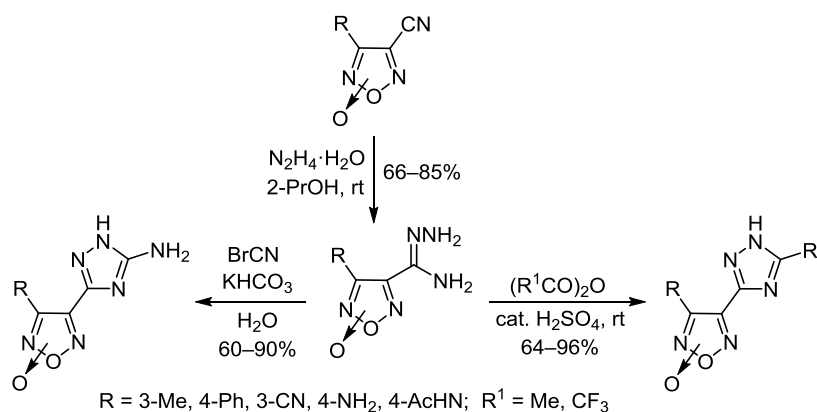


Эффективный синтез (1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксанов

Леонид Л. Ферштат¹, Маргарита А. Епишина¹, Игорь В. Овчинников¹,
Вадим В. Качала¹, Нина Н. Махова^{1*}

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

Поступило 9.07.2015
Принято 29.07.2015



Разработан общий простой и эффективный метод получения ранее практически неизвестных (5-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-фуроксанов с различными заместителями у другого атома углерода фуроксанового цикла на основе конденсации фуроксан-амидразонов с электрофильными реагентами (бромцианом, уксусным и трифторуксусным ангидридами).

Ключевые слова: амидразоны, бромциан, 1,2,4-триазолы, фуроксаны, цианофуроксаны, гетероциклизация.

Одной из основных тенденций в создании потенциальных лекарственных средств с улучшенным фармакокинетическим профилем является формирование новых структур на основе молекулярной гибридизации различных соединений с известной фармакологической активностью.^{1–4} В частности, в последние годы такой подход широко используется для построения гибридных молекул, в состав которых входят структуры, способные генерировать оксид азота (NO).^{5–9} К соединениям, обладающим такой способностью, относятся 1,2,5-оксадиазол-2-оксиды (фуроксаны).^{10–15} На основе комбинации различных фармакологически активных соединений с фуроксановым циклом – потенциальным донором NO, итальянским химиком А. Гаско (A. Gasco) была синтезирована серия гибридных структур, изучение свойств которых подтвердило перспективность такого подхода.^{16–18}

Наша исследовательская группа имеет большой опыт работы с производными фуроксана,^{19–23} включая синтез соединений-доноров NO.²⁴ Недавно мы разработали эффективные методы получения новых типов гибридных структур, содержащих наряду с фурокса-

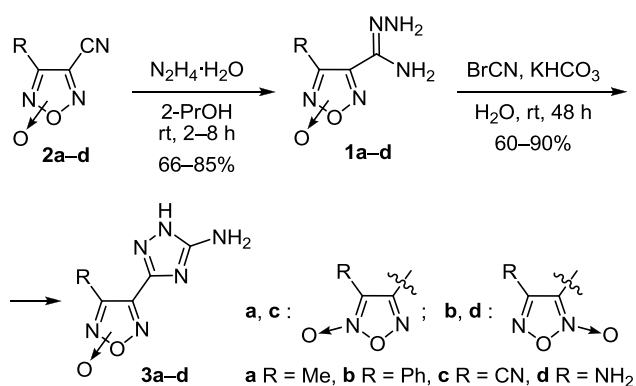
новым циклом различные фармакофорные гетероциклы (1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолы, тетразол, 1,2,3-триазол и др.), соединенные друг с другом либо непосредственно связями C–C или C–N, либо гетероатомными S- или O-мостиками.^{25–28} Среди синтезированных соединений выявлены структуры с высокой цитотоксической активностью. Поэтому синтез новых типов фуроксанов с фармакофорными гетероциклическими заместителями сохраняет высокую актуальность. Целью настоящей работы является разработка метода синтеза малоизученных производных фуроксанового ряда, в которых фуроксановый цикл соединен с 1,2,4-триазольным циклом посредством связи C–C, –(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксанов.

Отдельные представители (1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-фуроксанов в литературе описаны. Так, 3,4-бис(1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксан был синтезирован циклодимеризацией (1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)карбонитрил-оксида,²⁹ а 3-тиолзамещенный 1*H*-1,2,4-триазольный цикл, связанный с фуроксановым циклом, был сформирован внутримолекулярной циклоконденсацией *N*-фуроксаноилтиосемикарбазида.³⁰ В настоящей работе

для синтеза искоемых (1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксанов был использован другой подход, основанный на формировании 1,2,4-триазольного цикла при действии электрофильных реагентов (бромциана и ангидридов карбоновых кислот) на фуроксаниламидразоны, которые, в свою очередь, легко образуются при взаимодействии фуроксанкарбонитрилов с гидразингидратом.

Для синтеза исходных фуроксаниламидразонов **1a–d** были выбраны описанные в литературе нитрилы фуроксанкарбоновых кислот **2a–d**, содержащие в качестве второго заместителя группы Me, Ph, CN и NH₂ соответственно, причем в соединениях **2a,c** нитрильная группа расположена при атоме С-4 фуроксанового цикла, а в соединениях **2b,d** – при атоме С-3, что могло оказать влияние на реакционную способность этих соединений. Амидразоны **1c,d** описаны в литературе.^{31,32} Их получали взаимодействием нитрилов **2c,d** с 2–3-кратным избытком гидразингидрата в спиртах. Неизвестные амидразоны **1a,b**, а также амидразон **1c** в настоящей работе мы синтезировали по несколько модифицированной методике взаимодействием нитрилов **2a–c** с небольшим избытком (15%) гидразингидрата в 2-пропанол при комнатной температуре. Реакции 4-цианфуроксанов **2a,c** завершаются через 2 ч, в случае 3-цианфуроксана **2b** потребовалось выдерживание реакционной смеси в течение 8 ч (схема 1).

Схема 1

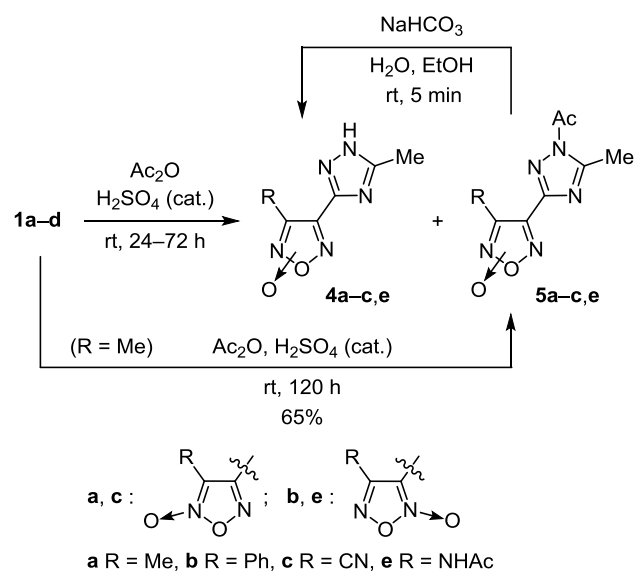


Исследования были начаты с реакции амидразонов **1a–d** с бромцианом. Реакцию проводили в очень мягких условиях: в воде при комнатной температуре в присутствии KHCO₃ в течение 48 ч. Нагревание до 60 °С требовалось лишь в начале реакции для растворения исходных амидразонов в воде. Искомые (5-амино-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксаны **3a–d** были получены с хорошими выходами, причем положение амидразонного фрагмента при атоме С-3 или С-4 фуроксанового цикла не оказывало влияния на результат реакции (схема 1).

Несколько сложнее проходили реакции с ангидридами карбоновых кислот Ac₂O и (CF₃CO)₂O. Реакцию проводили в избытке ангидридов в присутствии каталитического количества концентрированной H₂SO₄. Для оптимизации условий реакции в качестве модельного соединения был выбран амидразон **1a**.

Вначале была исследована его реакция с Ac₂O. При температуре 60 °С реакция завершилась через 40 мин (контроль методом ТСХ), однако в качестве продукта реакции, по данным спектроскопии ЯМР ¹H, была получена смесь искомого (5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксана **4a** и ацетилированного по атому азота триазольного цикла (1-ацетил-5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксана **5a**. В спектре ЯМР ¹H полученной смеси присутствовали сигналы двух метильных групп, связанных с фуроксановым циклом (2.46 и 2.42 м. д. для соединений **4a** и **5a** соответственно), двух метильных групп, связанных с триазольным циклом (2.39 и 2.73 м. д. для соединений **4a** и **5a** соответственно) и ацетильной группы (2.72 м. д.). По соотношению интегральных интенсивностей протонов метильных групп, связанных с триазольным циклом, отношение соединений **4a** и **5a** составляло ~1:2.5. Чтобы избежать ацетилирования образующегося триазольного цикла, в дальнейшем мы проводили реакцию при комнатной температуре. Для завершения процесса потребовалось 48 ч, однако и в этом случае ацетилированный продукт **5a** образовался практически в том же соотношении с незамещенным триазолом (**4a:5a** = 1:2). Увеличение времени выдерживания реакционной смеси до 120 ч позволило довести процесс ацетилирования до завершения и получить исключительно соединение **5a** с выходом 65% (схема 2).

Схема 2



Строение соединения **5a** подтверждено совокупностью данных элементного анализа и спектральных исследований (ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N, а также масс-спектрометрии высокого разрешения). Поскольку образование 1,2,4-триазольного цикла может приводить к равновесной смеси 1*H*- и 4*H*-изомеров, а из данных спектров ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁵N трудно было сделать однозначный вывод, какой из двух атомов азота триазольного цикла (N-1 или N-4) ацетилируется в процессе реакции, были зарегистриро-

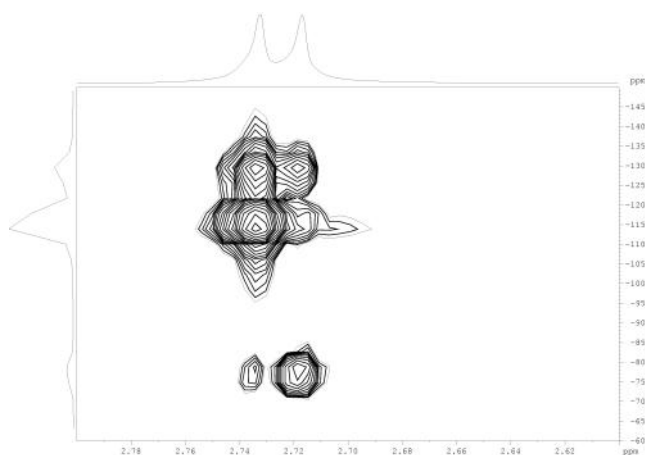


Рисунок 1. Фрагмент спектра HMBC ^1H - ^{15}N соединения **5a**.

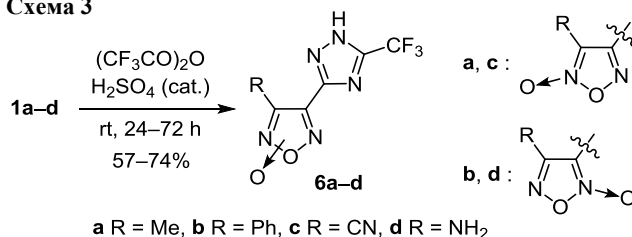
ваны двумерные спектры ЯМР с использованием гетероядерных корреляций HSQC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{15}N . Наиболее информативным оказался спектр HMBC ^1H - ^{15}N , из которого однозначно следовало, что ацетильная группа находится при атоме азота N-1 1,2,4-триазольного цикла (рис. 1). Мягкий щелочной гидролиз ацетильного производного **5a** позволил получить искомым (5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-фуроксан **4a** с выходом, близким к количественному (схема 2).

В найденных оптимальных условиях в реакцию с укусным ангидридом в присутствии каталитического количества H_2SO_4 были введены также амидразоны **1b–d**. Однако ни в одном случае ацетилирование триазольного цикла не проходило до конца даже при длительном выдерживании реакционных смесей, и в качестве продукта реакции, по данным ТСХ и спектроскопии ЯМР ^1H , во всех случаях образовывалась смесь незамещенных и ацетилированных производных в различных соотношениях (1:3–1:5) с преобладанием ацетилированных производных. Кроме того, в случае соединения **1d** ацетилированию подвергалась также аминогруппа фуроксанового цикла, причем эта аминогруппа оказалась ацетилированной в обоих образовавшихся продуктах, поскольку в спектре ЯМР ^1H полученной смеси в области 6 м. д. отсутствовали сигналы незамещенной группы NH_2 , но появились два сигнала протонов групп NHCO (10.46 и 10.71 м. д.). Полученные смеси соединений не разделяли, а подвергали мягкому щелочному гидролизу в найденных выше условиях, что приводило к легкому снятию ацетильной защиты с атома азота триазольного цикла. Кроме того, гидролиз соединения **5e** протекал хемоселективно с сохранением ацетильной защиты аминогруппы фуроксанового цикла. Поэтому в качестве продуктов реакции были получены (5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксаны **4b,c** с выходами 64–83% и защищенный по аминогруппе 4-ацетиламино-3-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксан **4e** с выходом 81% (схема 2).

Реакцию амидразонов **2a–d** с трифторуксусным ангидридом проводили в аналогичных условиях: в избытке ангидрида в присутствии каталитического количества H_2SO_4 при 20 °С. В отличие от реакции с

Ac_2O в качестве продуктов реакции с хорошими выходами были получены только неацелированные по атомам азота (5-трифторметил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-фуроксаны **6a–d** (схема 3). Этот результат кажется неожиданным, поскольку $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ более реакционно-способен, чем Ac_2O . Однако, с другой стороны, известно, что трифторацетильная защита у атомов азота гидролитически менее устойчива, чем ацетильная. Для снятия трифторацетильной защиты используют различные кислоты, в том числе и CF_3COOH . Можно предположить, что *N*-трифторацетильные производные образовывались, но затем гидролизывались в условиях реакции, что приводило к соединениям **6a–d**.

Схема 3



Таким образом, в результате исследования взаимодействия фуроксаниламидразонов с рядом электрофильных реагентов (BrCN , Ac_2O , $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$) разработан общий простой и эффективный метод получения (5-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксанов с различными заместителями у другого атома углерода фуроксанового цикла. Показано, что реакционная способность амидразонов в исследованных реакциях не зависит от положения амидразонного фрагмента при атоме С-3 или С-4 фуроксанового цикла и природы второго заместителя. Выявлены различия в поведении исследованных амидразонов в реакциях с укусным и трифторуксусным ангидридами. Разработанный метод позволил получить представительный набор ранее практически неизвестных (5-*R*-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)-фуроксанов, которые образовывались с хорошими выходами, а их строение достоверно установлено на основе совокупности данных элементного анализа и современных физико-химических методов исследования.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на приборе Bruker Alpha в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F зарегистрированы на спектрометре Bruker AM-300 (300, 75 и 282 МГц соответственно) в $\text{DMSO-}d_6$. В качестве внутреннего стандарта использованы химические сдвиги сигналов остаточных протонов (2.50 м. д.) и атомов углерода (39.5 м. д.) растворителя. Химические сдвиги для спектров ЯМР ^{19}F приведены относительно CFCl_3 . Спектры ЯМР ^{15}N зарегистрированы на спектрометре Bruker AV-600 (61 МГц) в $\text{DMSO-}d_6$, внешний стандарт MeNO_2 (0.0 м. д.). Двумерные гетероядерные корреляционные спектры ЯМР HSQC ^1H - ^{13}C , HMBC ^1H - ^{13}C и HMBC ^1H - ^{15}N соединений **4e**, **5a** зарегистрированы на спектрометре Bruker AV-600 (600, 150 и 61 МГц для ядер ^1H , ^{13}C и ^{15}N соответственно).

Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электро-распылением. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 В) ионах. Диапазон сканирования масс m/z 50–3000 Да, калибровка – внешняя или внутренняя (Electrospray Calibrant Solution, Fluka). Использован шприцевой ввод образца в виде раствора в ацетонитриле, скорость потока 3 мкл/мин. Газ-носитель – азот (4 л/мин), температура камеры 180 °С. Элементный анализ выполнен на приборах Perkin Elmer 2400 и EuroVector EA. Температуры плавления определены на приборе Sanyo Gallenkamp. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck 60 F₂₅₄ (проявление УФ облучением при 254 нм).

Исходные нитрилы фуроксанкарбоновых кислот **2a**,³³ **2b**,³⁴ **2c**³⁵ и **2d**³¹, а также амидразон **1d**³¹ получены по известным методикам.

Синтез амидразонов 1a–c (общая методика). К раствору 8 ммоль нитрила **2a–c** в 10 мл 2-PrOH при перемешивании и комнатной температуре по каплям добавляют 0.45 мл (0.46 г, 9.2 ммоль) гидразингидрата (содержит около 60% гидразина). В случае нитрилов **2a,c** реакцию смесь перемешивают в течение 2 ч, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2 × 20 мл) и сушат на воздухе. В случае нитрила **2b** реакцию смесь перемешивают в течение 8 ч, затем добавляют 20 мл H₂O, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

4-Метил-1,2,5-оксадиазол-3-карбогидразонамид-5-оксид (1a). Выход 0.99 г (79%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 145–147 °С (MeOH). R_f 0.24 (CCl₄–EtOAc, 8:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3454, 3415, 3346, 3206, 2930, 1647, 1597, 1524, 1462, 1348, 1271, 1113, 1037, 835, 786, 645. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.25 (3H, с, CH₃); 5.75 (2H, с, NH₂); 5.82 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 9.7; 112.2; 135.1; 152.1. Найдено, %: С 30.69; Н 4.38; N 44.66. C₄H₇N₅O₂. Вычислено, %: С 30.58; Н 4.49; N 44.57.

4-Фенил-1,2,5-оксадиазол-3-карбогидразонамид-2-оксид (1b). Выход 1.49 г (85%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 201–203 °С (MeCN). R_f 0.30 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3468, 3352, 3219, 3063, 1649, 1583, 1511, 1459, 1323, 1288, 1126, 1053, 894. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 5.46 (2H, с, NH₂); 5.99 (2H, с, NH₂); 7.54–7.57 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.77 (2H, д, J = 6.0, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 107.5; 124.0; 127.0; 129.8; 132.6; 155.2; 165.7. Найдено, %: С 49.22; Н 4.07; N 32.03. C₉H₉N₅O₂. Вычислено, %: С 49.31; Н 4.14; N 31.95.

4-Циано-1,2,5-оксадиазол-3-карбогидразонамид-5-оксид (1c). Выход 0.89 г (66%), светло-желтые кристаллы, т. пл. 118–120 °С (2-PrOH) (т. пл. 117–119 °С).³² R_f 0.25 (CCl₄–EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 5.91 (2H, с, NH₂); 6.36 (2H, с, NH₂).

4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбогидразонамид-2-оксид (1d). т. пл. 162–164 °С (MeOH). R_f 0.31 (CCl₄–EtOAc, 4:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 5.32 (2H, с, NH₂); 5.49 (2H, с, NH₂); 6.28 (2H, с, NH₂).

Синтез (5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фуроксанов 3a–d (общая методика). Суспензию 1 ммоль амидразона **1a–d** в 2 мл H₂O нагревают до 60 °С до почти полного растворения исходного субстрата. Затем при перемешивании добавляют 0.106 г (1 ммоль) BrCN и 0.100 г (1 ммоль) KHCO₃. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч, затем отфильтровывают. Полученный осадок промывают H₂O (2 × 5 мл), 1.5 мл холодного EtOH и сушат на воздухе.

3-(4-Метил-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-амин (3a). Выход 0.133 г (73%), желтый порошок, т. пл. 250–252 °С (ДМФА). R_f 0.35 (CCl₄–EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460, 3351, 1656, 1610, 1555, 1482, 1447, 1379, 1118, 988, 833, 771, 695, 666. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.37 (3H, с, CH₃); 6.42 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 8.9; 112.7; 149.3; 152.2; 157.7. Найдено, %: С 33.04; Н 3.24; N 46.06. C₅H₆N₆O₂. Вычислено, %: С 32.97; Н 3.32; N 46.14.

3-(2-Оксидо-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-5-амин (3b). Выход 0.220 г (90%), темно-желтый порошок, т. пл. 259–261 °С (ДМФА). R_f 0.19 (CCl₄–EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460, 3351, 3067, 2926, 1656, 1610, 1555, 1482, 1447, 1379, 1118, 988, 833, 771, 695. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 6.41 (2H, уш. с, NH₂); 7.51–7.57 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.74 (2H, д, J = 6.1, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 111.7; 127.5; 128.6; 129.0; 131.0; 150.4; 156.2; 157.8. Найдено, %: С 49.09; Н 3.41; N 34.33. C₁₀H₈N₆O₂. Вычислено, %: С 49.18; Н 3.30; N 34.41.

4-(5-Амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил-2-оксид (3c). Выход 0.151 г (78%), оранжевый порошок, т. пл. 179–181 °С (ДМФА). R_f 0.44 (CCl₄–EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460, 3368, 3127, 2249, 1701, 1619, 1555, 1504, 1463, 1398, 1367, 1274, 1089, 1026, 973. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.61 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 97.5; 110.8; 149.1; 151.8; 156.3. Найдено, %: С 31.01; Н 1.69; N 50.85. C₅H₃N₇O₂. Вычислено, %: С 31.10; Н 1.57; N 50.77.

4-(5-Амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-амин-2-оксид (3d). Выход 0.110 г (60%), желтый порошок, т. пл. 228–230 °С (ДМФА). R_f 0.10 (CCl₄–EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3431, 3324, 1622, 1536, 1491, 1400, 1238, 1124, 1022, 988, 955, 748, 653. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.47 (2H, уш. с, NH₂); 6.56 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 111.4; 150.1; 151.9; 156.9. Найдено, %: С 26.15; Н 2.84; N 53.61. C₄H₅N₇O₂. Вычислено, %: С 26.23; Н 2.75; N 53.54.

4-(1-Ацетил-5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-3-метил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (5a). К смеси 0.157 г (1.0 ммоль) амидразона **1a** и 2 мл (2.164 г, 21.2 ммоль) Ac₂O при перемешивании и комнатной температуре добавляют 0.3 мл 95% H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивают в течение 120 ч, затем добавляют 15 мл H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H₂O (4 × 5 мл) и сушат на воздухе. Выход 0.145 г (65%), белый порошок, т. пл. 214–216 °С (ДМФА).

R_f 0.66 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2943, 1767, 1611, 1535, 1476, 1432, 1373, 1315, 1268, 1100, 1040, 1011, 965, 846, 647. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.41 (3H, с, 3-CH₃); 2.72 (3H, с, COCH₃); 2.73 (3H, с, 5'-CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 8.7 (3-CH₃); 15.3 (5'-CH₃); 23.3 (COCH₃); 112.5 (C-3); 149.3 (C-4); 150.3 (C-3'); 157.6 (C-5'); 169.5 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м. д.: -128.8 (N-1'); -115.4 (N-4'); -77.5 (N-2'); -11.7 (N-2); 1.3 (N-5). Найдено, %: C 42.92; H 4.22; N 31.24. C₈H₉N₃O₃. Вычислено, %: C 43.05; H 4.06; N 31.38.

Гидролиз соединения 5a. К раствору 0.100 г (0.45 ммоль) ацетильного производного **5a** в 3 мл EtOH при перемешивании и комнатной температуре по каплям добавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃ до pH 9. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин, затем охлаждают до 0 °С, по каплям добавляют конц. HCl до pH 6–7, выпавший осадок соединения **4a** отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

3-Метил-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (4a). Выход 0.078 г (96%), белый порошок, т. пл. 196–198 °С (MeCN). R_f 0.51 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3062, 2972, 1602, 1553, 1473, 1385, 1307, 1284, 1106, 1045, 1008, 974. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.42 (3H, с, CH₃); 2.49 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 8.9; 15.1; 109.8; 148.7; 149.7; 155.2. Найдено, %: C 39.63; H 4.02; N 38.78. C₆H₇N₅O₂. Вычислено, %: C 39.78; H 3.89; N 38.66.

Синтез 5-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил-1,2,5-оксадиазол-2-оксидов 4b,c,e (общая методика). К смеси 1.0 ммоль амидразона **1b–d** и 2 мл (2.164 г, 21.2 ммоль) Ac₂O при перемешивании и комнатной температуре добавляют 0.3 мл 95% H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивают в течение 24–72 ч (контроль методом ТСХ, элюент CCl₄–EtOAc, 4:1), затем добавляют 15 мл H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (4 × 5 мл) и сушат на воздухе. Полученные смеси соединений **4b,c,e** и **5b,c,e** растворяют в небольшом количестве EtOH (3–6 мл), к полученному раствору при перемешивании и комнатной температуре по каплям добавляют насыщенный водный раствор NaHCO₃ до pH 9. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 мин, затем охлаждают до 0 °С, по каплям добавляют 36% HCl до pH 6–7, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе.

3-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (4b). Выход 0.202 г (83%), белый порошок, т. пл. 230–232 °С (MeCN). R_f 0.27 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3025, 2935, 2901, 2816, 1605, 1522, 1425, 1365, 1140, 1064, 959, 831, 686. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.41 (3H, с, CH₃); 7.51–7.57 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.69 (2H, д, J = 6.3, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.5; 108.9; 126.0; 128.4; 128.6; 131.1; 147.5; 154.5; 156.2. Найдено, %: C 54.18; H 3.84; N 28.71. C₁₁H₉N₅O₂. Вычислено, %: C 54.32; H 3.73; N 28.79.

4-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил-2-оксид (4c). Выход 0.123 г (64%), белые кристаллы, т. пл. 218–220 °С (MeCN). R_f 0.11

(CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3020, 2940, 2251, 1625, 1569, 1433, 1379, 1257, 1060, 1027, 831. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.48 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.5; 97.5; 106.7; 148.6; 149.1; 155.4. Найдено, %: C 37.39; H 1.98; N 43.90. C₆H₄N₆O₂. Вычислено, %: C 37.51; H 2.10; N 43.74.

N-[4-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-5-оксидо-1,2,5-оксадиазол-3-ил]ацетамид (4e). Выход 0.181 г (81%), желтые иглы, т. пл. 256–258 °С (MeCN). R_f 0.05 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3261, 3044, 2972, 1610, 1584, 1421, 1388, 1263, 1078, 864. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.15 (3H, с, COCH₃); 2.45 (3H, с, CH₃); 10.44 (1H, с, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.5 (5'-CH₃); 23.2 (COCH₃); 104.7 (C-3); 147.6 (C-4); 150.1 (C-3'); 154.2 (C-5'); 168.6 (C=O). Найдено, m/z : 225.0732 [M+H]⁺. C₇H₉N₆O₃. Вычислено, m/z : 225.0731. Найдено, %: C 37.37; H 3.51; N 37.65. C₇H₈N₆O₃. Вычислено, %: C 37.50; H 3.60; N 37.49.

Синтез (5-трифторметил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)-1,2,5-оксадиазол-2-оксидов 6a–d (общая методика). К смеси 1 ммоль амидразона **1a–d** и 2 мл (3.024 г, 14.4 ммоль) (CF₃CO)₂O при перемешивании и комнатной температуре добавляют 0.3 мл 95% H₂SO₄. Реакционную смесь перемешивают в течение 24–72 ч (контроль методом ТСХ, элюент CCl₄–EtOAc, 4:1), затем добавляют 15 мл H₂O. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (4 × 5 мл) и сушат на воздухе.

3-Метил-4-[5-(трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (6a). Выход 0.134 г (57%), белые кристаллы, т. пл. 122–124 °С (MeOH). R_f 0.19 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3551, 3429, 2870, 1610, 1483, 1426, 1389, 1217, 1191, 1157, 1045, 1009, 952, 863, 650. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.41 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 8.6; 106.5; 112.4; 118.0; 147.7; 158.1. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: -64.7 (CF₃). Найдено, %: C 30.53; H 1.92; N 29.94. C₆H₄F₃N₅O₂. Вычислено, %: C 30.65; H 1.71; N 29.79.

3-[5-(Трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-4-фенил-1,2,5-оксадиазол-2-оксид (6b). Выход 0.220 г (74%), белый порошок, т. пл. 148–150 °С (MeOH). R_f 0.41 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3261, 1614, 1566, 1467, 1375, 1299, 1232, 1187, 1150, 1124, 1003, 950, 827, 768, 692. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 7.56–7.66 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.84 (2H, д, J = 6.5, H-2,6 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 108.3; 117.2; 120.8; 125.2; 128.5; 129.0; 131.5; 143.2; 156.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: -64.6 (CF₃). Найдено, m/z : 296.0389 [M–H]⁺. C₁₁H₅F₃N₅O₂. Вычислено, m/z : 296.0401. Найдено, %: C 44.62; H 1.91; N 23.48. C₁₁H₆F₃N₅O₂. Вычислено, %: C 44.46; H 2.03; N 23.56.

4-[5-(Трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил-2-оксид (6c). Выход 0.143 г (58%), оранжевые кристаллы, т. пл. 124–126 °С (MeOH). R_f 0.17 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3068, 2254, 1641, 1567, 1421, 1362, 1260, 1054, 1031, 892. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 97.7; 104.6; 117.4; 120.1; 146.2; 157.1. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: -64.6 (CF₃). Найдено, %: C 29.41; H 0.53; N 34.01. C₆HF₃N₆O₂. Вычислено, %: C 29.28; H 0.41; N 34.15.

4-[5-(Трифторметил)-1H-1,2,4-триазол-3-ил]-1,2,5-оксадиазол-3-амин-5-оксид (6d). Выход 0.170 г (72%), желтый порошок, т. пл. 169–171 °С (MeOH). R_f 0.5 (CCl₄–EtOAc, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3475, 3370, 3153, 1653, 1629, 1557, 1492, 1241, 1211, 1195, 1148, 1117, 995, 940, 854, 821, 657. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.60 (2H, уш. с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 102.6; 117.3; 120.8; 143.4; 155.3. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: –64.6 (CF₃). Найдено, %: С 25.27; Н 1.10; N 35.43. C₅H₃F₃N₆O₂. Вычислено, %: С 25.44; Н 1.28; N 35.59.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 14-50-00-126).

Список литературы

- Ananikov, V. P.; Khokhlova, E. A.; Egorov, M. P.; Sakharov, A. M.; Zlotin, S. G.; Kucherov, A. V.; Kustov, L. M.; Gening, M. L.; Nifantiev, N. E. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 75.
- Nicolaou, K. C.; Hale, C. R. H.; Nilewski, C.; Ioannidou, H. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 5185.
- Shaikh, M. S.; Palkar, M. B.; Patel, H. M.; Rane, R. A.; Alwan, W. S.; Shaikh, M. M.; Shaikh, I. M.; Hampannavar, G. A.; Karpoornath, R. *RSC Adv.* **2014**, 4, 62308.
- Tabolin, A. A.; Novikov, R. A.; Khomutova, Yu. A.; Zharov, A. A.; Stashina, G. A.; Nelyubina, Yu. V.; Tomilov, Yu. V.; Ioffe, S. L. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2102.
- Граник, В. Г.; Григорьев, Н. Б. *Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств*; Вузовская книга: Москва, 2004, с. 180.
- Willmot, M.; Gray, L.; Gibson, C.; Murphy, S.; Bath P. M. *Nitric Oxide* **2005**, 12, 141.
- Nitric Oxide Donors: For Pharmaceutical and Biological Applications*; Wang, P. G.; Cai, T. B.; Taniguchi, N., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005, p. 13.
- Krause, P.; Wätzig, E.; Acil, H.; König, S.; Unthan-Fechner, K.; Tsikas, D.; Probst, I. *Nitric Oxide* **2010**, 23, 220.
- Serafim, R. A. M.; Primi, M. C.; Trossini, G. H. G.; Ferreira, E. I. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 386.
- Cena, C.; Bertinaria, M.; Boschi, D.; Giorgis, M.; Gasco, A. *ARKIVOC* **2006**, (vii), 301.
- Boiani, L.; Aguirre, G.; Gonzalez, M.; Cerecetto, H.; Chidichimo, A.; Cazzulo, J. J.; Bertinaria, M.; Guglielmo, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7900.
- Nikonov, G. N.; Bobrov, S. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A. V.; Scriven, E. F.; Taylor, R. J. K., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2008, vol. 5, p. 316.
- Chegaev, K.; Cena, C.; Giorgis, M.; Rolando, B.; Tosco, P.; Bertinaria, M.; Fruttero, R.; Carrupt, P.-A.; Gasco, A. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 574.
- Jovene, C.; Chugunova, E. A.; Goumont, R. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, 13, 1089.
- Bastrakov, M. A.; Starosotnikov, A. M.; Kachala, V. V.; Dalinger, I. L.; Shevelev, S. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 496. [Химия гетероцикл. соединений 2015, 51, 496.]
- Lazzarato, L.; Cena, C.; Rolando, B.; Marini, E.; Lolli, M. L.; Guglielmo, S.; Guaita, E.; Morini, G.; Coruzzi, G.; Fruttero, R.; Gasco, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 5852.
- Borretto, E.; Lazzarato, L.; Spallotta, F.; Cencioni, C.; D'Alessandra, Yu.; Gaetano, C.; Fruttero, R.; Gasco, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, 4, 994.
- Guglielmo, S.; Cortese, D.; Vottero, F.; Rolando, B.; Kommer, V. P.; Williams, D. L.; Fruttero, R.; Gasco, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 84, 135.
- Makhova, N. N.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Molotov, S. I.; Baryshnikova, E. L. *Pure Appl. Chem.* **2004**, 76, 1691.
- Ovchinnikov, I. V.; Finogenov, A. O.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Strelenko, Yu. A.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, 58, 2137. [Изв. АН, Сер. хим. **2009**, 2072.]
- Makhova, N. N.; Kulikov, A. S. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, 82, 1007. [Успехи химии **2013**, 82, 1007.]
- Fershtat, L. L.; Ovchinnikov, I. V.; Makhova, N. N. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2398.
- Fershtat, L. L.; Struchkova, M. I.; Goloveshkin, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Makhova, N. N. *Heteroat. Chem.* **2014**, 25, 226.
- Kots, A. Ya.; Grafov, M. A.; Khropov, Yu. V.; Betin, V. L.; Belushkina, N. N.; Busygina, O. G.; Yazykova, M. Yu.; Ovchinnikov, I. V.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N.; Medvedeva, N. A.; Bulargina, T. V.; Severina, I. S. *Br. J. Pharmacol.* **2000**, 129, 1163.
- Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Struchkova, M. I.; Makhova, N. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 176. [Химия гетероцикл. соединений 2015, 51, 176.]
- Fershtat, L. L.; Ashirbaev, S. S.; Kulikov, A. S.; Kachala, V. V.; Makhova, N. N. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 257.
- Fershtat, L. L.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *RSC Adv.* **2015**, 5, 47248.
- Fershtat, L. L.; Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Ovchinnikov, I. V.; Ananyev, I. V.; Makhova, N. N. *Tetrahedron* **2015**, 71, 6764.
- Li, Y.; Zhang, Z.; Ge, Z.; Wang, B.; Lai, W.; Luo, Y. *Chin. J. Chem.* **2013**, 31, 520.
- Gasco, A.; Mortarini, V.; Reynaud, E. *Farmaco, Ed. Sci.* **1973**, 28, 624.
- Andrianov, V. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1997**, 33, 973. [Химия гетероцикл. соединений 1997, 1115.]
- Khisamutdinov, G. Kh.; Mratkhezina, T. A.; Gabdullin, R. M.; Abdrakhmanov, I. Sh.; Smirnov, S. P.; Rakitin, O. A.; Godovikova, T. I.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, 44, 1499. [Изв. АН, Сер. хим. **1995**, 1559.]
- Gasco, A. M.; Marcello, A.; Boschi, D.; Di Stilo, A.; Medana, C.; Gasco, A.; Martorana, P. A.; Schoenafinger, K. *Arzneim. Forsch.* **1998**, 48, 212.
- Zhao, J.-Q.; Zhou, M.-Q.; Zuo, J.; Xu, X.-Y.; Zhang, X.-M.; Yuan, W.-C. *Tetrahedron* **2015**, 71, 1560.
- Grundmann, C.; Nickel, G. W.; Bansal, R. K. *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1975**, 1029.