

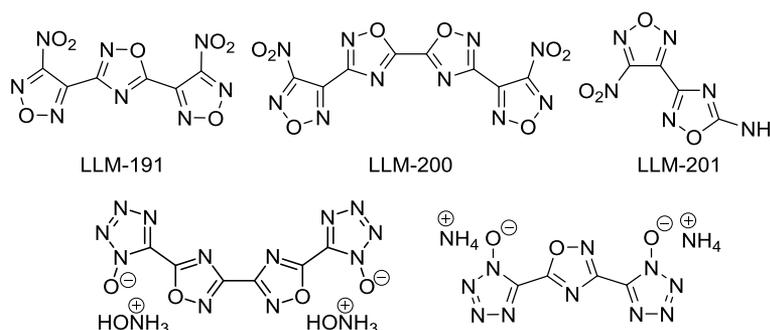
Синтез и свойства многоциклических оксадиазолов и 1-гидрокситетразолов в качестве энергоемких соединений

Филипп Ф. Пагория^{1*}, Мао-Си Джан¹, Натаниэль Б. Закерман¹,
Алан Д. ДеХоуп¹, Деймон А. Парриш²

¹ Ливерморская национальная лаборатория им. Э. Лоуренса,
Ист-авеню 7000, Ливермор L-282, Калифорния 9450, США; e-mail: pagoria1@llnl.gov

² Научно-исследовательская лаборатория ВМС США,
Оверлук-авеню 4555, Вашингтон, округ Колумбия 20375, США
e-mail: damon.parrish@nrl.navy.mil

Поступило 9.02.2017
Принято после доработки 13.04.2017



Описаны синтез и свойства нескольких многоциклических оксадиазолов, 3,5-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазола, 3,3'-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-5,5'-би(1,2,4-оксадиазола), 3-(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-амина, а также солей 1-гидрокситетразолов, 5,5'-(1,2,4-оксадиазол-3,5'-диил)бис(1H-тетразол-1-олата) аммония и 5,5'-{[3,3'-би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-диил}бис(1H-тетразол-1-олата) гидроксиламмония, в качестве энергоемких соединений. Два соединения, 3,5-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол и 3,3'-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-5,5'-би(1,2,4-оксадиазол), имеют привлекательную плотность – 1.91 и 1.94 г·см⁻³ (при 20 °C) соответственно. Конструирование этих материалов основано на идее, что многоциклические соединения, включающие 1,2,4-оксадиазольный цикл, будут иметь хорошую термическую стабильность и высокую плотность благодаря заместителям в положениях 3, 5 и возможности реализации плоской конформации. Описаны различные синтетические подходы и интересные химические процессы, наблюдаемые в процессе создания этих новых гетероциклов.

Ключевые слова: 1-гидрокситетразолы, нитрогетероциклы, 1,2,4-оксадиазолы, тетразолы, фуразаны, энергоемкие соединения.

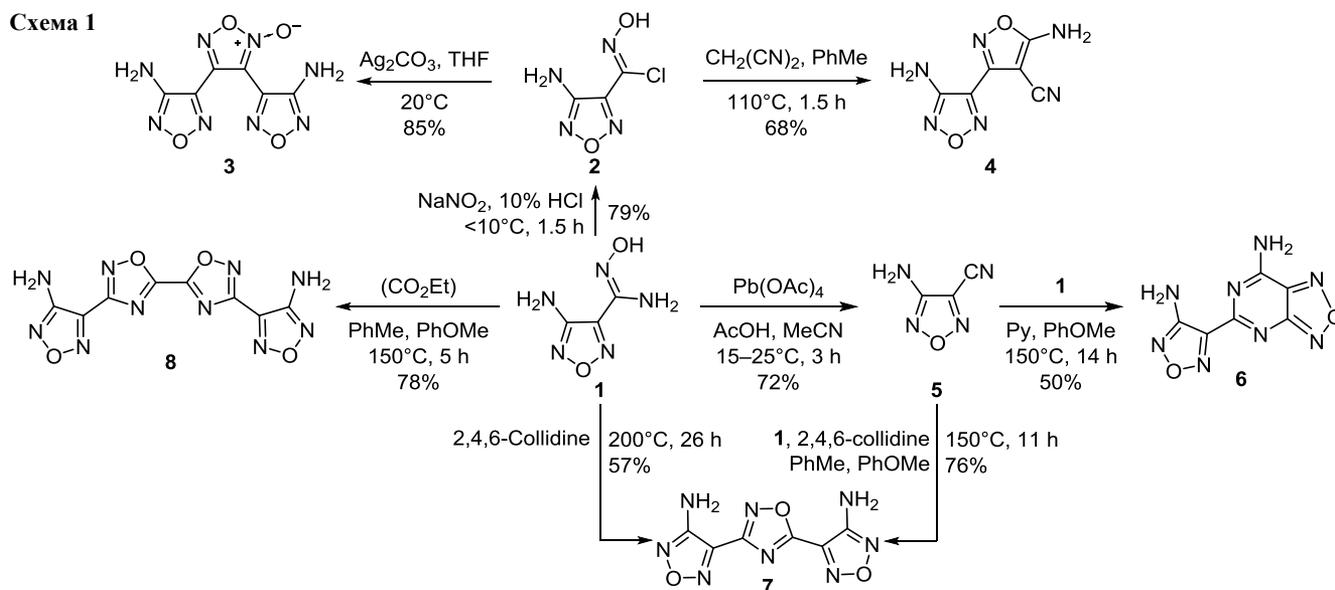
На протяжении многих лет дизайн и синтез новых энергоемких соединений вызывали интерес во всем мире. Новые гетероциклические энергоемкие соединения играют важную роль главным образом из-за положительной энтальпии образования, термической стабильности и повышенного кислородного баланса в сравнении с соответствующими карбоциклическими аналогами.^{1,2} Гетероциклические энергоемкие соединения, состоящие из 1,2,5-оксадиазольных (фуразановых) циклов, удостоились значительного внимания благодаря своей синтетической доступности, улучшенной плотности и термической стабильности.^{2–5} Двумя примечательными примерами являются 3,4-бис(4-нитрофуразан-3-ил)фуразан-2-оксид (БНФФ)^{6–11} и 3,4-бис-

(4-нитрофуразан-3-ил)фуразан (БНФФ-1),^{12,13} энергоемкие соединения с увеличенной термической стабильностью, низкой температурой плавления и удовлетворительной чувствительностью. С другой стороны, имеется относительно мало примеров энергоемких материалов на основе 1,2,4-оксадиазолов и 1,3,4-оксадиазолов.^{2,14–17} Привлекательные свойства БНФФ и БНФФ-1 побудили нас исследовать возможность синтеза их аналогов, в которых центральный оксадиазольный цикл был бы 1,2,4-оксадиазольным или 1,3,4-оксадиазольным.

Наш подход основывался на идее, что характерное для 1,2,4-оксадиазольного цикла 3,5-замещение должно обеспечивать лучшую кристаллическую упаковку за счет возможности копланарного расположения циклов, а связь оксадиазолов через стабильные связи C–C

Перевод с английского.

Схема 1



должна обеспечить материалу повышенную термическую стабильность. Кроме того, описанный синтез различных 1-гидрокситетразолов,^{17–22} энергоемких соединений с привлекательными свойствами подтолкнул нас к изучению 1-гидрокситетразолов, присоединенных к центральной 1,2,4-оксадиазольной циклической системе, на основе аргументов, подобных приведенным в пользу многоциклических оксадиазольных систем. Здесь приводятся способы получения 3,5-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазола (LLM-191), 3,3'-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-5,5'-би(1,2,4-оксадиазола) (LLM-200), 3-(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-амин (LLM-201), двух солей 1-гидрокситетразола, 5,5'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(1*H*-тетразол-1-олата) аммония и 5,5'-{[3,3'-би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-диил}бис(1*H*-тетразол-1-олата) гидроксиламмония, в качестве энергоемких соединений. Кроме того, обсуждается усовершенствование синтеза нескольких промежуточных продуктов.

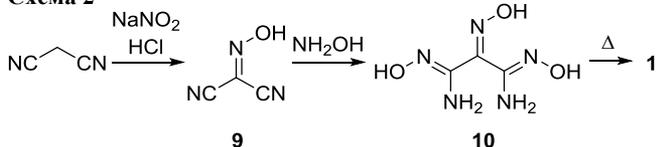
Амино- и нитрофуразановые соединения были широко исследованы как потенциальные лекарственные препараты^{23–25} и энергоемкие соединения.^{25–28} В отличие от ароматических углеводородов, для которых нитропроизводные могут быть получены путем прямого нитрования исходных прекурсоров с использованием стандартных методов нитрования, нитрофуразаны в основном получают окислением прекурсоров, содержащих аминогруппу. В данном исследовании амидоксим **1**, легкодоступный прекурсор,²⁹ содержащий аминную и амидоксимную (C(NH₂)=NOH) группы, присоединенные к фуразановому циклу, был выбран в качестве исходного материала для конструирования нескольких целевых соединений (схема 1). Предполагалось, что при использовании в синтезе производных с несколькими оксадиазольными циклами аминогруппа может быть окислена до нитрогруппы, тем самым улучшая общую плотность и кислородный баланс соответствующих продуктов.

Описано несколько методов хемоселективного преобразования амидоксима **1**, в которых не участвует аминогруппа. При обработке соединения **1** NaNO₂ в водном растворе HCl диазотирование амидогруппы

амидоксимного фрагмента с последующим нуклеофильным замещением группы N₂⁺ хлорид-анионом дает гидроксимидаилхлорид **2** (схема 1).^{30–32} Соединение **2** является важным промежуточным продуктом для получения нескольких энергоемких материалов,^{9,26,33,34} таких как БНФФ, высокоплотного и высокоэффективного энергоемкого материала,^{6–11,34} а также соединений, получаемых из БНФФ¹² через соответствующей 4,4'-диамино[3,3':4',3''-тер(фуразан)]-2'-оксид (**3**). Сплавление амидоксима **1** с 4-амино-3-фуразанкарбоксамидом при 170 °C или нагревание с этил-4-амино-3-фуразанкарбоксамидом в смеси KOH и *n*-BuOH дает производные аминифуразана, связанные с 1,2,4-оксадиазолом.^{35–38} Исследования по замещению гидроксильной группы амидоксима галогеном с последующим образованием группы C(NH₂)=N–R, где R представляет собой алифатический или ароматический фрагмент, были частью усилий, направленных на поиск фармацевтических препаратов.¹⁸ Также было описано хемоселективное окисление амидоксимной группы соединения **1** до цианогруппы слабыми окислителями, например MnO₂,³⁹ KMnO₄,⁴⁰ Pb₃O₄,⁴⁰ Pb₂O₃,³⁷ или PbO₂.^{36,41,42}

В рамках нашей работы по синтезу больших количеств амидоксима **1**, жизнеспособного исходного материала для исследования энергоемких материалов, мы сообщаем об улучшенном методе синтеза соединения **1**, а также о разработке новых способов получения важных промежуточных продуктов, таких как фураксан **5** и цианофуразан **5**, и об изучении новых путей получения аминифуразана **7**. В ходе наших исследований получено несколько новых аминифуразанов – 5-амино-3-(4-аминофуразан-3-ил)изоксазол-4-карбонитрил (**4**), 5-(4-аминофуразан-3-ил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*]пиримидин-7-амин (**6**) и 4,4'-{[5,5'-би(1,2,4-оксадиазол)]-3,3'-диил}бис(фуразан-3-амин) (**8**) (схема 1). В настоящей статье также описывается окисление 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(фуразан-3-амин) (**7**) и 4,4'-{[5,5'-би(1,2,4-оксадиазол)]-3,3'-диил}бис(фуразан-3-амин) (**8**) до соответствующих нитросоединений с использованием обычных методов.

Схема 2

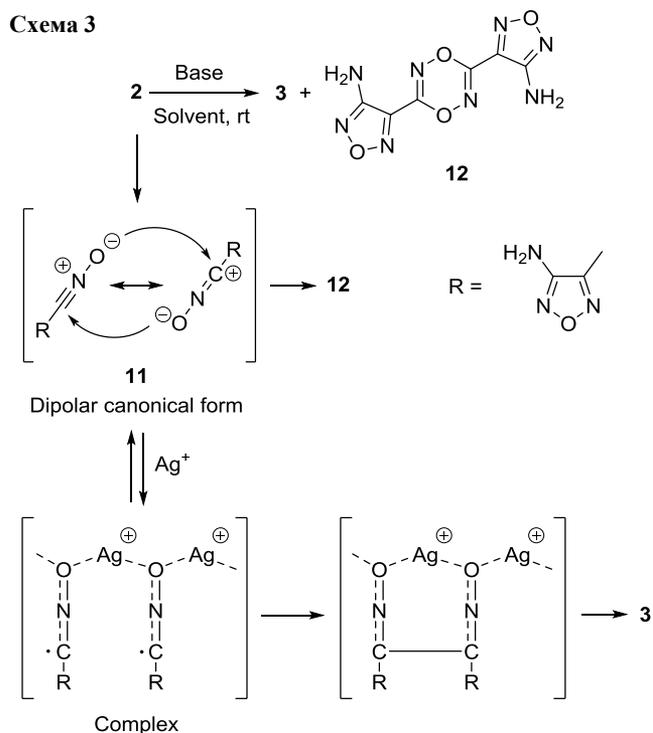


Усовершенствование получения 4-амино-3-фуразан-карбоксамидокси́ма (1). Синтез амидокси́ма **1**, впервые описанный Ичикавой и коллегами в 1965 г.,²⁹ включал ряд превращений: 1) нитрозирование малонитрила с NaNO_2 в водном растворе HCl с получением окси́ма малонитрила **9**, 2) реакцию соединения **9** с гидросиламином для получения амидокси́ма **10** и 3) термическую дегидратацию в щелочных условиях, дающую соединение **1** (схема 2). В последние годы была опубликована усовершенствованная методика.³² В ней используется уменьшенное количество HCl для инициации нитрозирования малонитрила (стадия 1), берется избыток 50% гидросиламина в H_2O в качестве реагента и основания для достижения полного превращения окси́ма **9** (стадия 2), а также нейтрализация реакционной смеси до pH 7 перед отделением амидокси́ма **1** (стадия 3). Нами было обнаружено, что в методе Ичикавы²⁹ на выход и чистоту продукта **1** влияет pH реакционной смеси. Для лучшего контроля pH для инициации нитрозирования малонитрила применялся AcOH , обеспечивающий буфер в реакционной смеси. Было обнаружено, что в результате нагрева, обеспечивающего конденсацию с образованием амидокси́ма **1** (стадия 3), при повышении pH реакционной смеси от 7–8 до 11–12 выход снизился до 40–50% и упала чистота продукта **1** (92% согласно спектроскопии ЯМР ^1H). При регулировании кислотности конечной реакционной смеси путем добавления AcOH до pH 9–10 продукта **1** был получен с выходом 80–85% и чистотой (>97% согласно спектроскопии ЯМР ^1H), достаточной для дальнейших реакций.

Реакции 4-амино-*N*-гидроксифуразан-3-карбими́доилхлори́да (2). Карбогидроксиими́доилхлорид **2**, легкополучаемый из амидокси́ма **1**, подвергается реакциям диполярного циклоприсоединения через нитрилоксидный интермедиат, образуя фуроксаны, диоксадиазины, производные 1,2,4-оксадиазола, а также производные изоксазола в зависимости от реагентов и условий реакции.^{22,28,43–46} При синтезе фуроксанов и диоксадиазинов ключевое влияние на образование продукта оказывает выбор условий реакции, осуществляющих элиминирование HCl при образовании промежуточного нитрил-*N*-окси́да **11**.^{28,45,47} Для получения фуроксана **3** нами выбран способ с использованием двухфазной смеси водного раствора Na_2CO_3 с Et_2O для генерации интермедиата **11**, который затем димеризуется в реакции циклоприсоединения по типу "голова к голове" (схема 3).^{43–45} Применение органических оснований, таких как триэтиламин (TEA), в органических растворителях дает диоксадиазин **12** через циклоприсоединение по типу "голова к хвосту".^{28,47}

В общем, если применяются неполярные растворители, такие как Et_2O , основным продуктом является фуроксан **3** (предполагается, что образующийся нитрилоксид **11** экстрагируется в неполярный Et_2O), тогда как

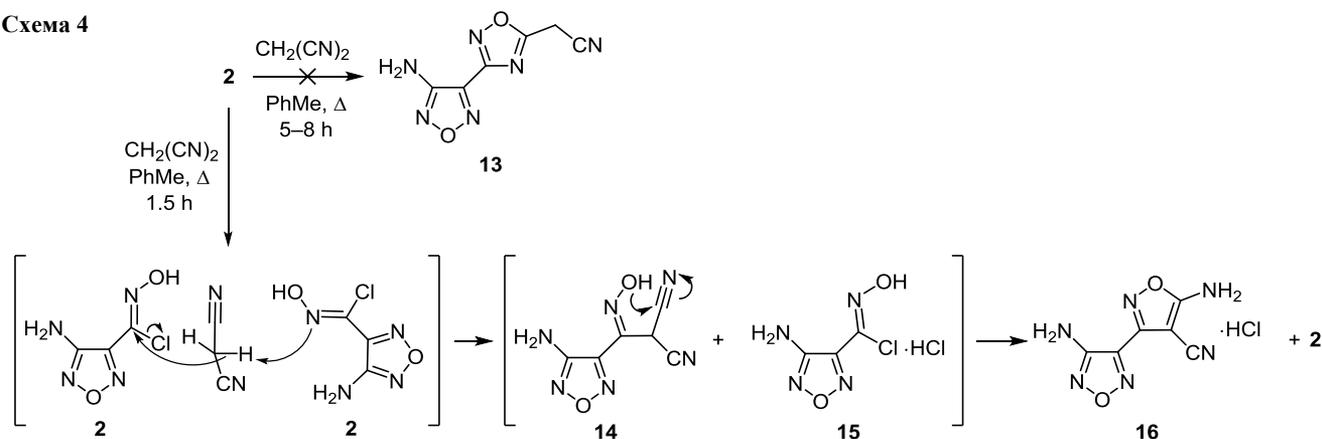
Схема 3



в более полярной среде, например в Na_2CO_3 – DMCO ,²⁸ K_2CO_3 – H_2O – TGF ⁴⁸ или TEA – MeCN ,⁴⁵ диоксадиазин **12** становится преобладающим продуктом. Это можно объяснить тем, что нитрилоксиды могут также существовать в виде резонансных форм, 1,3-диполярных канонических структур, которые могут быть стабилизированы полярными растворителями (схема 3). Известно, что AgNO_3 ⁴⁹ может быть использован для превращения нитрилокси́да в соответствующий фуразан-2-оксид, но он не использовался для получения фуроксана **3**.

Мы исследовали влияние солей серебра в неполярных растворителях на региоселективность циклоприсоединения. Ag_2CO_3 был использован в качестве основания в неполярных растворителях, таких как TGF и Et_2O , для дегидрохлорирования, поскольку он обеспечивает не только удаление HCl путем образования AgCl , но и обладает некоторой растворимостью в органических растворителях. При перемешивании смеси карбогидроксиими́доилхлори́да **2** и Ag_2CO_3 в TGF при комнатной температуре в течение ночи почти 100% исходного соединения **2** превратилось в продукт **3**, что подтверждено данными спектроскопии ЯМР, и, что более важно, при этом диоксадиазин **12** не образуется. Образование фуроксана **3** также наблюдалось при использовании Ag_2CO_3 в кислых условиях в избытке трифторуксусной кислоты (TFA). В этом случае основание, которое обеспечивает превращение исходного материала даже в присутствии TFA, по-видимому, представляет собой $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{Ag}$, образующийся *in situ*. Когда карбогидроксиими́доилхлорид **2** обрабатывали AgNO_3 в TGF (без добавления основания) при комнатной температуре, образовывалось незначительное количество фуроксана **3**, что подтвердила тонко-слойная хроматография (ТСХ) и спектроскопия ЯМР ^1H . Эти данные свидетельствуют о том, что применение

Схема 4



Ag_2CO_3 может представлять хороший общий метод региоселективного синтеза производных фуоксана из соответствующих гидроксимидоилхлоридов.

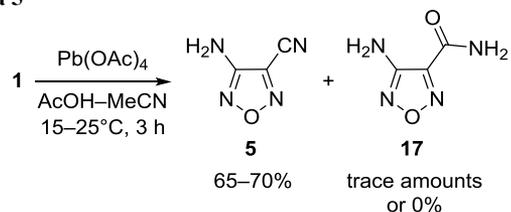
Сообщалось также о термическом удалении HCl из гидроксимидоилхлорида для генерации соответствующего нитрилоксида, вступающего в реакции циклоприсоединения с различными субстратами.⁵⁰ При попытке синтезировать 2-[3-(4-аминофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]ацетонитрил (**13**) нагреванием карбогидроксимидоилхлорида **2** с малонитрилом в кипящем PhMe в течение 5–8 ч, аналогично литературным данным,⁵⁰ мы не обнаружили соединения **13**, но выделили новое соединение, 5-амино-4-цианоизоксазол **4** (схема 4). Строение продукта **4** было установлено методом спектроскопии ЯМР и ВЭЖХ-анализа. То есть реакция проходит через нуклеофильную атаку малонитрила на нитрилоксид **11** либо карбогидроксимидоилхлорид **2** с образованием аддукта **14** и соли **15**. Производное малонитрила **14** подвергается циклизации и протонному обмену с соединением **15**, образуя продукт **16**, стабильную соль изоксазола **4** с HCl , вместо реакции [3+2]-присоединения между исходным соединением **2** и одной из цианогрупп малонитрила.

Существует прецедент нуклеофильной атаки малонитрила на гидроксимидоилхлорид, а именно, раствор этил-2-хлоро-2-(гидроксиимино)ацетата в EtOH добавляли к смеси малонитрила и NaOEt в ТГФ. В этих условиях предполагаемым реагентом является анион малонитрила.⁵² В описанном выше синтезе дополнительное основание не используется, подразумевается, что соединение **2** и/или продукт **4** могут выступать в роли общего основания при образовании аниона малонитрила (схема 4). Соединение **16** может быть превращено в изоксазол **4** при обработке водным раствором Na_2CO_3 при комнатной температуре до прекращения выделения CO_2 . Нитрил **4** может служить удобным предшественником для получения других оксадиазолов через преобразование функциональных групп.

Усовершенствование получения 4-аминофуразан-3-карбонитрила (5). Хорошо известно, что нитрилы являются важными исходными соединениями для синтеза 1,2,4-оксадиазолов с помощью реакции циклоконденсации, катализируемой кислотой.^{2,52,53} В попытках синтезировать соединение **7** с 1,2,4-оксадиазоль-

ным мостиком нами были исследованы различные условия для реакции соединений **1** и **5**. Нитрил **5** был получен окислением амидоксима **1** с использованием смеси PbO_2 и AcOH ^{36,41,54} или с использованием MnO_2 .^{28,29} В наших попытках эти окислители давали не только желаемый продукт, но также амид **17** (схема 5). Считается, что этот побочный продукт образуется при гидролизе (водой, образующейся в процессе окисления) либо амидоксимной группы исходного соединения **1**, либо цианогруппы продукта **5**. Для уменьшения количества побочного продукта **17** в качестве окислителя был выбран тетраацетат свинца $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, предполагалось, что вода, образующаяся в процессе окисления, будет скорее реагировать с $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ с образованием AcOH и PbO_2 , чем взаимодействовать с нитрилом **5**. При обработке амидоксима **1** $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ в $\text{AcOH}-\text{MeCN}$ (1:10) (MeCN применялся для улучшения растворимости $\text{Pb}(\text{OAc})_4$) при комнатной температуре нитрил **5** получили с выходом 65–70% после перекристаллизации из H_2O (схема 5).

Схема 5



Получение 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(фуразан-3-амин) (7) из амидоксима 1 и нитрила 5 при кислотном катализе. Аминофуразан **7** с 1,2,4-оксадиазольным мостиком является прекурсором для 3,5-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазола (LLM-191), низкоплавкого энергоемкого соединения с т. пл. 63 °С (пик эндотермы ДСК, 10 °С/мин).²⁶ Два описанных способа получения продукта **7** включали либо сплавление амидоксима **1** и амида **17** при 170 °С, либо нагревание амидоксима **1** и этил-4-амино-3-фуразанкарбонилата в смеси KOH и $n\text{-BuOH}$.³⁵ Мы были заинтересованы в исследовании новых методик получения аминофуразана **7** из амидоксима **1** и нитрила **5**, позволяющих улучшить как выход, так и легкость крупномасштабного синтеза. Промотируемая ZnCl_2 конденсация амидоксимов и нитрилов до 1,2,4-оксадиазолов

явилась отправной точкой для наших исследований.^{52,53,55,56} Было обнаружено, что оксадиазол **7** может быть синтезирован с выходом 23–62% в реакциях соединений **1** и **5** с использованием различных условий, кислотных катализаторов и растворителей (схема 6, табл. 1).

Болотин сообщил, что EtOAc является лучшим растворителем для промотируемого ZnCl₂ синтеза 1,2,4-оксадиазолов, поскольку карбонильная группа участвует в образовании комплекса амидоксима, нитрила и ZnCl₂ для успешного нуклеофильного замещения и реакции циклоконденсации.⁵⁶ Однако при кипячении амидоксима **1** с нитрилом **5** и ZnCl₂ в EtOAc в присутствии HCl выход оксадиазола **7** был низким, тогда как побочный продукт **18**, предположительно образующийся конденсацией исходного материала **1** и EtOAc, образовывался с выходом 34% (табл. 1, опыт 1). Имеется интересное сообщение о том, что соединение **18** реагирует с AcOH при кипячении, образуя оксадиазол **20** с высоким выходом. Поэтому, вероятно, в наших условиях ZnCl₂ ингибирует реакцию циклизации, предположительно, из-за комплексообразования с амидоксимом **1**³⁶ (интермедиат **19**, схема 6). Полученные результаты побудили нас к исследованию условий, в которых варьировались растворители и кислотные сокатализаторы Бронстеда. *n*-BuOAc рассматривался в качестве растворителя, позволяющего как повысить температуру реакции, так и понизить реакционную способность растворителя по отношению к

Схема 6

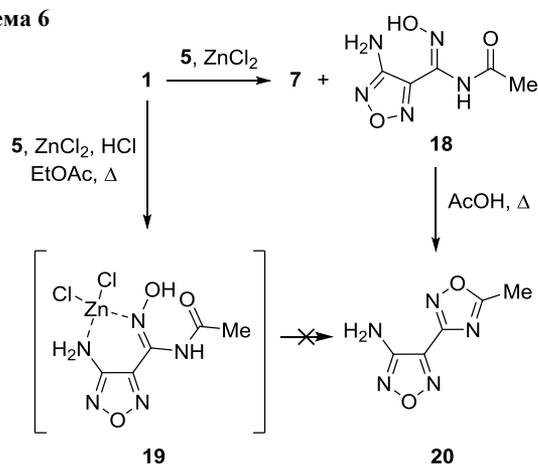


Таблица 1. Влияние растворителей и кислотных сокатализаторов Бронстеда на промотируемое ZnCl₂ образование оксадиазола **7**

Опыт	Растворитель	Кислота	<i>T</i> , °C	Выходы соединений 7/18 , %
1	EtOAc	HCl (газ)	77	23/34
2	<i>n</i> -BuOAc	HCl (газ)	120	39/9
3	<i>n</i> -BuOAc	HBr (газ)	120	62/*
4	<i>i</i> -PrCO ₂ Pr	HBr (газ)	120	44/*
5	<i>n</i> -BuOAc	TsOH	120	53/*
6	DMF	TsOH	120	41/*
7	<i>n</i> -BuOAc	H ₂ SO ₄	120	55/*

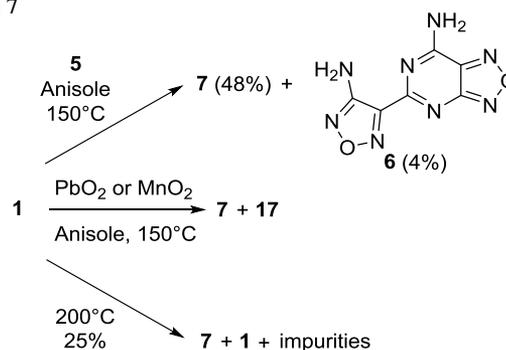
* Не выделен.

амидоксиму **1** для повышения хемоселективности конденсации. Действительно, выход оксадиазола **7** повысился до 39%, тогда как побочного продукта **18** образовалось менее 10% (табл. 1, опыт 2).

При изучении роли кислоты в реакции HCl (газ) заменяли на HBr (газ), *n*-толуолсульфоокислоту (TsOH) или H₂SO₄ при различных условиях. При использовании HBr был получен больший выход продукта **7** в реакции конденсации (опыт 3). В свою очередь, при использовании более стерически затрудненного растворителя, например *n*-пропилизобутирата, выход оксадиазола **7** снижался с 62 до 44% (опыт 4). Замена HBr на TsOH, известный для подобных конденсаций сокатализатор для ZnCl₂,⁵⁵ или на H₂SO₄ дала схожий выход продукта **7** (опыты 5, 7). Также применялся ДМФА, полярный апротонный растворитель, но выход оксадиазола **7** при этом не повысился (опыт 6).

Получение 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(фуразан-3-амин) (7**) из амидоксима **1** и нитрила **5** при основном катализе.** Кроме промотируемых ZnCl₂ реакций конденсации, 1,2,4-оксадиазолы также могут быть получены прямым нагреванием амидоксимов и нитрилов с добавлением или без добавления основного катализатора.^{57,58} В отдельности соединения **1** и **5** стабильны в анизоле до 150 °C, однако при нагревании их смеси при этой температуре в течение 6 ч был обнаружен оксадиазол **7**, а также исходное соединение **1** и ранее неизвестное соединение (30:64:6 по данным спектроскопии ЯМР ¹H). В спектре ЯМР ¹H смеси химические сдвиги неизвестного соединения отмечаются при 9.85 (1H, c), 9.68 (1H, c) и 6.83 м. д. (2H, c), а в спектре ЯМР ¹³C – при 160.1, 159.2, 156.4, 155.7, 144.1 и 136.5 м. д., где сигналы при 155.7 и 136.5 м. д. отнесены к 4-аминофуразановому фрагменту. С учетом данных ВЭЖХ-анализа этому соединению приписана структура 5-(4-амино-фуразан-3-ил)-[1,2,5]оксадиазоло-[3,4-*d*]пиримидин-7-амин (**6**), являющегося димером соединения **5** (схема 7).

Схема 7



Интересно, что химические сдвиги двух протонов аминогруппы при пиримидиновом цикле продукта **6** не эквивалентны в шкале времени ЯМР (в спектре ЯМР ¹H их химические сдвиги отмечаются при 9.85 и 9.68 м. д.), что предполагает ограниченное вращение свободной пары электронов аминогруппы из-за значительной делокализации с пиримидиновой системой. Схожий спектр ЯМР наблюдался для [1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*]пиримидин-7-амин.⁵⁹

В стремлении лучше понять механизм этой реакции конденсации нитрил **5** нагревался в тех же условиях в отсутствие амидоксима **1**, но при этом димер **6** обнаружен не был. Однако в присутствии пиридина димер **6** образовывался с выходом 5%. Интересно, что, когда пиридин использовался в реакции соединений **1** и **5**, выход димера **6** составил 50%, а оксадиазола **7** – 44%. Однако при использовании 2,4,6-триметилпиридина (2,4,6-коллидин – более сильное, но менее нуклеофильное основание из-за стерических помех, обусловленных метильными группами) вместо пиридина при тех же условиях соединение **6** было обнаружено в незначительном количестве, а основным продуктом реакции стал оксадиазол **7** с выходом 76%.

Получение 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(фуразан-3-амин) (7) из амидоксима 1 при окислении оксидами металлов. Прямое одnoreакторное превращение амидоксима **1** в оксадиазол **7** рассматривалось как интересная возможность. Как упоминалось ранее, соединение **7** можно получить конденсацией амидоксима **1** и нитрила **5** с добавлением или без добавления кислотных катализаторов при повышенной температуре, а нитрил **5** образуется из амидоксима **1** при окислении с PbO₂ или MnO₂ при комнатной температуре или немного выше. Мы предположили, что обработка соединения **1** окислителями при высоких температурах обеспечит образование нитрила **5**, который *in situ* будет конденсироваться с амидоксимом **1**, образуя оксадиазол **7**. Действительно, при медленном добавлении PbO₂ к смеси исходного амидоксима **1** и 2,4,6-коллидина в анизоле при температуре 150 °С образуется оксадиазол **7** с выходом 52%. Амид **17** был получен с выходом 22% (спектр ЯМР ¹H) (схема 7). При использовании MnO₂ в качестве окислителя выход продукта **7** снижается до 41%, а время как выход амида **17** увеличивается до 48%.

Получение 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(фуразан-3-амин) (7) из амидоксима 1 пиролизом. Пиролиз амидоксима **1** для прямого получения оксадиазола **7** также считался интересным направлением исследований. Согласно термическому анализу, соединение **1** плавится при 190–191 °С, а температура термического разложения превышает 217 °С, как показывает ДСК.³³ Однако нагревание амидоксима **1** при 200 °С в атмосфере аргона и выдерживание расплавленной смеси в течение заданного промежутка времени с последующим охлаждением до комнатной температуры дало коричневый сплавившийся твердый остаток. После его растирания с горячим ДМФА, продукт **7** был выделен с 25% выходом (схема 7, табл. 2, опыт 1).

Таблица 2. Пиролиз амидоксима **1** до оксадиазола **7**

Опыт	Катализатор/ растворитель	Время, ч	T, °С	Соотношение и выходы соединений 1:7*/7, %
1	Отсутствует	12	200	40:60/25
2	1,3-DMB	8	200	90:10**
3	2,4,6-Коллидин	14	200	0:100/52
4	2,4,6-Коллидин	26	190	0:100/57
5	TsOH	5	200	0:100/36

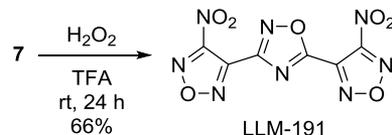
* Соотношение соединений **1** и **7** определялось спектроскопией ЯМР ¹H.

** Не выделен.

Следует отметить, что в этих условиях реакции (табл. 2, опыт 1) исходный материал не был полностью израсходован. При проведении реакции в 1,3-диметоксибензоле (1,3-ДМБ) в течение 8 ч спектроскопия ЯМР показала, что лишь 10% исходного вещества **1** было превращено в продукт (опыт 2). Интересно, что, когда конденсация была проведена в присутствии 2,4,6-коллидина, выход оксадиазола **7** существенно увеличился (опыт 3). Снижение температуры реакции до 190 °С привело к образованию продукта **7** с таким же выходом, но время протекания реакции увеличилось (опыт 4). Воздействие кислотного катализатора также было исследовано, но было обнаружено, что моногидрат *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) (опыт 5) способствовал быстрому разложению амидоксима **1**. Механизм пиролитического получения оксадиазола **7** из амидоксима **1** остается неизвестным и нуждается в дальнейшем исследовании.

Получение 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(3-нитрофуразана) (LLM-191).²⁶ Окисление оксадиазола **7** до соединения LLM-191 было достигнуто обработкой 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(фуразан-3-амин) (**7**) смесью 70% водной H₂O₂ с трифторуксусной кислотой при 20 °С (схема 8).^{9,26}

Схема 8



Для завершения реакции окисления требуется 20–24 ч при 20 °С из-за плохой растворимости исходного материала **7** в TFA. Окисление считалось законченным, когда реакционная смесь осветлялась с образованием слабо-желтого раствора. Продукт выделяли выливанием реакционной смеси в ледяную воду и экстракцией с CH₂Cl₂. LLM-191 очищали с помощью короткой колонки с силикагелем (растворитель CH₂Cl₂–пентан, 3:2) с последующей перекристаллизацией из смеси CHCl₃–пентан, что давало продукт с выходом 60–70%. Энергоемкое соединение LLM-191 имеет привлекательную плотность 1.910 г/см³ (при 20 °С) и энтальпию образования 687 кДж/моль (согласно данным калориметрии сжигания). Оно также стабильно в расплаве с температурой плавления 63 °С и пиком экзотермы ДСК при 261 °С (ДСК 10 °С/мин) (табл. 3). Рентгеноструктурный анализ показал, что молекула LLM-191 имеет практически плоскую структуру (рис. 1).

Получение 4,4'-[5,5'-би(1,2,4-оксадиазол)]-3,3'-диил}бис(фуразан-3-амин) (DATO) (8) и 3,3'-бис(4-нитрофуразан-3-ил)-5,5'-би(1,2,4-оксадиазола) (LLM-200). В литературе описаны несколько методов синтеза 1,2,4-оксадиазолов путем конденсации амидоксимов и эфиров в щелочных условиях, включая KOH в *n*-BuOH,³⁵ K₂CO₃ в PhMe–DMFA,⁶⁰ TEA в PhMe,⁶¹ NaN в ТГФ.⁶² Основываясь на этих данных, конденсация амидоксима **1** и диэтилоксалата в PhMe–анизоле при 150 °С в присутствии стерически затрудненного основания, 2,4,6-коллидина, была выбрана для получе-

Таблица 3. Предварительные данные по безопасности синтезированных энергоемких соединений

Соединение	ДСК*, °С	Удар**, см	Чувствительность к трению***, 1/10 @ X кг	Чувствительность к искре* ⁴
LLM-191	261	40	14.8	Нет
LLM-200	295	62	25.0* ⁶	Нет
LLM-201	289	149	36.0* ⁶	Нет
28	178	156	36.0	Нет
29	220	>177* ⁵	36.0	Нет
30	225	>177* ⁵	36.0	Нет
38	159	27	20.4	Нет
40	271	>177* ⁵	34.2	Нет

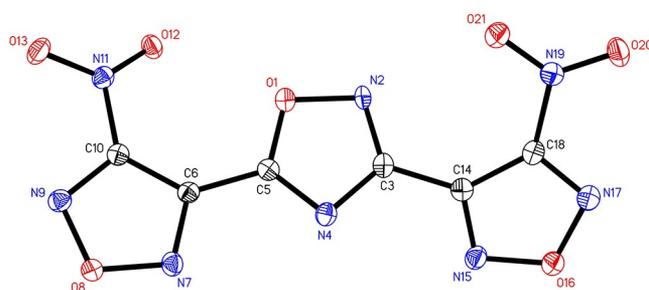
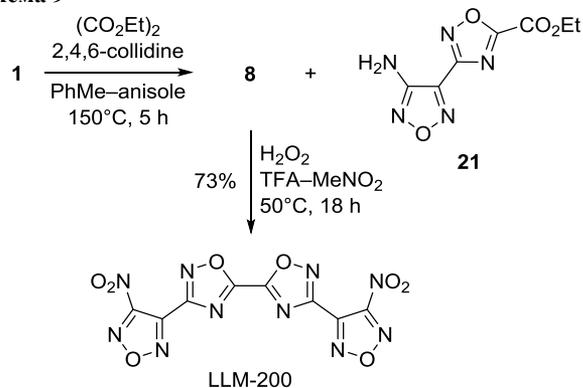
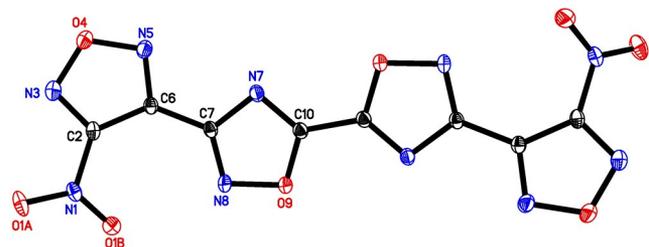
* Пик экзотермы (скорость нагрева 10 °С/мин).

** Чувствительность к падающему грузу массой 2.5 кг; НМХ стандарт 32 см.

*** Измерено аппаратом для определения чувствительности к трению В.А.М.

*⁴ Определено на 510 В измерителе сопротивления для моделирования сопротивления человеческого тела.*⁵ Вне шкалы нашей системы.*⁶ Отсутствие реакции в течение 10 попыток.

ния 4,4'-{[5,5'-би(1,2,4-оксадиазол)]-3,3'-диил}бис(фуразан-3-амин) (**8**). Для эффективного удаления образующихся H₂O и EtOH использовалась насадка Дина-Старка. Побочный продукт, этил-3-(4-аминофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилат (**21**), образовывался при конденсации 1 экв. амидоксима **1** и диэтил-оксалата (схема 9). Для увеличения выхода соединения **8** к исходному соединению **1** медленно более 3.5 ч при температуре 150 °С добавляли раствор диэтилоксалата в PhMe–анизоле, обеспечивая непрерывную подачу диэтилоксалата в реакционную смесь, так как он отгоняется при этой температуре. Соединение **8** осаждалось из реакционной смеси в виде чрезвычайно плохо растворимого твердого вещества, которое можно было легко отделить, но трудно охарактеризовать из-за его нерастворимости. Только в горячем ДМСО-*d*₆ соединение **8** растворялось в количестве, достаточном лишь для спектроскопии ЯМР ¹H. Однако растворимость соединения **8** в ДМФА-*d*₇ оказалась достаточной и для спектроскопии ЯМР ¹³C. В спектре ЯМР ¹H соединения **8** обнаруживается один сигнал при 6.60 м. д., и 4 углеродных сигнала при 165.1, 161.9, 157.1 и 137.6 м. д. – в спектре ЯМР ¹³C.

Схема 9**Рисунок 1.** Молекулярная структура энергоемкого соединения LLM-191 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.**Рисунок 2.** Молекулярная структура энергоемкого соединения LLM-200 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

Из-за нерастворимости соединения **8** начальные попытки окисления в стандартных условиях с применением TFA и 70% водного раствора H₂O₂ не увенчались успехом: образовывалась сложная смесь LLM-200 и частично окисленных продуктов. Поэтому было необходимо использовать смесь TFA, 90% водного раствора H₂O₂ и MeNO₂ при 50 °С для влияния на процесс окисления и получения LLM-200 с выходом 73% (схема 9). Растворимость соединения **8** в горячем TFA–MeNO₂ достаточна для завершения окислительного процесса. Исходный материал **8** медленно растворяется, и реакция по существу завершается получением прозрачного раствора. Энергоемкое соединение LLM-200 выделяется выливанием охлажденной реакционной смеси в холодный раствор EtOH–H₂O и отделением осадка. Добавление EtOH гарантирует, что раствор для разбавления и реакционная смесь полностью смешиваются.

Обычно продукт достаточно чист для общего применения, но он может быть перекристаллизован из EtOAc–EtOH для получения бесцветных пластин. LLM-200 обладает самой высокой плотностью среди всех описанных оксадиазолов – 1.940 г/см³ (при 20 °С), а рентгеноструктурный анализ показывает, что он имеет плоскую структуру (рис. 2). Энергоемкое соединение LLM-200 имеет температуру плавления 180–182 °С, пик экзотермы ДСК при 295 °С (ДСК, 10 °С/мин) (табл. 3), энтальпию образования 891 кДж/моль (согласно данным калориметрии сжигания).

Синтез 3-(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-амин (LLM-201). В этом исследовании 1,2,4-оксадиазолов представлялось интересным синтезировать производные 5-нитро-1,2,4-оксадиазола, которые дополняли бы ряд 4-нитрофуразанов. Нам известны только

два сообщения по 5-нитро- или 3-нитро-1,2,4-оксадиазолам, и в обоих случаях эти соединения были синтезированы разложением или перегруппировкой молекул-предшественников, а не прямым окислением 3-амино- или 5-амино-1,2,4-оксадиазола.^{6,63} Все наши попытки окисления 1,2,4-оксадиазольной аминогруппы либо не приводили к реакции, либо сопровождалась разложением оксадиазольного цикла. С учетом этого мы исследовали селективное окисление 3-(4-аминофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-амина (**22**), молекулы-предшественника, у которой одна аминогруппа присоединена к 1,2,4-оксадиазолу, а вторая – к фуразану, впервые описанному Шапошниковым и сотр.³⁵ Окисление соединения **22** 70% водным раствором H₂O₂ в TFA привело к образованию 3-(4-нитрофуразан-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-амина (LLM-201) с выходом 50% (рис. 3, схема 10). Как и ожидалось, соединение, в котором до нитрогруппы также окислилась бы аминогруппа при 1,2,4-оксадиазольном цикле, обнаружено не было. LLM-201 является низкочувствительным энергоемким соединением с температурой плавления 97 °С (пик эндотермы ДСК, 10 °С/мин), стабильным в расплаве. Пик разложения на ДСК отмечен при 289 °С (10 °С/мин) (табл. 3), кристаллическая плотность составляет 1.736 г/см³ (при 20 °С), энтальпия образования – 190 кДж/моль (согласно данным калориметрии сжигания).

Синтез 5,5'-{[3,3'-би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-дил}-бис(1*H*-тетразол-1-ола) гидроксиламмония (30) и 5,5'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-дил)бис(1*H*-тетразол-1-ола) аммония (40). Синтез гидроксиламмониевой соли **30** (схема 11) начался с распространенного исходного материала, диаминоглиоксима (DAG), полученного по описанной ранее методике Труделля с сотр.⁶⁴ Получение 3,3'-би(1,2,4-оксадиазола) **23** проводилось по однократной процедуре реакцией DAG и этилхлоркоацетата в пиридине–CHCl₃ при 0 °С с последующим нагреванием до кипения для циклизации. Добавление этилхлоркоацетата также можно прово-

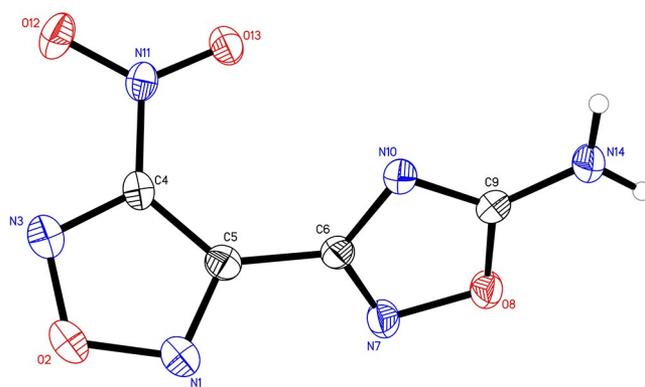
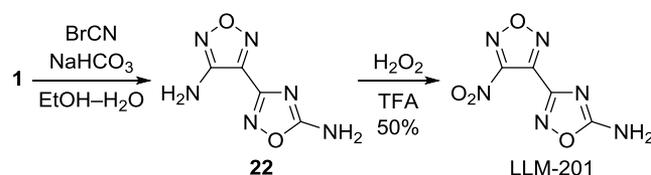


Рисунок 3. Молекулярная структура энергоемкого соединения LLM-201 в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

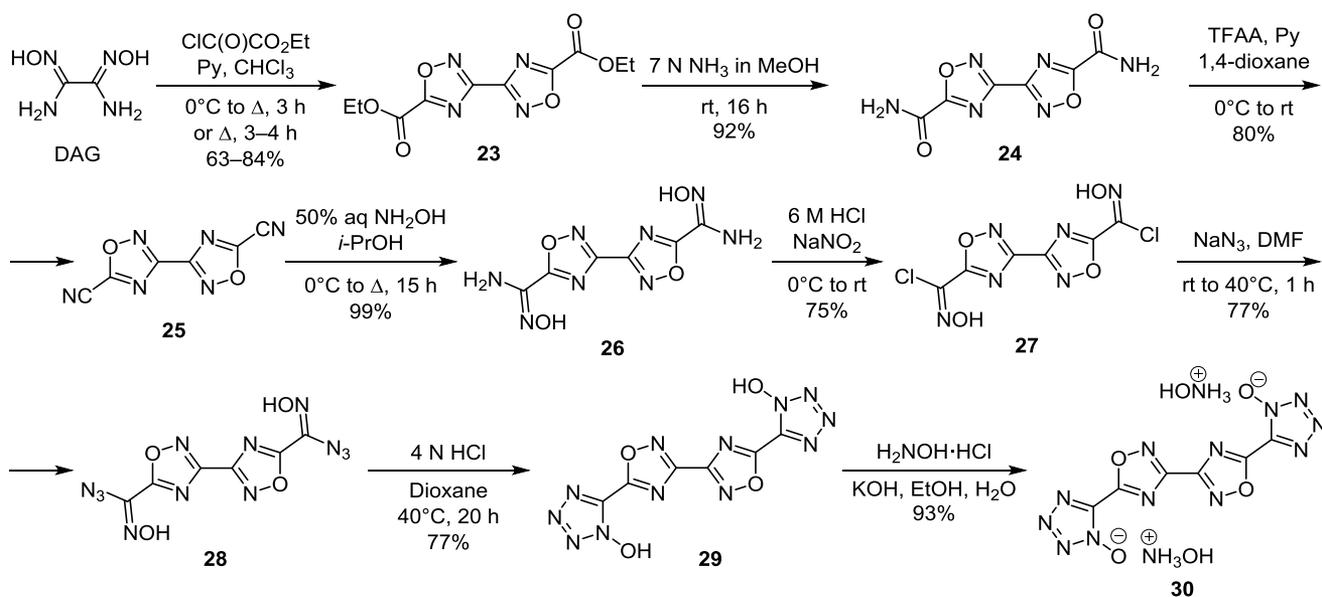
Схема 10

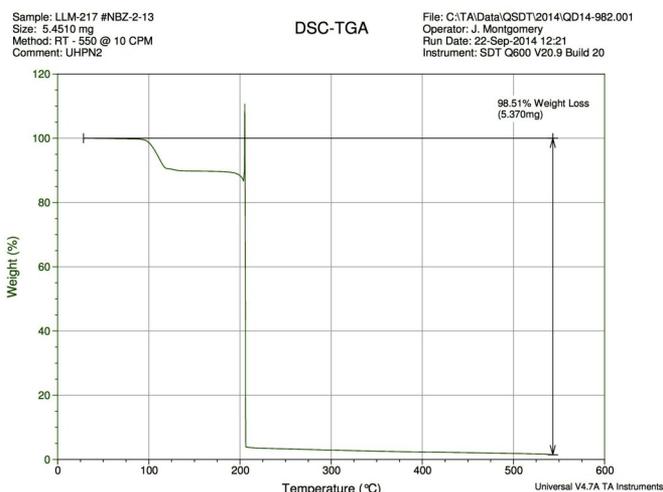


дить при кипячении без существенной разницы в выходе. Было отмечено, что при масштабировании реакции выход снижается. Перекристаллизация соединения **23** также обеспечивает получение конечных продуктов **29** и **30** более высокой чистоты за счет чувствительности к влаге, нерастворимости и/или аморфной природы промежуточных соединений. Исключение примесей на ранней стадии обеспечивало более чистое промежуточное соединение без необходимости очистки между стадиями.

Для получения желаемого 1-гидрокситетразольного фрагмента требовался многоступенчатый подход с применением амида **24**.^{17,65} Изначально диэфир **23** обрабатывали NH₃ в MeOH для получения диамида **24**,

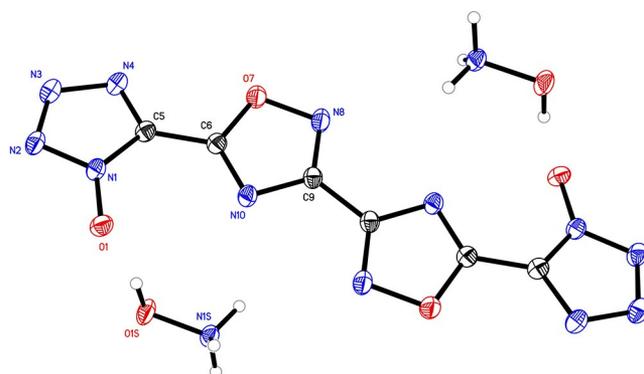
Схема 11



Рисунок 4. ДСК-ТГА 1-гидрокситетразола **29**.

который затем дегидратировали системой трифторуксусный ангидрид (TFAA) – пиридин в 1,4-диоксане для образования динитрила **25**. При добавлении водного гидроксиламина к соединению **25** в *i*-PrOH был получен диаминоксим **26**, который был превращен в дихлороксим **27** через образование соли диазония в HCl.

Соединение **27** обычно сразу использовали или хранили при охлаждении над осушителем для превращения в диазидоксим **28** с использованием NaN₃ в ДМФА. Соединение **28** выделялось путем осаждения и сушилось до аморфного порошка на фильтре в вакууме. Попытки дальнейшей очистки или сушки материала не были сделаны из-за типичной чувствительности азидов. Предварительные испытания соединения **28** на безопасность (табл. 3) по определению его чувствительности относительно обычного бризантного взрывчатого вещества НМХ показали, что продукт **28** безопасен для работы в контролируемых условиях. Соединение **28** использовалось сразу, поскольку оно, по-видимому, разлагалось со временем при хранении в обычных условиях. Этот материал циклизовали с использованием насыщенного раствора HCl в 1,4-диоксане в закрытом сосуде под давлением при 40 °C с получением 1-гидрокситетразола **29**. Из-за низкой растворимости диазид-

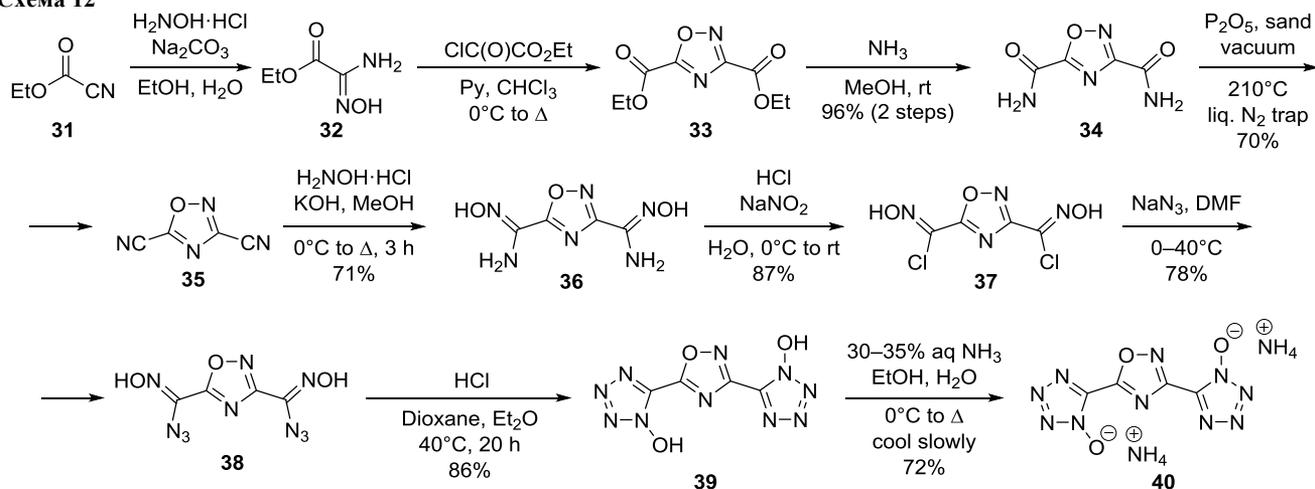
Рисунок 5. Молекулярная структура гидроксиламмониевой соли **30** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

оксима **28** в реакционной среде, реакция обычно была гетерогенной. Однако в некоторых случаях исходный азид **28** медленно полностью растворялся, а продукт **29** выпадал в виде мелкого белого порошка. Это явление может быть объяснено присутствием воды в различных количествах от партии к партии из-за слабо контролируемой степени сушки диазида **28**. Было также отмечено, что соединение **29**, выделенное в виде чистого соединения, легко поглощает 2 экв. H₂O, что видно из сдвигов в спектрах ЯМР ¹H изолированного вещества и сохраненных проб. Дифференциальная сканирующая калориметрия – термогравиметрический анализ (ДСК-ТГА) применялись для определения количества молекул H₂O на молекулу продукта **29** (рис. 4).

Гидроксиламмониевую соль **30** (рис. 5) получали обработкой соединения **29** водным раствором гидроксиламина и медленной перекристаллизацией продукта из нагретого раствора в EtOH–H₂O. Как свободный диол **29**, так и его гидроксиламмониевая соль **30** не чувствительны к трению и удару и, по-видимому, нечувствительны к электростатическому разряду (искра, табл. 3).

В дополнение к 3,3'-би(1,2,4-оксадиазольному) каркасу одиночный 1,2,4-оксадиазольный цикл также исследовался как энергетический мостиковый фрагмент для 1-гидрокситетразола в соединениях **39** и **40** (схема 12). Как и в случае с соединениями **29** и **30**,

Схема 12



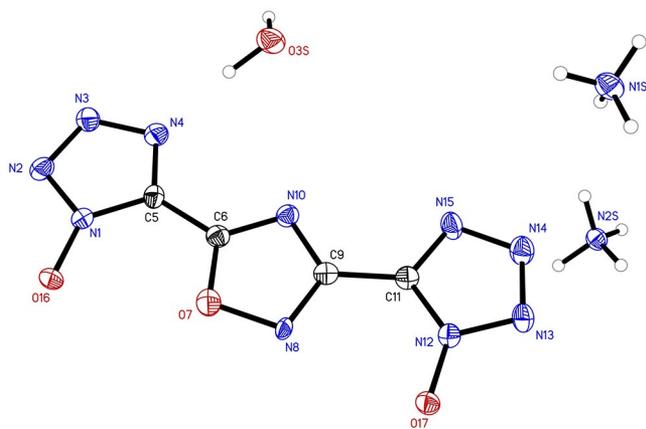


Рисунок 6. Молекулярная структура гидратированной аммониевой соли **40** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

схема линейного синтеза соединений **39** и **40** довольно длительная для введения исключительно 1-гидрокси-тетразольного фрагмента. Окисление производных тетразола обычно приводит к смеси *N*-гидрокси-изомеров.¹⁷ Коммерчески доступный этилцианоформат (**31**) подвергали взаимодействию с гидросиламином в соответствии с запатентованной процедурой⁶⁶ для получения этил-2-амино-2-(гидроксимино)ацетата (**32**), который затем был обработан этилхлоркоацетатом и термически циклизирован до диэтил-1,2,4-оксадиазол-3,5-дикарбоксилата (**33**) в однократном процессе. Образование диамида **34** проходило легко с использованием раствора NH_3 в MeOH .

Узким местом синтетической схемы, ведущей к соединениям **39** и **40**, является дегидратация диамида **34**. Хотя выделенный дикарбонитрил **35** был получен с удовлетворительным выходом (70%), масштаб реакции был ограничен в связи с невозможностью эффективно смешать твердые реагенты – P_2O_5 и диаמיד **34**. Превращение дикарбонитрила **35** в диаминоксид **36** проводилось в безводных условиях, поскольку динитрил **35** легко превращается в диаמיד **34** в присутствии влаги. Диазотирование в присутствии HCl дало соединение **37**, которое немедленно использовалось в реакции с NaN_3 в ДМФА с получением диазидоксида **38**. Чувствительность к удару продукта **38** ниже, чем у тетранитрата пентаэритрита (PETN) (Dh_{50} 14 см), однако существенно выше, чем у соединения **28** (табл. 3).

Циклизация диазидоксида **38** до 1-гидрокси-тетразола **39** проводилась аналогично синтезу соединения **29**. Приготовление аммониевой соли **40** изначально дало чистый продукт, согласно ДСК, с единственным пиком экзотермы при 270 °C. Однако при хранении соединение **40** поглощает 1 экв. H_2O , как видно из рентгеноструктурных исследований (рис. 6).

В заключение укажем, что в рамках текущей программы по синтезу и изучению многоциклических гетероциклов в качестве энергоемких соединений, синтезировано нескольких новых соединений, содержащих 1,2,4-оксадиазолы, связанные с другими гетероциклами стабильными связями C–C. Подробно обсуждены различные синтетические подходы и интересные

химические превращения, а также представлены новые методы синтеза соединений-предшественников. Привлекательная высокая термическая стабильность и высокая плотность представленных соединений указывают на целесообразность проведения дальнейших разработок в этой области.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны с использованием FTIR-приборов Thermo Nicolet IR100 и Bruker Alpha ZnSe ПВО. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы либо на спектрометре Bruker Avance III 600 MHz (600 и 150 МГц соответственно) с обработкой программным пакетом Topspin 3.5, либо на спектрометре Anasazi Instruments Eft-90 MHz с программным пакетом Varian magnet (90 и 22.5 МГц соответственно). Химические сдвиги указаны относительно остаточных протонов растворителя в качестве внутреннего стандарта.⁶⁷ Масс-спектры записаны на приборах Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS (высокое разрешение) и Dionex UltiMate 3000/MSQ Plus с применением колонок Zorbax Eclipse Plus C18; ионизация электрораспылением. Элементный анализ выполнен в Midwest Microlab LLC, Индианаполис, Индиана. Температуры плавления определены на приборах Sigma-Aldrich Mel-Temp или SRS OptiMelt MPA100, или же методом ДСК (10 °C/мин). Калориметрия сжигания проведена на автоматическом изопериболическом калориметре Paik 6300. ДСК выполнена на TA Instruments Q2000 DSC.

Все реагенты и растворители приобретены у коммерческих поставщиков и использованы без дальнейшей очистки. Применение безводных растворителей и инертных газов описано в методиках. Диаминоглиоксим (DAG)⁶⁴ и этил-(*Z*)-2-амино-2-(гидроксимино)ацетат (**32**)⁶⁶ синтезированы в соответствии с опубликованными процедурами.

Испытания на чувствительность к удару. Определение чувствительности к удару основных калибровочных соединений – тетранитрата пентаэритрита (PETN), гексогена (RDX) и Comp B-3 – проведено на установке для испытания падающим грузом Explosives Research Laboratory type 12 (Drop Hammer). Установка оборудована инструментом Type 12A и грузом весом 2.5 кг. Порошкообразный образец 35 ± 2 мг подвергнут воздействию на кремневой шкурке с зернами из карборунда (зернистость 120, обычно 15 образцов). Средняя высота срабатывания, называемая 50% высотой удара, или Dh_{50} , определена методом Брюстона.

Определение чувствительность к трению проведено с использованием высокочувствительного тестера В.А.М. Тестер содержит фиксированный фарфоровый штырь и подвижную фарфоровую пластину, которая выполняет возвратно-поступательное движение. Груз, прикрепленный к торсионному кронштейну, допускает изменение приложенной силы от 0.5 до 36 кг.

Осторожно! Некоторые из описанных в статье соединений являются взрывчатыми веществами и могут быть чувствительны к трению, удару, нагреву или искре. К ним следует относиться осторожно, работу выполнять только квалифицированному персоналу.

4-Амино-*N*'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксамид (1). В 12-литровую трехгорлую кругло-

донную колбу, оборудованную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 960 мл H₂O, 515 мл (540 г, 9.00 моль) АсОН и 600 г (9.09 моль) малонитрила. При энергичном помешивании реакционную смесь охлаждают до <10 °С на бане с ледяной водой, после чего при <10 °С по капле добавляют смесь 660 г (9.57 моль) NaNO₂ в 1 л H₂O. После завершения добавления прозрачный красноватый раствор перемешивают при той же температуре в течение 1 ч, а затем оставляют нагреваться до комнатной температуры в течение ночи.

Реакционную смесь охлаждают до <10 °С на бане с ледяной водой, раствор 360 г (9.00 моль) NaOH в 2.4 л H₂O по капле добавляют в течение ~2.5 ч для нейтрализации АсОН, меняя скорость добавления для поддержания температуры реакции <15 °С. При температуре <15 °С и энергичном перемешивании в течение 2.5 ч по капле добавляют 50 масс. % (1.32 кг, 19.4 моль) водного гидросиламина. После добавления двух третей гидросиламина образуется осадок. Баню с ледяной водой заменяют на водяную, затем смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После чего воронку заменяют на обратный холодильник. При перемешивании реакционную смесь медленно нагревают до 50 °С. Изначальная pH ~9 после нагревания возрастает до 11. Реакционную смесь постепенно доводят до кипения и прогревают при этой температуре в течение 1.5 ч. В процессе нагрева следует регулярно проверять pH (каждые 5 мин) и поддерживать pH 9–10 с помощью АсОН (общий объем ~50 мл). В течение ночи реакционной смеси дают возможность остыть до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают H₂O (3 × 1 л), просушивают в вакууме в течение 24 ч для получения продукта **1**. Выход 1.08 кг (84%), бледно-желтое твердое вещество, т. пл. 190–192 °С (т. пл. 190–191 °С (H₂O)²⁹). Спектр ЯМР ¹H (90 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 10.46 (1H, с, OH); 6.26 (2H, с, NH₂ фуразан); 6.17 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (22.5 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 154.7; 144.4; 140.3.

4-Амино-N-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбимидоилхлорид (2). 12-литровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, термометром и воронкой для добавления твердых веществ, наполняют 3.0 л H₂O, затем одной порцией при перемешивании добавляют 2.1 л 37% водного раствора HCl. Когда температура опускается до <25 °С, добавляют одной порцией 600 г (4.20 моль) соединения **1**. Перемешивание продолжают до получения прозрачного раствора. Реакционную смесь охлаждают до 0–5 °С и через воронку добавляют 288 г (4.17 моль) NaNO₂ с такой скоростью, чтобы температура держалась <10 °С. Затем реакционную смесь перемешивают при данной температуре в течение 1.5 ч. Осадок отфильтровывают, промывают холодной H₂O (2 × 2 л) и сушат в вакууме в течение ночи для получения продукта **2**. Выход 540 г (79%), бледно-желтое твердое вещество, т. пл. 200–201 °С (т. пл. 200–201 °С³²). Спектр ЯМР ¹H (90 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 13.26 (1H, с, OH); 6.03 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (22.5 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 154.2; 144.1; 127.0.

4,4''-Диамино[3,3':4',3''-тер(1,2,5-оксадиазол)]-2'-оксид (3). 5-литровую колбу с круглым дном, оборудованную магнитной мешалкой и сушильной трубкой, наполняют 2.9 л ТГФ. При постоянном перемешивании одной порцией добавляют 520 г (3.20 моль) 4-амино-*N*-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбимидоилхлорида (**2**). Перемешивание продолжают до образования раствора. Реакционную смесь охлаждают на водяной бане (~19 °С) и одной порцией добавляют 450 г (1.63 моль) Ag₂CO₃. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Для удаления побочного продукта AgCl и других твердых веществ реакционную смесь профильтровывают в вакууме через слой Celite® и получают прозрачный желтый раствор. Фильтрат концентрируют и остаток нагревают в 600 мл *i*-PrOH до кипения. После охлаждения до комнатной температуры при перемешивании осадок отфильтровывают, промывают минимальным количеством *i*-PrOH и высушивают в вакууме до получения продукта **3**. Выход 343 г (85%), бледно-желтое твердое вещество, т. пл. 164–167 °С (т. пл. 167–168 °С⁴⁵). Спектр ЯМР ¹H (90 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 6.62 (2H, с, NH₂); 6.58 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (22.5 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 156.2; 155.3; 146.7; 136.4; 133.5; 104.4.

5-Амино-3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)изоксазол-4-карбонитрил (4). 100-миллилитровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную термометром, магнитной мешалкой и воронкой для добавления твердых веществ, наполняют 4.2 г (64 ммоль) малонитрила и 40 мл PhMe. Смесь нагревают до 110 °С на масляной бане, после чего через воронку медленно в течение 15 мин добавляют 8.0 г (49 ммоль) карбогидросимидаоилхлорида **2**. По завершении реакционную смесь нагревают при температуре 110 °С в течение 1.5 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры. При постоянном перемешивании добавляют 50 мл пентана, а осадок отфильтровывают, промывают 25 мл пентана, высушивают в вакууме до получения соли гидрохлорида **16**. Перемешивают 11.5 г (50.3 ммоль) полученной соли **16** в 30 мл 10% водного раствора Na₂CO₃ при комнатной температуре в течение 30 мин или до прекращения выделения CO₂. Осадок отфильтровывают, промывают 30 мл H₂O и сушат под тягой до получения продукта **4**. Выход 6.4 г (68%), желтое твердое вещество, т. пл. 260–262 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (90 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.90 (2H, с, NH₂); 6.35 (2H, с, NH₂). Спектр ЯМР ¹³C (22.5 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 173.4; 155.0; 151.7; 137.4; 112.0; 63.7. Масс-спектр (–75 эВ), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 191 [M–H]⁺ (100).

4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрил (5). 2-литровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную механической мешалкой, термометром и воронкой для добавления твердых веществ, наполняют 121 г (0.85 моль) соединения **1**, 600 мл безв. MeCN и 60 мл АсОН. Смесь охлаждают на водяной бане (10–15 °С) и маленькими порциями при температуре 15–25 °С добавляют 500 г (1.13 моль) Pb(OAc)₄. По завершении добавления реакционную смесь перемешивают на охлаждающей бане, затем дают нагреться до комнатной температуры в течение 3 ч. Осадок отделяют фильтрованием через слой Celite®, а фильтрат концентрируют в

вакууме до ~100 мл. Затем маслянистый остаток выливают на 500 г льда, после чего темно-коричневую смесь обрабатывают ~200 мл насыщенного водного раствора Na_2SO_3 до изменения цвета раствора на желтый (с образованием значительного количества осадка). Продукт выделяют с помощью EtOAc (3×300 мл), органическую фазу промывают 400 мл соляного раствора, 10% aqCO_3 (2×300 мл) и 400 мл соляного раствора, затем сушат над безводным MgSO_4 . После удаления растворителя неочищенное вещество перекристаллизуют из 120 мл H_2O и получают продукт **5**. Выход 68 г (72%), бесцветное кристаллическое твердое вещество, т. пл. 85–87 °С (H_2O) (т. пл. 85–87 °С³⁹). Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 7.10 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 158.3; 127.8; 109.8.

Промотируемая ZnCl_2 реакция амидоксима **1 с нитрилом **5**** (общий метод для экспериментов, описанных в табл. 1). Соответствующие количества соединений **1** и **5** помещают в выбранный растворитель. При комнатной температуре и интенсивном перемешивании одной порцией добавляют ZnCl_2 , вводят поток HCl (газ) или HBr (газ) с температурой <30 °С или добавляют $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$. Когда все твердые вещества растворяются, реакционную смесь нагревают, как описано далее. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, после чего в вакууме удаляют растворитель. Остаток обрабатывают H_2O при комнатной температуре, осадок отфильтровывают, промывают H_2O и высушивают в вакууме. Неочищенное вещество отправляют на колоночную хроматографию (силикагель, $\text{EtOAc}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1:5).

Табл. 1, опыт 1. Кипячением в течение 10 ч 1.25 г (8.75 ммоль) амидоксима **1**, 1.10 г (10.0 ммоль) нитрила **5**, 7.60 г (55.7 ммоль) ZnCl_2 , 10 мл EtOAc и HCl (газ) образуются соединения **7** и **18**.

4,4'-(1,2,4-Оксадиазол-3,5-диил)бис(1,2,5-оксадиазол-3-амин) (7). Выход 0.46 г (23%), белое твердое вещество, т. пл. 224–226 °С (т. пл. 238 °С⁶⁴). Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 6.86 (2H, с, NH_2); 6.68 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 166.8; 159.6; 155.9; 155.7; 136.6; 135.4.

N-[(4-Амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)(гидроксиимино)-метил]ацетамид (18). Выход 0.56 г (34%), бледно-желтое твердое вещество, т. пл. 253 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 10.71 (1H, с) и 10.46 (1H, с, NH , OH); 6.45 (2H, с, NH_2); 2.20 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 167.7; 148.2; 143.20; 141.3; 23.8. Масс-спектр (–75 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 184 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (100).

Табл. 1, опыт 2. При 120 °С в течение 1 ч нагревают 1.67 г (11.7 ммоль) амидоксима **1**, 1.93 г (17.7 ммоль) нитрила **5**, 5.10 г (37.4 ммоль) ZnCl_2 , 15 мл $n\text{-BuOAc}$ и HCl (газ) до получения соединения **7**. Выход 1.08 г (39%). Побочный продукт **20**,³⁵ выход 200 мг (9%).

Табл. 1, опыт 3. При 120 °С в течение 2 ч нагревают 13.0 г (90.9 ммоль) амидоксима **1**, 15.0 г (136 ммоль) нитрила **5**, 20.0 г (145 ммоль) ZnCl_2 , 100 мл $n\text{-BuOAc}$ и HBr (газ) до получения продукта **7**. Выход 13.4 г (62%) после перекристаллизации из H_2O .

Табл. 1, опыт 4. При 120 °С в течение 2 ч прогревают 6.50 г (45.5 ммоль) амидоксима **1**, 7.50 г (68.2 ммоль) нитрила **5**, 10.0 г (73.4 ммоль) ZnCl_2 , 50 мл $i\text{-PrCO}_2\text{Pr}$ и

HBr (газ) до получения продукта **7**. Выход 4.80 г (44%) после перекристаллизации из H_2O .

Табл. 1 опыт 5. При 120 °С в течение 2 ч нагревают 4.50 г (31.5 ммоль) амидоксима **1**, 10.5 г (95.4 ммоль) нитрила **5**, 14.1 г (104 ммоль) ZnCl_2 , 35 мл $n\text{-BuOAc}$ и 6.00 г (31.5 ммоль) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ до получения продукта **7**. Выход 3.95 г (53%) после перекристаллизации из H_2O .

Табл. 1, опыт 6. При 120 °С в течение 3 ч нагревают 1.0 г (7.0 ммоль) амидоксима **1**, 1.0 г (9.1 ммоль) нитрила **5**, 1.0 г (7.4 ммоль) ZnCl_2 , 6 мл ДМФА и 1.5 г (7.9 ммоль) $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ до получения продукта **7**. Выход 700 мг (42%).

Табл. 1, опыт 7. При 120 °С в течение 1 ч нагревают 17.4 г (122 ммоль) амидоксима **1**, 20.0 г (182 ммоль) нитрила **5**, 33.4 г (242 ммоль) ZnCl_2 , 140 мл $n\text{-BuOAc}$ и 3 мл (5.3 г, 54 ммоль) конц. H_2SO_4 до получения продукта **7**. Выход 16.0 г (55%) после перекристаллизации из H_2O .

Синтез 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(1,2,5-оксадиазол-3-амин) (7) без добавления основания. При 150 °С в течение 6 ч нагревают 1.0 г (7.0 ммоль) 4-амино-*N*-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид-амида (**1**) и 0.77 г (7.0 ммоль) нитрила **5** в 10 мл анизол. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют 20 мл пентана. Осадок отфильтровывают и промывают 20 мл пентана. Неочищенный продукт кипятят с 15 мл ацетона, профильтровывают в нагретом состоянии, затем твердое вещество промывают 5 мл ацетона, получают **5-(4-аминофуразан-3-ил)-[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*]пиримидин-7-амин (6)**. Выход 30 мг (4%), белое твердое вещество, т. пл. 286 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 9.85 (1H, с) и 9.68 (1H, с, NH_2 пиримидин); 6.83 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 160.1; 159.2; 156.4; 155.7; 144.1; 136.5. Масс-спектр (–75 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 [$\text{M}-\text{H}$] $^-$ (100).

Фильтрат концентрируют до 10 мл и кипятят с 5 мл H_2O . После охлаждения до комнатной температуры осадок отфильтровывают и промывают 5 мл H_2O до получения продукта **7**. Выход 800 мг (48%).

Синтез 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(1,2,5-оксадиазол-3-амин) (7) в присутствии пиридина. При 150 °С в течение 14 ч нагревают 5.0 г (35.0 ммоль) 4-амино-*N*-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимид-амида (**1**), 4.2 г (38.0 ммоль) 4-аминофуразан-3-карбонитрила (**5**) и 10 мл (124 ммоль) пиридина в 30 мл анизол. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают 5 мл ацетона и высушивают в вакууме до получения продукта **6**. Фильтрат концентрируют для получения дополнительной части соединения **6** в виде осадка. Выход 2.1 г (50%).

Продукт **7** получают из концентрированного фильтрата, обработанного 20 мл воды, нагретого до кипения, затем охлажденного до комнатной температуры. Отфильтрованный осадок промывают водой. Выход 3.6 г (44%).

Синтез 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(1,2,5-оксадиазол-3-амин) (7) в присутствии 2,4,6-коллидина. Смесь 20 г (0.14 моль) амидоксима **1**, 22 г (0.20 моль) нитрила **5**, 3 мл (23 ммоль) 2,4,6-коллидина, 20 мл PhMe и 300 мл анизол нагревают на масляной

бане при 150 °С, в процессе собирая образующийся азеотроп. После прогревания в течение 6 ч добавляют 3 г (27 ммоль) нитрила **5** и 0.5 мл (3.8 ммоль) 2,4,6-коллидина, прогревание продолжают еще 5 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 300 мл гексана, затем отфильтровывают осадок и получают розовато-коричневое твердое вещество. Твердое вещество кипятят в смеси 100 мл AcOH, 200 мл ацетона и 50 мл MeOH в течение 5 мин, затем обрабатывают 4 г угля. После отфильтрования угля фильтрат концентрируют до объема ~100 мл, добавляют 200 мл H₂O, после чего смесь доводят до кипения. После охлаждения до 50–60 °С, осадок отфильтровывают, промывают теплой H₂O (~60 °С) и высушивают в вакууме до получения продукта **7**. Выход 25 г (76%) желтоватого твердого вещества.

Синтез 5-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)[1,2,5]оксадиазоло[3,4-*d*]пиримидин-7-амин (6) димеризацией нитрила **5 в присутствии пиридина.** При 150 °С в течение 20 ч нагревают 5.00 г (45.4 ммоль) 4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-карбонитрила (**5**) и 10 мл (124 ммоль) пиридина в 30 мл анизола. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают осадок, промывают его 200 мл ацетона и высушивают под вакуумом до получения продукта **6**. Выход 250 мг (5%).

Получение 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(1,2,5-оксадиазол-3-амин) (7) из амидоксима **1 окислением диоксидом свинца.** Перемешивают 7.50 г (52.4 ммоль) амидоксима **1**, 0.3 мл (~2.3 ммоль) симколлидина, 30 мл толуола и 75 мл анизола и нагревают до состояния кипения на водяной бане (160–170 °С), в процессе собирают азеотропную смесь. Когда температура реакции достигает 140 °С и азеотропная смесь больше не отгоняется, реакционную смесь охлаждают до <100 °С, после чего одной порцией добавляют 7.50 г (31.3 ммоль) диоксида свинца. Затем реакционную смесь снова нагревают до кипения и кипятят в течение 5 ч (контроль спектроскопией ЯМР ¹H). После охлаждения до комнатной температуры добавляют 150 мл пентана. Осадок отфильтровывают, промывают пентаном (2 × 50 мл). Твердое вещество перемешивают с 60 мл ДМФА, а нерастворимые неорганические компоненты удаляют фильтрованием через слой целлита. Чистый фильтрат концентрируют, остаток кипятят с 120 мл воды. Смеси дают остыть до комнатной температуры, продукт **7** выделяют фильтрованием, промывают водой (3 × 20 мл) и высушивают в вакууме, получают 3.25 г (52%) белого твердого вещества. Выход амида **17** был оценен в 22% спектроскопией ЯМР ¹H. Амид **17**: Спектр ЯМР ¹H (90 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.40 (1H, с) и 8.04 (1H, с, CONH₂); 6.32 (2H, уш. с, NH₂ фуразан). (Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.38 (1H, с) и 8.02 (1H, с, CONH₂); 6.31 (2H, уш. с, NH₂ фуразан)).²⁷

Получение 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(1,2,5-оксадиазол-3-амин) (7) из амидоксима **1 окислением с MnO₂.** На масляной бане (160–170 °С) нагревают до кипения 5.0 г (35.0 ммоль) амидоксима **1**, 0.2 мл (~1.5 ммоль) 2,4,6-коллидина, 30 мл толуола и 40 мл анизола, в процессе собирают азеотропную смесь. Когда температура реакции достигает 140 °С и азеотропная смесь больше не отгоняется, реакционную

смесь охлаждают до <100 °С, одной порцией добавляют 1.68 г (19.3 ммоль) активированного диоксида марганца, после чего кипятят еще 9 ч (контроль спектроскопией ЯМР ¹H). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем при постоянном перемешивании добавляют 150 мл пентана. Осадок отфильтровывают и промывают пентаном (2 × 50 мл). Твердое вещество кипятят со 100 мл ацетона и 0.5 г активированного угля, после чего профильтровывают в нагретом состоянии. Растворитель упаривают при пониженном давлении, а остаток кипятят со 100 м воды и отфильтровывают в нагретом состоянии. Затем фильтрат охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают и получают смесь соединений **7** и **18**, выходы которых составляют 1.7 г (41%) и 2.1 г (32%) соответственно, согласно спектроскопии ЯМР ¹H.

Синтез 4,4'-(1,2,4-оксадиазол-3,5-диил)бис(1,2,5-оксадиазол-3-амин) (7) пиролизом (общий метод, табл. 2, опыт 1). При 200 °С в течение 12 ч нагревают 20 г (0.14 моль) 4-амино-*N*'-гидрокси-1,2,5-оксадиазол-3-карбоксимидамида (**1**) на масляной бане в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и сплавленный сырой материал размельчают нагреванием при 100 °С в 30 мл ДМФА. После охлаждения до комнатной температуры смесь профильтровывают через слой Celite[®], после чего фильтрат кипятят с 200 мл H₂O. Продукт выделяют фильтрованием в нагретом состоянии и промывают горячей H₂O (100 °С) до получения соединения **7**. Выход 4.2 г (25%).

Табл. 2, опыт 2. При 200 °С в течение 8 ч нагревают 250 мг (1.75 ммоль) амидоксима **1** и 0.5 мл 1,3-диметоксибензола. Образование продукта **7** подтверждено спектроскопией ЯМР ¹H.

Табл. 2, опыт 3. При 200 °С в течение 14 ч нагревают 2.20 г (15.4 ммоль) амидоксима **1** и 0.2 мл (~1.5 ммоль) 2,4,6-коллидина до получения продукта **7**. Выход 950 мг (52%).

Табл. 2, опыт 4. При 190 °С в течение 26 ч нагревают 23.7 г (166 ммоль) амидоксима **1** и 3.3 мл (~25 ммоль) 2,4,6-коллидина до получения продукта **7**. Выход 12.5 г (57%).

Табл. 2, опыт 5. При 200 °С в течение 5 ч нагревают 1.20 г (8.4 ммоль) амидоксима **1** и 0.12 г (0.60 ммоль) TsOH·H₂O до получения продукта **7**. Выход 0.36 г (36%).

3,5-Бис(4-нитро-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол (LLM-191).²⁶ Помешают 70.0 г (300 ммоль) оксадиазола **7** в 500 мл TFA. Суспензию охлаждают на бане с ледяной водой до 10–15 °С и по каплям добавляют 150 мл (3.10 моль) 70% водного H₂O₂, поддерживая температуру реакции 15–20 °С. После добавления реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь выливают в смесь 1 кг льда и 1 л воды при постоянном перемешивании. После 5 мин перемешивания добавляют 200 г NaCl, после чего липкое твердое вещество перемешивают при комнатной температуре в течение 4–5 ч. Затвердевшее вещество отфильтровывают, промывают 300 мл H₂O, высушивают в вакууме. Твердое вещество пере-

мешивают со смесью 400 мл CH_2Cl_2 и 200 мл H_2O при комнатной температуре, после чего смесь профильтровывают для удаления любого нерастворимого компонента. Водную фазу отделяют, а органическую фазу промывают соляным раствором (3×200 мл) и высушивают над безв. MgSO_4 . Сушительный агент отфильтровывают, а фильтрат очищают на короткой колонке (силикагель, 80 г; CH_2Cl_2 –пентан, 3:2). Сырой материал позднее очищают с помощью перекристаллизации из CHCl_3 –пентан и получают LLM-191. Выход 58.3 г (66%), бесцветные кристаллы, т. пл. 63 °С (пик эндотермы ДСК). Спектр ЯМР ^{13}C (90 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 164.0; 158.5 (2С); 157.9; 138.6; 136.9.

4,4'-[5,5'-Би(1,2,4-оксадиазол)]-3,3'-диил}бис(фуразан-3-амин) (8). 1-литровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, насадкой Дина–Старка, термометром и капельной воронкой, заполняют 100 г (0.700 моль) амидоксима **1**, 70 мл раствором А (общее количество раствора А, применяемого в синтезе и состоящего из 120 г (0.820 моль) диэтилоксалата и 18.0 г (0.150 моль) 2,4,6-коллидина), 300 мл анизолы и 40 мл PhMe. Смесью прогревают при температуре 150 °С, собирая образующийся при этом азеотроп. После нагревания в течение 2 ч добавляют ~30 мл раствора А. После 1.5 ч добавляют еще ~35 мл раствора А. Затем реакционную смесь нагревают при 150 °С в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании добавляют 400 мл ацетона. Осадок отфильтровывают и промывают 100 мл ацетона. Твердое вещество перемешивают в 800 мл H_2O , затем снова отфильтровывают, промывают 100 мл H_2O и 100 мл ацетона, высушивают в вакууме до получения продукта **8**. Выход 82.8 г (78%), бесцветное твердое вещество. Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 6.59 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, $\text{DMFA}-d_7$), δ , м. д.: 6.60 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, $\text{DMF}-d_7$), δ , м. д.: 165.1; 161.9; 157.0; 137.6.

Этил-3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксилат (21) получают из определенного количества фильтрата на хроматографической колонке (силикагель, CH_2Cl_2 – AcOEt , 5:1, R_f 0.32). Белое твердое вещество с т. пл. 116–118 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Hz): 6.53 (2H, с, NH_2); 4.49 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2); 1.38 (3H, т, $J = 7.0$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 167.5; 159.8; 155.5; 153.2; 136.8; 63.7; 13.8.

3,3'-Бис(4-нитро-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-5,5'-би(1,2,4-оксадиазол) (LLM-200). В 3-литровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную термометром, магнитной мешалкой и капельной воронкой, помещают 50 г (164 ммоль) оксадиазола **8**, 200 мл TFA и 750 мл MeNO_2 . Смесью перемешивают при 50 °С, затем по капле добавляют 75 мл (95 г, 2.8 моль) 90% H_2O_2 при этой температуре в течение 18 ч. По завершении (если реакционная смесь непрозрачна, нагрев должен быть продолжен до получения прозрачной смеси) реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и выливают в 400 мл смеси воды со льдом и 100 мл EtOH. Смесью перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, затем осадок отфильтровывают,

промывают 200 мл H_2O и высушивают на воздухе. Неочищенное вещество перекристаллизовывают из EtOAc–EtOH до получения LLM-200. Выход 44 г (73%), бесцветные кристаллы, т. пл. 182 °С (пик эндотермы ДСК). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 164.5; 160.1; 158.1; 140.5.

3-(4-Нитро-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-амин (LLM-201). В 250-миллилитровую трехгорлую колбу помещают 10 г (60 ммоль) измельченного 3-(4-амино-1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-амин (**22**).⁶⁴ Колбу погружают в холодную водяную баню и медленно, аккуратно перемешивая, при <20 °С добавляют 25 мл TFA. Медленно при перемешивании по капле добавляют 15 мл (20.4 г, 600 ммоль) 80% H_2O_2 до получения суспензии при 20 °С. Образуется синий или зеленый раствор. Реакционную смесь перемешивают до завершения процесса окисления, что характеризуется потерей синего (зеленого) цвета. Осадок отфильтровывают и промывают 50 мл H_2O . Если продукт LLM-201 не выпадает в осадок при разбавлении, его выделяют EtOAc (3×100 мл) и перекристаллизовывают из EtOAc–гексан. LLM-201 может также быть очищен сублимацией при 95–100 °С. Выход 6.0 г (50%), белое микрокристаллическое твердое вещество, т. пл. 97–99 °С. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д.: 6.60 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д.: 174.1; 160.3; 157.8; 141.7.

Диэтил[3,3'-би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-дикарбоксилат (23). Представлены два способа синтеза. Выход продукта **23** уменьшается при увеличении масштаба реакции независимо от применяемого способа.

Метод I. 1-литровую трехгорлую колбу с обратным холодильником, сушильной трубкой, капельной воронкой и термометром заполняют 7.90 г (67.0 ммоль) DAG и 500 мл CHCl_3 . В суспензию, охлаждающуюся на бане с ледяной водой (внутренняя температура 5–10 °С), добавляют 32.7 мл (421 ммоль) безводного пиридина. Через капельную воронку за 1 ч с такой скоростью, чтобы температура реакции поддерживалась около 10 °С добавляют 23.0 мл (206 ммоль) этилхлороксоацетата (образуется тяжелый кристаллический осадок). Охлаждающую баню убирают и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего кипятят в течение 3 ч. Осадок растворяется во время нагревания, в то время как более мелкий осадок образуется при кипении. После охлаждения до комнатной температуры этот мелкий осадок отфильтровывают. Раствор CHCl_3 разбавляют 150 мл CH_2Cl_2 и тщательно промывают 1 н. HCl (3×300 мл), H_2O (2×300 мл) и соляным раствором (2×300 мл). Органический слой просушивают над безв. Na_2SO_4 , который затем отфильтровывают. Органический раствор выпаривают и получают неочищенный материал в виде оранжевого твердого вещества. Перекристаллизацией из *i*-PrOH получают продукт **23**. Выход 16.0 г (84%), белые кристаллы, т. пл. 110–111 °С (*i*-PrOH) (т. пл. 108 °С (EtOH)⁷⁶). ИК спектр (тонкий слой), ν , cm^{-1} : 2986, 1758 (C=O), 1314 (C–O), 1234. Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 4.60 (4H, к, $J = 7.1$, CH_2); 1.50 (6H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д.: 169.4; 161.4; 154.2; 64.7; 14.2.

Метод II. В 5-литровую колбу, оборудованную обратным холодильником, двумя воронками для добавления жидкостей, термометром и сушильной трубкой помещают 63.3 г (536 ммоль) DAG в 2 л CHCl_3 . При перемешивании в суспензию добавляют 262 мл (3.25 моль) безводного пиридина, после чего смесь доводят до кипения. Во время продолжительного нагрева с интенсивным перемешиванием по каплям в течение 2 ч добавляют 184 мл (1.65 моль) этилхлороксоацетата. Дополнительные 50 мл (0.45 моль) этилхлороксоацетата добавляют в течение 30 мин. Кипячение продолжают 2 ч, затем охлаждают до комнатной температуры, фильтруют в вакууме и упаривают. Получившийся остаток выливают в 2.5 л тщательно перемешанного EtOAc , в это время гидрохлорид пиридина (гигроскопический) выпадает в осадок в виде оранжевого твердого вещества, его отфильтровывают и промывают дополнительными 500 мл EtOAc . Затем органический слой промывают 1 н. HCl (2×250 мл), 500 мл H_2O , 500 мл соляного раствора, насыщенным NaHCO_3 (4×100 мл), 500 мл H_2O и 500 мл соляного раствора. Дополнительная промывка требуется для удаления гидрохлорида пиридина и щавелевой кислоты, образованной при разложении этилхлороксоацетата. Органический слой сушат на безв. Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают. Неочищенное вещество помещают в гексан и профильтровывают в вакууме, затем перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Выход 95.0 г (63%), белые кристаллы, т. пл. 110–111 °C (*i*-PrOH) (т. пл. 108 °C (EtOH)⁶⁸), спектрально идентичен соединению, полученному по методу I.

[3,3'-Би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-дикарбоксамид (24). Помещают 52.4 г (186 ммоль) диэфира **23** в 100 мл MeOH и охлаждают на бане с ледяной водой. Добавляют 120 мл (14.3 ммоль) 7 н. раствора NH_3 в MeOH , после чего раствор сразу начинает сгущаться. По завершении добавления раствора NH_3 густую белую суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 16–18 ч, затем профильтровывают в вакууме. Продукт **24** промывают 300 мл MeOH и высушивают в вакууме перед выполнением следующего шага. Полученное вещество чрезвычайно нерастворимо в различных растворителях при комнатной температуре. Образец для исследований готовят нагреванием продукта **24** в ДМФА, фильтрованием суспензии, ресуспендированием осадка в горячем ацетоне с последующим фильтрованием. Выход 38.0 г (92%), светло-коричневое твердое вещество, температура плавления >300°C (с разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3450, 3239, 1694 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.95 (2H, уш. с, NH_2); 8.54 (2H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 170.6; 159.6; 153.7. Найдено, m/z : 225.0356 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_6\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 225.0367. Найдено, m/z : 247.0186 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}_6\text{NaO}_4$. Вычислено, m/z : 247.0186.

[3,3'-Би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-дикарбонитрил (25). 1-литровую трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, термометром, обратным холодильником, сушильной трубкой и капельной воронкой, заполняют 38.0 г (170 ммоль) диамида **24**. Диаמיד **24** помещают в 500 мл безводного 1,4-диоксана,

после чего добавляют 136.6 мл (1.7 моль) безводного пиридина, затем суспензию охлаждают на бане с ледяной водой, добавляют в течение 1 ч 143 мл (1.01 моль) TFAA так, чтобы температура реакции поддерживалась <10 °C. Баню с ледяной водой убирают, а реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем еще в течение 30 мин при 30 °C. После растворения всех твердых веществ, нагревание прекращают и перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 19 ч. Коричневый раствор аккуратно выливают в 1.5 л ледяной воды и разбавляют льдом до получения общего объема 2.5 л. После 30 мин перемешивания суспензию профильтровывают в вакууме, а осадок высушивают под давлением. Полученный дикарбонитрил **25** при поглощении влаги медленно превращается в диамид **24**. Выход 23.3 г (73%), не совсем белый аморфный порошок. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 2270 (C=N), 1554, 1269, 1220. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д.: 160.6; 155.0; 106.9.

$N^{5},N^{5'}$ -Дигидрокси[3,3'-би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-дикарбоксимидамид (26). Помещают 23 г (122 ммоль) дикарбонитрила **25** в 500 мл *i*-PrOH. В суспензию добавляют 18.4 мл (279 ммоль) 50% водного гидроксилamina и кипятят ее в течение 15 ч. Реакционная смесь гетерогенная на всем протяжении реакции, оставшееся белое твердое вещество отфильтровывают после охлаждения до комнатной температуры. После промывки 100 мл *i*-PrOH и вакуумной сушки получают продукт **26**. Выход 31 г (99%), белый аморфный порошок. ИК спектр (ПВО, тонкий слой), ν , cm^{-1} : 3649, 3289, 3155, 1716, 1655 (C=N), 1581, 1245, 967. Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 11.00 (2H, уш. с, NOH); 6.36 (4H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 171.8; 159.9; 140.9. Найдено, m/z : 255.0585 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_8\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 255.0585. Найдено, m/z : 277.0404 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_8\text{NaO}_4$. Вычислено, m/z : 277.0404.

$N^{5},N^{5'}$ -Дигидрокси[3,3'-би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-дикарбоксимидохлорид (27). Трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, заполняют 19.5 г (76.8 ммоль) диамидоксиама **26** и 300 мл водного 6 М HCl . Суспензию охлаждают на бане со льдом и NaCl и поддерживают температуру <0 °C при капельном добавлении раствора 12.5 г (181 ммоль) NaNO_2 в 50 мл H_2O . Реакционная смесь медленно нагревается до комнатной температуры в течение 3 ч, а затем ее снова охлаждают для добавления раствора 5.2 г (76.8 ммоль) NaNO_2 в 20 мл H_2O аналогично описанной выше методике. Реакционная смесь медленно нагревается до комнатной температуры в течение 18 ч, осадок отфильтровывают в вакууме, промывают 50 мл ледяной воды и высушивают в вакууме. Продукт **27** обычно взвешивают в закрытом контейнере, поскольку вещество способно вызывать чиханье. Выход 17.0 г (75%), белое аморфное твердое вещество. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3232, 2360, 1722 (C=N), 1560. Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.21 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ацетон- d_6), δ , м. д.: 171.7; 161.1; 125.0.

$N^{5},N^{5'}$ -Дигидрокси[3,3'-би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-дикарбоксимидолиаид (28). *Осторожно!* Хотя

никаких инцидентов при работе с диазидоксимом **28** не отмечено, и мелкомасштабные испытания безопасности (удар, трение, искра) показывают, что сырое вещество безопасно, настоятельно рекомендуется обращаться с соединением **28** аккуратно и свести обращение к минимуму. Все синтезированное вещество было незамедлительно использовано в дальнейших стадиях и не хранилось для будущего применения.

Методика азидирования адаптирована из отчета Клапотке.⁷¹ Помещают 1.3 г (4.3 ммоль) бисхлороксима **27** в 5 мл безв. ДМФА и перемешивают при комнатной температуре, медленно добавляя 0.60 г (9.2 ммоль) NaN_3 . К колбе присоединяют конденсатор с сушильной трубкой, после чего сосуд погружают в холодную водяную баню, в это время смесь желтеет и нагревается. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин, перед тем как прогреть при температуре 35–40 °С в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры раствор выливают в 60 мл ледяной воды и добавляют H_2O к конечному объему 100 мл. Суспензию перемешивают в течение ~1 ч, после чего твердое вещество отфильтровывают в вакууме. После промывки ледяной водой продукт **28** сушат в течение ночи на вакуумном фильтре. В спектрах ЯМР всегда есть сигналы ДМФА, но усилия по его удалению в дальнейшем не предпринимаются. Выход 1.0 г (77%). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3233, 2359, 2160 и 2162 (N_3), 1567, 1267, 1029. Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 13.28 (2H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 169.9; 159.9; 132.9.

5,5'-[3,3'-Би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-диил}бис(1H-тетразол-1-ол) (29). В сосуд высокого давления объемом 50 мл с магнитной мешалкой и 1,4-диоксаном в количестве, достаточном для перемешивания суспензии, помещают 1.0 г (3.3 ммоль) диазидоксима **28**. По каплям добавляют 10–15 мл раствора 4 н. HCl в 1,4-диоксане. Сосуд герметизируют, помещают за защитный экран, после чего реакционную смесь нагревают при 40 °С в течение 18–24 ч. Иногда суспензия превращается в раствор, а затем снова выпадает осадок, в то время как в других случаях она неизменно остается белой гетерогенной суспензией. После охлаждения до комнатной температуры небольшая часть отфильтровывается для проведения ИК спектроскопии. Если реакция признана завершенной (отсутствие характерных полос диазидоксима **28**), осадок оставшейся смеси отфильтровывают и высушивают на фильтре в вакууме. Фильтрат выливают в 250 мл тщательно перемешиваемого безв. Et_2O , перемешивание продолжают до появления свободно плавающего осадка, который затем отфильтровывают. Объединенные фракции продукта **29** гигроскопичны, что показано резким пиковым сдвигом спектра ЯМР ^1H во времени. ДСК-ТГА демонстрирует потерю массы 10.5% (2 экв. H_2O) на эндотермической впадине в интервале 95–129 °С. Выход 750 мг (77%), белый порошок. ДСК дигидрата **29**·2 H_2O (10 °С/мин): эндотерма 129 °С (впадина), экзотерма 220 °С (пик). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3390 (O–H), 1672, 1234, 1254. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.52 (2H, уш. с, OH) или 7.20 (2H, уш. с, OH) после поглощения H_2O . Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц,

ацетон- d_6), δ , м. д.: 165.9; 161.4; 137.9. Найдено, m/z : 307.0391 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_6\text{H}_3\text{N}_{12}\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 307.0395. Найдено, m/z : 324.0658 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$. $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_{13}\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 324.0660. Найдено, m/z : 329.0211 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_6\text{H}_2\text{N}_{12}\text{NaO}_4$. Вычислено, m/z : 329.0214.

5,5'-[3,3'-Би(1,2,4-оксадиазол)]-5,5'-диил}бис(1H-тетразол-1-олат) гидроксиламмония (30). Растворяют 0.45 г (6.5 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina в минимальном количестве воды и добавляют к смеси 0.45 г (6.5 ммоль) водного 85% КОН и 10 мл EtOH , охлаждают на бане с ледяной водой. После перемешивания в течение 0.5 ч, образовавшийся KCl отфильтровывают. Суспензию 0.91 г (2.7 ммоль) обезвоженного соединения **29** в 20 мл EtOH перемешивают и охлаждают на ледяной бане, в то время как в нее по каплям добавляют раствор гидроксилamina в EtOH до образования молочной суспензии. После этого смесь доводят до кипения и добавляют H_2O до образования раствора. Гравитационная фильтрация нагретой смеси позволяет удалить все нерастворимые вещества. Затем раствор медленно остывает, в результате чего гидроксиламмониевая соль **30** выпадает в осадок. Выход 940 мг (93%), белые иглы, т. пл. 230 °С (с разл.). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3409 (O–H), 3067, 2709, 1629, 1475, 1232. Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 10.08 (2H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 167.3; 159.8; 132.5.

Диэтил 1,2,4-оксадиазол-3,5-дикарбоксилат (33).⁶⁹ В литровую трехгорлую колбу, оборудованную магнитной мешалкой, обратным холодильником, сушильной трубкой, капельной воронкой и термометром, помещают 32.0 г (242 ммоль) этил-2-амино-2-(гидроксиимино)ацетата (**32**)⁷⁴ и 500 мл CHCl_3 . В суспензию добавляют 59.0 мл (732 ммоль) безводного пиридина, после чего реакционную смесь охлаждают на ледяной бане (внутренняя температура 5–10 °С). Затем в течение 1 ч 40.6 мл (363 ммоль) этилхлороксиацетата добавляют через капельную воронку с такой скоростью, чтобы температура реакции поддерживалась около 10 °С. Охлаждающую баню убирают, реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, после чего кипятят в течение 3 ч. В процессе кипения появляются мелкодисперсные примеси, которые отфильтровывают после охлаждения до комнатной температуры. Раствор CHCl_3 разбавляют CH_2Cl_2 и последовательно промывают 1 н. HCl (3 × 300 мл), H_2O (2 × 300 мл) и раствором NaCl (2 × 300 мл). Органический слой высушивают над безв. Na_2SO_4 , упаривают, получают продукт **33**, применяемый на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход 52 г (>99%), бесцветное масло. ИК спектр (ВПО, чистый), ν , cm^{-1} : 1752 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.67–4.41 (4H, м, 2 CH_2); 1.54–1.37 (6H, м, 2 CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 167.7; 162.6; 156.5; 153.2; 64.3; 63.4; 14.0; 13.9.

1,2,4-Оксадиазол-3,5-дикарбоксамид (34). Помещают 51.9 г (0.24 моль) диэфира **33** в 100 мл MeOH и охлаждают на ледяной бане. После добавления 200 мл (1.40 моль) 7 н. раствора NH_3 в MeOH реакционная смесь немедленно сгущается из-за образования осадка. По завершении добавления раствора NH_3 густую

суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 16–18 ч перед вакуумным фильтрованием. Продукт промывают 100 мл MeOH и высушивают в вакууме перед дальнейшим использованием. Выход 36.0 г (96% на две стадии), белое аморфное твердое вещество. Образец для аналитических исследований нагревают в ДМФА. Полученную суспензию профильтровывают, осадок промывают 100 мл ацетона и отправляют на вакуумную сушилку. ИК спектр (ПВО, тонкий слой), ν , см^{-1} : 3400, 3311, 3243, 3169, 1719, 1695 (C=O), 1596, 1557, 1237, 1197. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6 + NH_4OH), δ , м. д.: 8.80 (1H, уш. с) и 8.46 (1H, уш. с, NH_2); 8.42 (1H, уш. с) и 8.20 (1H, уш. с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6 + NH_4OH), δ , м. д.: 170.4; 164.4; 157.7; 154.5. Найдено, m/z : 179.0174 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_4\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 179.0176.

1,2,4-Оксадиазол-3,5-дикарбонитрил (35)⁷⁰ Сухую 250-миллилитровую колбу Эрленмейера, оборудованную стеклянным соединением в основании и наполненную просушенным в печи песком (1/6 объема), заполняют 32.0 г (134 ммоль) P_4O_{10} в атмосфере аргона. Добавляют 8.0 г (51.2 ммоль) диамида **34**, после чего колбу встряхивают для смешения всех твердых веществ также в атмосфере аргона. Колбу соединяют с дистилляционной установкой, оборудованной двойной вакуумной ловушкой, и помещают в предварительно нагретую до 210 °С масляную баню (для уменьшения сублимации P_4O_{10}). Температуру бани затем снижают до 205 °С и производят дистилляцию под высоким давлением (<1 бар). Каждая ловушка охлаждается жидким N_2 , и во избежание засорения трубки во время дистилляции во всем дистилляционном аппарате используются соединения 24/40. В случае засорения систему продувают аргоном и дают достаточно нагреться, чтобы расплавить отогнанный продукт. Затем дистилляция продолжается под давлением до полного завершения в течение 1.5–2 ч. При желании дистиллят можно повторно перегонять на вторую ловушку с легким нагреванием (теплая водяная баня) под давлением. Динитрил **35** чрезвычайно летуч и очень восприимчив к гидролизу и поэтому его немедленно используют на следующей стадии. Использование песка способствует процессу теплопередачи, а также облегчает очистку остатка. Без использования песка выход продукта **35** уменьшается, а при нагревании происходит значительное повышение пенообразования. Позднее эксперименты показали, что предварительного прогрева в атмосфере аргона при 160 °С с последующим переключением на вакуум было достаточно для дистилляции продукта, избегая при этом сублимации P_4O_{10} и переноса монодегидратированного вещества. О завершении реакции можно судить по расходованию белого вещества в смеси песка и прекращению конденсации продукта в конденсаторе. Выход 4.32 г (70%), бесцветное масло. Спектр ЯМР ^{13}C (22.5 МГц, чистый), δ , м. д.: 152.6; 147.7; 105.5; 103.6. Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 154.5; 148.3; 107.9; 106.3.

N^3, N^5 -Дигидрокси-1,2,4-оксадиазол-3,5-дикарбонитридамид (36). В круглодонную колбу помещают 250 мл безв. MeOH и 4.2 г (75 ммоль) KOH. После раство-

рения KOH добавляют 5.2 г (75 ммоль) гидрохлорида гидросиламина, после чего реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Образовавшийся KCl отфильтровывают, а колбу оборудуют обратным холодильником с сушильной трубкой. Добавляют 4.3 г (36 ммоль) динитрила **35** в раствор гидросиламина в MeOH, и сразу же появляется белый осадок. Смесь кипятят в течение 3 ч, большая часть осадка растворяется. Все оставшиеся твердые вещества отфильтровывают из горячей смеси, а MeOH упаривают, получают неочищенное соединение **36**, которое перекристаллизовывают из *i*-PrOH. Выход 4.8 г (71%), белое твердое вещество, т. пл. 180–181 °С (*i*-PrOH). ИК спектр (ПВО, чистый), ν , см^{-1} : 3468, 3271, 1722, 1660 (C=N), 1583, 1184. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 10.87 (1H, с, OH); 10.42 (1H, с, OH); 6.24 (2H, с, NH_2); 6.00 (2H, с, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 170.0; 163.6; 141.9; 140.6. Найдено, m/z : 187.0574 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_6\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 187.0574. Найдено, m/z : 209.0394 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_6\text{NaO}_3$. Вычислено, m/z : 209.0394.

N^3, N^5 -Дигидрокси-1,2,4-оксадиазол-3,5-дикарбонитридамиддихлорид (37). В трехгорлую круглодонную колбу, оборудованную магнитной мешалкой, термометром и капельной воронкой, помещают 15 мл 6 М водного раствора HCl, охлаждают на ледяной бане, после чего добавляют 2.0 г (10.8 ммоль) диамидоксима **36**. Суспензию охлаждают на бане со льдом и NaCl для поддержания температуры <0 °С при добавлении раствора 1.6 г (23.7 ммоль) NaNO_2 в 10 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают при этой температуре в течение 1 ч, после чего за 30 мин нагревают до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 10 мл ледяной H_2O и высушивают в вакууме. Соединение **37** обычно взвешивают в закрытом контейнере, поскольку оно способно вызывать чиханье. Выход 2.1 г (87%), белое аморфное твердое вещество. ИК спектр (тонкий слой), ν , см^{-1} : 3512, 3232, 1607, 1572, 1524, 1442, 1119, 1044, 926. Спектр ЯМР ^1H (90 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.10 (1H, с, OH); 13.60 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 170.8; 165.6; 127.0; 125.8.

N^3, N^5 -Дигидрокси-1,2,4-оксадиазол-3,5-дикарбонитридазид (38). *Осторожно!* Хотя никаких инцидентов при работе с диазидоксимом **38** не отмечено, а первичные испытания безопасности (удар, трение, искра) показывают, что сырое вещество безопасно, рекомендуется обращаться с соединением **38** аккуратно и свести обращение к минимуму. Все синтезированное вещество было незамедлительно использовано для последующих превращений и не хранилось для будущего применения.

Помещают 1.23 г (5.46 ммоль) дихлороксима **37** в 5 мл безв. ДМФА и перемешивают при 0 °С, медленно добавляя 0.78 г (12.0 ммоль) NaN_3 . Колбу оборудуют холодильником с осушительной трубкой, реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 15 мин перед тем, как нагреть до комнатной температуры, а затем до 40 °С. Раствор перемешивают в течение 1.5 ч при комнатной температуре, после чего выливают в 50 мл

ледяной H₂O. Суспензию перемешивают около 1 ч, и осадок отфильтровывают в вакууме. После промывки 50 мл ледяной H₂O продукт **38** сушат в вакууме в течение ночи. В спектрах ЯМР всегда есть сигналы ДМФА, но усилия по его удалению в дальнейшем не предпринимаются. Выход 1.18 г (91%), не совсем белое аморфное твердое вещество, т. пл. 163–165 °С (с разл.). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2160 и 2106 (N₃). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ацетон-*d*₆), δ , м. д.: 12.08 (1H, уш. с, OH); 12.10 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ацетон-*d*₆), δ , м. д.: 169.4; 163.8; 135.2; 134.0.

5,5'-(1,2,4-Оксадиазол-3,5-диил)бис(1H-тетразол-1-ол) (39). В 50-миллилитровый сосуд, оборудованный магнитной мешалкой, с достаточным количеством безв. Et₂O для перемешивания образующейся суспензии под давлением помещают 1.2 г (5.04 ммоль) диазидоксима **38**. По каплям добавляют 10–15 мл 4 н. раствора HCl в 1,4-диоксане. Сосуд герметизируют, помещают за защитный экран, после чего реакционную смесь перемешивают при 40 °С в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры небольшое количество смеси профильтровывают для проведения ИК спектроскопии. Если реакция признается завершенной (отсутствие характеристических полос диазидоксима **38**), осадок оставшейся смеси отфильтровывают и сушат в вакууме. Фильтрат выливают в 100 мл тщательно перемешиваемого безв. Et₂O, а перемешивание продолжают до образования свободно плавающего осадка, который затем отфильтровывают. Обе фракции твердого вещества, полученные фильтрацией, объединяют и получают продукт **39**. Выход 1.0 г (86%), белый аморфный порошок. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3390 (OH), 1672. Спектр ЯМР ¹H (90 МГц, ацетон-*d*₆), δ , м. д.: 5.59 (уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ацетон-*d*₆), δ , м. д.: 165.6; 159.2; 139.4; 137.8.

5,5'-(1,2,4-Оксадиазол-3,5-диил)бис(1H-тетразол-1-олат) аммония (40). Перемешивают 0.6 г (2.5 ммоль) 1-гидрокситетразола **39** в 5 мл H₂O и добавляют 0.5 мл 30–35% водного NH₄OH при 0 °С. Гомогенную суспензию разбавляют EtOH до примерно 20 мл и нагревают до кипения в течение 0.5 ч. Минимальный объем H₂O добавляют для полного растворения осадка, после чего горячий раствор подвергают гравитационной фильтрации и медленно охлаждают. Кристаллы образовавшейся соли аммония **40** отфильтровывают в вакууме и промывают минимальным количеством воды перед сушкой в вакууме. Выход 0.5 г (72%), бесцветные иглы, т. пл. 268–270 °С (с разл.). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3390 (OH), 1672. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 7.31 (уш. с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 165.9; 159.1; 133.2; 132.5.

Рентгеноструктурные исследования. Бесцветные кристаллы помещают на MiTeGen MicroMesh с использованием небольшого количества иммерсионного масла Cargille. Данные регистрируют на трехкружном дифрактометре Bruker, оборудованном детектором SMART APEX II CCD. Кристаллы облучают с использованием графитового монохроматического излучения MoK α (λ 0.71073 Å). Низкотемпературный прибор Oxford Cryosystems Cobra поддерживает температуру кристаллов постоянной (150(2) К) во время сбора

данных. Сбор данных произведен, а элементарная ячейка была изначально усовершенствована с применением прогрессивного программного обеспечения для рентгеновских исследований Bruker APEX2 v2010.3-0. Сжатие данных осуществлено программным обеспечением APEX2 v2010.3-0, SAINT v7.68A, XPREP v2008/2, SADABS v2008/1 (Bruker AXS Inc., Мадисон, Висконсин, США) или SHELXTL v2008/4. Учтены коррекции для эффектов Лоренца, поляризации и поглощения с использованием SADABS v2008/1. Структура расшифрована и уточнена с помощью программ из системы SHELXTL-plus v2008/4. Полноматричная обработка по МНК на F^2 проведена с учетом атомных координат и анизотропных тепловые параметров для всех неводородных атомов. Положения атомов водорода рассчитаны с использованием модели "наездник". Кристаллографические данные синтезированных соединений депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1566329 (LLM-191), CCDC(LLM-200), CCDC 1566333 (LLM-201), CCDC 1566336 (соединение **30**) и CCDC 566334 (соединение **40**)).

Работа выполнена под эгидой Министерства энергетики США Ливерморской национальной лаборатории им. Э. Лоуренса по контракту DE-AC52-07NA27344. Авторы благодарят за финансовую поддержку Совместную DoD/DOE программу развития технологий боеприпасов и программу кампании DOE 2.

Авторы благодарят Стефена Струота, Леви Меррилл, Фоузия Зака, Джинджер Джуйллен и Дженнифер Монтгомери за проведение предварительных испытаний наших соединений на безопасность и Хэтер Малкейхи за регистрацию масс-спектров высокого разрешения.

Список литературы

- Pagoria, P. F.; Lee, G. S.; Mitchell, A. R.; Schmidt, R. D. *Thermochim. Acta* **2002**, *384*, 187.
- Wei, H.; He, C.; Zhang, J.; Shreeve, J. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2015**, *54*, 9367.
- Sheremetev, A. B. *Mendeleev Chem. J.* **1998**, *41*, 62.
- Sheremetev, A. B. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 137. [*Успехи химии* **1999**, 154.]
- Sheremetev, A. B.; Yudin, I. L. *Russ. Chem. Rev.* **2003**, *72*, 87. [*Успехи химии* **2003**, 93.]
- Astrat'ev, A. A.; Dashko, D. V.; Stepanov, A. I. *Cent. Eur. J. Chem.* **2012**, *10*, 1087.
- Sinditskii, V. P.; Burzhava, A. V.; Sheremetev, A. B.; Aleksandrova, N. S. *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2012**, *37*, 575.
- Astrat'ev, A. A.; Mel'nikova, S. F.; Dushenok, S. A.; Kotomin, A. A.; Dashko, D. V.; Stepanov, A. I.; Yakovleva, O. F.; Kozlov, A. S.; Barannik, D. A.; Loskutova, L. A.; Chernega, I. M. In *Proceedings of the International Conference on Shock Waves in Condensed Matter*; Kiev, 2012, p 380.
- Tsyshvsky, R.; Pagoria, P. F.; Zhang, M. X.; Racoveanu, A.; DeHope, A. D.; Parrish, D. A.; Kuklja, M. *J. Phys. Chem. C* **2015**, *119*, 8512.
- Wang, J.; Li, J.-K.; Liang, Q.; Huang, Y.-G.; Dong, H.-S. *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2008**, *33*, 347.
- Lim, C. H.; Kim, T. K.; Kim, K. H.; Chung, K.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 1400.

12. Astrat'ev, A. A.; Stepanov, A. I.; Sannikov, V. S.; Dashko, D. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 1194. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 1201.]
13. Pagoria, P. F.; Zhang, M. X.; Racoveanu, A.; DeHope, A. D.; Tsyshevsky, R.; Kuklja, M. M. *Molbank* **2014**, M824.
14. Kettner, M. A.; Klapötke, T. M.; Witkowski, T. G.; von Hundling, F. *Chem.–Eur. J.* **2015**, 21, 4238.
15. Kettner, M. A.; Klapotke, T. M. *Chem. Commun. (Cambridge, U. K.)* **2014**, 50, 2268.
16. Kettner, M. A.; Karaghiosoff, K.; Klapotke, T. M.; Suceška, M.; Wunder, S. *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 7622.
17. Fischer, N.; Fischer, D.; Klapotke, T. M.; Piercey, D. G.; Stierstorfer, J. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 20418.
18. Fischer, D.; Klapotke, T. M.; Reymann, M.; Stierstorfer, J.; Volk, M. B. R. *New J. Chem.* **2015**, 39, 1619.
19. Dachs, M.; Dippold, A. A.; Gaar, J.; Holler, M.; Klapotke, T. M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2013**, 639, 2171.
20. Dippold, A. A.; Izsak, D.; Klapotke, T. M.; Pflüger, C. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22.
21. Hafner, K.; Klapotke, T. M.; Schmid, P. C.; Stierstorfer, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2794.
22. Zhang, J.; Mitchell, L. A.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 10532.
23. Turku, A.; Borrel, A.; Leino, T. O.; Kathu, L.; Kukkonen, J. P.; Xhaard, H. *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 8263.
24. Neel, V. A.; Todorova, K.; Wang, J.; Kwon, E.; Kang, M.; Liu, Q.; Gray, N.; Lee, S. W.; Mandinova, A. *J. Invest. Dermatol.* **2016**, 696.
25. Andrianov, V. G.; Ereemeev, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1984**, 20, 937. [Химия гетероцикл. соединений **1984**, 1155.]
26. Pagoria, P. F.; Zhang, M. X. US Patent 8580054.
27. Tang, Y.; He, C.; Mitchell, L. A.; Parrish, D. A.; Shreeve, J. M. *J. Mat. Chem. A* **2015**, 3, 23143.
28. Leonard, P. W.; Pollard, C. J.; Chaves, D. E.; Rice, B. M.; Parrish, D. A. *Synlett* **2011**, 14, 2097.
29. Ichikawa, T.; Kato, T.; Takenishi, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1965**, 253.
30. Andrianov, V. G.; Semenikhina, V. G.; Ereemeev, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 581. [Химия гетероцикл. соединений **1992**, 687.]
31. Andrianov, V. G.; Ereemeev, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 370. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 420.]
32. Huang, X.-P.; Gillies, R. J.; Tian, H. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **2015**, 58, 156.
33. Yin, P.; Zhang, Q.; Shreeve, J. M. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 4.
34. Hu, H.-z.; Zhang, Z.-z.; Zhao, F.-q.; Xiao, C.; Wang, Q.-h.; Yuan, B.-h. *Acta Armentarii* **2004**, 25, 155.
35. Shaposhnikov, S. D.; Korobov, N. V.; Sergievskii, A. V.; Pirogov, S. V.; Mel'nikova, S. F.; Tselinskii, I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, 38, 1351. [Журн. орган. химии **2002**, 38, 1405.]
36. Qu, Y.; Zeng, Q.; Wang, J.; Ma, Q.; Li, H.; Li, H.; Yang, G. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 12527.
37. Stepanov, A. I.; Sannikov, V. S.; Dashko, D. V.; Roslyakov, A. G.; Astrat'ev, A. A.; Stepanova, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 350. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 350.]
38. Beaudegnies, R.; Wendeborn, S. *Heterocycles* **2003**, 60, 2417.
39. Leonard, P. L.; Chavez, D. E.; Pagoria, P. F.; Parrish, D. A. *Propellants, Explos., Pyrotech.* **2011**, 36, 233.
40. Yarovenko, V. N.; Krayushkin, M. M.; Lysenko, O. V.; Kustov, L. M.; Zavarzin, I. V. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 43, 402. [Изв. АН, Сер. хим. **1994**, 444.]
41. Andrianov, V. G.; Ereemeev, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1994**, 30, 608. [Химия гетероцикл. соединений **1994**, 693.]
42. Zhang, J.; Shreeve, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4437.
43. Luo, Y.; Wang, B.-Z.; Zhang, G.; Zhou, Y.; Lian, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2013**, 50, 381.
44. Andrianov, V. G.; Semenikhina, V. G.; Ereemeev, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1989**, 25, 1419. [Химия гетероцикл. соединений **1989**, 1700.]
45. Tselinsky, I. V.; Melnikova, S. F.; Romanova, T. V.; Spiridinova, N. P.; Dundukova, E. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1355.
46. Epishina, M. A.; Kulikov, A. S.; Makhova, N. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2008**, 57, 644. [Изв. АН, Сер. хим. **2008**, 631.]
47. Baker, K. W. J.; Gibb, A.; March, A. R.; Paton, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42.
48. Kim, T. K.; Choe, J. H.; Lee, B. W.; Chung, K.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 2765.
49. Wade, P. A.; Pillay, M. K. *J. Org. Chem.* **1981**, 46.
50. Tegeler, J. J.; Diamond, C. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, 24, 697.
51. Beccalli, E. M.; Manfredi, A.; Marchesini, A. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2372.
52. Yarovenko, V. N.; Taralashvili, V. K.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M. *Tetrahedron* **1990**, 46, 3941.
53. Augustine, J. K.; Akabote, S. G.; Hegde, P.; Alagarsamy, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 5640.
54. Wang, R.; Guo, Y.; Zeng, Z.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Chem.–Eur. J.* **2009**, 15, 2625.
55. Yarovenko, V. N.; Shirinyan, V. Z.; Zavarzin, I. V.; Krayushkin, M. M. *Russ. Chem. Bull.* **1994**, 43, 114. [Изв. АН, Сер. хим. **1994**, 118.]
56. Bolotin, D. S.; Kulish, K. I.; Bakah, N. A.; Starova, G. L.; Gurzhiy, V. V.; Kukushin, V. Y. *Inorg. Chem.* **2014**, 53, 10312.
57. Klingele, J.; Kaase, D.; Schmucker, M.; Meier, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2013**, 28, 4931.
58. Kandre, S.; Bhagat, P. R.; Sharma, R.; Gupte, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3526.
59. Sako, M.; Oda, S.; Hirota, K.; Beardsley, G. P. *Synthesis* **1997**, 11, 1255.
60. Neves, F.; Ricardo, A. W.; da Silva-Alves, D. C. B.; dos Anjos, J. V.; Srinastava, R. M. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 2596.
61. Dolbier, W. R.; Burkholder, C. R.; Medebielle, M. J. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 95, 127.
62. Russell, M. G. N.; Carling, R.; Atack, J. R.; Bromidge, F. A.; Cook, S. M.; Hunt, P.; Isted, C.; Lucas, M.; McKernan, R. M.; Mitchinson, A.; Moore, K. W.; Narquizian, R.; Macauley, A. J.; Thomas, D.; Thomsson, S.; Wafford, K. A.; Castro, J. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1367.
63. Ovchinnikov, I. V.; Popov, N. A.; Makhova, N. N.; Khmel'nitskii, L. I.; Shlyapochnikov, V. A. *Mendeleev Commun.* **1995**, 5, 231.
64. Gunasekaran, A.; Jayachandran, T.; Boyer, J. H.; Trudell, M. L. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1405.
65. Plenkiewicz, J. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 341.
66. Kolb, H. C.; Kanamarlapudi, R. C.; Richardson, P. F. US Patent 6951946.
67. Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512.
68. Eloy, F.; Lenaers, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1963**, 72, 91.
69. Gregory, G. I.; Warburton, W. K.; Seale, P. W. DE Patent 2224338.
70. Gumanov, L. L.; Korsunskii, B. L. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* **1991**, 40, 1702. [Изв. АН СССР, Сер. хим. **1991**, 1916.]