

УДК 547.793.2

СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНТИМИКРОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ДИХЛОРДИНИТРОБЕНЗОФУРОКСАНА И АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОВ

И.В. Галкина, Г.Л. Тахаутдинова, А.Т. Губайдуллин, О.И. Гнездилов, Л.М. Юсупова, В.Г. Сахибуллина, А.В. Ильясов и В.И. Галкин

Аннотация

Разработан простой и эффективный метод синтеза солей и молекулярных комплексов бензофуороксанов на основе реакции ароматических аминов с 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксаном. Полученные соединения (1–16) обладают широким спектром антибактериальной и антимикотической активности. Строение продуктов подтверждено ИК-, ЯМР-спектроскопией, а также рентгеноструктурным анализом. Термическая стабильность соединений изучена совмещенным методом термогравиметрии и дифференциальной сканирующей калориметрии (ТГ-ДСК).

Ключевые слова: амины, 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксан, синтез, структура, гетероциклические соединения.

Введение

История развития химии фуороксанов насчитывает многие десятилетия: еще в середине XIX в. первые представители этих гетероциклов были получены Кекуле [1, 2]. В настоящее время исследования бензофуороксанов – одно из ведущих направлений химии азот- и кислородсодержащих гетероаренов. Интерес к этим соединениям не случаен, так как они обладают широким спектром биологической активности [3–10], являются донорами оксида азота [3–5] и рассматриваются как пролекарства, реализующие свою биологическую активность через группу посредников внутри клетки [6–10].

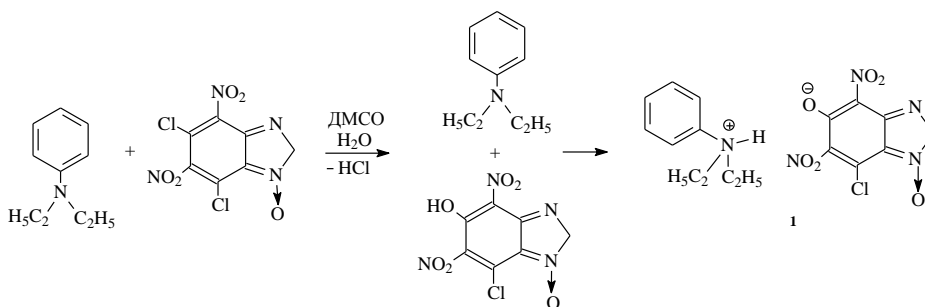
Полученные ранее результаты на основе реакций 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксана с различными нуклеофилами в спиртово-эфирной среде однозначно показали образование продуктов только нуклеофильного замещения атомов хлора или нитрогрупп гетероцикла [11–16].

Результаты и их обсуждения

В настоящем исследовании для расширения круга биологически активных соединений на основе реакций 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуороксана (ДХДНБФ) с азотистыми нуклеофилами были предприняты попытки синтеза в благоприятных для предварительного гидролиза условиях в среде водного диметилсульфоксида (ДМСО) соответствующих молекулярных комплексов и солей.

И действительно, в реакциях ДХДНБФ с ароматическими аминами – замещенными анилинами, пиридинами, имидазолами и пиримидинами, в зависимости от их основности, в среде водного ДМСО получены продукты двух видов: соли **1–11** и молекулярные комплексы **12–16**. Структуры соединений и их биологическая активность приведены в табл. 1, характеристические данные – в табл. 2.

В качестве примера представлена схема реакции ДХДНБФ с диэтиланилином, приводящей к солевому продукту **1**:



В этом случае реакцию ДХДНБФ с диэтиланилином (как и с другими ароматическими аминами – замещенными пиридинами и имидазолами) проводили при смешении 1 : 4 ДХДНБФ и *N,N*-диэтиланилина в водном ДМСО. При комнатной температуре наблюдали быстрое окрашивание реакционной смеси в ярко-красный цвет. Для полного прохождения реакции реакционную смесь выдерживали в течение 2 ч на водяной бане при 60 °С. Полученная маслообразная жидкость при охлаждении закристаллизовалась. После перекристаллизации продукта из изопропилового спирта были выделены кристаллы **1** фиолетового цвета с температурой плавления 159.1 °С и выходом 75%. В ИК-спектре обнаружены характеристические полосы поглощения в области 1610 (C=N–O) и 3447 см⁻¹ (NH).

Индивидуальность и термическая устойчивость соли **1** изучена совмещенным методом ТГ-ДСК. Обнаружено, что при температуре 159.1 °С наблюдается экзотермический эффект, сопровождающийся разложением со взрывом продукта **1** и большой потерей массы вещества (рис. 1).

Исследования методом УФ-спектроскопии показали, что максимальное поглощение λ_{макс.} 380 нм находится в области, характерной для поглощения бензофуроксановых структур (рис. 2).

Методом РСА установлена структура продукта **1** (см. рис. 3).

Однако в реакциях ДХДНБФ с рядом низкоосновных аминов – замещенных пиримидинов – выделены и идентифицированы продукты реакции, имеющие структуру не солей, а молекулярных комплексов **12–16** (их структуры и характеристические данные также приведены в табл. 1, 2). В них не происходит полного переноса протона от ОН-группы 4,6-динитро-5-гидрокси-7-хлорбензофуроксана на атом азота соответствующего амина, а образуется система водородных связей, причем с участием практически всех донорных и акцепторных центров партнеров. В качестве примера приведена схема реакции ДХДНБФ с 2-аминопиримидином:

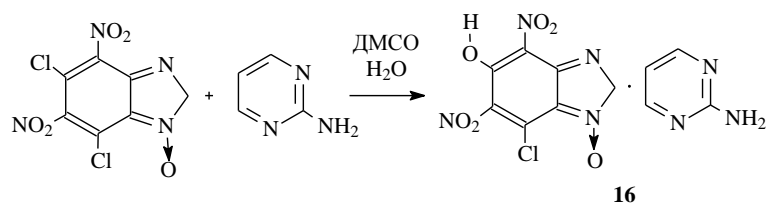


Табл. 1

Антимикробная активность соединений **1–16** – минимальная бактериостатическая концентрация в мкг/мл (МБСК) (тест-объекты грибы: *Aspergillus niger*, *Candida albicans* и бактерии: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Proteus mirabilis*)

№	Соединение	<i>Asp. niger</i>	<i>Cand. albic.</i>	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aureus</i>	<i>Ps. aerugin.</i>	<i>Prot. mirab.</i>
1		0.05	0.0001	0.1	0.01	0.0001	–
2		0.025	0.1	0.05	0.05	0.01	–
3		0.1	–	0.1	0.1	–	–
4		0.0125	0.001	0.05	0.001	0.1	0.1
5		0.025	–	0.05	0.05	–	–
6		0.025	–	0.05	0.05	–	–
7		0.05	–	0.1	0.1	–	–
8		0.1	–	0.1	0.05	–	–
9		0.1	–	0.1	0.1	–	–

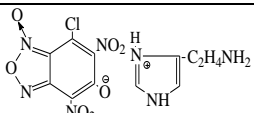
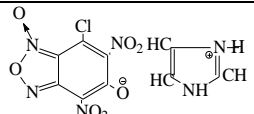
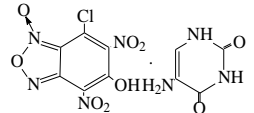
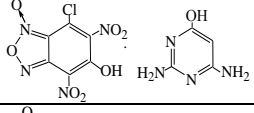
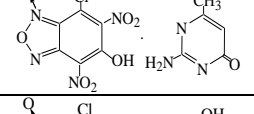
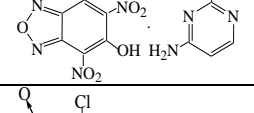
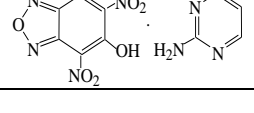
10		0.1	–	0.1	0.0001	0.0001	0.1
11		0.025	0.0001	0.1	0.1	0.001	1
12		0.1	–	0.1	0.1	–	–
13		0.1	–	0.1	0.1	–	–
14		0.1	–	0.1	0.05	–	–
15		0.05	0.0001	0.1	0.1	1	0.00001
16		0.05	0.01	0.1	0.05	–	–

Табл. 2

Характеристика соединений 1–16

№	Элементный анализ		ИК, ν , см^{-1}	$T_{\text{пл}}$, °C	Выход, %
	Найдено, %:	Вычислено, %:			
1	C 45.12 H 3.76 N 6.55	C 45.10 H 3.97 N 16.46	3447 (NH) 1610 (C=N–O) 1523 (NO ₂) 980 (N–O)	159.1	75
	C₁₆H₁₆ClN₅O₆				
2	C 35.93 H 2.09 N 22.76	C 35.63 H 1.89 N 22.67	3370 (NH) 1612 (C=N–O), 1523 (NO ₂) 980 (N–O)	130	72
	C₁₁H₇ClN₆O₇				
3	C 35.93 H 2.09 N 22.76	C 35.63 H 1.89 N 22.67	3354 (NH) 1613 (C=N–O) 1523 (NO ₂) 980 (N–O)	237	83.5
	C₁₁H₇ClN₆O₇				
4	C 29.37 H 1.33 N 18.69	C 29.44 H 1.39 N 18.75	3308 (NH) 1611 (C=N–O) 1525 (NO ₂) 980 (N–O)	138	93.7
	C₁₁H₇BrClN₆O₇				
5	C 32.59 H 1.48 N 20.74	C 32.63 H 1.50 N 20.80	3307 (NH) 1612 (C=N–O) 1523 (NO ₂) 980 (N–O)	139	72
	C₁₁H₇BrCl₂N₆O₇				

6	C 24.99 H 0.95 N 15.90 C₁₁H₇Br₂CIN₆O₇	C 25.11 H 0.98 N 15.85	3307 (NH) 1612 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	140	75
7	C 26.69 H 1.01 N 19.82 C₁₁H₇BrCIN₇O₉	C 26.73 H 1.03 N 19.85	3384 (NH) 1590 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	161	47
8	C 30.59 H 1.39 N 22.71 C₁₁H₈CIN₇O₁₀	C 30.75 H 1.45 N 22.70	3320 (NH) 1605 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	162	33
9	C 28.36 H 1.29 N 18.05 C₁₁H₇BrCIN₆O₈	C 28.25 H 1.31 N 18.16	3334 (NH) 1614 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	135	97
10	C 34.06 H 2.58 N 25.29 C₁₁H₁₀CIN₇O₇	C 34.15 H 2.60 N 25.34	3140 (NH) 1624 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	172	72
11	C 31.35 H 1.45 N 24.38 C₉H₅CIN₆O₇	C 31.50 H 1.46 N 24.32	3142 (NH) 1638 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	136	46
12	C 29.74 H 1.49 N 24.29 C₁₀H₆CIN₇O₉	C 29.86 H 1.55 N 24.36	3405 (NH) 1575 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	141	52
13	C 29.81 H 1.74 N 27.83 C₁₀H₇CIN₈O₈	C 29.93 H 1.72 N 27.90	3165 (NH) 1654 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	139	77
14	C 32.96 H 1.75 N 24.47 C₁₁H₇CIN₇O₈	C 32.90 H 1.77 N 24.52	3303 (NH) 1611 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	158	76
15	C 30.97 H 1.55 N 25.29 C₁₀H₆CIN₇O₈	C 30.99 H 1.59 N 25.35	3309 (NH) 1618 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	166	70
16	C 32.30 H 1.62 N 26.38 C₁₀H₆CIN₇O₇	C 32.41 H 1.65 N 26.43	3370 (NH) 1611 (C=N-O) 1523 (NO ₂) 980 (N-O)	145.1	75.2

Индивидуальность и термическая устойчивость полученного комплекса **16** изучена совмещенным методом ТГ-ДСК (рис. 4).

УФ-спектры для продукта **16** снимали в различных растворителях, а именно в ДМСО, этаноле, хлороформе и бензоле с целью изучения влияния природы

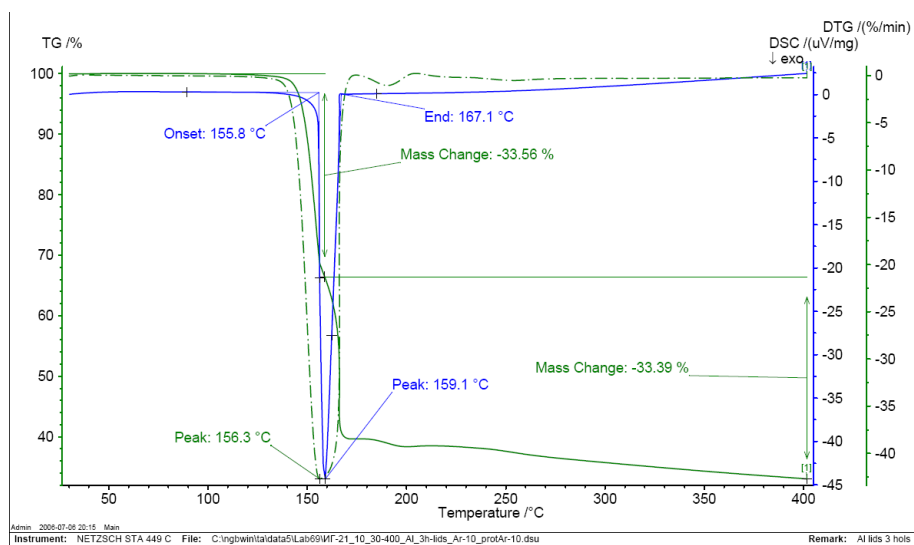


Рис. 1. Дериватограмма совмещенного ТГ-ДСК-анализа соединения **1**

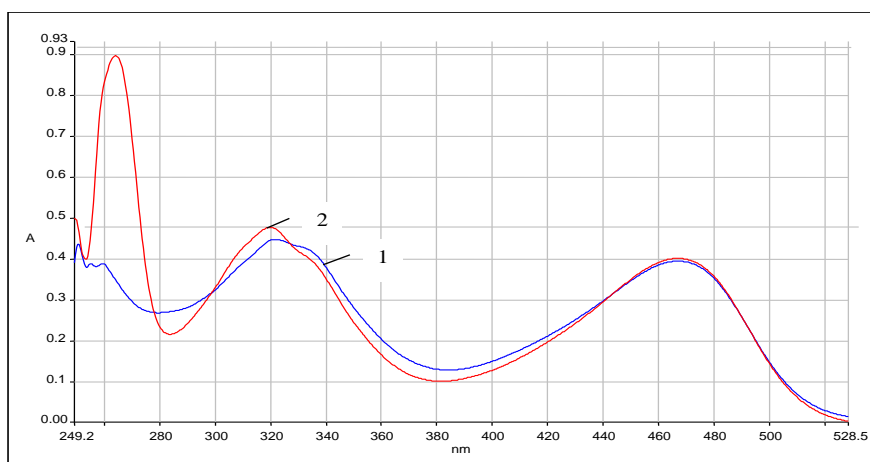


Рис. 2. Электронные спектры поглощения ДХДНБФ в ДМСО (1), $c = 7.8 \cdot 10^{-4}$ моль/л, и соли **1** в ДМСО (2), $c = 5.6 \cdot 10^{-4}$ моль/л

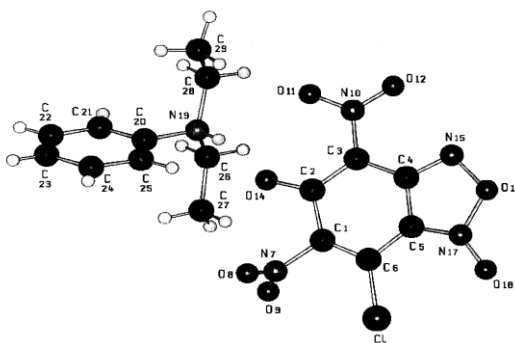
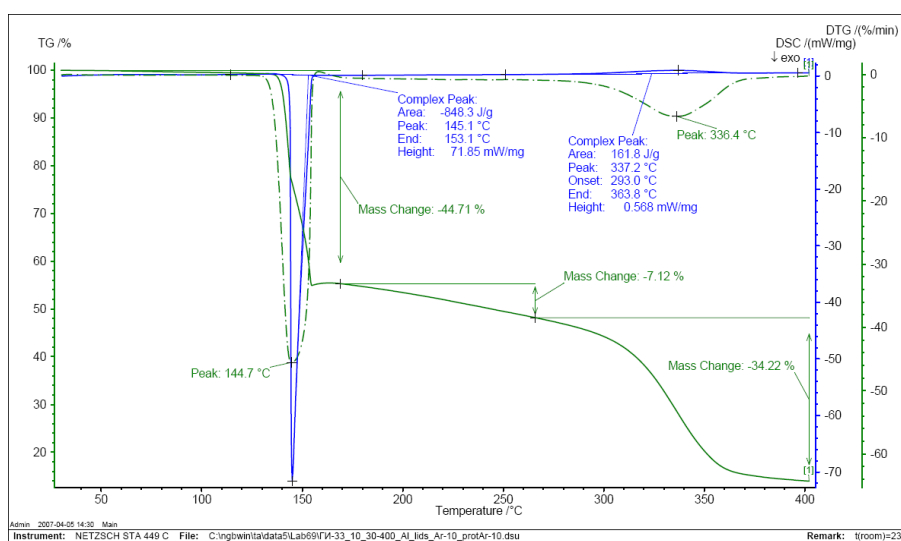
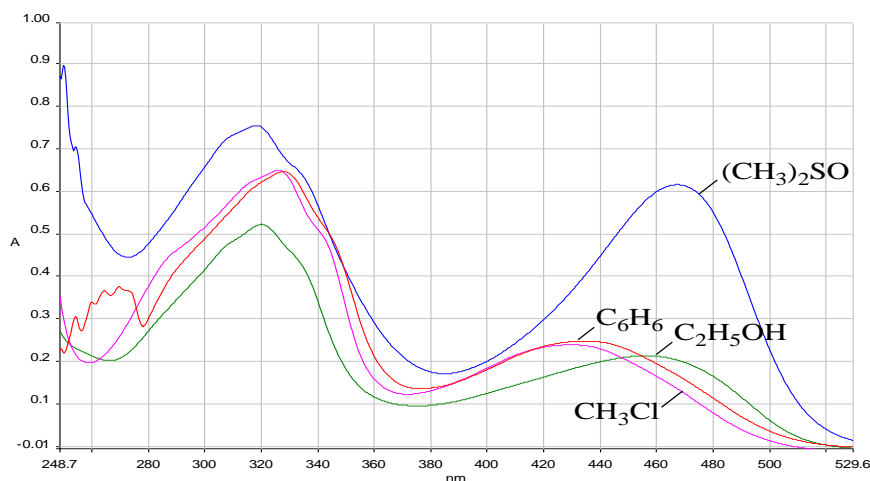


Рис. 3. Структура кристалла *N,N*-диэтиламиноанилиниевой соли 4,6-динитро-7-хлор-5-гидроксibenзофураксана **1**

Рис. 4. Дериватограмма совмещенного ТГ-ДСК-анализа соединения **16**Рис. 5. УФ-спектры стабильного полимолекулярного комплекса **16** в ДМСО, $c = 5.9 \cdot 10^{-4}$ моль/л; в хлороформе, $c = 7.3 \cdot 10^{-4}$ моль/л; в этаноле, $c = 8.4 \cdot 10^{-4}$ моль/л; в бензоле, $c = 3.6 \cdot 10^{-4}$ моль/л

растворителя. Из вида спектра (рис. 5), в котором отсутствуют заметные батхромные сдвиги, можно с уверенностью заключить, что образующиеся соединения не являются комплексами с переносом заряда, а представляют собой молекулярные ассоциаты.

Структура молекулярного комплекса **16** (рис. 6) и его надмолекулярная организация (рис. 7, 8) были установлены методом РСА.

В структуре кристалла обнаружен ряд коротких внутри- и межмолекулярных контактов, в том числе водородные связи $\text{NH} \cdots \text{N}$ -, $\text{OH} \cdots \text{N}$ -типа, которые образуют тетрамер, содержащий две молекулы 5-окси-7-хлор-4,6-динитробензофураксана и две молекулы сольватного 2-аминопиримидина (см. рис. 7).

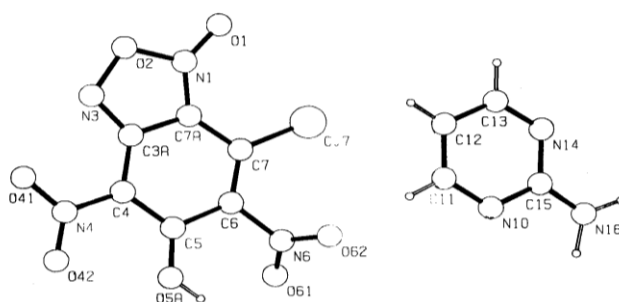


Рис. 6. Структура кристалла молекулярного комплекса 7-хлор-5-окси-4.6-динитробензофуросана с 2-аминопиримидином **16**

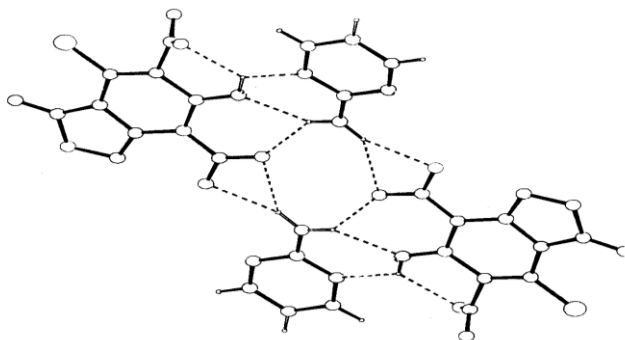


Рис. 7. Водородные связи (показаны пунктирными линиями) в молекулярном комплексе **16** в кристалле

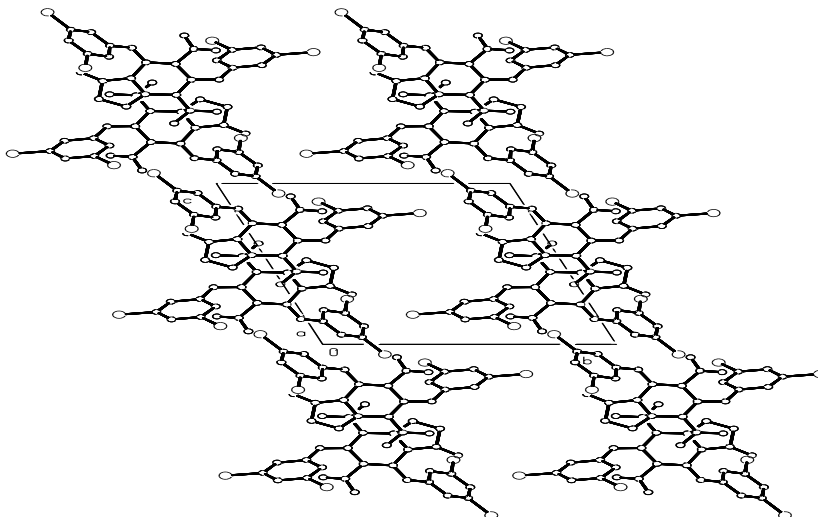


Рис. 8. Упаковка молекул в кристалле **16**

В целом кристаллическая упаковка комплекса **16** характеризуется образованием наклонных стопок из описанных выше тетрамеров вдоль кристаллографической оси x_0 (рис. 8).

Таким образом, установлено, что в реакциях ДХДНБФ с ароматическими аминами – замещенными анилинами, пиридинами и имидазолами (pK_a от 10 до 5) – в среде водного ДМСО получены продукты солевого строения **1–11**, а с рядом малоосновных аминов – производных пиримидинов (pK_a пиримидина 1.3) – выделены и идентифицированы продукты реакции, имеющие структуру не солей, а молекулярных комплексов **12–16**. В них не происходит полного переноса протона от ОН-группы 4,6-динитро-5-гидрокси-7-хлорбензофураксана на атом азота соответствующего амина, а образуется мощная система водородных связей, причем с участием практически всех донорных и акцепторных центров партнеров.

Полученные соединения **1–16** прошли испытания на биологическую активность в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры человека и животных: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis* и *Aspergillus niger*, *Candida albicans*. Среди них наибольшая биологическая активность (табл. 1) выявлена для солей фураксана с производными пиридина **1**, **2**, **4** и **10**, а также для солей бензофураксана с имидазолом **11** и **15**. Эти соединения целесообразно рекомендовать для дальнейшего изучения в качестве лекарственных препаратов.

Синтезированные соединения **1–16** наряду с антимикотической активностью проявили высокую антимикробную активность (табл. 1). Для изучения антимикробной активности солей и молекулярных комплексов фураксана с гетероциклическими аминами применяли общепринятые методы – метод серийных разведений в жидкой питательной среде или питательном агаре.

В заключение отметим, что проведенные исследования реакций ДХДНБФ с гетероциклическими аминами открывают широкие возможности для синтеза новых биологически активных веществ.

Экспериментальная часть

При смешении реагентов в соотношении 1 : 4 ДХДНБФ с ароматическими аминами в водном ДМСО при комнатной температуре и интенсивном перемешивании наблюдали быстрое окрашивание реакционной смеси. Для полного прохождения реакции реакционную смесь выдерживали в интервале от двух часов до двух недель, очищали и проводили специальные операции для выращивания монокристаллов. Очистку растворителей проводили по стандартным методикам [17]. Все исходные реагенты использовались свежеперегнанными и идентифицировались сравнением констант с литературными данными.

Индивидуальность и термическая устойчивость полученных соединений была изучена совмещенным методом ТГ-ДСК на приборе NETZSCH STA 449C в интервале температур от 20 до 400 °С, со скоростью нагрева образца 10 °С в минуту в среде аргона. Рентгеноструктурные исследования выполнены на дифрактометре Nonius Каппа CCD, оборудованном вращающимся анодным генератором Nonius FR591. ИК-спектры снимали на приборе Specord M-80, Specord 75IR и на ИК-фурье-спектрометре Thermo Avatar 360 FT-IR в диапазоне 500–3700 см^{-1} в виде прессованных таблеток KBr, в виде суспензии в вазелиновом масле и в жидкой пленке между пластинами KBr. УФ-спектры снимали на спектрофотометре Perkin-Elmer Lambda-35.

Литература

1. *Kekule A.*, Ueber die Gepaarten Verbindungen and die Theorie der mehratomigen Radicale // *Liebigs Ann. Chem.* – 1857 – Bd. 101 – S. 129–150.
2. *Kekule, A.* Ueber die Constitution des Knallquecksilbers // *Liebigs Ann. Chem.* – 1858. – Bd. 105 – S. 279–286.
3. *Bohn H., Brendel J., Martorana P.A., Schonafinger K.* Cardiovascular actions of the furoxan CAS 1609, a novel nitric oxide donor // *Brit. J. Pharmacol.* – 1995. – V. 114. – P. 1605–1612.
4. *Mu L, Feng S-S., Go M.L.* Study of synthesis and cardiovascular activity of some furoxan derivatives as potential NO-donors // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – V. 48, No 6. – P. 808–816.
5. *Feelish M., Schonafinger K., Noak E.* Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans // *Biochem. Pharmacol.* – 1992. – V. 44. – P. 1149–1157.
6. *Macphee D.G., Robert G.P., Ternai B., Ghosh P.* Mutagenesis of 4-nitro-benzofurazans and furoxans // *Chem. Biol. Interact.* – 1977. – V. 19. – P. 77–90.
7. *Cerecetto H.* 1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potential Antitrypanosomal Drugs: Structure–Activity // *J. Med. Chem.* – 1999. – V. 42 – P. 1941–1947.
8. *Aguirre G.* Benzo-[1,2,-c]-1,2,5-oxadiazole N-oxide derivatives as potential antitrypanosomal drugs. Part 3. Substituents-clustering methodology in the search for new active compounds // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – P. 6324–6329.
9. *Porcal W.P.* Second generation of 5-ethenylbenzofuroxan derivatives as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* growth: synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 15. – P. 2768–2773.
10. *Zarranz B.* Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V. 11. – P. 2149–2156.
11. *Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Фалыхов И.Ф., Поздеев О.К., Шулаева М.П., Кипенская Л.В., Сахибуллина В.Г., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А., Галкин В.И., Черкасов Р.А.* Синтез, строение и антибактериальная активность аминокбензофуроксана и -бензофурана // *Журн. орган. химии.* – 2013. – Т. 49, Вып. 4. – С. 607–613.
12. *Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Криволапов Д.Б., Литвинов И.А., Черкасов Р.А., Галкин В.И.* Синтез и строение комплексов Майзенгеймера в реакциях ароматического нуклеофильного аминирования 4,6-динитробензофуроксана // *Журн. орган. химии.* – 2013. – Т. 49, Вып. 4. – С. 614–618.
13. *Galkina I.V., Tudriy E.V., Kataeva O.N., Usupova L.M., Luftmann H., Galkin V.I.* An unusual reaction of triphenylphosphine with Dichlorodinitrobenzofuroxan // *Phosphorus, sulfur and silicon, and the related elements.* – 2009. – V. 184, No 4. – P. 987–991.
14. *Galkina I.V., Tudriy E.V., Berdnikov E.A., Usupova L.M., Levinson F.S., Krivolapov D.B., Litvinov L.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I.* Reactions of 5,7-Dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane and -furazane with Triphenylphosphine // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 48, No 5. – P. 722–727. – doi: 10.1134/S1070428012050156.
15. Пат. 2465279. Российская Федерация. Стабильные радикалы, обладающие бактерицидной и фунгицидной активностью / И.В. Галкина, М.П. Спиридонова, Л.М. Юсупова, Ф.С. Левинсон, С.Н. Егорова, В.И. Галкин. – № 2011122469/04, заявл. 02.06.11, опублик. 27.10. 12, Бюл. № 30. – 7 с.
16. *Галкина И.В., Тахаутдинова Г.Л., Тудрий Е.В., Юсупова Л.М., Сахибуллина В.Г., Криволапов Д.Б., Галкин В.И.* Реакции 5,7-дихлор-4,6-динитробензофуроксана и 5,7-

дихлор-4,6-динитробензофуразана с вторичными аминами // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2013. – Т. 155, кн. 1. – С. 61–77.

17. *Armagero W.L.F.* Purification of Laboratory Chemicals. – Burlington-Butterworth-Heinemann. 2009. – 743 p.

Поступила в редакцию
11.12.13

Галкина Ирина Васильевна – доктор химических наук, профессор кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

E-mail: *vig54@mail.ru*

Тахавудинова Гульнара Линаровна – аспирант кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

Губайдуллин Айдар Тимергалиевич – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань, Россия.

Гнездилов Олег Иванович – кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной фотохимии, Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН, г. Казань, Россия.

Юсупова Луиза Магдануровна – доктор химических наук, профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота, Казанский национальный исследовательский технологический университет, г. Казань, Россия.

Сахибуллина Виктория Григорьевна – кандидат химических наук, научный сотрудник отдела стереохимии, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

Ильясов Ахат Вахитович – доктор физико-математических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории радиоспектроскопии, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН, г. Казань, Россия.

Галкин Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор, директор Химического института им. А.М. Бутлерова, Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, Россия.

* * *

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF THE
ANTIMICROBIAL COMPOUNDS ON THE BASIS OF
DICHLORODINITROBENZOFUROXAN AND AROMATIC AMINES**

*I.V. Galkina, G.L. Takhautdinova, A.T. Gubaydullin, O.I. Gnezdilov, L.M. Yusupova,
V.G. Sakhibullina, A.V. Ilyasov, V.I. Galkin*

Abstract

A simple and efficient procedure for the synthesis of aminated benzofuroxanes on the basis of reactions of different aromatic amines with 5,7-dichloro-4,5-dinitrobenzofuroxan has been obtained for the first time. The obtained products (1–16) have a broad spectrum of antibacterial and antimycotic activity. The structure of obtained compounds has been determined by IR-, NMR-spectroscopy and also by single-crystal X-ray analysis/ Stability of the products has been studied by TG and DSC methods.

Keywords: amines, 5,7-dichloro-4,5-dinitrobenzofuroxan, synthesis, structure, heterocyclic compounds.

References

1. Kekule A., Ueber die Gepaarten Verbindungen and die Theorie der mehratomigen Radicale. *Liebigs Ann. Chem.*, 1857, Bd. 101, S. 129-150.
2. Kekule, A. Ueber die Constitution des Knallquecksilbers. *Liebigs Ann. Chem.*, 1858, Bd. 105, S. 279-286.
3. Bohn H., Brendel J., Martorana P.A., Schonafinger K. Cardiovascular actions of the furoxan CAS 1609, a novel nitric oxide donor. *Brit. J. Pharmacol.*, 1995, vol. 114, pp. 1605-1612.
4. Mu L, Feng S-S., Go M.L. Study of synthesis and cardiovascular activity of some furoxan derivatives as potential NO-donors. *Chem. Pharm. Bull.*, 2000, - vol. 48, no. 6, pp. 808-816.
5. Feelish M., Schonafinger K., Noak E. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans. *Biochem. Pharmacol.*, 1992, vol. 44, pp. 1149.
6. Macphee D.G., Robert G.P., Ternai B., Ghosh P. Mutagenesis of 4-nitro-benzofurazans and furoxans. *Chem. Biol. Interact.*, 1977, vol. 19, pp. 77-90.
7. Cerecetto H. 1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potential Antitrypanosomal Drugs: Structure-Activity. *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, pp. 1941-1947.
8. Aguirre G. Benzo-[1,2,-c]-1,2,5-oxadiazole N-oxide derivatives as potential antitrypanosomal drugs. Part 3. Substituents-clustering methodology in the search for new active compounds. *Bioorg. Med. Chem.*, 2005, vol. 13, pp. 6324-6329.
9. Porcal W.P. Second generation of 5-ethenylbenzofuroxan derivatives as inhibitors of *Trypanosoma cruzi* growth: synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, vol. 15, pp. 2768-2773.
10. Zarranz B. Synthesis and antimycobacterial activity of new quinoxaline-2-carboxamide 1,4-di-N-oxide derivatives. *Bioorganic & medical chemistry*, 2003, vol. 11, pp. 2149-2156.
11. Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudriy E.V., Yusupova L.M., Falyakhov I.F., Pozdeev O.K., Shulaeva M.P., Kipenskaya L.V., Sakhbullina V.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Galkin V.I., Cherkasov R.A. Synthesis, Structure, and Antibacterial Activity of Aminobenzofuroxan and Aminobenzofurazan. *Zh. Org. Khim.*, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 591-597. doi: 10.1134/S1070428013040167.
12. Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudriy E.V., Yusupova L.M., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I. Synthesis and structure of Meisenheimer Adducts in Nucleophilic Aromatic Amination of 4,6-Dinitrobenzofuroxan. *Zh. Org. Khim.*, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 598-602. doi: 10.1134/S1070428013040179.
13. Galkina I.V., Tudriy E.V., Kataeva O.N., Usupova L.M., Luftmann H., Galkin V.I. An unusual reaction of triphenylphosphine with Dichlorodinitrobenzofuroxan. *Phosphorus, sulfur and silicon, and the related elements*, 2009, vol. 184, no 4, pp. 987-991.
14. Galkina I.V., Tudriy E.V., Berdnikov E.A., Usupova L.M., Levinson F.S., Krivolapov D.B., Litvinov L.A., Cherkasov R.A., Galkin V.I. Reactions of 5,7-Dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxane and furazane with Triphenylphosphine. *Russ. J. Org. Chem.*, 2012, vol. 48, no 5, pp. 722-727. DOI:10.1134/S1070428012050156.
15. Galkina I.V., Spiridonova M.P., Yusupova L.M., Levinson F.S., Egorova S.N. Stable radicals possessing bactericidal and fungicidal activity. Patent RF no 2465279, 2012. (In Russian)
16. Galkina I.V., Takhautdinova G.L., Tudriy E.V., Yusupova L.M., Sakhbullina V.G., Krivolapov D.B., Galkin V.I. Reactions of 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofuroxan and 5,7-dichloro-4,6-dinitrobenzofurazan with secondary amines. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2013, vol. 155, no. 1, pp. 61-77. (In Russian)
17. Armagero W.L.F. Purification of Laboratory Chemicals. Burlington-Butterworth-Heinemann, 2009, 743 p.

Received
December 11, 2013

Galkina Irina Vasilevna – Doctor of Chemistry, Professor, Department of High-Molecular and Organoelement Compounds, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

E-mail: vig54@mail.ru

Takhautdinova Gulnara Linarovna – PhD Student, Department of High-Molecular and Organoelement Compounds, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

Gubaydullin Aydar Timergalievich – Doctor of Chemistry, Leading Scientific Researcher of A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center, Kazan, Russia.

Gnezdilov Oleg Ivanovich – PhD in Physics and Mathematical, Senior Research Fellow, Laboratory of Molecular Photochemistry, Kazan Physical -Technical Institute, Kazan Research Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia.

Yusupova Luiza Magdanurovna – Doctor of Chemistry, Professor, Department of Chemistry and Technology of Organic Nitrogen Compounds, Kazan National Research Technological University, Kazan, Russia.

Sakhbullina Viktoriya Grigorevna – PhD in Chemistry, Research Fellow, Department of Stereochemistry, A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.

Иясов А.В. – Doctor of Physics and Mathematical, Professor, Leading scientific researcher of laboratory of radiospectroscopy of A.E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Research Center, Kazan, Russia.

Galkin Vladimir Ivanovich – Doctor of Chemistry, Professor, Director of A.M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University, Kazan, Russia.