C^8), 32.19 (C^9), 105.49 (C^2), 116.75 (C^7), 119.53 (C^4), 125.28 (C^6), 128.21 (C^{3a}), 129.01 (C^{7a}), 134.11 (C^5). Найдено, %: C 50.75; H 4.73; N 17.65. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 50.63; H 4.67; N 17.71.



2-Метил-5-нитро-2-(хлорметил)-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (155b).

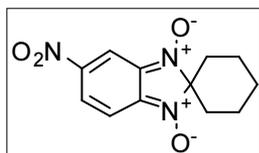
Выход 1.23 г (48 %), порошок синего цвета. $T_{пл} = 112-114 \text{ °C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), $\nu, \text{ см}^{-1}$: 1334 (NO_2 сим.), 1500 (NO_2 ассим.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), $\delta, \text{ м.д.}$: 1.74 с (3H, C^8H_3), 3.95 с (2H, C^9H_2), 7.31-7.33 м (1H, C^7H), 7.56 дд (1H, C^6H , $^4J_{\text{HH}} = 1.6 \text{ Гц}$, $^3J_{\text{HH}} = 10.1 \text{ Гц}$), 8.12 с (1H, C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), $\delta, \text{ м.д.}$: 21.97 (C^8), 44.81 (C^9), 99.31 (C^2), 113.19 (C^7), 117.00 (C^4), 124.06 (C^6), 137.37 (C^{7a}), 137.81 (C^{3a}),

149.46 (C⁵). Найдено, %: С 42.00, Н 3.08, Cl 13.68, N 16.29. C₉H₈ClN₃O₄. Вычислено, %: С 41.96; Н 3.13; Cl 13.76; N 16.31.



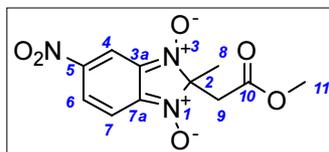
5-Нитроспиро[бензимидазол-2,1'-циклопентан]-1,3-диоксид (155г).

Выход 1.69 г (68 %), порошок синего цвета. T_{пл} = 153-155 °С с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1338 (NO₂ сим.), 1503 (NO₂ ассим.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д: 1.99-2.03 м (4H, C⁸H₂), 2.21-2.25 м (4H, C⁹H₂), 6.85 дд (1H, C⁷H), ⁴J_{HH} = 1.0 Гц, ³J_{HH} = 10.1 Гц), 7.12 дд (1H, C⁶H), ⁴J_{HH} = 1.0 Гц, ³J_{HH} = 10.1 Гц), 7.99 с (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д: 26.59 (C⁹), 40.47 (C⁸), 107.68 (C²), 113.45 (C⁷), 117.20 (C⁴), 123.36 (C⁶), 135.82 (C^{7a}), 136.26 (C^{3a}), 149.22 (C⁵). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 249.85 [M]⁺. Найдено, %: С 52.92, Н 4.41; N 16.91. C₁₁H₁₁N₃O₄. Вычислено, %: С 53.01; Н 4.45; N 16.86.



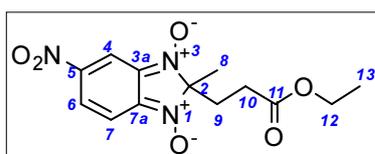
5-Нитроспиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксид (155д).

Выход 1.97 г (75 %), порошок темно-синего цвета. Экспериментальные данные для соединения согласуются с ранее опубликованными [222].



2-Метил-2-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-нитро-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (155е).

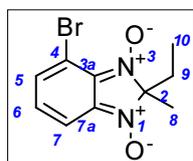
Выход 1.63 г (58 %), порошок синего цвета. T_{пл} = 43-45 °С с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 732, 1218, 1334 (NO₂ сим.), 1500 (NO₂ ассим.), 1741 (COOCH₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д: 1.70 с (3H, C⁸H₃), 3.26 с (2H, C⁹H₂), 3.58 с (3H, C¹¹H₃), 7.33-7.37 м (1H, C⁷H), 7.58-7.60 м (1H, C⁶H), 8.15 с (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д: 24.33 (C⁸), 39.50 (C⁹), 52.33 (C¹¹), 97.33 (C²), 113.32 (C⁷), 117.05 (C⁴), 123.71 (C⁶), 137.28 (C^{3a}), 137.75 (C^{7a}), 149.28 (C⁵), 166.58 (C¹⁰). Найдено, %: С 47.02; Н 4.00; N 14.92. C₁₁H₁₁N₃O₆. Вычислено, %: С 46.98; Н 3.94; N 14.94.



2-Метил-5-нитро-2-(3-этокси-3-оксопропил)-2H-бензимидазол-1,3-диоксид (155ё).

Выход 1.95 г (63 %), масло темно-синего цвета. ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1336 (NO₂ сим.), 1513 (NO₂ ассим.), 1733 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д: 1.23 т (3H, C⁸H₃, ³J_{HH} = 7.1 Гц), 1.71 с (3H, C¹³H₃), 2.13-2.18 м (2H, C⁹H₂), 2.44-2.49 м (2H, C¹⁰H₂), 4.04-4.11 м (2H, C¹²H₂), 7.32-7.35 м (1H, C⁷H), 7.56-7.60 м (1H, C⁶H), 8.15 с (1H, C⁴H).

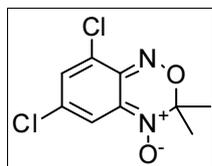
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 13.87 (C^{13}), 23.92 (C^8), 26.77 (C^{10}), 29.47 (C^9), 60.84 (C^{12}), 101.10 (C^2), 113.20 (C^7), 117.08 (C^4), 123.71 (C^6), 136.32 (C^{3a}), 136.82 (C^{7a}), 149.33 (C^5), 170.44 (C^{11}).
Найдено, %: С 50.56; Н 4.80; N 13.82. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 50.49; Н 4.89; N 13.59.



4-Бром-2-метил-2-этил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксид (156).

К раствору 2-метил-2-этил-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **123** (0.482 г, 2 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) при охлаждении, поддерживая температуру $\sim 10^\circ\text{C}$, прибавляли по каплям бром (0.13 мл, 2 ммоль, $d=3.102\text{ г/см}^3$). Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Ход реакции и чистоту полученного соединения контролировали с помощью ТСХ (элюент – толуол:этилацетат, 2:1). После завершения реакции смесь вылили в воду со льдом (50 мл). Продукт реакции экстрагировали хлороформом (3×15 мл), экстракт промывали несколько раз водой, сушили сульфатом магния, отфильтровали и упарили в вакууме (0.06 мм рт.ст.). Остаток очищали на chromatographic колонке (элюент – толуол:этилацетат, 2:1). Выход 0.18 г (34 %), порошок темно-красного цвета. $T_{\text{пл}} = 112\text{--}116^\circ\text{C}$. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1574 (C–N=O), 2936, 2978 (CH_3), 3076 ($\text{CH}_{\text{ар}}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 0.70 т (3H, C^{10}H_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 1.65 с (3H, C^8H_3), 2.12 д (2H, C^9H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 6.63 м (1H, C^6H), 7.02 д (1H, C^7H , $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Гц), 7.16 д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}} = 9.3$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 6.35 (C^{10}), 24.16 (C^8), 31.39 (C^9), 100.76 (C^2), 108.93 (C^4), 114.43 (C^7), 130.19 (C^6), 134.41 (C^{3a}), 134.89 (C^{7a}), 138.91 (C^4). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 271.16 [M] $^+$. Найдено, %: С 44.45; Н 4.02; Br 29.41; N 10.35. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 44.30; Н 4.09; Br 29.47; N 10.33.

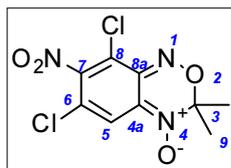
Термохромизм 2*H*-бензимидазол-1,3-диоксидов



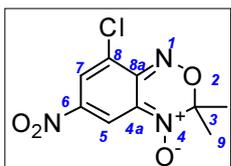
Термолиз 2,2-диметил-4,6-дихлор-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида (138а)

Раствор 2,2-диметил-4,6-дихлор-2*H*-бензимидазол-1,3-диоксида **138а** (0.5 г) в дихлорэтано (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт.ст.), остаток очищали хроматографией на SiO_2 (гексан-этилацетат (3:1)). Получили 3,3-диметил-6,8-дихлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (**152а**). Выход 0.40 г (80 %). Экспериментальные данные для соединения согласуются с ранее полученными.

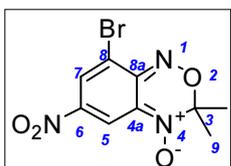
Термолиз соединений 143, 1386, в, 133 и 140.

**3,3-Диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (152д).**

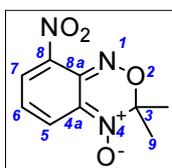
Получали аналогично предыдущему из соединения **143**. Выход 0.29 г (57 %). $T_{пл} = 83-86\text{ }^\circ\text{C}$. (KBr), ν , см^{-1} : 1336 (NO_2 сим.), 1512 (NO_2 ассим.), 1604 ($\text{C}=\text{N}$). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 236, 398, 446. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.72 с (6H, $2\text{C}^9\text{H}_3$), 7.45 с (1H, C^5H). Найдено, %: C 37.01; H 2.38; Cl 24.15; N 14.55. $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 37.01; H 2.42; Cl 24.28; N 14.39.

**3,3-Диметил-8-хлор-6-нитро-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (152e).**

Получали аналогично предыдущему из соединения **1386**. Выход 0.32 г (63 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 157-159\text{ }^\circ\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1334 (NO_2 сим.), 1517 (NO_2 ассим.), 1608 ($\text{C}=\text{N}$). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 262 (4.12), 332 (3.70), 495 (3.12). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.68 с (6H, $2\text{C}^9\text{H}_3$), 7.58 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц), 8.13 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 20.30 (C^9), 97.43 (C^3), 115.48 (C^5), 121.85 (C^7), 128.30 (C^{4a}), 131.55 (C^4), 145.58 (C^{7a}), 147.38 (C^6). MS, m/z (I, %): 259 [M] $^+$ (8), 257 [M] $^+$ (21), 201 (100), 199 (26), 141 (10). HRMS (M^+), m/z вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClN}_3\text{O}_4$ 257.0198, найдено 257.0195. Найдено, %: C 42.10; H 3.15; Cl 14.00; N 16.20. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 41.95; H 3.11; Cl 13.79; N 16.31.

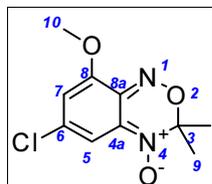
**8-Бром-3,3-диметил-6-нитро-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (152в).**

Получали аналогично предыдущему из соединения **138в**. Выход 0.21 г (41 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 164-165\text{ }^\circ\text{C}$ с разложением. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1330, 1512, 1604 ($\text{C}=\text{N}$). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 265 (4.02), 337 (3.72), 482 (3.18). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.68 с (6H, $2\text{C}^9\text{H}_3$), 7.82 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц), 8.19 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 2.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 20.34 (C^9), 97.43 (C^3), 116.32 (C^5), 120.65 (C^4), 125.67 (C^7), 128.27, 145.91, 147.88. MS, m/z (I, %): 303 [M] $^+$ (20), 301 [M] $^+$ (20), 245 (33), 243 (35), 185 (11), 157 (11), 155 (13). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8^{79}\text{BrN}_3\text{O}_4$ 300.9693, найдено 300.9690. Найдено, %: C 35.69; H 2.38; Br 26.65; N 14.09. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 35.77; H 2.65; Br 26.49; N 13.91.

**3,3-Диметил-8-нитро-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (152г).**

Получали аналогично предыдущему из соединения **133**. Выход 0.32 г (63 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 55-57\text{ }^\circ\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1344 (NO_2 сим.), 1529 (NO_2 ассим.). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 230 (4.09), 404 (3.30), 472 (3.00).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.59 с (6H, $2\text{C}^9\text{H}_3$), 6.78 м (1H, C^5H), 7.38 м (1H, C^6H), 7.53 м (1H, C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 19.90 (C^9), 95.95 (C^3), 123.91 (C^5), 124.44 (C^6), 128.31 (C^7), 129.37 (C^{4a}), 143.18 (C^8), 143.80 (C^{7a}). MS, m/z (I, %): 223 [M] $^+$ (45), 208 (22), 181 (31), 165 (29), 149 (54), 105 (58). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ 223.0588, найдено 223.0584. Найдено, %: C 48.52; H 4.00; N 18.88. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 48.41; H 4.04; N 18.83.



8-Метокси-3,3-диметил-6-хлор-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (152e).

Получали аналогично предыдущему из соединения **140**. Выход 0.26 г (52 %), продукт темно-желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 142\text{-}144$ °C. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1606 ($\text{C}=\text{N}$). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 240 (3.82), 459 (3.40). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.63 с (6H, $2\text{C}^9\text{H}_3$), 3.85 с (3H, C^{10}H_3), 5.86 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц), 6.90 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 20.64 (C^9), 50.37 (C^{10}), 96.55 (C^2), 105.75 (C^7), 108.64 (C^5), 128.78 (C^{4a}), 135.30 (C^6), 144.56 (C^{8a}), 153.14 (C^8). MS, m/z (I, %): 244 [M] $^+$ (18.44), 242 [M] $^+$ (53), 186 (25), 184 (82), 154 (34), 127 (24), 113 (22), 111 (39). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3$ 242.0453, найдено 242.0455. Найдено, %: C 49.24; H 4.58; Cl 14.50; N 11.49. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 49.49; H 4.54; Cl 14.64; N 11.55.

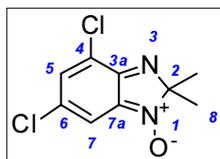
Синтез моно-N-оксидов 2H-бензимидазола (общая методика получения соединений 157a-e)

а) Раствор 2,2-диметил-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1,3-диоксида **138a** (0.5 г) в хлорбензоле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч до полного исчезновения исходного соединения (контроль с помощью ТСХ). Растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт.ст.), остаток очищали хроматографией на SiO_2 (гексан-этилацетат (3:1)). Получили 0.34 г (72 %) 2,2-диметил-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1-оксид (**157a**) в виде оранжевого порошка.

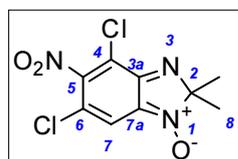
б) Раствор 3,3-диметил-6,8-дихлор-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **152a** (0.5 г) в хлорбензоле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч до полного исчезновения исходного соединения (контроль с помощью ТСХ). Растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт.ст.), остаток очищали хроматографией на SiO_2 (гексан-этилацетат (3:1)). Получили 0.39 г (84 %) 2,2-диметил-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1-оксид (**157a**) в виде оранжевого порошка.

в) Бензиламин (0.5 г) прибавляли к раствору соединения **138a** (1.0 г) в хлороформе (20 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч до полного

исчезновения исходного соединения (контроль с помощью ТСХ). Растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт.ст.), остаток очищали хроматографией на SiO₂ (гексан-этилацетат (3:1)). Первая фракция – бензальдегид (выход 89 %), вторая фракция - 2,2-диметил-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1-оксид (**157а**), выход 0.42 г (89 %).

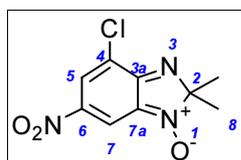


$T_{пл} = 138-140\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1593 (C=N). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 231 (4.12), 438 (3.40). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.53 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 7.13 с (2H, C^5H , C^7H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 23.51 (C^8), 104.32 (C^2), 113.77 (C^7), 131.24 (C^4), 133.88 (C^6), 134.70 (C^{7a}), 135.38 (C^5), 157.93 (C^{3a}). MS, m/z (I, %): 232 [M^+] (60), 230 [M^+] (100), 217 (18), 215 (34), 187 (24), 185 (23), 166 (28), 165 (83), 164 (80). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ 230.0008, найдено 230.0003. Найдено, %: C 46.68; H 3.38; Cl 31.04; N 12.23. $\text{C}_9\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 46.94; H 3.48; Cl 30.43; N 12.17.



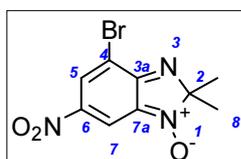
2,2-Диметил-5-нитро-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1-оксид (**157д**).

Был получен аналогично соединению **157а** из соединения **152д**. Выход 0.24 г (51 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 95-97\text{ }^{\circ}\text{C}$. (KBr), ν , cm^{-1} : 1332 (NO_2 сим.), 1517 (NO_2 ассим.), 1607 (C=N) cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.69 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 7.10 с (1H, C^7H). Найдено, %: C 39.34; H 2.47; Cl 25.33; N 15.05. $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 39.28; H 2.55; Cl 25.46; N 15.28.



2,2-Диметил-6-нитро-4-хлор-2H-бензимидазол-1-оксид (**157б**).

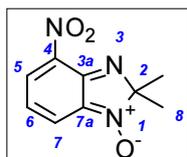
Был получен аналогично соединению **157а** из соединения **152б**. Выход 0.33 г (71 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 149-151\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1317 (NO_2 сим.), 1514 (NO_2 ассим.). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 262 (4.01), 327 (3.40), 457 (3.42). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.61 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 7.97 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц), 8.14 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 23.83 (C^8), 107.27 (C^2), 113.78 (C^7), 126.88 (C^5), 132.25 (C^4), 133.78 (C^{7a}), 145.72 (C^{3a}), 158.30 (C^6). MS, m/z (I, %): 241 [M^+] (100), 226 (32), 224 (20), 195 (9), 166 (31), 165 (20), 164 (86), 150 (26), 130 (23). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8^{35}\text{ClN}_3\text{O}_3$ 241.0249, найдено 241.0250. Найдено, %: C 44.79; H 3.15; Cl 14.70; N 17.36. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 44.72; H 3.32; Cl 14.70; N 17.40.



4-Бром-2,2-диметил-6-нитро-2H-бензимидазол-1-оксид (**157в**).

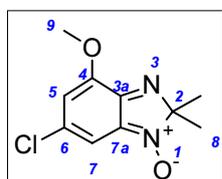
Был получен аналогично соединению **157а** из соединения **152в**. Выход 0.21 г (44 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 151-153\text{ }^{\circ}\text{C}$. ИК-

спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1317 (NO_2 сим.), 1508 (NO_2 ассим.). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 265 (4.00), 337 (3.65), 482 (3.43). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.56 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 8.12 д (1H, C^7H , $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц), 8.14 д (1H, C^5H , $^4J_{\text{HH}} = 1.9$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 23.80 (C^8), 107.04 (C^2), 114.17 (C^7), 121.96 (C^4), 130.48 (C^5), 133.48 (C^{7a}), 145.91 (C^{3a}), 158.88 (C^6). MS, m/z (I, %): 287 $[\text{M}]^+$ (100), 285 $[\text{M}]^+$ (91), 272 (18), 270 (19), 210 (11), 130 (13). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_3$ 284.9744, найдено 284.9745. Найдено, %: C 37.62, H 2.80, Br 28.20, N 14.72. $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 37.77, H 2.80, Br 27.98, N 14.69.



2,2-Диметил-4-нитро-2H-бензимидазол-1-оксид (157г).

Был получен аналогично соединению **157a** из соединения **152г**. Выход 0.29 г (61 %), порошок темно-красного цвета. $T_{\text{пл}} = 148$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1344 (NO_2 сим.), 1529 (NO_2 ассим.). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 314 (3.11), 382 (3.40), 463 (3.00). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.58 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 6.89 дд (1H, C^6H , $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Гц), 7.52 д (1H, C^7H , $^3J_{\text{HH}} = 9.0$ Гц), 8.15 д (1H, C^5H , $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 23.74 (C^8), 105.22 (C^2), 123.93 (C^6), 124.93 (C^7), 135.45 (C^5), 136.64 (C^{7a}), 142.24 (C^{3a}), 153.81 (C^4). MS, m/z (I, %): 207 $[\text{M}]^+$ (100), 190 (15), 149 (35), 130 (88), 118 (18). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ 207.0638, найдено 207.0635. Найдено, %: C 52.22; H 4.40; N 20.17. $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 52.17; H 4.38; N 20.28.



2,2-Диметил-4-метокси-6-хлор-2H-бензимидазол-1-оксид (157е).

Был получен аналогично соединению **157a** из соединения **157е**. Выход 0.26 г (55 %), порошок желтого цвета. $T_{\text{пл}} = 103-105$ °С. ИК (KBr), ν , cm^{-1} : 1606 ($\text{C}=\text{N}$). УФ-спектр, λ_{max} ($\lg \epsilon$), нм: 233(4.06), 433 (3.32). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.49 с (6H, $2\text{C}^8\text{H}_3$), 3.90 с (3H, C^9H_3), 6.12 с (1H, C^7H), 6.79 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 23.47 (C^8), 56.18 (C^9), 103.42 (C^2), 107.25 (C^5), 110.52 (C^7), 134.80 (C^4), 136.30 (C^{7a}), 153.27 (C^{3a}), 156.67 (C^6). MS, m/z (I, %): 228 $[\text{M}]^+$ (32), 226 $[\text{M}]^+$ (100), 225 (16), 211 (24), 209 (19), 161 (41), 146 (54), 132 (15), 118 (41). HRMS (M^+), m/z : вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2$ 226.0504, найдено 226.0499. Найдено, %: C 53.28; H 4.98; Cl 15.62; N 12.39. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 52.98; H 4.86; Cl 15.64; N 12.37.

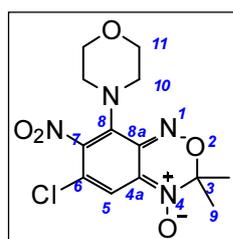
Фотоизомеризация 3,3-диметил-6,8-дихлор-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида (152a) в 2,2-диметил-4,6-дихлор-2H-бензимидазол-1-оксид (138a)

Раствор 3,3-диметил-6,8-дихлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **152a** (0.5 г) в хлороформе (10 мл) выставляли на солнечный свет (Март месяц, 55 широта). По окончании выдержки раствор из оранжевого становился фиолетовым, по данным ТСХ исходное соединение полностью исчезало через 2 ч. Растворитель упаривали в вакууме (0.06 мм рт.ст.), остаток растирали с пентаном и отфильтровывали. Получили 0.49 г (98 %) 2,2-диметил-4,6-дихлор-2*H*-бензимидазол-1-оксида **138a**. ИК-спектр соединения идентичен ИК-спектру соединения **138a**, синтезированного ранее.

Взаимодействие 3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксидов с нуклеофилами

Общая методика синтеза соединений (158а-в).

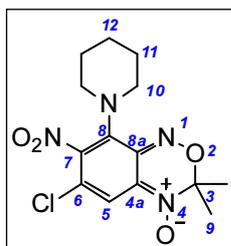
В раствор 3,3-диметил-6,8-дихлор-7-нитро-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида **152д** (0.07 ммоль) в хлороформе (0.6 мл) при комнатной температуре прикапывали при перемешивании 0.14 ммоль амина **8а-в**. Реакционную смесь выдерживали 1 час при комнатной температуре при постоянном перемешивании (контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли с помощью ТСХ, элюент – бензол). По окончании выдержки реакционную смесь переосаждали в гексан (5 мл), выпадал осадок – солянокислый амин. Осадок отфильтровывали, от маточника отгоняли растворитель и высушивали в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы.



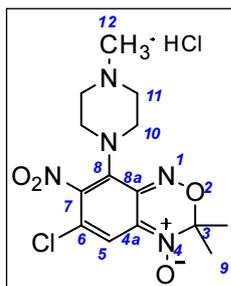
3,3-Диметил-8-морфолино-7-нитро-6-хлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (**158a**).

Выход 0.018 г (75 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 149-150$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1343 (NO₂ сим.), 1524 (NO₂ ассим.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.69 с (6H, C⁹H₃), 3.26 т (4H, C¹⁰H₂, ³J_{HH} = 4.7 Гц), 3.80 т (4H, C¹¹H₂, ³J_{HH} = 4.7 Гц), 7.12 с (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.60 (C⁹), 50.78 (C¹⁰), 66.85 (C¹¹), 95.73 (C²), 111.51 (C⁷), 126.66 (C⁵), 127.81 (C⁴), 138.48 (C^{4a}), 139.62 (C^{8a}), 146.71 (C⁶). Масс-спектр (MALDI-TOF), m/z (I_{отн}, %): 342.94 [M]⁺. Найдено, %: С 45.51; Н 4.36; Cl 10.39; N 16.32. С₁₃H₁₅ClN₄O₅. Вычислено, %: С 45.56; Н 4.41; Cl 10.34; N 16.35.

3,3-Диметил-7-нитро-8-(пиперидин-1-ил)-6-хлор-3*H*-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксид (**158б**).

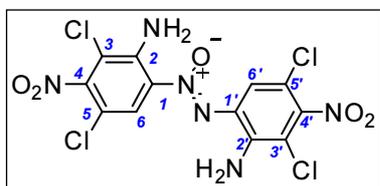


Выход 0.019 г (81 %), порошок темно-красного цвета. $T_{пл} = 151-152$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1340 (NO_2 сим.), 1520 (NO_2 ассим.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.65 м (2H, C^{12}H_2), 1.69 с (6H, C^9H_3), 1.71 м (4H, C^{11}H_2), 3.19 м (4H, C^{10}H_2), 7.03 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 20.66 (C^9), 23.71 (C^{12}), 26.08 (C^{11}), 52.22 (C^{10}), 95.48 (C^3), 109.77 (C^7), 127.37 (C^5), 127.83 (C^{4a}), 136.83 (C^{8a}), 141.44 (C^8), 147.11 (C^6). Найдено, %: С 49.38; Н 5.06; Cl 10.35; N 16.49. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.35; Н 5.03; Cl 10.40; N 16.44.



3,3-Диметил-8-(4-метилпиперазин-1-ил)-7-нитро-6-хлор-3H-2,1,4-бензоксадиазин-4-оксида гидрохлорид (158в).

Выход 0.019 г (71 %), порошок бордового цвета. $T_{пл} = 148-149$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1347 (NO_2 сим.), 1527 (NO_2 ассим.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д: 1.68 с (6H, C^9H_3), 2.34 с (3H, C^{12}H_3), 2.55 м (4H, C^{11}H_2), 3.28 т (4H, C^{10}H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Гц), 7.07 с (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д: 20.63 (C^9), 46.01 (C^{12}), 46.03 (C^{11}), 50.51 (C^{11}), 54.88 (C^{10}), 95.62 (C^3), 110.72 (C^7), 126.98 (C^5), 127.81 (C^{4a}), 137.77 (C^{8a}), 140.14 (C^8), 146.83 (C^6). Найдено, %: С 42.91; Н 4.83; Cl 18.14; N 17.87. $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: С 42.87; Н 4.88; Cl 18.08; N 17.85.



(Z)-1,2-бис(2-амино-3,5-дихлор-4-нитрофенил)дiazен-1-оксид (160).

К раствору 6,8-дихлор-3,3-диметил-7-нитро-3H-[2,1,4,]бензоксадиазин-4-оксида **152д** (0.075 г, 0.2 ммоль) в хлороформе (3 мл) при комнатной температуре прибавляли по каплям при перемешивании 4-аминаморфолин **159** (0.052 г, 0.4 ммоль). Реакционную смесь выдерживали 2 часа при комнатной температуре при постоянном перемешивании. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных продуктов осуществляли с помощью ТСХ, элюент – толуол:этилацетат, 2:1. По окончании реакции смесь переосаждали в гексан (5 мл). Осадок оранжевого цвета отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме (0.06 мм. рт. ст.) при температуре 40 °С до постоянной массы, затем очищали на хроматографической колонке (элюент – толуол:этилацетат, 2:1). Выход 0.051 г (56 %), порошок оранжевого цвета. $T_{пл} = 292-294$ °С. ИК-спектр (KBr), ν , см^{-1} : 1543 (NO_2), 3377 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д: 6.36 уш.с (2H, NH_2), 7.03 уш.с (2H, NH_2), 8.39 с (1H, C^6H), 8.75 с (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д: 109.03 (C^3), 109.23 ($\text{C}^{3'}$), 112.21 (C^5), 122.43 ($\text{C}^{5'}$), 125.91 (C^6), 128.18 ($\text{C}^{6'}$), 129.39 (C^2), 133.21 ($\text{C}^{2'}$), 140.35 (C^1), 142.89 ($\text{C}^{1'}$), 148.12 (C^4), 149.85

(C⁴). Найдено, %: С 31.69; Н 1.38; Cl 31.11; N 18.47. C₁₂H₆Cl₄N₆O₅. Вычислено, %: С 31.61; Н 1.33; Cl 31.10; N 18.41.

4.3. Методика исследования биологических эффектов производных бензофуроксанов (экспериментальная часть к главе 3)

Антимикробная активность

Антибактериальные и противогрибковые анализы проводили в питательном бульоне (бактерии 3×10^5 КОЕ/мл) и бульон Сабуро-декстроза (грибы 2×10^3 - 2×10^4 КОЕ/мл). Хлорамфеникол, Кетоконазол, Нистатин, Амфотерицин В, фторхинолоны использовали в качестве стандарта. Контроль положительного роста и контроль веществ сравнения выполнялись одновременно. В случае растворов исследуемых соединений в ДМСО растворитель использовали в качестве отрицательного контроля. МИК определяли как самые низкие концентрации, при которых визуальным наблюдением не проявлялся рост, каждые 24 часа в течение 5 дней для бактерий и после инкубации в течение 14 дней для грибов.

Бактерицидную активность определяли следующим образом. Пробирки для анализа заполняли 1 мл раствора испытуемого соединения в питательном агаре. Концентрации тестируемых соединений варьировали от 0.39 до 62.5 мкг/мл. В пробирки добавляли нормальный солевой бульон (бактерии 3×10^5 КОЕ/мл), 1 мл, и в течение 4 часов инокулу добавляли путем переноса бульона на чашки Петри, содержащие агар-пептон. Чашки Петри инкубировали при 37 °С и регистрировали минимальную бактерицидную концентрацию (МБК), полученную в результате разбавления тестируемого соединения и вызывающую полную гибель клеток.

Для определения фунгицидной активности (МФК) пробирки с тестируемыми соединениями и грибами инкубировали при 25 °С. Через 6 часов инокулят готовят в бульоне с декстрозой Сабуро и инкубируют при 25 °С.

Для каждого соединения делали два образца, и эксперимент повторяли дважды.

Изучение генотоксичности производных бензофуроксанов и их способности подавлять генотоксические эффекты УФ-А

Материалы исследований

Все химические препараты были аналитической чистоты: метилвиологен («Sigma»), перекись водорода («Ferrain»), метилнитрозогуанидин («Sigma»), этанол («NeoSources Inc.»), α -Токоферол («AppliChem»), тролокс («Fluka»), Tween («Amresco»), ДМСО («Amresco»), кристаллический фиолетовый («Акватест»).

Испытуемые растворы готовили в деионизированной воде непосредственно перед использованием. Растворы α -Токоферола готовили в 1 % Tween в этаноле. В ДМСО готовили растворы бензофуроксанов.

Бактериальные штаммы и условия культивирования.

Биосенсорные штаммы получены путем трансформации *E. coli* MG1655 гибридными плазмидами pXen7, pRecA-lux, pColD-lux, pKatG-lux, pSoxS-lux, pVFR1-lux. Штаммы любезно предоставлены И.В. Мануховым (ФГУП «ГосНИИГенетика»). *V. aquamarinus* ВКПМ В-11245 - природный штамм *Vibrio*, выделенный из воды Черного моря [397].

Культуры клеток *E. coli* выращивали на полноценной среде Лурия-Бертани (LB) [398] с добавлением антибиотика ампициллина (100 мкг/мл). Штамм *V. aquamarinus* ВКПМ В-11245 культивировали на среде LB с добавлением хлористого натрия (30 г NaCl на 1 литр среды LB).

Культуры штаммов выращивали в течение 18-20 часов при температуре 37°C (*Vibrio aquamarinus sp. nov.* VNB 15 ВКПМ В-11245 - при температуре 25°C). Затем часть суточной культуры разводили культуральной средой до заранее определенной плотности, обеспечивающей оптимальный люминесцентный ответ клеток биосенсора при помощи денситометра (DEN-1B, BiosaN Латвия) и помещали в термостат на 2 часа.

Затем клетки были немедленно использованы для проведения испытаний [399].

Испытательная система для оценки генотоксичности бензофуроксанов

В качестве позитивного контроля для различных бактериальных биосенсоров использовали следующие вещества:

Vibrio aquamarinus ВКПМ В-11245 – сульфат цинка, 0.3 мг/л;

E. coli MG1655 (pXen7) – цинка сульфат, 4.0 мг/л;

E. coli MG1655 (pSoxS-lux) – диоксидин (гидрокси-метилхиноксалиндиоксид), $2,25 \times 10^{-5}$ М; или паракват, 1×10^{-6} М;

E. coli MG1655 (pKatG-lux) – пероксид водорода, 1×10^{-3} М

E. coli MG1655 (pRecA-lux) – *N*-метил-*N'*-нитро-*N*-нитрозогуанидин, 1×10^{-3} М;

E. coli MG1655 (pColD-lux) – *N*-метил-*N'*-нитро-*N*-нитрозогуанидин, 1×10^{-3} М;

E. coli MG1655 (pGrpE-lux) – этанол, 3.5 % ;

E. coli MG1655 (pIbpA-lux) – этанол, 3.5 % ;

E. coli MG1655 (pVFR1-lux) – 3-ацил-6-лактон гомосерин, 1×10^{-7} М.

Исследуемые вещества до концентрации 10^{-2} М растворяли в ДМСО, затем до концентрации 10^{-3} М в смеси ДМСО и этанола (1:1), далее разведения получали путем добавления деионизированной воды. В качестве контрольных растворов использовались аналогичные разведения смеси ДМСО/этанол в деионизированной воде.

Для опытов по 190 мкл культуры и 10 мкл раствора исследуемого вещества помещали в ячейки 96-луночного планшета.

Измерение уровня биолюминесценции проводили в течение 2 часов с помощью микропланшетного термостатируемого люминометра Luminoscan Ascent (Termo ElectroN США).

Степень индукции (фактор индукции) определяли как отношение интенсивности свечения суспензии lux-биосенсора, содержащей тестируемое соединение (L_c), к интенсивности свечения контрольной суспензии lux-биосенсора (L_k) по формуле (1):

$$I = L_c / L_k \quad (1)$$

Достоверность отличия биолюминесценции в опыте от контрольной величины оценивали по *t*-критерию с помощью программы Excel. Вывод о токсичности образца проводился при $p < 0,05$. При достоверном отличии опыта от контроля $I' \leq 2$, обнаруженный токсический эффект оценивали как «слабый», при $2 \leq I' \leq 10$ - как «средний», при $10 \leq I'$ - как «сильный» эффект.

Признаком статистической значимости эффекта индукции считали статистически достоверное превышение L_e над L_k , оцениваемое по *t*-критерию [400].

Критерием токсического действия является изменение интенсивности биолюминесценции тест-объекта в исследуемой пробе по сравнению с таковой для пробы с раствором, не содержащим исследуемых веществ. Изменение интенсивности биолюминесценции пропорционально токсическому эффекту.

Острое токсическое действие исследуемого вещества на бактерии определяется по ингибированию их биолюминесценции за 30-ти минутный период экспозиции.

Количественная оценка параметра тест-реакции выражается в виде безразмерной величины - индекса токсичности «Т», рассчитываемого по формуле (2):

$$T = 100 (I_c - I_e) / I_c \quad (2)$$

где I_e и I_c , соответственно, интенсивность свечения бактерий в опытной и контрольной пробах при фиксированном времени экспозиции исследуемого раствора с тест-объектом.

В ряде случаев возможен вариант, когда интенсивность биолюминесценции в анализируемой пробе больше, чем в контроле. В таком случае независимо от величины отрицательного значения “Т” делается вывод об отсутствии токсичности образца, и индекс токсичности принимает нулевое значение.

Методика допускает три пороговых уровня индекса токсичности:

- Допустимая степень токсичности: индекс токсичности меньше 20.
- Образец токсичен: индекс токсичности равен или больше 20 и меньше 50.
- Образец сильно токсичен: индекс токсичности равен или более 50.

Все эксперименты проводили в трех независимых повторностях. Средние величины и показатели варьирования (ошибки репрезентативности средних) протекторных эффектов рассчитывали по данным трех независимых опытов.

Испытательная система для оценки прооксидантного действия ультрафиолетового излучения в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм

В качестве основы для тестовой системы для оценки прооксидантного действия ультрафиолетового излучения в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм был использован биосенсор *E.coli* MG1655 (pKatG-lux).

45 мкг культуральных аликвот *E. coli* MG1655 (pKatG-lux) переносили в лунки для микротитрования и в них добавляли 5 мкл испытуемого вещества требуемой концентрации в ДМСО. 5 мкл ДМСО добавляли в контрольные лунки. Таким образом, было подготовлено два образца. Ультрафиолетовому облучению подвергался только один из образцов.

Пластина для микротитрации облучалась в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм с использованием УФ-аппарата с ртутной лампой низкого давления (HG-125).

УФ-1 аппарат [401] был разработан в Южном Федеральном университете специально для имитации ультрафиолетового излучения Солнца на земной поверхности в полдень летом [402]. Доля УФ В составляет 3 % от общей емкости лампы (доля УФ А - 97 %).

Используется ламповое стекло, предотвращающее действие элементов жесткого излучения в лампе. Измерения мощности излучения с $\lambda < 300$ нанометров были сделаны с помощью оптических фильтров в виде оптических стекол ВК-10, К-8. Лампа была помещена рядом с параболическим отражающим зеркалом. Чтобы уменьшить дисперсию УФ-излучения, излучение переносилось на облученный объект через алюминиевую систему управления. Это позволило создать осевой и симметричный равномерный поток излучения на расстоянии от 20

см до 2 м, в котором минимальная площадь облучаемой поверхности составляет 80x80 мм, а неравномерность (при 50 мм отклонении от оси) не превышает 20 %. Доза облучения в течение 1 минуты составляла 600 Дж/м². Облучение продолжалось 10 минут.

После облучения пластину с образцами помещали в люминометр и инкубировали при 30 °С. Измерение биолюминесценции проводили в течение 2,5 часов. Для оценки протекторного эффекта бензофуроксанов по отношению к ультрафиолетовому излучению в диапазоне длин волн от 300 до 400 нм использовался показатель потенциального потенциала (P, %), который определялся по формуле (3):

$$P = (1 - I_a/I_p)100 \% \quad (3)$$

где: I_a - фактор индукции SOS-ответа исследуемым воздействием в присутствии протектора, I_p - фактор индукции SOS-ответа исследуемым воздействием.

Гемолитическая активность

Метод основан на сравнении оптической плотности раствора исследуемого соединения с кровью, с оптической плотностью крови при 100 % гемолизе [381]. Для исследования использовали эритроцитарную массу человека. Для обеспечения статистической достоверности отбирали пять образцов крови.

Для дальнейших исследований представляют интерес соединения, гемолиз которых не превышает 50 %.

Оценка цитотоксичности производных бензофуроксанов

Оценку их цитотоксического действия проводили путем подсчета жизнеспособных клеток с помощью многофункциональной системы Cytell Cell Imaging (GE Helthcare Life Science, Швеция), используя приложение Cell Viability BioApp, которое позволяет точно подсчитать количество клеток, оценить их жизнеспособность на основании интенсивности флуоресценции [403]. Для экспериментов использовали опухолевые культуры клеток M-Hela клон 11 (эпителиоидная карцинома шейки матки, сублиния Hela, клон M-Hela), MCF7 (аденокарцинома молочной железы (плевральная жидкость); и культуру нормальных клеток печени (Chang liver).

Цитотоксичность на клеточных линиях человека изучали в концентрациях рекомендованных для скрининга новых противоопухолевых агентов (100 – 1 μ M).

Токсичность изученных соединений

Тесты на токсичность проводили путем внутрибрюшинного введения водных растворов бензофуроксанов с добавлением 0.2 % Tween-80 в острых тестах на белых аутбредных мышах обоих полов, причем масса этих мышей находилась в диапазоне 16-20 г. Период наблюдения составлял 72 часа. Использовали средние летальные дозы - LD₅₀ - как критерии токсичности. Для измерения этих значений каждое соединение вводили 5 группам мышей (10 мышей на дозу, n = 50). В качестве стандартных лекарств использовали Амфотерицин В и Кетоконазол. Результаты были обработаны с использованием программы ToxCalc™v.5.0.23E (Tidepool Scientific Software, США) [404].

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

В настоящей диссертации использованы следующие сокращения:

БТФ – бензотрифуроксан;

ВЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография;

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;

ДМСО – диметилсульфоксид;

ДМСО-d₆ – дейтерированный диметилсульфоксид;

ДМФА – диметилформамид;

ИК – инфракрасный;

ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН – «Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук»;

ИПС – изопропиловый спирт;

м.д. – миллионные доли;

МИК – минимальная ингибирующая концентрация;

НЭП – неподеленная электронная пара;

рГЦ – растворимая гуанилатциклаза;

РСА – рентгеноструктурный анализ;

ТГФ – тетрагидрофуран;

T_{пл} – температура плавления;

ТСХ – тонкослойная хроматография;

УФ – ультрафиолетовый;

ФГАОУ ВО «Южный Федеральный университет» – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южный Федеральный университет»;

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат;

ЧАС – четвертичная аммониевая соль;

ЯМР – ядерно-магнитный резонанс;

An – *Aspergillus niger*;

B. cereus, *Bc* – *Bacillus cereus*;

BFD-22 – 3,4-дихлор-[*N*-бензофуроксан-5-ил)метилен]бензгидразид;

Ca – *Candida albicans*;

CP – (cruzipain, круципаин) - основная лизосомальная протеиназа *T. Cruzi*;

DEPT – (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) эксперимент по неискажённому усилению переносом поляризации;

DFT – теории функционала плотности;

E. coli, *Ec* – *Escherichia coli*;

ESI-MS – электроспрей или ионизация распылением в электрическом поле;

GI – процент ингибирования роста эпимастиготы *T. cruzi*;

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования;

ID₅₀- доза инфицирующая средняя;

L. amazonensis – *Leishmania amazonensis*;

LD₅₀ – средняя смертельная (летальная) доза;

MALDI – матрично-активированная лазерная десорбция/ионизация с время пролетным масс-анализатором;

NO – оксид азота (II);

Pa – *Pseudomonas aeruginosa*;

S. aureus, *Sa* – *Staphylococcus aureus*;

S_EAr – ароматическое электрофильное замещение;

SkQ1 – 10-(6'-пластохинонил)децилтрифенилфосфоний;

S_NAr – ароматическое нуклеофильное замещение;

T. cruzi – *Trypanosoma cruzi*;

Tm – *Trichophyton mentagrophytes*;

V. aquamarinus – *Vibrio aquamarinus*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведённых исследований можно сделать следующие основные выводы:

1) Разработан метод синтеза новых многофункциональных соединений на (ди)нитробензофуроксановой 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-затруднённых фенолов и аммониевых солей.

2) Впервые показано, что при взаимодействии 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксана 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 бензофуроксанов с ароматическими диаминами определяется природой диамина, строением исходного бензофуроксана и условиями проведения эксперимента. Показано, что 4,6-динитро-7-хлорбензофуроксан является более электрофильным и склонен к образованию продуктов состава 2:1, в то время как менее электрофильный 5-нитро-4,6-дихлорбензофуроксан 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 бензофуроксанов 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 бензофуроксанов со спиртами в серной или хлорной кислотах. Впервые показана возможность использования в данных реакциях бензофуроксанов,

содержащих электроноакцепторные заместители. Обнаружено, что структура полученных соединений зависит от строения применяемого в реакции спирта и структуры исходного бензофураксана, 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*-бензохинондиоксидов 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-дихлорбензофураксана с различными нуклеофилами проявляют высокую фунгистатическую и бактериостатическую активности, сопоставимую или превышающую активность веществ сравнения - Нитроксолина и Кетоконазола, обладая при этом низкой гемолитической активностью и генотоксичностью.

9) Впервые выявлен антигенотоксический эффект функциональных производных 5-нитро-6-хлорбензофураксана, 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-дихлорбензофураксана и этилендианилина обладает более высокой ДНК-протекторной активностью (73 %) по сравнению с классическим природным антиоксидантом α -токоферолом (60%).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Albini, A. Synthetic Utility of Amine N Oxides / A. Albini // *Synthesis-stuttgart*. - 1993. - V.1993. - P.263–277.
- [2] Chelucci, G. Chiral Pyridine N-Oxides: Useful Ligands for Asymmetric Catalysis / G. Chelucci, G. Murineddu, G.A. Pinna // *Tetrahedron: Asymmetry*. - 2004. - V.15, № 9. - P.1373–1389.
- [3] Malkov, A.V. Chiral N-Oxides in Asymmetric Catalysis / A.V. Malkov, P. Kočovský // *Eur. J. Org. Chem.* - 2007. - V.2007, № 1. - P.29–36.
- [4] Pearson, A.J. A New Method for Stereoselective Oxidation of Chiral 2-Pyrrolidino-1-Ethanol Derivatives to Oxazolopyrrolidines Using Trimethylamine-N-Oxide in the Presence of Iron Carbonyls / A.J. Pearson, Y. Kwak // *Tetrahedron Lett.* - 2005. - V.46, № 19. - P.3407–3410.
- [5] Dasgupta, B. Chemoselective, Metal-Mediated Oxidation of (Dienol)Iron Complexes with N-Methylmorpholine N-Oxide / B. Dasgupta, W.A. Donaldson // *Tetrahedron Lett.* - 1998. - V.39, № 5. - P.343–346.
- [6] Иоффе, Д.В. N-окиси ароматических азотистых гетероциклов / Д.В. Иоффе, Л.С. Эфрос // *Усп. хим.* - 1961. - Т.30, № 11. - С.1325–1351.
- [7] Meisenheimer, J. Über Pyridin-, Chinolin- Und Isochinolin-N-Oxyd / J. Meisenheimer // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* - 1926. - V.59, № 8. - P.1848–1853.
- [8] Meisenheimer, J. Über Chinaldin-Oxyd / J. Meisenheimer, E. Stotz // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* - 1925. - V.58, № 10. - P.2334–2335.
- [9] Clemo, G.R. The Phenazine Series. Part VII. The Pigment of *Chromobacterium Iodinum*; the Phenazine Di-N-Oxides / G.R. Clemo, H. McIlwain // *J. Chem. Soc.* - 1938. - P.479–483.
- [10] Dutcher, J.D. The Structure of Aspergillie Acid / J.D. Dutcher, O. Wintersteiner // *J. Biol. Chem.* - 1944. - V.155, № 1. - P.359–360.
- [11] Vicente, E. Efficacy of Quinoxaline-2-Carboxylate 1,4-Di-N-Oxide Derivatives in Experimental Tuberculosis / E. Vicente, R. Villar, A. Burguete, B. Solano, S. Perez-Silanes, I. Aldana, J.A. Maddry, A.J. Lenaerts, S.G. Franzblau, S.-H. Cho, A. Monge, R.C. Goldman // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2008. - V.52, № 9. - P.3321–3326.
- [12] Ihsan, A. Genotoxicity Evaluation of Mequindox in Different Short-Term Tests / A. Ihsan, X. Wang, H.-G. Tu, W. Zhang, M.-H. Dai, D.-P. Peng, Y.-L. Wang, L.-L. Huang, D.-M. Chen, S. Mannan, Y.-F. Tao, Z.-L. Liu, Z.-H. Yuan // *Food Chem. Toxicol.* - 2013. - V.51. - P.330–336.
- [13] Palani, A. Discovery and Development of Small-Molecule Chemokine Coreceptor CCR5

- Antagonists / A. Palani, J.R. Tagat // *J. Med. Chem.* - 2006. - V.49, № 10. - P.2851–2857.
- [14] Tagat, J.R. Piperazine-Based CCR5 Antagonists as HIV-1 Inhibitors. II. Discovery of 1-[(2,4-Dimethyl-3-Pyridinyl)Carbonyl]-4-Methyl-4-[3(S)-Methyl-4-[1(S)-[4-(Trifluoromethyl)Phenyl]Ethyl]-1-Piperazinyl]-Piperidine N1-Oxide (Sch-350634), an Orally Bioavailable, Pot / J.R. Tagat, R.W. Steensma, S.W. McCombie, D. V Nazareno, S.I. Lin, B.R. Neustadt, K. Cox, S. Xu, L. Wojcik, M.G. Murray, N. Vantuno, B.M. Baroudy, J.M. Strizki // *J. Med. Chem.* - 2001. - V.44, № 21. - P.3343–3346.
- [15] Miroshnikova, O. V. Synthesis and Antimalarial Activity of New Isotebuquine Analogues / O. V Miroshnikova, T.H. Hudson, L. Gerena, D.E. Kyle, A.J. Lin // *J. Med. Chem.* - 2007. - V.50, № 4. - P.889–896.
- [16] Reddy, S.B. Tirapazamine: A Novel Agent Targeting Hypoxic Tumor Cells / S.B. Reddy, S.K. Williamson // *Expert Opin. Invest. Drugs.* - 2009. - V.18, № 1. - P.77–87.
- [17] Dos Santos Fernandes, G.F. Heterocyclic N-Oxides - A Promising Class of Agents against Tuberculosis, Malaria and Neglected Tropical Diseases / G.F. Dos Santos Fernandes, A.R. Pavan, J.L. Dos Santos // *Curr. Pharm. Des.* - 2018. - V.24, № 12. - P.1325–1340.
- [18] Furchgott, R.F. Endothelium-Derived Relaxing Factor: Discovery, Early Studies, and Identification as Nitric Oxide (Nobel Lecture) / R.F. Furchgott // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 1999. - V.38, № 13–14. - P.1870–1880.
- [19] Ignarro, L.J. Nitric Oxide: A Unique Endogenous Signaling Molecule in Vascular Biology (Nobel Lecture) / L.J. Ignarro // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 1999. - V.38, № 13-14. - P.1882–1892.
- [20] Murad, F. Discovery of Some of the Biological Effects of Nitric Oxide and Its Role in Cell Signaling (Nobel Lecture) / F. Murad // *Angew. Chemie Int. Ed.* - 1999. - V.38, № 13-14. - P.1856–1868.
- [21] Preston, P.N. Synthetic Methods Involving Neighboring Group Interaction in O-Substituted Nitrobenzene Derivatives / P.N. Preston, G. Tennant // *Chem. Rev.* - 1972. - V.72, № 6. - P.627–677.
- [22] Smith, D.M. Benzimidazoles And Congeneric Tricyclic Compounds / D.M. Smith. - New York: John Wiley & Sons, 1980. - 288 p.
- [23] Boiani, M. Imidazole and Benzimidazole Derivatives as Chemotherapeutic Agents / M. Boiani, M. Gonzalez // *Mini Rev. Med. Chem.* - 2005. - V.5, № 4. - P.409–424.
- [24] Kaiya, T. Reactions of 1-Methylbenzimidazole Derivatives with m-Chloroperoxybenzoic Acid / T. Kaiya, S. Aoyama, K. Kohda // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 1998. - V.8, № 6. - P.625–630.
- [25] Kamal, R. Substituted Benzimidazoles. Part 2. Synthesis and Properties of 2-Aryl-1-Hydroxy-5-(2-Thenoyl)Benzimidazole 3-Oxides / R. Kamal, M. El-Abadelah, A. Mamad, H. Meier //

- Heterocycles. - 1970. - V.50, № 2. - P.819–832.
- [26] Aguirre, G. Novel Antiprotozoal Products: Imidazole and Benzimidazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds / G. Aguirre, M. Boiani, H. Cerecetto, A. Gerpe, M. Gonzalez, Y.F. Sainz, A. Denicola, C.O. De Ocariz, J.J. Nogal, D. Montero, J.A. Escario // Arch. Pharm. (Weinheim). - 2004. - V.337, № 5. - P.259–270.
- [27] Boiani, M. 2H-Benzimidazole 1,3-Dioxide Derivatives: A New Family of Water-Soluble Anti-Trypanosomatid Agents / M. Boiani, L. Boiani, A. Denicola, S. Torres De Ortiz, E. Serna, N. Vera De Bilbao, L. Sanabria, G. Yaluff, H. Nakayama, A. Rojas De Arias, C. Vega, M. Rolan, A. Gómez-Barrio, H. Cerecetto, M. González // J. Med. Chem. - 2006. - V.49, № 11. - P.3215–3224.
- [28] Badawey, E. Benzimidazole Condensed Ring System. IX. Potential Antineoplastics. New Synthesis of Some Pyrido[1,2- α]Benzimidazoles and Related Derivative / E. Badawey, T. Kappe // Eur. J. Med. Chem. - 1995. - V.30, № 4. - P.327–332.
- [29] 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 Rev. Med. Chem. - 2013. - V.13, № 8. - P.1089–1136.
- [30] Хмельницкий, Л.И. Химия Фуроксанов: Реакции и Применение. 2-е Издание / Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова. - Москва: Наука, 1996. - 384 с.
- [31] Хмельницкий, Л.И. Химия Фуроксанов. Строение и Синтез. 2-е Издание / Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова. - Москва: Наука, 1996. - 383 с.
- [32] Cerecetto, H. Pharmacological Properties of Furoxans and Benzofuroxans: Recent Developments / H. Cerecetto, W. Porcal // Mini Rev. Med. Chem. - 2005. - V.5, № 1. - P.57–71.
- [33] Ghosh, P.B. Potential Antileukemic and Immunosuppressive Drugs. Preparation and in Vitro Pharmacological Acitivity of Some Benzo-2,1,3-Oxadiazoles (Benzofurazans) and Their N-Oxides (Benzofuroxans) / P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse // J. Med. Chem. - 1968. - V.11, № 2. - P.305–311.
- [34] Nemeikaite-Ceniene, A. Enzymatic Redox Reactions of the Explosive 4,6-Dinitrobenzofuroxan (DNBF): Implications for Its Toxic Action / A. Nemeikaite-Ceniene, J. Sarlauskas, L. Miseviciene, Z. Anusevicius, A. Maroziene, N. Cenas // Acta Biochim. Pol. - 2004. - V.51, № 4. - P.1081–1086.
- [35] Takakis, I.M. Influence of the Heterocyclic Side Ring during the Boulton-Katritzky Rearrangement of 1,2-Alkylenedioxy-Nitrobenzofuroxans / I.M. Takakis, P.M. Hadjimihalakis, G.G. Tsantali // Tetrahedron. - 1991. - V.47, № 34. - P.7157–7170.
- [36] Ananikov, V.P. Organic and Hybrid Molecular Systems / V.P. Ananikov, E.A. Khokhlova, M.P. Egorov, A.M. Sakharov, S.G. Zlotin, A. V Kucherov, L.M. Kustov, M.L. Gening, N.E.

- Nifantiev // *Mendeleev Commun.* - 2015. - V.25, № 2. - P.75–82.
- [37] Lazzarato, L. Searching for New NO-Donor Aspirin-like Molecules: Furoxanylacyl Derivatives of Salicylic Acid and Related Furazans / L. Lazzarato, C. Cena, B. Rolando, E. Marini, M.L. Lolli, S. Guglielmo, E. Guaita, G. Morini, G. Coruzzi, R. Fruttero, A. Gasco // *Bioorg. Med. Chem.* - 2011. - V.19, № 19. - P.5852–5860.
- [38] Borretto, E. Synthesis and Biological Evaluation of the First Example of NO-Donor Histone Deacetylase Inhibitor / E. Borretto, L. Lazzarato, F. Spallotta, C. Cencioni, Y. D'Alessandra, C. Gaetano, R. Fruttero, A. Gasco // *ACS Med. Chem. Lett.* - 2013. - V.4, № 10. - P.994–999.
- [39] Guglielmo, S. New Praziquantel Derivatives Containing NO-Donor Furoxans and Related Furazans as Active Agents against *Schistosoma Mansoni* / S. Guglielmo, D. Cortese, F. Vottero, B. Rolando, V.P. Kommer, D.L. Williams, R. Fruttero, A. Gasco // *Eur. J. Med. Chem.* - 2014. - V.84. - P.135–145.
- [40] Салахова, А.С. Разработка рационального способа получения высокоэффективного лекарственного препарата «Нитроксан»: дисс. ... канд. хим. наук: 05.17.05 / Салахова Альфия Султановна. – Казань, 1999. – 124 с.
- [41] Пат. 2067863 РФ, МПК А61К31/34, А61К31/34, А61К31/00. Акарицидный состав для лечения чесотки домашних животных / Л.М. Юсупова, Б.И. Бузыкин, Ж.В. Молодых, И.Ф. Фаляхов, Т.В. Гарипов, Б.А. Королев, К.Г. Гарипова, А.Н. Давлетшин // Заявитель и патентообладатель Казанский государственный технологический университет, Учебно-научно-производственный центр “Азот”. – № 94019075/15; – Заявл. 25.05.1994; опубл. 20.10.1996.– 5 с.
- [42] Пат. 2255935 РФ, МПК С07D271/12, А01N043/832. 5,7-дизамещенный-4,6-динитробензофуроксан общей формулы $C_6N_4O_6(R_1)_2$, обладающий акарицидной и бактерицидной активностью / Л.М. Юсупова, И.Ф. Фаляхов, Л.В. Спатлова, Т.В. Гарипов, Т.А. Шиндала Махамад Кхамид, Д.. Ишкаева // Заявитель и патентообладатель Казанский государственный технологический университет. – № 2003119046/04; – Заявл. 24.06.2003; опубл. 27.12.2004. – 9 с.
- [43] Юсупова, Л.М. Средства биологической защиты многоцелевого назначения на основе хлорпроизводных нитробензофуроксана / Л.М. Юсупова, С.Ю. Гармонов, И.М. Захаров, А.Р. Быков, Т.В. Гарипов, И.Ф. Фаляхов // *Вестник Казанского технологического университета.* - 2005. - Т.1. - С.103–111.
- [44] Galkina, I.V. An Unusual Reaction of Triphenylphosphine with Dichlorodinitrobenzofuroxan / I.V. Galkina, E.V. Tudriy, O.N. Kataeva, L.M. Yusupova, H. Luftmann, V.I. Galkin // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* - 2009. - V.184, № 4. - P.987–991.
- [45] Галкина, И.В. Направленный синтез физиологически активных веществ в ряду

- функционализованных четвертичных фосфониевых солей и их металлокомплексов: дис. ... доктора хим. наук: 02.00.03, 14.04.02 / Галкина Ирина Васильевна. – Казань, 2010. – 384 с.
- [46] Гармонов, С.Ю. Спектрофотометрическое и хроматографическое определение 4,6-динитро-5,7-дихлорбензофуроксана в биологически активной смеси / С.Ю. Гармонов, Л.М. Юсупова, И.Ф. Фаляхов // Хим.-фарм. журнал. - 2003. - Т.4. - С.52–53.
- [47] Евгеньев, М.И. Определения аминсоединений: реакции дериватизации хлординитрозамещенными бензофураксана и их N - оксидами: автореферат дис. ... доктора химических наук : 02.00.02 / Евгеньев Михаил Иванович. – Москва, 1999. – 36 с.
- [48] Евгеньев, М.И. Проточно-инжекционное определение п-аминофенола в смесях со спектрофотометрическим детектированием / М.И. Евгеньев, С.Ю. Гармонов, Л.Ш. Шакирова // Заводская лаборатория. - 2000. - Т.66, № 10. - С.18–21.
- [49] Kurbatov, S. Superelectrophilic Heterocycles: Facile SNAr–SEAr Couplings Involving Very Weak Carbon Nucleophiles / S. Kurbatov, P. Rodriguez-Dafonte, R. Goumont, F. Terrier // Chem. Commun. - 2003. - V.9, № 17. - P.2150–2151.
- [50] Semenyuk, Y.P. Sequential SNAr and Diels–Alder Reactivity of Superelectrophilic 10 π Heteroaromatic Substrates / Y.P. Semenyuk, P.G. Morozov, O.N. Burov, M.E. Kletskii, A.V. Lisovin, S.V Kurbatov, F. Terrier // Tetrahedron. - 2016. - V.72, № 18. - P.2254–2264.
- [51] Королев, С.П. Разработка подходов для изучения механизма действия и поиска новых ингибиторов интегразы ВИЧ-1: автореферат дис. ... канд. химических наук : 02.00.10 / Королев Сергей Павлович. – Москва, 2010. – 36 с.
- [52] Королев, С.П. Производные нитробензофуроксанов в качестве ингибиторов ВИЧ-1 двойного действия / С.П. Королев, М.А. Пустоварова, М.А. Старосотников, А.М. Бастраков, Ю.Ю. Агапкина, С.А. Шевелев, М.Б. Готтих // Биомед. химия. - 2016. - Т.62, № 6. - С.725–728.
- [53] Cerecetto, H. Benzofuroxan and Furoxan. Chemistry and Biology / H. Cerecetto, M. Gonzalez // Bioactive Heterocycles IV. Topics in Heterocyclic Chemistry / Ed M.T.H. Khan. - Berlin, Heidelberg: Springer, 2007. - P.265–308.
- [54] Чугунова, Е.А. Биологическая активность бензофуроксанов / Е.А. Чугунова, И.С. Сазыкин, М.А. Сазыкина // Изв. вузов. Сев.-Кавк. регион. Сер.: ест. науки. - 2011. - Т.2. - С.47–50.
- [55] 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.
- [56] Чугунова, Е.А. Бензофуроксаны. 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.
- [57] Drost, P. Ueber Nitroderivate Des O-Dinitrosobenzols / P. Drost // Justus Liebigs Ann. Chem. - 1899. - V.307. - P.49–69.
- [58] Drost, P. Orthodinitrosobenzene / P. Drost, T. Zincke // Justus Liebigs Ann. Chem. - 1900. - V.313. - P.309–325.
- [59] Katritzky, A.R. Heterocyclic Rearrangements of Benzofuroxans and Related Compounds / A.R. Katritzky, M.F. Gordeev // Heterocycles. - 1993. - V.35. - P.483–518.
- [60] Green, A.G. The Constitution of Oxadiazole Oxides (Furazan Oxides or Dioxime Peroxides) / A.G. Green, F.M. Rowe // J. Chem. Soc., Trans. - 1913. - V.103. - P.897–901.
- [61] Hammick, D.L. The Constitution of Benzofurazan and Benzofurazan Oxide / D.L. Hammick, W.A.M. Edwakdes, E.R. Steiner // J. Chem. Soc. - 1931. - P.3308–3313.
- [62] Boulton, A.J. Benzofuroxans / A.J. Boulton, P.B. Ghosh // Advances in Heterocyclic Chemistry / Eds A.R. Katritzky, A.J. Boulton. - London: Academic Press, 1969. - P.1–41.
- [63] Boulton, A.J. Heterocyclic Rearrangements. Part X. A Generalised Monocyclic Rearrangement / A.J. Boulton, A.R. Katritzky, A.M. Hamid // J. Chem. Soc. C. - 1967. - P.2005–2007.
- [64] Gasco, A. Furoxans and Benzofuroxans / A. Gasco, A.J. Boulton // Advances in Heterocyclic Chemistry / Eds A.R. Katritzky, A.J. Boulton. - London: Academic Press, 1981. - P.251–340.
- [65] Harris, R.K. N-Oxides and Related Compounds. Part XIX. Proton Resonance Spectra and the Structure of Benzofuroxan and Its Nitro-Derivatives / R.K. Harris, A.R. Katritzky, S. Øksne, A.S. Bailey, W.G. Paterson // J. Chem. Soc. - 1963. - P.197–203.
- [66] Naixing, W. Review on Benzofuroxan System Compounds / W. Naixing, C. Boren, O. Yuxiang // Propellants Explos. Pyrotech. - 1994. - V.19, № 3. - P.145–148.
- [67] Sheremetev, A.B. Monocyclic Furazans and Furoxans / A.B. Sheremetev, N.N. Makhova, W. Friedrichsen // Ed A.R. Katritzky. - London: Academic Press, 2001. - P.65–188.
- [68] Wang, Z. Boulton-Katritzky Rearrangement / Z. Wang // Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents / Ed Z. Wang. - Hoboken, N.J., [Chichester]: Wiley, 2009. - P.315–317.
- [69] Boulton, A.J. N-Oxides and Related Compounds. Part XXII. The Rearrangement of 4-Nitrobenzofuroxans to 7-Nitrobenzofuroxanes / A.J. Boulton, A.R. Katritzky // Rev. Chim. - 1962. - V.7. - P.691–714.
- [70] Eckert, F. A Theoretical and Experimental Study of the Molecular Rearrangement of 5-Methyl-4-Nitrobenzofuroxan / F. Eckert, G. Rauhut, A.R. Katritzky, P.J. Steel // J. Am. Chem. Soc. - 1999. - V.121, № 28. - P.6700–6711.
- [71] Takakis, I.M. Transformations on 2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[b][1,4]-Dioxocin Leading to Substituted Ortho-Nitroaryl Azides, Benzofuroxans, Benzofurazans and Related Compounds /

- I.M. Takakis, P.M. Hadjimihalakis // *J. Heterocycl. Chem.* - 1991. - V.28, № 5. - P.1373–1386.
- [72] Takakis, I.M. On the Boulton-Katritzky Rearrangement of 5,6- and 6,7-Dimethoxy-4-Nitrobenzofuroxans: A Reinvestigation / I.M. Takakis, P.M. Hadjimihalakis // *J. Heterocycl. Chem.* - 1992. - V.29, № 1. - P.121–122.
- [73] Zincke, T. Ueber O-Dinitrosoverbindungen Der Benzolreihe / T. Zincke, P. Schwarz // *Justus Liebigs Ann. Chem.* - 1899. - V.307, № 1-2. - P.28–49.
- [74] Green, A.G. The Existence of Quinonoid Salts of O-Nitro-Amines and Their Conversion into Oxadiazole Oxides / A.G. Green, F.M. Rowe // *J. Chem. Soc., Trans.* - 1912. - V.101. - P.2452–2459.
- [75] Boyer, J.H. Deoxygenation of Aromatic O-Dinitroso Derivatives by Phosphines / J.H. Boyer, S.E. Ellzey // *J. Org. Chem.* - 1961. - V.26. - P.4684–4685.
- [76] Boulton, A.J. Heterocyclic Rearrangements. Part IV. Furoxano- and Furazano-Benzofuroxan / A.J. Boulton, A.C.G. Gray, A.R. Katritzky // *J. Chem. Soc.* - 1965. - P.5958–5964.
- [77] Pausacker, K.H. Oxidations with Phenyl Iodosoacetate. Part II. The Oxidation of Primary Aromatic Amines / K.H. Pausacker // *J. Chem. Soc.* - 1953. - P.1989–1990.
- [78] Koreff, R. Ueber Einige Abkömmlinge Des β -Naphtochinons / R. Koreff // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* - 1886. - V.19, № 1. - P.176–184.
- [79] Boyer, J.H. Dehydrogenation of Glyoximes / J.H. Boyer, U. Toggweiler // *J. Am. Chem. Soc.* - 1957. - V.79, № 4. - P.895–897.
- [80] Gaughran, R.J. Contribution to the Chemistry of Benzfuroxan and Benzfuran Derivatives / R.J. Gaughran, J.P. Picard, J.V.R. Kaufman // *J. Am. Chem. Soc.* - 1954. - V.76, № 8. - P.2233–2236.
- [81] Leyva, E. Generation of Benzofuroxans by Photolysis of Crystalline O-Nitrophenylazides. A Green Chemistry Reaction / E. Leyva, R.M. González-Balderas, D.A. de Loera, R. Jiménez-Cataño // *Tetrahedron Lett.* - 2012. - V.53, № 19. - P.2447–2449.
- [82] Boulton, A.J. N-Oxides and Related Compounds. Part XXVIII. 5-Amino- and 5-Hydroxy-Benzofuroxans / A.J. Boulton, P.B. Ghosh, A.R. Katritzky // *J. Chem. Soc. C.* - 1966. - P.971–976.
- [83] Sebban, M. NMR Spectroscopy: A Useful Tool in the Determination of the Electrophilic Character of Benzofuroxans - Case Examples of the Reactions of Nitrobenzofuroxans with Dienes and Nucleophiles / M. Sebban, C. Jovene, P. Sepulcri, D. Vichard, F. Terrier, R. Goumont // *Magnetic Resonance Spectroscopy* / Ed D.-H. Kim. - Rijeka: IntechOpen, 2012. - P.183–206.
- [84] Jovene, C. The Diels-Alder Reactivity of the Furoxan Ring of Substituted Benzofuroxans. Synthesis of Substituted Imines and Evidence of the Intermediacy of Ortho-Dinitrosoarenes in

- the 1-Oxide/3-Oxide Interconversion / C. Jovene, M. Sebban, J. Marrot, R. Goumont // *Targets in Heterocyclic Systems*, 2012. - P.90–112.
- [85] Smith, P.A.S. Benzofurazan Oxide. Decomposition of o-Nitrophenylazide / P.A.S. Smith, J.H. Boyer // *Org. Synth.* - 1957. - V.37. - P.1.
- [86] Ghosh, P.B. 7-Chloro-4-Nitrobenzo-2-Oxa-1,3-Diazole: A New Fluorogenic Reagent for Amino Acids and Other Amines / P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse // *Biochem. J.* - 1968. - V.108, № 1. - P.155–156.
- [87] Takakis, I.M. Convenient Preparation of 1,2-Alkylenedioxy-Benzofuroxans and Benzofurazans / I.M. Takakis, P.M. Hadjimihalakis, G.G. Tsantali, H. Pilini // *J. Heterocycl. Chem.* - 1992. - V.29, № 1. - P.123–128.
- [88] Hadjimihalakis, P.M. Derivatives of 3,4-Dihydro-2H-Benzo[b][1,4]Dioxepin. Preparation of 7,8-Dihydro-6H-[1,4]Dioxepino[2,3-f]-2,1,3-Benzoxadiazole 1-Oxide / P.M. Hadjimihalakis // *J. Heterocycl. Chem.* - 1991. - V.28, № 4. - P.1111–1114.
- [89] Ayyangar, N.R. Facile One-Pot Synthesis of 2,1,3-Benzoxadiazole N-Oxide (Benzofuroxan) Derivatives Under Phase-Transfer Catalysis / N.R. Ayyangar, S. Madan Kumar, K.V. Srinivasan // *Synthesis.* - 1987. - V.1987, № 7. - P.616–618.
- [90] Mallory, F.B. Benzofurazan Oxide. Hypochlorite Oxidation of o-Nitroaniline / F.B. Mallory // *Org. Synth.* - 1957. - V.37. - P.1.
- [91] Deady, L.W. Chemistry of Some [1,2,5]Oxadiazolo[3,4-c]Isoquinolines and N-Oxides / L.W. Deady, N.H. Quazi // *Aust. J. Chem.* - 1993. - V.46, № 3. - P.411–416.
- [92] Boulton, A.J. Furazans and Furazan Oxides. V. Tropono[4,5-c]-, Thieno[2,3-c]-, and Biphenyleno[2,3-c]Furazan Oxides / A.J. Boulton, D. Middleton // *J. Org. Chem.* - 1974. - V.39, № 20. - P.2956–2962.
- [93] Hadjimihalakis, P.M. A Novel Dioxano-Annellated Benzofuroxan / P.M. Hadjimihalakis // *J. Heterocycl. Chem.* - 1976. - V.13, № 6. - P.1327–1328.
- [94] Mallory, F.B. Furazan Oxides. III. An Unusual Type of Aromatic Substitution Reaction / S.P. Mallory, F.B. Varimbi // *J. Org. Chem.* - 1963. - V.28, № 6. - P.1656–1662.
- [95] Шарнин, Г.П. Химия Энергоемких Соединений. Книга 2. N-, O-Нитросоединения, Фуроксаны, Фуразаны, Азиды, Диазосоединения: Учебное Пособие / Г.П. Шарнин, И.Ф. Фаляхов, Л.М. Юсупова, О.А. Ларионова. - Казань: Мин-во образ. и науки России, Казанский национальный исследовательский технологический университет, 2011. - 376 с.
- [96] Wang, L. Benzofurazan Derivatives as Antifungal Agents against Phytopathogenic Fungi. / L. Wang, Y.-Y. Zhang, L. Wang, F. Liu, L.-L. Cao, J. Yang, C. Qiao, Y. Ye // *Eur. J. Med. Chem.* - 2014. - V.80. - P.535–542.
- [97] Кондюков, И.З. Сера-новый дешевый и селективный восстановитель бензофуороксанов в

- бензофуразаны / И.З. Кондюков, Ю.В. Карпычев, П.Г. Беляев, Г.Х. Хисамутдинов, С.И. Валешний, С.П. Смирнов, В.П. Ильин // *ЖОрХ*. - 2007. - Т.43, № 4. - С.636–637.
- [98] Grosa, G. Identification of 2,3-Diaminophenazine and of o-Benzoquinone Dioxime as the Major in Vitro Metabolites of Benzofuroxan / G. Grosa, U. Galli, B. Rolando, R. Fruttero, G. Gervasio, A. Gasco // *Xenobiotica*. - 2004. - V.34, № 4. - P.345–352.
- [99] Cerecetto, V. Anaerobic Biotransformation of N -Oxide Containing Aromatic Heterocycles by Bovine Ruminal Fluid / V. Cerecetto, F. Diaz-Viraqué, I. Irazoqui, A. Rodríguez, C. Cajarville, J.L. Repetto, M.L. Lavaggi, M. González, H.E. Cerecetto // *Rev. Virtual Química*. - 2013. - V.5, № 6. - P.1134–1144.
- [100] Medana, C. Nitroanilines Are the Reduction Products of Benzofuroxan System by Oxyhemoglobin (HbO₂⁺) / C. Medana, S. Visentin, G. Grosa, R. Fruttero, A. Gasco // *Farmaco*. - 2001. - V.56, № 10. - P.799–802.
- [101] Borah, H.N. Bakers' Yeast-Catalyzed Ring Opening of Benzofuroxans: An Efficient Green Synthesis of Aryl-1,2-Diamines / H.N. Borah, D. Prajapati, R.C. Boruah // *Synth. Commun.* - 2008. - V.39, № 2. - P.267–272.
- [102] Baik, W. Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds to Aromatic Amines by Baker's Yeast in Basic Solution / W. Baik, J.L. Han, K.C. Lee, N.H. Lee, B.H. Kim, J.-T. Hahn // *Tetrahedron Lett.* - 1994. - V.35, № 23. - P.3965–3966.
- [103] Ghosh, P. Ruthenium-Hydride Mediated Unsymmetrical Cleavage of Benzofuroxan to 2-Nitroanilido with Varying Coordination Mode / P. Ghosh, S. Panda, S. Banerjee, G.K. Lahiri // *Inorg. Chem.* - 2017. - V.56, № 17. - P.10735–10747.
- [104] Boyer, J. Notes- Oxidation of Nitrosoaromatic Compounds with Peroxytrifluoroacetic Acid / J. Boyer, S. Ellzey Jr. // *J. Org. Chem.* - 1959. - V.24, № 12. - P.2038.
- [105] Boyer, J.H. Oxidation of Nitrobenzofuroxans / J.H. Boyer, C. Huang // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* - 1981. - № 8. - P.365–366.
- [106] Haddadin, M.J. Application of Benzofurazan Oxide to the Synthesis of Heteroaromatic N-Oxides / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // *Heterocycles*. - 1976. - V.4, № 4. - P.767–816.
- [107] Haddadin, M.J. Enamines with Isobenzofuroxan: A Novel Synthesis of Quinoxaline-Di-n-Oxides / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // *Tetrahedron Lett.* - 1965. - V.6, № 36. - P.3253–3256.
- [108] Issidorides, C.H. Benzofurazan Oxide. II. Reactions with Enolate Anions / C.H. Issidorides, M.J. Haddadin // *J. Org. Chem.* - 1966. - V.31, № 12. - P.4067–4068.
- [109] Haddadin, M.J. The Beirut Reaction / M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // *Heterocycles*. - 1993. - V.35, № 2. - P.1503–1525.
- [110] Takeuchi, S. Molecular Sieves Catalyzed Synthesis of Phenazine 5,10-Dioxides under Solvent-

- Free Conditions Using Microwave Irradiation / S. Takeuchi, H. Saito, S. Miyairi, T. Takabatake // *Heterocycles*. - 2011. - V.83, № 3. - P.531–534.
- [111] Gomez-Caro, L.C. Synthesis of Quinoxaline 1,4-Di-N-Oxide Derivatives on Solid Support Using Room Temperature and Microwave-Assisted Solvent-Free Procedures / L.C. Gomez-Caro, M. Sanchez-Sanchez, V. Bocanegra-Garcia, G. Rivera, A. Monge // *Quim. Nova*. - 2011. - V.34, № 7. - P.1147–1151.
- [112] Chen, Y. Design of Anticancer Prodrugs for Reductive Activation / Y. Chen, L. Hu // *Med. Res. Rev.* - 2009. - V.29, № 1. - P.29–64.
- [113] Laursen, J.B. Phenazine Natural Products: Biosynthesis, Synthetic Analogues, and Biological Activity / J.B. Laursen, J. Nielsen // *Chem. Rev.* - 2004. - V.104, № 3. - P.1663–1686.
- [114] Deepika, Y. Biological Activity of Quinoxaline Derivatives / Y. Deepika, P.S. Nath, K. Sachin, S. Shewta // *Int. J. Curr. Pharm. Rev. Res.* - 2011. - V.2. - P.33–46.
- [115] Carta, A. Quinoxaline 1,4-Dioxide: A Versatile Scaffold Endowed with Manifold Activities / A. Carta, P. Corona, M. Loriga // *Curr. Med. Chem.* - 2005. - V.12, № 19. - P.2259–2272.
- [116] Gonzalez, M. Quinoxaline 1,4-Dioxide and Phenazine 5,10-Dioxide. Chemistry and Biology / M. Gonzalez, H. Cerecetto, A. Monge // *Bioactive Heterocycles V. Topics in Heterocyclic Chemistry* / 11th ed. Ed M.T.H. Khan. - Berlin, Heidelberg: Springer, 2007. - P.179–211.
- [117] Cheeseman, G.W.H. Condensed Pyrazines - Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series Of Monographs (Hardback) /35th ed. G.W.H. Cheeseman, R.F. Cookson. - John Wiley & Sons. Inc., 1979. - 835 p.
- [118] Gobec, S. Phenazines / S. Gobec, U. Urleb // *Science of Synthesis: Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations* / Eds Y. Yamamoto, I. Shinkai. - New York: Thieme: Stuttgart, 2004. - P.913–944.
- [119] Gerber, N.N. Phenazines and Phenoxaziones from *Waksmania Aerata* Sp. Nov. and *Pseudomonas Iodina* / N.N. Gerber, M.P. Lechevalier // *Biochemistry. (Mosc)*. - 1964. - V.3, № 4. - P.598–602.
- [120] Byng, G.S. Incorporation of [¹⁴C]Shikimate into Phenazines and Their Further Metabolism by *Pseudomonas Phenazinium* / G.S. Byng, J.M. Turner // *Biochem. J.* - 1977. - V.164, № 1. - P.139–145.
- [121] Sainz, Y. New Quinoxaline 1,4-Di-N-Oxides for Treatment of Tuberculosis / Y. Sainz, M.E. Montoya, F.J. Martinez-Crespo, M.A. Ortega, A. Lopez de Cerain, A. Monge // *Arzneimittelforschung*. - 1999. - V.49, № 1. - P.55–59.
- [122] Ortega, M.A. Synthesis and Antituberculosis Activity of New 2-Quinoxalinecarbonitrile 1,4-Di-N-Oxides / M.A. Ortega, Y. Sainz, M.E. Montoya, A. Lopez De Cerain, A. Monge // *Pharmazie*. - 1999. - V.54, № 1. - P.24–25.

- [123] Research Priorities for Chagas Disease, Human African Trypanosomiasis and Leishmaniasis / World Health Organ. Tech. Rep. Ser. - 2012. - № 975.
- [124] Vicente, E. Exploring 3-Arylquinoxaline-2-Carbonitrile 1,4-Di-N-Oxides Activities against Neglected Diseases with QSAR / E. Vicente, P.R. Duchowicz, E. del V Ortiz, A. Monge, E.A. Castro // Chem. Biol. Drug Des. - 2010. - V.76, № 1. - P.59–69.
- [125] Чупахин, О.Н. Синтез новых производных фторсодержащих хиноксалин-1,4-диоксидов и конденсированных систем на их основе / О.Н. Чупахин, С.К. Котовская, Н.М. Перова, З.М. Баскакова, В.Н. Чарушин // ХГС. - 1999. - Т.4. - С.520–531.
- [126] Панасюк, П.М. Взаимодействие замещенных бензофуроксанов со стиролом / П.М. Панасюк, С.Ф. Мельникова, И.В. Целинский // ЖОрХ. - 2001. - Т.37, № 6. - С.938–939.
- [127] Панасюк, П.М. О реакции 5-нитробензофуроксана с ацетилацетоном / П.М. Панасюк, С.Ф. Мельникова, И.В. Целинский // ЖОрХ. - 2001. - Т.37, № 6. - С.937.
- [128] Котовская, С.К. Фторсодержащие гетероциклы. XI. 5(6)-фтор-6(5)-Х-БФО: синтез, таутомерия и трансформации / С.К. Котовская, С.А. Романова, В.Н. Чарушин // ЖОрХ. - 2004. - Т.40, № 8. - С.1214–1221.
- [129] Kotovskaya, S.K. 5(6)-Fluoro-6(5)-R-Benzofuroxans: Synthesis and NMR ¹H, ¹³C and ¹⁹F Studies / S.K. Kotovskaya, S.A. Romanova, V.N. Charushin, M.I. Kodess, O.N. Chupakhin // J. Fluor. Chem. - 2004. - V.125, № 3. - P.421–428.
- [130] Buncl, E. Rationalizing the Regioselectivity in Polynitroarene Anionic .Sigma.-Adduct Formation. Relevance to Nucleophilic Aromatic Substitution / E. Buncl, J.M. Dust, F. Terrier // Chem. Rev. - 1995. - V.95, № 7. - P.2261–2280.
- [131] Terrier, F. Rate and Equilibrium Studies in Jackson-Meisenheimer Complexes / F. Terrier // Chem. Rev. - 1982. - V.82, № 2. - P.77–152.
- [132] Mayr, H. Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions / H. Mayr, M. Patz // Angew. Chemie Int. Ed. English. - 1994. - V.33, № 9. - P.938–957.
- [133] Boga, C. Evidence for Carbon–Carbon Meisenheimer–Wheland Complexes between Superelectrophilic and Supernucleophilic Carbon Reagents / C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, A. Mazzanti, P.E. Todesco // Angew. Chemie Int. Ed. - 2005. - V.44, № 21. - P.3285–3289.
- [134] Rodriguez-Dafonte, P. Carbon Nucleophilicities of Indoles in S(N)Ar Substitutions of Superelectrophilic 7-Chloro-4,6-Dinitrobenzofuroxan and -Benzofurazan / P. Rodriguez-Dafonte, F. Terrier, S. Lakhdar, S. Kurbatov, R. Goumont // J. Org. Chem. - 2009. - V.74, № 9. - P.3305–3315.
- [135] Sepulcri, P. Competitive and Consecutive Inverse and Normal Electron Demand Cycloadditions

- in the Reaction of 4,6-Dinitrobenzofuroxan with Cyclopentadiene / P. Sepulcri, J.C. Hallé, R. Goumont, D. Riou, F. Terrier // *J. Org. Chem.* - 1999. - V.64, № 25. - P.9254–9257.
- [136] Sepulcri, P. New Reactivity Patterns in the Diels-Alder Reactivity of Nitrobenzofuroxans / P. Sepulcri, R. Goumont, J.C. Hallé, D. Riou, F. Terrier // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* - 2000. - № 1. - P.51–54.
- [137] Vichard, D. A New Feature in the Chemistry of Nitrobenzofuroxans: Ambident Reactivity in Diels–Alder Condensations / D. Vichard, J.-C. Hallé, B. Huguet, M.-J. Pouet, F. Terrier, D. Vichard, B. Huguet, D. Riou // *Chem. Commun.* - 1998. - № 7. - P.791–792.
- [138] Семенюк, Ю.П. Реакции нуклеофильного замещения и полярного циклоприсоединения производных нитробензоксадиазола: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Семенюк Юлия Петровна. – Ростов-на-Дону, 2015. –121 с.
- [139] Charles, P.G.P. The Dearth of New Antibiotic Development: Why We Should Be Worried and What We Can Do about It / P.G.P. Charles, M.L. Grayson // *Med. J. Aust.* - 2004. - V.181, № 10. - P.549–553.
- [140] DiMasi, J.A. The Price of Innovation: New Estimates of Drug Development Costs / J.A. DiMasi, R.W. Hansen, H.G. Grabowski // *J. Health Econ.* - 2003. - V.22, № 2. - P.151–185.
- [141] Viegas Junior, C. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes / C. Viegas Junior, A. Danuello, V. Bolzani, E. Barreiro, C. Fraga // *Curr. Med. Chem.* - 2007. - V.14. - P.1829–1852.
- [142] Serafim, R.A.M. Nitric Oxide: State of the Art in Drug Desig / R.A.M. Serafim, M.C. Primi, G.H.G. Trossini, E.I. Ferreira // *Curr. Med. Chem.* - 2012. - V.19, № 3. - P.386–405.
- [143] Григорьев, Н.Б. Оксид азота (NO): Новый путь к поиску лекарств /Вузовская Н.Б. Григорьев, В.Г. Граник. - Москва: 2004. - 360 с.
- [144] Gasco, A. Focus on Recent Approaches for the Development of New NO-Donors / A. Gasco, R. Fruttero, B. Rolando // *Mini Rev. Med. Chem.* - 2005. - V.5, № 2. - P.217–229.
- [145] Miller, M.R. Recent Developments in Nitric Oxide Donor Drugs / M.R. Miller, I.L. Megson // *Br. J. Pharmacol.* - 2007. - V.151, № 3. - P.305–321.
- [146] Vallance, P. Nitric Oxide: Therapeutic Opportunities / P. Vallance // *Fundam. Clin. Pharmacol.* - 2003. - V.17, № 1. - P.1–10.
- [147] Ghosh, P. Benzofurazans and Benzofuroxans: Biochemical and Pharmacological Properties / P. Ghosh, B. Ternai, M. Whitehouse // *Med. Res. Rev.* - 1981. - V.1, № 2. - P.159–187.
- [148] Pat. WO 2006035283, IPC A61K31/4245; A61P31/04; C07D413/10; C07D413/12; C07D413/14; A61K31/4245; A61P31/00; C07D413/00. Oxazolidinone Derivates as Antimicrobials / B. Das, S. Rudra, M. Salman, A. Rattan // *Prior. data* 27.09.2004; *Publ. date* 06.04.2006. – 79 p.

- [149] Ghosh, P.B. Furazanobenzofuroxan, Furazanobenzothiadiazole, and Their N-Oxides. New Class of Vasodilator Drugs / P.B. Ghosh, B.J. Everitt // *J. Med. Chem.* - 1974. - V.17, № 2. - P.203–206.
- [150] Medana, C. NO Donor and Biological Properties of Different Benzofuroxans / C. Medana, A. Di Stilo, S. Visentin, R. Fruttero, A. Gasco, D. Ghigo, A. Bosia // *Pharm. Res.* - 1999. - V.16, № 6. - P.956–960.
- [151] Gasco, A. NO Donors: Focus on Furoxan Derivatives / A. Gasco, R. Fruttero, G. Sorba, A. Di Stilo, R. Calvino // *Pure Appl. Chem.* - 2004. - V.76, № 5. - P.973–981.
- [152] Schiefer, I.T. Furoxans (1,2,5 Oxadiazole-N-Oxides) as Novel NO Mimetic Neuroprotective and Procognitive Agents / I.T. Schiefer, L. VandeVrede, M. Fa', O. Arancio, G.R.J. Thatcher // *J. Med. Chem.* - 2012. - V.55, № 7. - P.3076–3087.
- [153] Medana, C. Furoxans as Nitric Oxide Donors. 4-Phenyl-3-Furoxanarbonitrile: Thiol-Mediated Nitric Oxide Release and Biological Evaluation / C. Medana, G. Ermondi, R. Fruttero, A. Di Stilo, C. Ferretti, A. Gasco // *J. Med. Chem.* - 1994. - V.37, № 25. - P.4412–4416.
- [154] Граник, В.Г. Экзогенные доноры оксида азота и ингибиторы его образования (химический аспект) / В.Г. Граник, С.Ю. Рябова, Н.Б. Григорьев // *Усп. хим.* - 1997. - Т.66, № 8. - С.792–807.
- [155] Чистяков, В.А. Синтез и биологические свойства производных нитробензоксадиазолов – потенциальных доноров оксида азота (II): сох-индукция, токсичность, генотоксичность и днк-протекторная активность в опытах на lux-биосенсорах *Escherichia coli* / В.А. Чистяков, Ю.П. Семенюк, П.Г. Морозов, Е.В. Празднова, В.К. Чмыхало, Е.Ю. Харченко, М.Е. Клецкий, Г.С. Бородкин, А.В. Лисовин, О.Н. Буров, С.В. Курбатов // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2015. - Т.64, № 6. - С.1369–1377.
- [156] Буров, О.Н. Механизм тиол-индуцированного донирования оксида азота(II) фуноксанами: квантово-химическое изучение / О.Н. Буров, М.Е. Клецкий, Н.С. Федик, А.В. Лисовин, С.В. Курбатов // *ХГС.* - 2015. - Т.51, № 11/12. - С.951–960.
- [157] Cavalli, A. Neglected Tropical Diseases: Multi-Target-Directed Ligands in the Search for Novel Lead Candidates against *Trypanosoma* and *Leishmania*. / A. Cavalli, M.L. Bolognesi // *J. Med. Chem.* - 2009. - V.52, № 23. - P.7339–7359.
- [158] Docampo, R. Free Radical Metabolism of Antiparasitic Agents / R. Docampo, S.N. Moreno // *Fed. Proc.* - 1986. - V.45, № 10. - P.2471–2476.
- [159] Docampo, R. Sensitivity of Parasites to Free Radical Damage by Antiparasitic Drugs. / R. Docampo // *Chem. Biol. Interact.* - 1990. - V.73, № 1. - P.1–27.
- [160] Turrens, J.F. Oxidative Stress and Antioxidant Defenses: A Target for the Treatment of Diseases Caused by Parasitic Protozoa / J.F. Turrens // *Mol. Aspects Med.* - 2004. - V.25, № 1–

2. - P.211–220.
- [161] Cerecetto, H. 1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potential Antitrypanosomal Drugs: Structure–Activity Relationships / H. Cerecetto, R. Di Maio, M. González, M. Risso, P. Saenz, G. Seoane, A. Denicola, G. Peluffo, C. Quijano, C. Olea-Azar // *J. Med. Chem.* - 1999. - V.42, № 11. - P.1941–1950.
- [162] Aguirre, G. Benzo[1,2-c]1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives as Potential Antitrypanosomal Drugs. Structure-Activity Relationships. Part II / G. Aguirre, H. Cerecetto, R. Di Maio, M. González, W. Porcal, G. Seoane, M.A. Ortega, I. Aldana, A. Monge, A. Denicola // *Arch Pharm.* - 2002. - V.335, № 1. - P.15–21.
- [163] Aguirre, G. Benzo[1,2-c]1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives as Potential Antitrypanosomal Drugs. Part 3: Substituents-Clustering Methodology in the Search for New Active Compounds / G. Aguirre, L. Boiani, H. Cerecetto, R. Di Maio, M. González, W. Porcal, A. Denicola, M. Möller, L. Thomson, V. Tórtora // *Bioorg. Med. Chem.* - 2005. - V.13, № 23. - P.6324–35.
- [164] Porcal, W. New Trypanocidal Hybrid Compounds from the Association of Hydrazone Moieties and Benzofuroxan Heterocycle / W. Porcal, P. Hernández, L. Boiani, M. Boiani, A. Ferreira, A. Chidichimo, J.J. Cazzulo, C. Olea-Azar, M. González, H. Cerecetto // *Bioorg. Med. Chem.* - 2008. - V.16, № 14. - P.6995–7004.
- [165] Merlino, A. Development of Second Generation Amidinohydrazones, Thio- and Semicarbazones as Trypanosoma Cruzi-Inhibitors Bearing Benzofuroxan and Benzimidazole 1,3-Dioxide Core Scaffolds / A. Merlino, D. Benitez, S. Chavez, J. Da Cunha, P. Hernandez, L.W. Tinoco, N.E. Campillo, J.A. Paez, H. Cerecetto, M. Gonzalez, P. Hernández, L.W. Tinoco, N.E. Campillo, J.A. Páez, H. Cerecetto, M. González // *Med. Chem. Commun.* - 2010. - V.1, № 3. - P.216–228.
- [166] Gerpe, A. Naftifine-Analogues as Anti-Trypanosoma Cruzi Agents / A. Gerpe, L. Boiani, P. Hernández, M. Sortino, S. Zacchino, M. González, H. Cerecetto // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - V.45, № 6. - P.2154–2164.
- [167] Merlino, A. Amidines Bearing Benzofuroxan or Benzimidazole 1,3-Dioxide Core Scaffolds as Trypanosoma Cruzi-Inhibitors: Structural Basis for Their Interactions with Cruzipain / A. Merlino, D. Benitez, N.E. Campillo, J.A. Paez, L.W. Tinoco, M. Gonzalez, H. Cerecetto // *Med. Chem. Commun.* - 2012. - V.3, № 1. - P.90–101.
- [168] Hernandez, P. Hybrid Furoxanyl N-Acylhydrazone Derivatives as Hits for the Development of Neglected Diseases Drug Candidates / P. Hernandez, R. Rojas, R.H. Gilman, M. Sauvain, L.M. Lima, E.J. Barreiro, M. Gonzalez, H. Cerecetto // *Eur. J. Med. Chem.* - 2013. - V.59. - P.64–74.
- [169] Ifa, D.R. A Possible Molecular Mechanism for the Inhibition of Cysteine Proteases by Salicylaldehyde N-Acylhydrazones and Related Compounds / D.R. Ifa, C.R. Rodrigues, R.B. de

- Alencastro, C.A.M. Fraga, E.J. Barreiro // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* - 2000. - V.505, № 1. - P.11–17.
- [170] Romeiro, N.C. Synthesis, Trypanocidal Activity and Docking Studies of Novel Quinoxaline-N-Acylhydrazones, Designed as Cruzain Inhibitors Candidates / N.C. Romeiro, G. Aguirre, P. Hernandez, M. Gonzalez, H. Cerecetto, I. Aldana, S. Perez-Silanes, A. Monge, E.J. Barreiro, L.M. Lima // *Bioorg. Med. Chem.* - 2009. - V.17, № 2. - P.641–652.
- [171] Dutra, L.A. Leishmanicidal Activities of Novel Synthetic Furoxan and Benzofuroxan Derivatives / L.A. Dutra, L. De Almeida, T.G. Passalacqua, J.S. Reis, F.A.E. Torres, I. Martinez, R.G. Peccinini, C.M. Chin, K. Chegaev, S. Guglielmo, R. Fruttero, M.A.S. Graminha, J.L. Dos Santos // *Antimicrob. Agents Chemother.* - 2014. - V.58, № 8. - P.4837–4847.
- [172] Aguirre, G. Furoxan Derivatives as Cytotoxic Agents: Preliminary in Vivo Antitumoral Activity Studies / G. Aguirre, M. Boiani, H. Cerecetto, M. Fernández, M. González, E. León, C. Pintos, S. Raymondo, C. Arredondo, J.P. Pacheco, M.A. Basombrío // *Pharmazie.* - 2006. - V.61, № 1. - P.54–59.
- [173] Whitehouse, M.W. 4-Nitrobenzofurazans and 4-Nitrobenzofuroxans: A New Class of Thiol-Neutralising Agents and Potent Inhibitors of Nucleic Acid Synthesis in Leucocytes / M.W. Whitehouse, P.B. Ghosh // *Biochem. Pharmacol.* - 1968. - V.17, № 1. - P.158–161.
- [174] Ghosh, P. Potential Antileukemic and Immunosuppressive Drugs. II. Further Studies with Benzo-2,1,3-Oxadiazoles (Benzofurazans) and Their N-Oxides (Benzofuroxans) / P. Ghosh, M. Whitehouse // *J. Med. Chem.* - 1969. - V.12, № 3. - P.505–507.
- [175] Ghosh, P.B. Potential Antileukemic and Immunosuppressive Drugs. 3. Effects of Homocyclic Ring Substitution on the in Vitro Drug Activity of 4-Nitrobenzo-2,1,3-Oxadiazoles (4-Nitrobenzofurazans) and Their N-Oxides (4-Nitrobenzofuroxans) / P.B. Ghosh, B. Ternai, M.W. Whitehouse // *J. Med. Chem.* - 1972. - V.15, № 3. - P.255–260.
- [176] Hay, M.P. Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 8. Bis(Nitroimidazolyl)Alkanecarboxamides: A New Class of Hypoxia-Selective Cytotoxins and Hypoxic Cell Radiosensitisers / M.P. Hay, W.R. Wilson, J.W. Moselen, B.D. Palmer, W.A. Denny // *J. Med. Chem.* - 1994. - V.37, № 3. - P.381–391.
- [177] Wink, D.A. DNA Deaminating Ability and Genotoxicity of Nitric Oxide and Its Progenitors / D.A. Wink, K.S. Kasprzak, C.M. Maragos, R.K. Elespuru, M. Misra, T.M. Dunams, T.A. Cebula, W.H. Koch, A.W. Andrews, J.S. Allen, L.K. Keefer // *Science.* - 1991. - V.254, № 5034. - P.1001–1003.
- [178] Kessel, D. Effects of 4-Nitrobenzofurazans and Their N-Oxides on Synthesis of Protein and Nucleic Acid by Murine Leukemia Cells / D. Kessel, J.G. Belton // *Cancer Res.* - 1975. - V.35, № 12. - P.3735–3740.

- [179] Thompson, S. Mutagenicity of Anti-Cancer Nitrobenzofuroxans / S. Thompson, L. Kellicutt // *Mutat. Res.* - 1977. - V.48, № 2. - P.145–153.
- [180] Macphee, D.G. Mutagenesis by 4-Nitrobenzofurazans and Furoxans / D.G. Macphee, G.P. Robert, B. Ternai, P. Ghosh, R. Stephens // *Chem. Biol. Interact.* - 1977. - V.19, № 1. - P.77–90.
- [181] Belton, J.G. Anticancer Agents--XI. Antitumour Activity of 4-Amino-7-Nitrobenzofuroxans and Related Compounds / J.G. Belton, M.L. Conalty, J.F. O'Sullivan // *Proc. Roy. Ir. Acad. B.* - 1976. - V.76, № 9. - P.133–149.
- [182] Kessel, D. Effects of 4 Nitrobenzofurazans and Their N Oxides on Synthesis of Protein and Nuclear Acid by Murine Leukemia Cells / D. Kessel, G.J. Belton // *Cancer Res.* - 1976. - V.35, № 12. - P.3735–3740.
- [183] Teixeira, S.F. Synergistic Anti-Tumor Effects of the Combination of a Benzofuroxan Derivate and Sorafenib on NCI-H460 Human Large Cell Lung Carcinoma Cells / S.F. Teixeira, R. Alexandre de Azevedo, M.A.C. Salomon, S.D. Jorge, D. Levy, S.P. Bydlowski, C.P. Rodrigues, C.R. Pizzo, J.A.M. Barbuto, A.K. Ferreira // *Biomed. Pharmacother.* - 2014. - V.68, № 8. - P.1015–1022.
- [184] Ferreira, A.K. BFD-22 a New Potential Inhibitor of BRAF Inhibits the Metastasis of B16F10 Melanoma Cells and Simultaneously Increased the Tumor Immunogenicity / A.K. Ferreira, K.F.M. Pasqualoto, F.A.E. Kruyt, F. Palace-Berl, R.A. Azevedo, K.M. Turra, C.P. Rodrigues, A.C.F. Ferreira, M.A.C. Salomon, P.L. de Sa Junior, C.F. Farias, C.R. Figueiredo, L.C. Tavares, J.A.M. Barbuto, S.D. Jorge // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 2016. - V.295. - P.56–67.
- [185] Cabrera, M. In Vivo Phase II-Enzymes Inducers, as Potential Chemopreventive Agents, Based on the Chalcone and Furoxan Skeletons / M. Cabrera, I. Mastandrea, G. Otero, H. Cerecetto, M. González // *Bioorg. Med. Chem.* - 2016. - V.24, № 8. - P.1665–1674.
- [186] Jorge, S.D. Design, Synthesis, Antimicrobial Activity and Molecular Modeling Studies of Novel Benzofuroxan Derivatives against *Staphylococcus Aureus*. / S.D. Jorge, A. Masunari, C.O. Rangel-Yagui, K.F.M. Pasqualoto, L.C. Tavares // *Bioorg. Med. Chem.* - 2009. - V.17, № 8. - P.3028–3036.
- [187] Galkina, I. V. Synthesis and Antimicrobial Activity of Bis-4,6-Sulfonamidated 5,7-Dinitrobenzofuroxans / I. V Galkina, E. V Tudriy, Y. V Bakhtiyarova, L.M. Usupova, M.P. Shulaeva, O.K. Pozdeev, S.N. Egorova, V.I. Galkin // *J. Chem.* - 2014. - V.2014.
- [188] Юсупова, Л.М. Фунгицидные и токсикологические свойства функционально замещенных нитробензофуроксанов / Л.М. Юсупова, С.Ю. Гармонов, И.М. Захаров, А.Р. Быков, И.Ф. Фаляхов, Т.В. Гарипов // *Хим.-фарм. журнал.* - 2008. - Т.42, № 4. - С.27–29.
- [189] Porcal, W. Heteroarylnitrones as Drugs for Neurodegenerative Diseases: Synthesis, Neuroprotective Properties, and Free Radical Scavenger Properties. / W. Porcal, P. Hernandez,

- M. Gonzalez, A. Ferreira, C. Olea-Azar, H. Cerecetto, A. Castro // *J. Med. Chem.* - 2008. - V.51, № 19. - P.6150–6159.
- [190] Sartini, S. Benzofuroxane Derivatives as Multi-Effective Agents for the Treatment of Cardiovascular Diabetic Complications. Synthesis, Functional Evaluation, and Molecular Modeling Studies. / S. Sartini, S. Cosconati, L. Marinelli, E. Barresi, S. Di Maro, F. Simorini, S. Taliani, S. Salerno, A.M. Marini, F. Da Settimo, E. Novellino, C. La Motta // *J. Med. Chem.* - 2012. - V.55, № 23. - P.10523–31.
- [191] Pat. US 6232331(B1), CPC A61K31/4245, C07D271/12. Benzofuroxan Derivatives, Their Therapeutic Uses and Pharmaceutical Compositions / A. Sankaranarayanan // *Prior. data* 18.10.2000; *Publ. date* 15.05.2001. – 11 p.
- [192] Rosseto, L.A. Synthesis and Preliminary Evaluation of N-Oxide Derivatives for the Prevention of Atherothrombotic Events / L.A. Rosseto, M.E.L. Pires, A.C.B. Melchior, P.L. Bosquesi, A.R. Pavan, S. Marcondes, M.C. Chung, J.L. Dos Santos // *Molecules.* - 2015. - V.20, № 10. - P.18185–18200.
- [193] Gasco, A.M. Benzofurazanyl- and Benzofuroxanyl-1,4-Dihydropyridines: Synthesis, Structure and Calcium Entry Blocker Activity / A.M. Gasco, G. Ermondi, R. Fruttero, A. Gasco // *Eur. J. Med. Chem.* - 1996. - V.31. - P.3–10.
- [194] Visentin, S. Synthesis and Voltage-Clamp Studies of Methyl Racemates and Enantiomers and of Their Benzofuroxanyl Analogues / S. Visentin, P. Amiel, R. Fruttero, D. Boschi, C. Roussel, L. Giusta, E. Carbone, A. Gasco // *J. Med. Chem.* - 1999. - V.42, № 8. - P.1422–1427.
- [195] 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.
- [196] Hernandez, P. Discovery of New Orally Effective Analgesic and Anti-Inflammatory Hybrid Furoxanyl N-Acylhydrazone Derivatives / P. Hernandez, M. Cabrera, M.L. Lavaggi, L. Celano, I. Tiscornia, T. Rodrigues da Costa, L. Thomson, M. Bollati-Fogolin, A.L.P. Miranda, L.M. Lima, E.J. Barreiro, M. Gonzalez, H. Cerecetto // *Bioorg. Med. Chem.* - 2012. - V.20, № 6. - P.2158–2171.
- [197] Bansal, Y. The Therapeutic Journey of Benzimidazoles: A Review / Y. Bansal, O. Silakari // *Bioorg. Med. Chem.* - 2012. - V.20, № 21. - P.6208–6236.
- [198] Zhang, L. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry / L. Zhang, X.-M. Peng, G.L. V Damu, R.-X. Geng, C.-H. Zhou // *Med. Res. Rev.* - 2014. - V.34, № 2. - P.340–437.
- [199] Gaba, M. Development of Drugs Based on Imidazole and Benzimidazole Bioactive Heterocycles: Recent Advances and Future Directions / M. Gaba, C. Mohan // *Med. Chem. Res.*

- 2016. - V.25, № 2. - P.173–210.
- [200] Davies, K.E. Umpolung of O-Phenylenediamines by Conversion into Isobenzimidazole. An Expedient Approach to Heterocycles with Nucleophilic Substituents / K.E. Davies, G.E. Domany, M. Farhat, J.A.L. Herbert, A.M. Jefferson, M. de los A. Gutierrez Martin, H. Suschitzky // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* - 1984. - P.2465–2475.
- [201] Refaat, H.M. Synthesis and Anticancer Activity of Some Novel 2-Substituted Benzimidazole Derivatives / H.M. Refaat // *Eur. J. Med. Chem.* - 2010. - V.45, № 7. - P.2949–2956.
- [202] Song, S. Synthesis of the 2H-Benzimidazole-Based Conjugated Polymers with Various Thiophene Units and Their Application in Photovoltaic / S. Song, J. Kim, J. Shim, J. Kim, B.H. Lee, Y. Jin, I. Kim, K. Lee, H. Suh // *Sol. Energy Mater. Sol. Cells.* - 2012. - V.98. - P.323–330.
- [203] Iddon, B. Synthesis and Reactions of 2H-Benzimidazole-2-Spirocyclohexanes: An Application of "Umpolung" / B. Iddon // *Bull. Soc. Chim. Belg.* - 1990. - V.99, № 9. - P.673–701.
- [204] Shah, K. Benzimidazole: A Promising Pharmacophore / K. Shah, S. Chhabra, S.K. Shrivastava, P. Mishra // *Med. Chem. Res.* - 2013. - V.22, № 11. - P.5077–5104.
- [205] Smith, D.M. Benzimidazoles N-Oxides / D.M. Smith // *Chemistry of Heterocyclic Compounds* / Ed P.N. Preston. - New York: John Wiley & Sons, Ltd, 1981. - P.287–329.
- [206] Cerecetto, H. Anti-T. Cruzi Agents: Our Experience in the Evaluation of More than Five Hundred Compounds / H. Cerecetto, M. Gonzalez // *Mini Rev. Med. Chem.* - 2008. - V.8, № 13. - P.1355–1383.
- [207] World Health Organization. Control of the Leishmaniases / World Health Organization // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* - 2010. - № 949.
- [208] Chatelain, E. Chagas Disease Research and Development: Is There Light at the End of the Tunnel? / E. Chatelain // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* - 2017. - V.15. - P.98–103.
- [209] Чугунова, Е.А. N-Оксиды 2H-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.
- [210] Pat. GB 1215815, CPC C07D235/02, C07D235/22, C07D235/24. Production of Quinoxaline-Di-N-Oxides and Benzimidazole Mono- and Di-N-Oxides / M.J. Haddadin, C.H. Issidores // Prior. data 20.12.1967; Publ. date 16.12.1970. – 11 p.
- [211] Pat. GB1305138(A), CPC C07D235/22, C07D235/24, C07D241/52. Improvements in or Relating to Quinoxaline-Di-N-Oxides, Benzimidazole-Di-N-Oxides and 1-Hydroxy Benzimidazole-3-Oxides / M.J. Haddadin, C.H. Issidores // Prior. data 18.02.1970; Publ. date 31.01.1973. – 11 p.
- [212] Pat. US 4343942, CPC C07D235/02, C07D235/22, C07D235/24. Quinoxaline Derivatives / M.J. Haddadin, C.H. Issidores // Prior. data 09.12.1969; Publ. date 10.08.1982. – 24 p.

- [213] Pat. US 4866175, CPC C07D235/02, C07D235/22, C07D235/24. Novel Process for the Synthesis of Quinoxaline and Benzimidazole-N-Oxides / M.J. Haddadin, C.H. Issidores // Prior. data 12.04.1979; Publ. date 12.09.1989. – 23p.
- [214] Abu El-Haj, M.J. Novel Synthesis of 1-Hydroxy-1H-Benzimidazole 3-Oxides and 2,2-Dialkyl-2H-Benzimidazole 1,3-Dioxides / M.J. Abu El-Haj // J. Org. Chem. - 1972. - V.37, № 15. - P.2519–2520.
- [215] Latham, D.W.S. Action of Nitroalkanes on Benzofuroxan / D.W.S. Latham, O. Meth-Cohn, H. Suschitzky // J. Chem. Soc., Chem. Commun. - 1972. - № 18. - P.1040–1041.
- [216] Bulacinski, A.B. The Reaction of Benzofuroxan with P-Anisylazide: Trapping of the o-Dinitroso-Intermediate / A.B. Bulacinski, E.F. V Scriven, H. Suschitzky // Tetrahedron Lett. - 1975. - V.16, № 41. - P.3577–3578.
- [217] Latham, D.W.S. Benzofurazan N-Oxides as Synthetic Precursors. Part 2. Conversion of Benzofurazan N-Oxides into 2H-Benzimidazoles and Some Unusual Reactions of 2H-Benzimidazoles / D.W.S. Latham, O. Meth-Cohn, H. Suschitzky, J.A.L. Herbert // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. - 1977. - № 5. - P.470–478.
- [218] Herbert, J. An Unexpected Fragmentation Reaction of Tetracyanoethylene with Isobenzimidazoles / J. Herbert, D.W.S. Latham, O. Meth-Cohn, H. Suschitzky // J. Chem. Soc., Chem. Commun. - 1972. - № 23. - P.1302–1303.
- [219] Keller, H.J. Darstellung Und Kristallstruktur von Hydronium-Tetrachloraurat(III)-2,2-Dimethyl-2H-Benzimidazol-1,3-Dioxid, $C_9H_{10}N_2O_2$) $H_3O^+[AuCl_4]^-$ / H.J. Keller, I. Leichtert, G. Uhlmann, J. Weiss, G. Uhlmann // Chem. Ber. - 1977. - V.110, № 5. - P.1684–1690.
- [220] Володарский, Л.Б. Образование производных 2H-бензимидазол 1,3-диоксидов при взаимодействии циклогександион-1,2-диоксима и о-бензохинондиоксима с ацетоном / Л.Б. Володарский, В.А. Самсонов // Изв. АН. Сер. хим. - 1978. - Т.4. - С.971–972.
- [221] Самсонов, В.А. Взаимодействие производных N-окисей 4,7-дибром-2H-бензимидазола с аминами / В.А. Самсонов, Л.Б. Володарский // ЖОрХ. - 1982. - Т.18, № 3. - С.656–662.
- [222] Самсонов, В.А. Образование 2H-бензимидазол 1,3-диоксидов при взаимодействии бензофуроксанов со спиртами и галогеналканами в присутствии кислот / В.А. Самсонов, Л.Б. Володарский, О.В. Шамиряева // ХГС. - 1994. - Т.4. - С.524–528.
- [223] Bern, C. Trypanosoma Cruzi and Chagas' Disease in the United States / C. Bern, S. Kjos, M.J. Yabsley, S.P. Montgomery // Clin. Microbiol. Rev. - 2011. - V.24, № 4. - P.655–681.
- [224] Boiani, M. Second Generation of 2H-Benzimidazole 1,3-Dioxide Derivatives as Anti-Trypanosomatid Agents: Synthesis, Biological Evaluation, and Mode of Action Studies. / M. Boiani, L. Boiani, A. Merlino, P. Hernández, A. Chidichimo, J.J. Cazzulo, H. Cerecetto, M. González // Eur. J. Med. Chem. - 2009. - V.44, № 11. - P.4426–33.

- [225] Merlino, A. 2-Benzyl-2-Methyl-2H-Benzimidazole 1,3-Dioxide Derivatives: Spectroscopic and Theoretical Study / A. Merlino, M. Boiani, H. Cerecetto, M. González // *Spectrochim. Acta - Part A Mol. Biomol. Spectrosc.* - 2007. - V.67, № 2. - P.540–549.
- [226] Álvarez, G. New Limonene-Hybrid Derivatives with Anti-T. Cruzei Activity / G. Álvarez, A. Gerpe, D. Benitez, F. Garibotto, S. Zacchino, C.S. Graebin, R. Gomes, D. Rosa, V.L. Eifler-Lima, M. González, H. Cerecetto // *Lett. Drug Des. Discov.* - 2010. - V.7, № 1. - P.452–460.
- [227] Самсонов, В.А. Взаимодействие 5-нитроспиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида с нуклеофильными реагентами / В.А. Самсонов, Ю.В. Гатилов, В.А. Савельев, С.С. Баранова // *ЖОрХ.* - 2012. - Т.48, № 3. - С.403–413.
- [228] Самсонов, В.А. Взаимодействие 5-нитроспиро[бензимидазол-2,1'-циклогексан]-1,3-диоксида с электрофильными реагентами – бромом и азотной кислотой / В.А. Самсонов, Ю.В. Гатилов, В.А. Савельев // *ЖОрХ.* - 2013. - Т.49, № 8. - С.1223–1229.
- [229] Zhang, N. Identification and Characterization of Separase Inhibitors (Sepins) for Cancer Therapy / N. Zhang, K. Scorsone, G. Ge, C.C. Kaffes, L.E. Dobrolecki, M. Mukherjee, M.T. Lewis, S. Berg, C.C. Stephan, D. Pati // *J. Biomol. Screen.* - 2014. - V.19, № 6. - P.878–889.
- [230] Pat. WO 2015/058185A1, CPC A61K31/4184; A61K31/4439 Separase Inhibitors and Uses Thereof / D. Pati, N. Zhang // Prior. data 18.10.2013; Publ. date 23.04.2015. – 72 p.
- [231] Pat. US 2016250191 (A1), CPC A61K31/4184; A61K31/423; A61K31/4245. Separase Inhibitors and Uses Thereof / D. Pati, N. Zhang // Prior. data 18.10.2013; Publ. date 21.08.2018. – 32 p.
- [232] Do, H.T. Synthesis and Activity of Benzimidazole-1,3-Dioxide Inhibitors of Separase / H.T. Do, N. Zhang, D. Pati, S.R. Gilbertson // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2016. - V.26, № 18. - P.4446–4450.
- [233] Macé, Y. Cytotoxic Activities and Metabolic Studies of New Combretastatin Analogues / Y. Macé, E. Bony, D. Delvaux, A. Pinto, V. Mathieu, R. Kiss, O. Feron, J. Quetin-Leclercq, O. Riant // *Med. Chem. Res.* - 2015. - V.24, № 8. - P.3143–3156.
- [234] Dirlam, J.P. Thermal Decomposition of 2-Azidoquinoxaline N-Oxides / J.P. Dirlam, B.W. Cue, K.J. Gombatz // *J. Org. Chem.* - 1978. - V.43, № 1. - P.76–79.
- [235] Volkamer, K. Über Arylsubstituierte 1-Hydroxy-Imidazole Und 1-Hydroxy-Imidazol-N3-Oxide / K. Volkamer, H.W. Zimmermann // *Chem. Ber.* - V.102, № 12. - P.4177–4187.
- [236] Самсонов, В.А. Термические превращения 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов / В.А. Самсонов, И.Ю. Багрянская, Ю.В. Гатилов, В.А. Савельев // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2011. - Т.8. - С.1697–1702.
- [237] Pat. US 3265706A, C07D277/56. Processes for Preparing Certain 2-Substituted Benzimidazole Compounds / G. Gal, M. Sletzinger // Prior. data 17.01.1964; Publ. date 09.08.1966. – 7 p.

- [238] Blaszcak-Swiatkiewicz, K. New Benzimidazole Derivatives with Potential Cytotoxic Activity-Study of Their Stability by RP-HPLC / K. Blaszcak-Swiatkiewicz, M. Mirowski, K. Kaplinska, R. Kruszynski, A. Trzesowska-Kruszynska, E. Mikiciuk-Olasik // *Acta Biochim. Pol.* - 2012. - V.59, № 2. - P.279–288.
- [239] Garner, G. The Thermal Uncatalysed Cyclisation of N-Cyclohexyl-o-Nitroaniline: The Question of a Nitrene versus an Aci-Nitro Mechanism / G. Garner, H. Suschitzky // *Tetrahedron Lett.* - 1971. - V.12, № 2. - P.169–172.
- [240] Hazelton, J.C. 2H-Benzimidazoles (Isobenzimidazoles). Part 9. Synthesis and Reactions of 4,6-Dibromo-2H-Benzimidazole-2-Spirocyclohexane / J.C. Hazelton, B. Iddon, A.D. Redhouse, H. Suschitzky // *Tetrahedron.* - 1995. - V.51, № 19. - P.5597–5608.
- [241] Von Glahn, B. Syntheses and Reactions of 2,2'-Bisbenzimidazole Systems / B. Von Glahn, W. Kramer, R. Neidlein, H. Suschitzky // *J. Heterocycl. Chem.* - 1999. - V.36, № 4. - P.1001–1012.
- [242] Kaftory, M. Di-spiro-[2H-Benzimidazole-2,1'-Cyclohexane-4',2''-[2H]-benzimidazole] 1-Oxide and Di-spiro[2H-Benzimidazole-2,1'-Cyclohexane-4',2''-[2H]Benzimidazole] 1,1''-Dioxide / M. Kaftory, V. Shteiman, M. Botoshansky // *Acta Crystallogr. Sect. C.* - 2002. - V.58, № 3. - P.0183–0186.
- [243] Самсонов, В.А. Образование о-нитрозоалкиламинобензолов при взаимодействии бензофуранов со спиртами в кислых условиях / В.А. Самсонов, Л.Б. Володарский, И.Ю. Багрянская, Ю.В. Гатиллов, М.М. Шакиров // *ХГС.* - 1995. - Т.3. - С.395 – 402.
- [244] Gabay, M. Mutagenicity of N-Oxide Containing Heterocycles and Related Compounds: Experimental and Theoretical Studies. / M. Gabay, M. Cabrera, R. Di Maio, J.A. Paez, N. Campillo, M.L. Lavaggi, H. Cerecetto, M. Gonzalez // *Curr. Top. Med. Chem.* - 2014. - V.14, № 11. - P.1374–1387.
- [245] Серков, И.В. Многофункциональные соединения, содержащие органические нитраты, — прототипы гибридных лекарственных препаратов / И.В. Серков, В.В. Безуглов // *Усп. хим.* - 2009. - Т.78, № 5. - С.442–465.
- [246] Спатлова, Л.В. Синтез и свойства 5,7-дизамещённых-4,6-динитробензофураксана: дис. ... канд. хим. наук: 15.00.02 / Спатлова Лидия Валентиновна. – Казань, 2003. – 133 с.
- [247] Becke, A.D. Density Functional Thermochemistry III The Role of Exact Exchange / A.D. Becke // *J. Chem. Phys.* - 1993. - V.98. - P.5648–5652.
- [248] Lee, C. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // *Phys. Rev. B.* - 1988. - V.37. - P.785–789.
- [249] Frisch, M.J. Gaussian 16, Revision B.01 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A.V. Marenich, J. Bloino, B.G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H.P.

- Hratchian, J.V. Ortiz, A.F. Izmaylov, J.L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V.G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M.J. Bearpark, J.J. Heyd, E.N. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, T.A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A.P. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J.M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J.B. Foresman, D.J. Fox. Gaussian Inc., Wallingford CT. 2016.
- [250] Чугунова, Е.А. Взаимодействие дихлорнитробензофуросанов с аминами и их производными / Е.А. Чугунова, Э.М. Касимова, А.Р. Бурилов, Д.Б. Криволапов, Л.М. Юсупова, М.А. Пудовик // ЖОХ. - 2009. - Т.79, № 10. - С.1713–1717.
- [251] Гибадуллина, Э.М. Взаимодействие 4,6-дихлоро-5-нитробензофуросана 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.
- [252] Radomski, J.L. The Primary Aromatic Amines: Their Biological Properties and Structure-Activity Relationships / J.L. Radomski // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. - 1979. - V.19. - P.129–157.
- [253] Ali, M.I. Cytotoxicity, 2D- and 3D- QSAR Study of Some Halogen Containing Hydroxy and Amino Substituted Aromatic Compounds / M.I. Ali, M.A.K. Liton // World J. Org. Chem. - 2015. - V.3, № 1. - P.16–26.
- [254] Terrier, F. Meisenheimer Complexes: A Kinetic Study of Water and Hydroxide Ion Attacks on 4,6-Dinitrobenzofuroxan in Aqueous Solution / F. Terrier, F. Millot, W.P. Norris // J. Am. Chem. Soc. - 1976. - V.98, № 19. - P.5883–5890.
- [255] 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.
- [256] Тимашева, Р.Э. Производные бис(4-аминофенилового) эфира, содержащие бензофуросановые 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.
- [257] Чугунова, Е.А. Взаимодействие хлорнитро- и дихлординитробензофуросанов 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.
- [258] 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.
- [259] Kanzian, T. Nucleophilic Reactivities of Primary and Secondary Amines in Acetonitrile / T. Kanzian, T.A. Nigst, A. Maier, S. Pichl, H. Mayr // *Eur. J. Org. Chem.* - 2009. - V.2009, № 36. - P.6379–6385.
- [260] Nigst, T.A. Nucleophilic Reactivities of Hydrazines and Amines: The Futile Search for the α -Effect in Hydrazine Reactivities / T.A. Nigst, A. Antipova, H. Mayr // *J. Org. Chem.* - 2012. - V.77, № 18. - P.8142–8155.
- [261] 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.
- [262] Kabara, J.J. Preservative-Free and Self-Preserving Cosmetics and Drugs: Principles and Practices (Cosmetic Science and Technology) / J.J. Kabara, D.S. Orth. - CRC Press, 1997. - 286 p.
- [263] Ward, M.S. Initial Evaluation of the Effect of Butylated Hydroxytoluene upon Salmonella Senftenberg 775W / M.S. Ward, B.Q. Ward // *Poult. Sci.* - 1967. - V.46, № 6. - P.1601–1603.
- [264] Cowan, M.M. Plant Products as Antimicrobial Agents / M.M. Cowan // *Clin. Microbiol. Rev.* - 1999. - V.12, № 4. - P.564–582.
- [265] Branen, A.L. Antimicrobial Properties of Phenolic Antioxidants and Lipids / A.L. Branen, P.M. Davidson, B. Katz // *Food Technol.* - 1980. - V.34, № 5. - P.42–53.
- [266] Buncel, E. Ambident Nucleophilic Reactivity in σ -Complex Formations. 6. Reactivity-Selectivity Relationships in Reactions of Ambident Nucleophiles with the Superelectrophiles 4,6-Dinitrobenzofuroxan and 4,6-Dinitro-2-(2,4,6-Trinitrophenyl) Benzotriazole 1-Oxid / E. Buncel, R.A. Renfrow, M.J. Strauss // *J. Org. Chem.* - 1987. - V.52, № 4. - P.488–495.
- [267] El-Haj, M.J.A. New Route to Phenazine 5,10-Dioxides and Related Compounds / M.J.A. El-Haj, B.W. Dominy, J.D. Johnston, M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // *J. Org. Chem.* - 1972. - V.37, № 4. - P.589–593.
- [268] 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. Gavrillov, A.R. Burilov // *Synth. Commun.* - 2016. - V.46, № 18. - P.1560–1565.

- [269] Exner, O. The Hammett Equation—the Present Position / O. Exner // *Advances in Linear Free Energy Relationship* / Ed N.B. Chapman. - London: Springer, 1972. - P.1–69.
- [270] Micheletti, G. Hydroxy- and Methoxybenzene Derivatives with Benzenediazonium Salts — Chemical Behavior and Tautomeric Problems / G. Micheletti, C. Boga, L. Forlani, E. Del Vecchio, N. Zanna, A. Mazzanti, M. Monari // *Eur. J. Org. Chem.* - 2017. - V.2017, № 5. - P.964–974.
- [271] Бабушкина, А.В. Проблема толерантности к нитратам. Молсидомин. / А.В. Бабушкина // *Укр. мед. журнал.* - 2011. - V.2, № 82. - P.45–48.
- [272] Каримова, Р.Г. Полезный приспособительный результат деятельности нитроксидергической системы под влиянием фуроксанов / Р.Г. Каримова, Т.В. Гарипов // *Изв. Самарской ГСХА.* - 2011. - Т.11. - С.42–46.
- [273] Романова, Л.Б. Синтез азотнокислых солей нитроксиалкиламинов / Л.Б. Романова, М.Е. Иванова, Д.А. Нестеренко, Л.Т. Еременко // *Изв. АН. Сер. хим.* - 1994. - Т.7. - С.1271–1272.
- [274] Серков, И.В. Бензофуроксаны 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.
- [275] Boga, C. Evidence for the Intermediacy of Wheland–Meisenheimer Complexes in SEAr Reactions of Aminothiazoles with 4,6-Dinitrobenzofuroxan / C. Boga, E. Del Vecchio, L. Forlani, R. Goumont, F. Terrier, S. Tozzi // *Chem. – A Eur. J.* - 2007. - V.13, № 34. - P.9600–9607.
- [276] Vangapandu, S. 8-Quinolinamines Conjugated with Amino Acids Are Exhibiting Potent Blood-Schizontocidal Antimalarial Activities / S. Vangapandu, S. Sachdeva, M. Jain, S. Singh, P.P. Singh, C.L. Kaul, R. Jain // *Bioorg. Med. Chem.* - 2004. - V.12, № 1. - P.239–247.
- [277] Mittendorf, J. Novel Antifungal Beta-Amino Acids: Synthesis and Activity against *Candida Albicans* / J. Mittendorf, F. Kunisch, M. Matzke, H.-C. Militzer, A. Schmidt, W. Schonfeld // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2003. - V.13, № 3. - P.433–436.
- [278] Мухаматдинова, Р.Э. Синтез новых производных аминокислот, содержащих бензофуроксановый 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.
- [279] Серков, И.В. Синтез аминокислотных производных бензофуроксана / И.В. Серков, Е.А. Чугунова, А.Р. Бурилов, С.О. Бачурин // *ДАН.* - 2013. - Т.450, № 4. - С.417–419.
- [280] Серков, И.В. Аминокислотные производные бензофуроксана / И.В. Серков, Е.А. Чугунова // *Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты под редакцией*

- академика РАЕН, д.х.н., профессора Карцева В.Г., М. МБФНП, - 2014. - Т.3. - С. 223–224.
- [281] Boissonnas, R.A. Une Nouvelle Méthode de Synthèse Peptidique / R.A. Boissonnas // *Helv. Chim. Acta.* - 1951. - V.34, № 3. - P.874–879.
- [282] Чугунова, Е.А. Необычная реакция 4-[(3-карбоксыпропил)амино]-6-хлоро-5-нитробензофураксана 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.
- [283] Actor, P. *Chemotherapeutics* / P. Actor, A.W. Chow, F.J. Dutko, M.A. McKinlay // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* / American Cancer Society, 2000.
- [284] Галкина, И.В. 5,7-дихлор-4,6-динитробензофураксан в реакциях нуклеофильного замещения с сульфаниламидами / И.В. Галкина, Е.В. Тудрий, Л.М. Юсупова, Р.З. Мусин, А.В. Герасимов, В.Г. Сахибуллина, О.И. Гнездилов, А.В. Ильясов, В.И. Галкин // *Учен. зап. Казан. ун-та.* - 2008. - Т.150, № 3. - С.64–75.
- [285] Чугунова, Е.А. Новые гибридные соединения на основе бензофураксанов 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.
- [286] Skwarecki, A.S. Molecular Umbrellas Modulate the Selective Toxicity of Polyene Macrolide Antifungals / A.S. Skwarecki, K. Skarbek, D. Martynow, M. Serocki, I. Bylinska, M.J. Milewska, S. Milewski // *Bioconj. Chem.* - 2018. - V.29, № 4. - P.1454–1465.
- [287] Davis, S.A. Nontoxic Antimicrobials That Evade Drug Resistance / S.A. Davis, B.M. Vincent, M.M. Endo, L. Whitesell, K. Marchillo, D.R. Andes, S. Lindquist, M.D. Burke // *Nat. Chem. Biol.* - 2015. - V.11, № 7. - P.481–487.
- [288] Чугунова, Е.А. Синтез и биологическая активность новых гибридных соединений на основе бензофураксанов 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.
- [289] McNamara, M.C. Biosynthesis of Amphotericin B / C.M. McNamara, S. Vox, J.M. Crawforth, B.S. Hickman, T.J. Norwood, B.J. Rawlings // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* - 1998. - № 1. - P.83–88.
- [290] Lancelin, J.-M. Complete Stereostructure of Nystatin A1: A Proton NMR Study / J.-M. Lancelin, J.-M. Beau // *Tetrahedron Lett.* - 1989. - V.30, № 34. - P.4521–4524.
- [291] Brana, M.F. Naphthalimides as Anti-Cancer Agents: Synthesis and Biological Activity / M.F. Brana, A. Ramos // *Curr. Med. Chem. Anticancer Agents.* - 2001. - V.1, № 3. - P.237–255.
- [292] Zhang, Y.-Y. Synthesis and Activities of Naphthalimide Azoles as a New Type of Antibacterial

- and Antifungal Agents / Y.-Y. Zhang, C.-H. Zhou // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2011. - V.21, № 14. - P.4349–4352.
- [293] Karpenko, A. Aminoalkylnaphthalimides as Antiviral and Interferon Inducing Agents. Synthesis and Properties / A.S. Karpenko, I.V. Dorovskikh, S.A. Lyakhov, S.A. Andronati, N.M. Zholobak, N.Y. Spivak, J.V. Nekhoroshkova, L.M. Shafran // *Ukr. Bioorganica Acta.* - 2008. - V.6, № 1. - P.42–48.
- [294] El-Azab, A. Synthesis, Molecular Modeling Study, Preliminary Antibacterial, and Antitumor Evaluation of N-Substituted Naphthalimides and Their Structural Analogues / A. El-Azab, A. M. Alanazi, N. Abdel-Aziz, I. A. Al-Suwaidan, M. Elsayed, M. El-Sherbeny, A. Abdel-Aziz // *Med. Chem. Res.* - 2012. - V.22. - P.2360–2375.
- [295] Tandon, R. 1,8-Naphthalimide: A Potent DNA Intercalator and Target for Cancer Therapy / R. Tandon, V. Luxami, H. Kaur, N. Tandon, K. Paul // *Chem. Rec.* - 2017. - V.17, № 10. - P.956–993.
- [296] Gellerman, G. Recent Developments in the Synthesis and Applications of Anticancer Amonafide Derivatives. A Mini Review / G. Gellerman // *Lett. Drug Des. Discov.* - 2016. - V.13, № 1. - P.47–63.
- [297] Шибинская, М.О. Синтез, аффинитет к ДНК, противовирусная и интерферониндуцирующая активности амидов индоло[2,3-*b*]хиноксалин-6-ил-карбоновых кислот / М.О. Шибинская, Е.А. Коваленко, А.С. Карпенко, А.В. Мазепа, С.А. Ляхов, С.А. Андронати, Г.В. Антонович // *Доклады НАН Украины.* - 2010. - Т.9. - С.125–131.
- [298] Chugunova, E. Synthesis of New ‘Hybrid’ Compounds Based on Benzofuroxans and Aminoalkylnaphthalimides / 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.
- [299] Скулачев, В.П. Попытка биохимиков атаковать проблему старения: «мегапроект» по проникающим ионам. Первые итоги и перспективы / В.П. Скулачев // *Биохимия.* - 2007. - Т.72. - С.1700–1714.
- [300] Шаехов, Т.Р. Синтез новых фосфорорганических аминов, фенолов, полифенолов, содержащих 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксибензильные фрагменты: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.08 / Шаехов Тимур Рашитович. – Казань, 2012. – 21 с.
- [301] Чугунова, Е.А. Взаимодействие бензофуроксанов с аминокилтрифенилфосфонийбромидами / Е.А. Чугунова, Р.Э. Мухаматдинова, А.Р. Бурилов // *ЖОХ.* - 2015. - Т.85, № 5. - С.872–875.
- [302] Chai, Y. Synthesis and in Vitro Antibacterial Activity of 7-(4-Alkoxyimino-3-Amino-3-

- Methylpiperidin-1-Yl)Fluoroquinolone Derivatives / Y. Chai, Z.-L. Wan, B. Wang, H.-Y. Guo, M.-L. Liu // *Eur. J. Med. Chem.* - 2009. - V.44, № 10. - P.4063–4069.
- [303] Andriole, V.T. The Future of the Quinolones / V.T. Andriole // *Drugs.* - 1999. - V.58 Suppl 2. - P.1–5.
- [304] World Health Organization. Antimicrobial Resistance. Fact Sheet N°194 / World Health Organization // 2015.
- [305] Plech, T. Synthesis and in Vitro Activity of 1,2,4-Triazole-Ciprofloxacin Hybrids against Drug-Susceptible and Drug-Resistant Bacteria / T. Plech, M. Wujec, U. Kosikowska, A. Malm, B. Rajtar, M. Polz-Dacewicz // *Eur. J. Med. Chem.* - 2013. - V.60. - P.128–134.
- [306] Abdel-Aziz, M. Novel N-4-Piperazinyl-Ciprofloxacin-Chalcone Hybrids: Synthesis, Physicochemical Properties, Anticancer and Topoisomerase I and II Inhibitory Activity / M. Abdel-Aziz, S.-E. Park, G.E.-D.A.A. Abuo-Rahma, M.A. Sayed, Y. Kwon // *Eur. J. Med. Chem.* - 2013. - V.69. - P.427–438.
- [307] Xiao, Z.-P. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Fluoroquinolone–Flavonoid Hybrids as Potent Antibiotics against Drug-Resistant Microorganisms / Z.-P. Xiao, X.-D. Wang, P.-F. Wang, Y. Zhou, J.-W. Zhang, L. Zhang, J. Zhou, S.-S. Zhou, H. Ouyang, X.-Y. Lin, M. Mustapa, A. Reyinbaike, H.-L. Zhu // *Eur. J. Med. Chem.* - 2014. - V.80. - P.92–100.
- [308] Blower, T.R. Crystal Structure and Stability of Gyrase-Fluoroquinolone Cleaved Complexes from *Mycobacterium Tuberculosis* / T.R. Blower, B.H. Williamson, R.J. Kerns, J.M. Berger // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2016. - V.113, № 7. - P.1706–1713.
- [309] 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. Burilov // *Eur. J. Med. Chem.* - 2016. - V.116. - P.165–172.
- [310] 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.
- [311] Seenaiyah, D. Synthesis, Antimicrobial and Cytotoxic Activities of Pyrimidinyl Benzoxazole, Benzothiazole and Benzimidazole / D. Seenaiyah, P.R. Reddy, G.M. Reddy, A. Padmaja, V. Padmavathi, N.S. Krishna // *Eur. J. Med. Chem.* - 2014. - V.77. - P.1–7.
- [312] Azarifar, D. A Simple, Microwave-Assisted, and Solvent-Free Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles by Acetic Acid–Promoted Condensation of Aldehydes with 2-Aminothiophenol in Air / D. Azarifar, B. Maleki, M. Setayeshnazar // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* - 2009. - V.184, № 8. - P.2097–2102.

- [313] Malik, K.J. Review of the 2-Amino Substituted Benzothiazoles: Different Methods of the Synthesis / K.J. Malik, V.F. Manvi, B. Nanjwade, S. Singh, P. Purohit // *Pharm. Lett.* - 2010. - V.2. - P.347–359.
- [314] Boger, D.L. A Convenient Preparation of 2-Substituted Benzothiazoles / D.L. Boger // *J. Org. Chem.* - 1978. - V.43, № 11. - P.2296–2297.
- [315] Khokra, S. ChemInform Abstract: Common Methods to Synthesize Benzothiazole Derivatives and Their Medicinal Significance / S. Khokra, K. Arora, H. Mehta, A. Aggarwal, M. Yadav // *ChemInform.* - 2011. - V.4. - P.1356–1377.
- [316] Sikder, A.K. Nitroanilinodinitrobenzofuroxans- Synthesis, Characterisation, Thermal Stability and Explosive Properties / A.K. Sikder, R.B. Salunke, N. Sikder // *New J. Chem.* - 2001. - V.25, № 12. - P.1549–1552.
- [317] 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.
- [318] Forlani, L. Reactivity of 2-Aminothiazole toward 2,4-Dinitrofluorobenzene. Products and Structures / L. Forlani, P. De Maria, E. Foresti, G. Pradella // *J. Org. Chem.* - 1981. - V.46, № 16. - P.3178–3181.
- [319] Космачева, Л.П. 2-Аминобензотиазолы в реакциях с фенилглицидиловым эфиром / Л.П. Космачева, Р.Ф. Амбурцумова // *ХГС.* - 1991. - Т.5. - С.685–691.
- [320] Овсянникова М.Н. Антибактериальная активность фенольных антиоксидантов / М.Н.Овсянникова, В.Б.Вольева, И.С. Белостоцкая // *Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты. Материалы докладов VIII Международного симпозиума. Москва, 2-5 октября 2012 года* – С. 137-140.
- [321] Pat. FR 2721826, CPC A61K31/192. Use of 2,6-Di-*t*-Butyl:Phenyl:Carboxylic Acid Derivs / R. Vachy, B. Wichrowski, S.A. Fileco // *Prior. data* 30.06.1994; *Publ. date* 05.01.1996. – 25 p.
- [322] Кудинова Л.И. Пространственно затрудненные фенолы – ингибиторы процессов окисления / Л.И. Кудинова // *Сборник статей 8-ой региональной научно-практической конференции «Проблемы экологии и экологической безопасности Центрального Черноземья РФ».* - Липецк, 2004. - С. 78-79.
- [323] Pat. US 5237070 (A), CPC C07C255/00, C07D257/04. Substituted DI-*t*-Butylphenols / R.A. Scherrer, R. lab. Inc. // *Prior. data* 22.07.1985; *Publ. date* 17.08.1983.
- [324] Isomura, Y. Studies on the Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of 2,6-Di-*Tret*-Butylphenols with a Heterocyclic Group at the 4-Position / Y. Isomura, N. Ito, H. Homma, T. Abe, K. Kubo // *Chem. Pharm. Bull.* - 1983. - V.31, № 9. - P.3168–3179.

- [325] Kuzurman, P.A. Efficiency of the Protection of DNA with Sterically Hindered Phenols against Radiation Damage: A Computer Simulation / P.A. Kuzurman, V.A. Sharpatyi // *High Energy Chem.* - 1999. - V.5. - P.298–304.
- [326] 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.
- [327] Derome, A. *Modern NMR Techniques for Chemistry Research*, V.6 / A. Derome // *Tetrahedron Organic Chemistry Series* / Ed J.E. Baldwin. - Elsevier, 1987. - P.280.
- [328] Atta-ur-Rahman *One and Two Dimensional NMR Spectroscopy* / Atta-ur-Rahman. - Amsterdam: Elsevier, 1989. - 578 p.
- [329] Bifulco, G. Determination of Relative Configuration in Organic Compounds by NMR Spectroscopy and Computational Methods. / G. Bifulco, P. Dambruoso, L. Gomez-Paloma, R. Riccio // *Chem. Rev.* - 2007. - V.107, № 9. - P.3744–3779.
- [330] Frisch, M.J. *Gaussian 03, Revision A.6* / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J.R. Cheeseman, J.A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K.N. Kudin, J.C. Burant, J.M. Millam, S.S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J.E. Knox, H.P. Hratchian, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, P.Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, V.G. Zakrzewski, S. Dapprich, A.D. Daniels, M.C. Strain, O. Farkas, D.K. Malick, A.D. Rabuck, K. Raghavachari, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, Q. Cui, A.G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B.B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R.L. Martin, D.J. Fox, T. Keith, M.A. Al-Laham, C.Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P.M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M.W. Wong, C. Gonzalez, J.A. Pople. - Pittsburgh, PA: Gaussian, Inc., 2003.
- [331] Pat. US 2108765 (A), CPC A01N33/12, C07C211/63, C07C45/69. Preserving and Disinfecting Media / G. Domagk, A. Pharmaceuticals // Publ. date 15.02.1938.
- [332] Campoccia, D. The Significance of Infection Related to Orthopedic Devices and Issues of Antibiotic Resistance / D. Campoccia, L. Montanaro, C.R. Arciola // *Biomaterials.* - 2006. - V.27, № 11. - P.2331–2339.
- [333] 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. Burirov // *Monatsh.*

- Chem. - 2018. - V.149, № 1. - P.119–126.
- [334] Чугунова, Е.А. Синтез первого представителя третичного аммониевого производного 6-хлоро-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.
- [335] Goldschmidt, H. Ueber Dinitrosoorein Und Dinitrosoresorein / H. Goldschmidt, J. Strauss // Ber. Dtsch. Chem. Ges. - 1887. - V.20, № 1. - P.1607–1611.
- [336] Bailey, A.S. 4,6-Dinitrobenzofuroxan, Nitrobenzodifuroxan and Benzotrifuroxan: A New Series of Complex-Forming Reagents for Aromatic Hydrocarbons / A.S. Bailey, J.R. Case // Tetrahedron. - 1958. - V.3, № 2. - P.113–131.
- [337] Bussygina, O.G. Benzodifuroxan as an NO-Dependent Activator of Soluble Guanylate Cyclase and a Novel Highly Effective Inhibitor of Platelet Aggregation / O.G. Bussygina, N. V Pyatakova, Y. V Khropov, I. V Ovchinnikov, N.N. Makhova, I.S. Severina // Biochemistry. (Mosc). - 2000. - V.65, № 4. - P.457–462.
- [338] Severina, I.S. Nonselective Inhibition of Monoamine Oxidases A and B by Activators of Soluble Guanylate Cyclase / I.S. Severina, L.N. Axenova, a V Veselovsky, N. V Pyatakova, O.A. Buneeva, A.S. Ivanov, A.E. Medvedev // Biochemistry. (Mosc). - 2003. - V.68, № 9. - P.1048–1054.
- [339] Левинсон, Ф.С. Синтез и биологическая активность замещенных бензодифуранов / Ф.С. Левинсон, М.И. Евгенийев, Е.А. Ермолаева, С.И. Ефимов, И.Ф. Фаляхов, Р.Г. Гарипов, Т. В. Каримова // Хим.-фарм. журнал. - 2003. - Т.37, № 10. - С.12–15.
- [340] 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.B. Dobrynin, R. Goumont // Lett. Drug Des. Discov. - 2014. - V.11, № 4. - P.502–512.
- [341] 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.
- [342] 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.
- [343] Чугунова, Е.А. Получение новых производных 2Н-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.

- [344] Chugunova, E. Synthesis and Some Properties of 2H-Benzimidazole 1,3-Dioxides / E. Chugunova, V. Samsonov, T. Gerasimova, T. Rybalova, I. Bagryanskaya // *Tetrahedron*. - 2015. - V.71, № 39. - P.7233–7244.
- [345] Frisch, M.J. Gaussian 09, Revision A.1 / M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G.A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H.P. Hratchian, A.F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J.L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J.A. Montgomery, Jr., J.E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J.J. Heyd, E. Brothers, K.N. Kudin, V.N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J.C. Burant, S.S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J.M. Millam, M. Klene, J.E. Knox, J.B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R.E. Stratmann, O. Yazyev, A.J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J.W. Ochterski, R.L. Martin, K. Morokuma, V.G. Zakrzewski, G.A. Voth, P. Salvador, J.J. Dannenberg, S. Dapprich, A.D. Daniels, O. Farkas, J.B. Foresman, J.V. Ortiz, J. Cioslowski, D.J. Fox. Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
- [346] Chugunova, E. Synthesis of 2H-Benzimidazole 1,3-Dioxides, Separate 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.
- [347] Houben-Weyl Methoden Der Organischen Chemie /Stuttgart, Germany: Georg Thieme Verlag KG, 1976. - 62 p.
- [348] Беляев, Е.Ю. Ароматические нитрозосоединения / Е.Ю. Беляев, Б.В. Гидаспов. - Ленинград: Химия, 1989. - 173 с.
- [349] Pätzold, F. Studies on the Reaction of O-Benzoquinone Dioxime with Aldehydes: An Improved Procedure for 1-Hydroxybenzimidazole 3-Oxides / F. Pätzold, H.-J. Niclas, E. Gründemann // *J. Prakt. Chem.* - 1990. - V.332, № 3. - P.345–350.
- [350] Самсонов, В.А. Термические превращения 2H-бензимидазол-1,3-диоксидов / В.А. Самсонов, И.Ю. Багрянская, Ю.В. Гатилов, В.А. Савельев // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2011. - Т.8, № 8. - С.1697–1702.
- [351] Hamer, J. Nitrones / J. Hamer, A. Macaluso // *Chem. Rev.* - 1964. - V.64. - P.473–495.
- [352] Чугунова, Е.А. Синтез новых 3H-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.
- [353] Чугунова, Е.А. Необычная реакция 6,8-дихлоро-3,3-диметил-7-нитро-3H-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.
- [354] 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. - С.628–629.
- [355] Katsonis, N. Synthetic Light-Activated Molecular Switches and Motors on Surfaces / N. Katsonis, M. Lubomska, M. Pollard, B. Feringa, P. Rudolf // Prog. Surf. Sci. - 2007. - V.82, № 7–8. - P.407–434.
- [356] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Conidium-Forming Filamentous Fungi: Proposed Standard. M38-P, Wayne, Pennsylvania, USA, 1998.
- [357] National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility. Tests for Bacteria That Grow Aerobically — Sixth Edition: Approved Standard. M7-A5, Wayne, Pennsylvania, USA, 2000.
- [358] Semenov, V.E. Antimicrobial Activity of Pyrimidinophanes with Thiocytosine and Uracil Moieties / V.E. Semenov, A.S. Mikhailov, A.D. Voloshina, N. V Kulik, A.D. Nikitashina, V. V Zobov, S. V Kharlamov, S.K. Latypov, V.S. Reznik // Eur. J. Med. Chem. - 2011. - V.46, № 9. - P.4715–4724.
- [359] Пат. 2428419 РФ, МПК C07D271/12, C07D413/04, A01N43/828, A61K31/4245. 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; заявл. 27.10.2009; опубл. 10.09.2011. – 6 с.
- [360] Пат. 2602804 РФ, МПК C07D273/00, C07D271/12, C07D215/20, A61P31/04. 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. заявл. 30.09.2015; опубл. 20.11.2016. - 8 с.
- [361] 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.
- [362] Pat. US 7326407(B2), CPC A61K8/44, A61K8/49, A61Q17/04. Amine, Amide, Sulphonamide and Carbamate Derivatives of Benzalmalonic Salts and Photoprotective Cosmetic Composition

- Comprised Thereof / R. Hervé, L. Bernadette // Prior. data 03.03.2003; Publ. date 05.02.2008. – 10 p.
- [363] Pat. US 5169547(A), CPC C07C215/76, C10L1/30, C10M139/00. Amine-Containing Hindered Phenolic Antioxidant Lubricant Additives and Compositions Thereof / L.O. Farnig, A.G. Horodysky // Prior. data 08.12.1982; Publ. date 20.08.1986.
- [364] Sazykina, M. Allantoin and Urate as Suppressors of the Genotoxic Effects of 300–400 Nm Ultraviolet Irradiation / M. Sazykina, V. Chistyakov, M. A. Kolenko, K. V. Azarin // Russ. J. Genet. Appl. Res. - 2011. - V.1, № 2. - P.119–120.
- [365] Mackie, B.S. The PABA Story / B.S. Mackie, L.E. Mackie // Australas. J. Dermatol. - 1999. - V.40, № 1. - P.51–53.
- [366] Zavilgelsky, G.B. Action of 1,1-Dimethylhydrazine on Bacterial Cells Is Determined by Hydrogen Peroxide / G.B. Zavilgelsky, V.Y. Kotova, I. V Manukhov // Mutat. Res. - 2007. - V.634, № 1–2. - P.172–176.
- [367] Ptitsyn, L.R. A Biosensor for Environmental Genotoxin Screening Based on an SOS Lux Assay in Recombinant Escherichia Coli Cells / L.R. Ptitsyn, G. Horneck, O. Komova, S. Kozubek, E.A. Krasavin, M. Bonev, P. Rettberg // Appl. Environ. Microbiol. - 1997. - V.63, № 11. - P.4377–4384.
- [368] Timares, L. DNA Damage, Apoptosis and Langerhans Cells--Activators of UV-Induced Immune Tolerance / L. Timares, S.K. Katiyar, C.A. Elmetts // Photochem. Photobiol. - 2008. - V.84, № 2. - P.422–436.
- [369] Cadet, J. Effects of UV and Visible Radiation on DNA-Final Base Damage / J. Cadet, M. Berger, T. Douki, B. Morin, S. Raoul, J.L. Ravanat, S. Spinelli // Biol. Chem. - 1997. - V.378, № 11. - P.1275–1286.
- [370] Mouret, S. Cyclobutane Pyrimidine Dimers Are Predominant DNA Lesions in Whole Human Skin Exposed to UVA Radiation / S. Mouret, C. Baudouin, M. Charveron, A. Favier, J. Cadet, T. Douki // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2006. - V.103, № 37. - P.13765–13770.
- [371] Jiang, Y. Detecting Ultraviolet Damage in Single DNA Molecules by Atomic Force Microscopy / Y. Jiang, C. Ke, P.A. Mieczkowski, P.E. Marszalek // Biophys. J. - 2007. - V.93, № 5. - P.1758–1767.
- [372] Vollmer, A.C. Detection of DNA Damage by Use of Escherichia Coli Carrying RecA':Lux, UvrA':Lux, or AlkA':Lux Reporter Plasmids / A.C. Vollmer, S. Belkin, D.R. Smulski, T.K. Van Dyk, R.A. LaRossa // Appl. Environ. Microbiol. - 1997. - V.63, № 7. - P.2566–2571.
- [373] Lushchak, V.I. Adaptive Response to Oxidative Stress: Bacteria, Fungi, Plants and Animals / V.I. Lushchak // Comp. Biochem. Physiol. C: Comp. Pharmacol. Toxicol. - 2011. - V.153, № 2. - P.175–190.

- [374] Belkin, S. Microbial Whole-Cell Sensing Systems of Environmental Pollutants / S. Belkin // *Curr. Opin. Microbiol.* - 2003. - V.6, № 3. - P.206–212.
- [375] J Lee, H. Construction of a SodA::LuxCDABE Fusion Escherichia Coli: Comparison with a KatG Fusion Strain through Their Responses to Oxidative Stresses / H. J Lee, M. Gu // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* - 2003. - V.60. - P.577–580.
- [376] Belkin, S. Oxidative Stress Detection with Escherichia Coli Harboring a KatG’::Lux Fusion / S. Belkin, D.R. Smulski, A.C. Vollmer, T.K. Van Dyk, R.A. LaRossa // *Appl. Environ. Microbiol.* - 1996. - V.62, № 7. - P.2252–2256.
- [377] Van Dyk, T.K. Rapid and Sensitive Pollutant Detection by Induction of Heat Shock Gene-Bioluminescence Gene Fusions / T.K. Van Dyk, W.R. Majarian, K.B. Konstantinov, R.M. Young, P.S. Dhurjati, R.A. LaRossa // *Appl. Environ. Microbiol.* - 1994. - V.60, № 5. - P.1414–1420.
- [378] Van Dyk, T.K. Synergistic Induction of the Heat Shock Response in Escherichia Coli by Simultaneous Treatment with Chemical Inducers / T.K. Van Dyk, T.R. Reed, A.C. Vollmer, R.A. LaRossa // *J. Bacteriol.* - 1995. - V.177, № 20. - P.6001–6004.
- [379] Khrul’nova, S.A. “Quorum sensing” regulation of lux gene expression and the structure of lux operon in marine bacteria *Alivibrio logei* / S.A. Khrul’nova, I. V Manukhov, G.B. Zavil’gel’skii // *Genetika.* - 2011. - V.47, № 12. - P.1596–1603.
- [380] Свидетельство о регистрации электронного ресурса №22222. База данных по биологической активности производных бензофуороксанов / 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.
- [381] Pashirova, T.N. Self-Assembling Systems Based on Quaternized Derivatives of 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]Octane in Nutrient Broth as Antimicrobial Agents and Carriers for Hydrophobic Drugs / T.N. Pashirova, S.S. Lukashenko, S. V Zakharov, A.D. Voloshina, E.P. Zhiltsova, V. V Zobov, E.B. Souto, L.Y. Zakharova // *Colloids Surf. B. Biointerfaces.* - 2015. - V.127. - P.266–273.
- [382] Измеров, Н.Ф. Параметры токсикометрии промышленных ядов при однократном воздействии / Н.Ф. Измеров, И.В. Саноцкий, К.К. Сидоров. - Москва: Медицина, 1977. - 240 с.
- [383] Березовская, И.В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И.В. Березовская // *Хим.-фарм. журнал.* - 2003. - Т.37, № 3. - С.32–34.
- [384] Altomare, A. E-Map Improvement in Direct Procedures / A. Altomare, G. Cascarano, C.

- Giacovazzo, D. Viterbo // *Acta Crystallogr. Sect. A.* - 1991. - V.47. - P.744–748.
- [385] Sheldrick, G.M. *Foundations of Crystallography* / G.M. Sheldrick // *Acta Crystallogr.* - 2008. - V.38, № 2. - P.381–388.
- [386] Farrugia, L.J. WinGX 1.64.05 An Integrated System of Windows Programs for the Solution, Refinement and Analysis of Single Crystal X-Ray Diffraction Data / L.J. Farrugia // *J. Appl. Crystallogr.* - 1999. - V.32. - P.837–838.
- [387] APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program (Version 7.31A, Bruker Advanced X-Ray Solutions, BrukerAXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
- [388] Speak, A.L. PLATON. An Integrated Tool for the Analysis of the Results of a Single Crystal Structure Determination / A.L. Speak // *Acta Crystallogr. Sect. A.* - 1990. - V.46, № 1. - P.34–40.
- [389] Hehre, W.J. Self—Consistent Molecular Orbital Methods. XII. Further Extensions of Gaussian—Type Basis Sets for Use in Molecular Orbital Studies of Organic Molecules / W.J. Hehre, R. Ditchfield, J.A. Pople // *J. Chem. Phys.* - 1972. - V.56. - P.2257–2261.
- [390] McLean, A.D. Contracted Gaussian-Basis Sets for Molecular Calculations. 1. 2nd Row Atoms, Z=11-18 / A.D. McLean, G.S. Chandler // *J. Chem. Phys.* - 1980. - V.72. - P.5639–5648.
- [391] Krishnan, R. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods. XX. Basis Set for Correlated Wave-Functions / R. Krishnan, J.S. Binkley, R. Seeger, J.A. Pople // *J. Chem. Phys.* - 1980. - V.72. - P.650–654.
- [392] Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон, Р. Форд. - Москва: Мир, 1976. - 545 с.
- [393] Пат. 2032678 РФ, МПК C07D271/12; A01N43/82. 4- или 6-нитро-5,7-дихлорбензофуросан, обладающий фунгицидной активностью / Л.М. Юсупова, Ж.В. Молодых, Б.И. Бузыкин, И.Ф. Фаляхов, Н.Н. Анисимова, Г.П. Шарнин, В.В. Булидоров, С.И. Свиридов, Ф.С. Левинсон // заявитель Институт органической и физической химии им.А.Е.Арбузова, Казанский химико-технологический институт им.С.М.Кирова; патентообладатель Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского филиала РАН. – № 4951896/04; заявл. 28.06.1991; опубл. 10.04.1995. – 7 с.
- [394] Norris, W.P. Synthesis and Thermal Rearrangement of 5-Chloro-4,6-Dinitrobenzofuroxan / W.P. Norris, A. Chafin, R.J. Spear, R.W. Read // *Heterocycles.* - 1984. - V.22, № 2. - P.271–274.
- [395] Cozzi, F. Phane Nomenclature – Part I. Phane Parent Names (IUPAC Recommendations 1998) / F. Cozzi, H. Favre, H. Grinewald, D. Hellwinkel, K. Hirayama, M.A.C. Kaplan, M.V. Kisiirek, W.H. Powell, R. Panico, J.G. Trayaham, O. Weissbach // *Pure Appl. Chem.* - 1998. - V.70. - P.1513–1545.
- [396] Favre, H.A. Phane Nomenclature. Part II. Modification of the Degree of Hydrogenation and

- Substitution Derivatives of Phane Parent Hydrides / H.A. Favre, D. Hellwinkel, W.H. Powell, H.A. Smith Jr., S.S.C. Tsay, S.S. Tsay. // *Pure Appl. Chem.* - 2002. - V.74. - P.809–834.
- [397] Пат. 2534819 РФ, МПК C12N1/20, C12R1/63, C12Q1/02. Штамм *vibrio aquamarinus*, способ определения токсичности проб с его помощью и тест-культура для определения токсичности проб / И.С. Сазыкин, М.А. Сазыкина, Е.М. Кудеевская, М.И. Сазыкина // Бюл. №34. Заявл. 13.11.2012; опубл. 10.12.2014.– 10 с.
- [398] Maniatis, T. *Molecular Cloning—a Laboratory Manual* / T. Maniatis, E.F. Fritsch, J. Sambrook. - New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1982. - 545 p.
- [399] Maniatis, T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 4th Edition* / T. Maniatis, E.F. Fritsch, J. Sambrook. - New York: Cold Spring Harbor Laboratory, 1992. - 2028 p.
- [400] Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. - Москва: Высшая школа, 1990. - 348 с.
- [401] Chistyakov, V. Methylene Blue as a Suppressor of the Genotoxic Effect of Ultraviolet Radiation with a Wavelength of 300–400 Nm / V. Chistyakov, M. Sazykina, M. A. Kolenko, G. G. Chervyakov, A. Usatov // *Russ. J. Genet.* - 2009. - V.45. - P.304–307.
- [402] Ohnaka, T. Health effects of ultraviolet radiation / T. Ohnaka // *Ann. Physiol. Anthropol.* - 1993. - V.12, № 1. - P.1–10.
- [403] Voloshina, A. Synthesis and Antimicrobial and Toxic Properties of Novel 1,3-Bis(Alkyl)-6-Methyluracil Derivatives Containing 1,2,3- and 1,2,4-Triazolium Fragments / A. Voloshina, V. Semenov, A. S. Strobykina, N. V. Kulik, E. S. Krylova, V. Zobov, V. S. Reznik // *Russ. J. Bioorganic Chem.* - 2017. - V.43, № 2. - P.170–176.
- [404] Brooks, H.L. Pesticide Background Statements, Volume IV, Intecticides in: *Agriculture Handbook N° 685* / H.L. Brooks. - Forest Service, U.S. Department of Agriculture, 1989.

Приложение

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. проректора по научной

и исследовательской деятельности

Южного федерального университета

А.В. Метелица

2019 г.



АКТ

о внедрении (использовании) результатов исследовательской работы научного сотрудника
института органической и физической химии
им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанского научного центра РАН Чугуновой Е.А.

Комиссия в составе:

Председатель: зав. лабораторией экологии и молекулярной биологии микроорганизмов,
профессор кафедры биохимии и микробиологии, д.б.н., доцент. Сазыкина М.А.

Члены комиссии: Сазыкин И.С., в.н.с., к.б.н.; Хмелевцова Л.Е., м.н.с., Ажогина Т.Н., м.н.с.

Составили настоящий акт о том, что результаты научной работы в области создания и изучения биологических свойств функционализированных бензофуроксанов Е.А. Чугуновой используются в научно-исследовательской деятельности лаборатории экологии и молекулярной биологии микроорганизмов Академии биологии и биотехнологии им. Д.И. Ивановского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Южный федеральный университет» при разработке методов тестирования биологических эффектов и токсичности веществ с помощью цельноклеточных бактериальных lux-биосенсоров, а также оценки их влияния на бактериальные биопленки..

Председатель:

 /Сазыкина М.А./

Члены комиссии:

 /Сазыкин И.С./

 /Хмелевцова Л.Е./

 /Ажогина Т.Н./



МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное
бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Казанский национальный
исследовательский технологический
университет» (ФГБОУ ВО «КНИТУ»)

ПРОРЕКТОР ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ

К. Маркса ул., 68, Казань, 420015
тел. 231-42-00, факс 238-56-94,
e-mail: office@kstu.ru; <http://www.kstu.ru>,
ОКПО 02069639, ОГРН 1021602854965,
ИНН/КПП 1655018804/165501001

«УТВЕРЖДАЮ»



Проректор по научной работе

Ф.Ф.О. ВО КНИТУ

Сабырзянов А.Н.

2019 г.

12.04.2019 № 1170

АКТ

об использовании результатов научной работы

научного сотрудника института органической и физической химии

им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанского научного центра РАН Чугуновой Е.А.

в научных разработках университета

Комиссия в составе: доцент, к.х.н. Хайрутдинов Ф.Г. доцент, доцент, к.х.н. Е.С. Петров, председатель – заведующий кафедрой ХТОСА, профессор Р.З. Гильманов составили настоящий акт о том, что результаты научной работы в области синтеза и изучения биологических свойств функционализированных бензофуроксанов Е.А. Чугуновой 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» и 33.06.01. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Разработки Чугуновой Е.А. в области синтеза и изучения биологических свойств функционализированных бензофуроксанов позволяют повысить уровень подготовки магистров и аспирантов и продолжать исследования по синтезу новых производных этого ряда как активных реагентов органического синтеза и эффективных биологически активных веществ.

Председатель комиссии:

Члены комиссии:

Р.З. Гильманов

Ф.Г. Хайрутдинов

Е.С. Петров