

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н.НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

САМАРСКАЯ
Алина Сергеевна

ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ СИДНОНИМИНОВ

02.00.03 – Органическая химия
02.00.08 – Химия элементоорганических соединений

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научные руководители:
д.х.н., проф. Калинин В.Н.
к.х.н., с.н.с. Черепанов. И.А.

Москва 2015

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	5
I. Биологическая активность сиднониминов.....	5
1.1 Сиднонимины – экзогенные NO-доноры.	6
1.2 Метаболизм сиднониминов	11
1.3 Действие сиднониминов на центральную и периферическую нервную систему.	14
1.4 Антитромбоцитарные свойства сиднониминов.....	20
1.5 Сосудорасширяющее и гипотензивное действие сиднониминов.....	28
II. Элементоорганические производные сиднониминов.....	34
2.1 Металлоорганические производные сиднониминов	34
2.1.1 Литийорганические производные	34
2.1.2 Медьпроизводные сиднониминов.....	38
2.1.3 Ртутьорганические производные.	40
2.2 Элементоорганические производные сиднониминов	40
2.2.1 Тиоорганические производные сиднониминов	40
2.2.2 Фосфорорганические производные сиднониминов	45
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	53
4-Тиопроизводные сиднониминов	54
N ₆ - α -галогенацильные производные сиднониминов.....	59
Фосфорсодержащие производные сиднониминов	69
Бициклические производные сиднониминов.....	78
Исследование цитотоксичности элементоорганических производных сиднониминов.....	86
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	96
ВЫВОДЫ.....	150
Список литературы	152

ВВЕДЕНИЕ

Среди всего разнообразия ароматических гетероциклов существует особый класс – мезоионные гетероциклические соединения. Сиднонимины являются одними из наиболее изученных представителей этого класса. Интерес ученых к этим соединениям обусловлен, прежде всего, широким спектром фармакологической активности, которую они проявляют.

В последнее время очень большое внимание уделяется поиску биологически активных органических соединений, которые могут быть потенциальными лекарственными средствами для решения разнообразных медицинских проблем. Это и лечение всевозможных заболеваний, и профилактические процедуры, облегчение симптомов, и диагностика. Сиднонимины, синтезу и изучению свойств, которых посвящена данная работа, в этом отношении представляют большой практический интерес. Тем более что среди представителей этого класса соединений существуют субстанции, лекарственные препараты на основе которых уже применяются в медицинской практике.

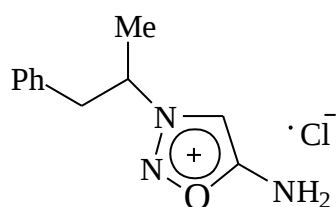
Для решения этой задачи актуальным является поиск удобных препаративных методов прямой функционализации этих соединений. Особо важны гетероциклы с активными функциональными группами, которые позволяли бы вводить мезоионный фрагмент в самые различные органические молекулы. Другими словами, необходимо создать «билдинг-блоки» на основе этих интересных соединений, что позволило бы получить большое количество ранее недоступных производных сиднониминнов для поиска новых эффективных лекарственных средств. Также известно, что введение гетероатома в органическую молекулу может существенно повлиять на проявляемую активность. В связи с этим, целью нашего исследования стала разработка методов получения элементоорганических производных сиднониминнов и их дальнейшее использование с целью синтеза новых, ранее недоступных представителей этого класса мезоионных гетероциклов.

Автор выражает искреннюю благодарность к.х.н. Нелюбиной Ю.В., Дмитриенко А.О., д.х.н. Лысенко К.А. (лаб. РСИ ИНЭОС РАН) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Годовикову И.А. (лаб. ЯМР ИНЭОС РАН) за проведение ЯМР-исследований и обсуждение полученных результатов, д.х.н. проф. Штиль А.А. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина) за проведение исследований цитотоксической активности полученных соединений, проф. Хей-Хоукинс Е.-М. (университет им. Карла Маркса, г. Лейпциг, Германия) за участие в обсуждении результатов, а также всем сотрудникам Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН за активное участие в обсуждениях и полезных дискуссиях в ходе выполнения работы.

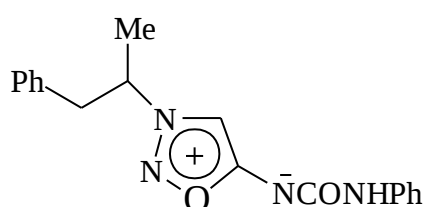
ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

I. Биологическая активность сиднониминов

Несмотря на то, что сиднонимины не обнаружены в природе и не имеют природных аналогов, они проявляют широкий спектр фармакологической активности. Более того, некоторые представители этого необычного класса гетероциклических соединений используются в качестве медицинских препаратов. Это такие известные психостимуляторы как сиднофен **1** и сиднокарб **2**.

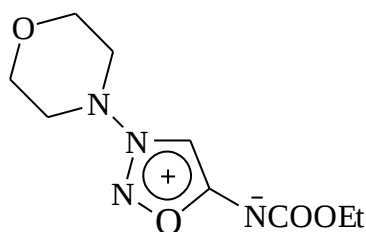


1

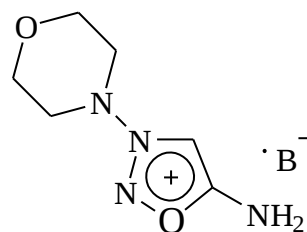


2

А также препарат широкого терапевтического действия - молсидомин **3**:



3



4

Перспективным в отношении фармакологической активности является и метаболит молсидомина SIN-1 **4**. Хотя он и проявляет такие же эффекты, что и молсидомин, тем не менее, в ряде случаев степень полезного воздействия на животный организм у них различаются по ряду параметров.

Молсидомин, как действующее вещество, используется в Сиднофарме, Диласидоме, Корвамине, Корватоне. Применяют эти лекарства при приступах стенокардии, возникающих на фоне хронической коронарной недостаточности, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, в

особенности в случае непереносимости нитратов, а также развития к ним толерантности.

Многочисленные исследования метаболизма этого соединения позволили твердо отнести сиднонимины, как физиологически активные вещества, к классу NO-доноров. NO является мессенджером во многих биохимических клеточных процессах и играет огромную роль в поддержании гомеостаза. Именно генерация NO обуславливает проявляемые сиднонимидами антитромбоцитарные свойства, а также сосудорасширяющее и гипотензивное действие. Однако установление вклада высвобождающегося NO в механизм психотропной активности сиднокарба и сиднофена требует специальных биохимических и фармакологических исследований.

Ниже приводится обзор работ, посвященный изучению биологической активности сиднониминов. Для лучшего понимания процессов воздействия этого класса соединений на различные физиологические процессы рассматривается метаболизм сиднониминов.

1.1 Сиднонимины – экзогенные NO-доноры.

Оксид азота NO играет основную роль в контроле васкулярного тонуса, участвует в регуляции дыхания, иммунитета и нейротрансмиттерных механизмах, в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, является цитотоксическим и цитостатическим агентом. Целый ряд патологических состояний, например, сердечно-сосудистые, инфекционные, воспалительные заболевания, тромбозы, злокачественные опухоли, заболевания мочеполовой системы, мозговые повреждения при инсультах и др., могут в значительной мере быть связаны с недостатком или перепродукцией оксида азота в организме [1]. В связи с этим понятно, что одно из наиболее активно развивающихся сейчас направлений – изыскание различных соединений, способных служить генераторами оксида азота в организме, т.е. поиск ксенобиотиков, трансформация которых может приводить к образованию NO.

На схеме изображены основные типы NO- доноров (схема 1) [1].

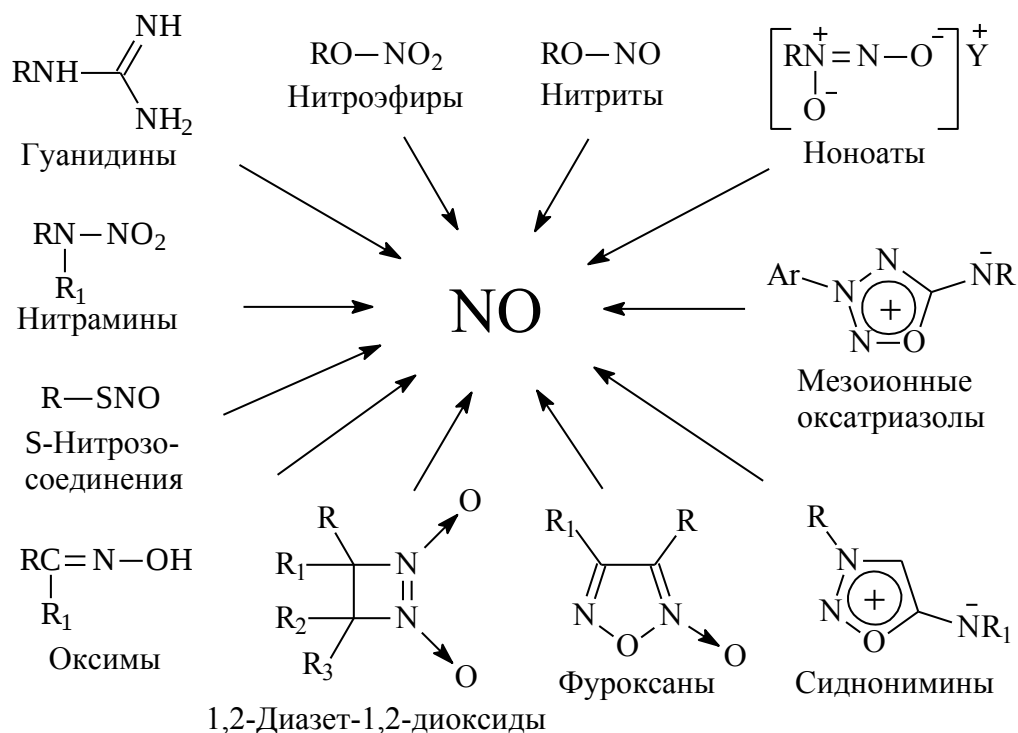


Схема 1

Исследование производных сиднониминов показало их значительный потенциал, как доноров оксида азота [2] [3] [4].

Синтез соединений этого типа проводят через цианалкилирование 1,1-диалкилгидразинов с последующим нитрозированием и циклизацией промежуточных 1,1-диалкил-2-нитрозо-2-α-цианалкилгидразинов 5 (схема 2) [5] [6].

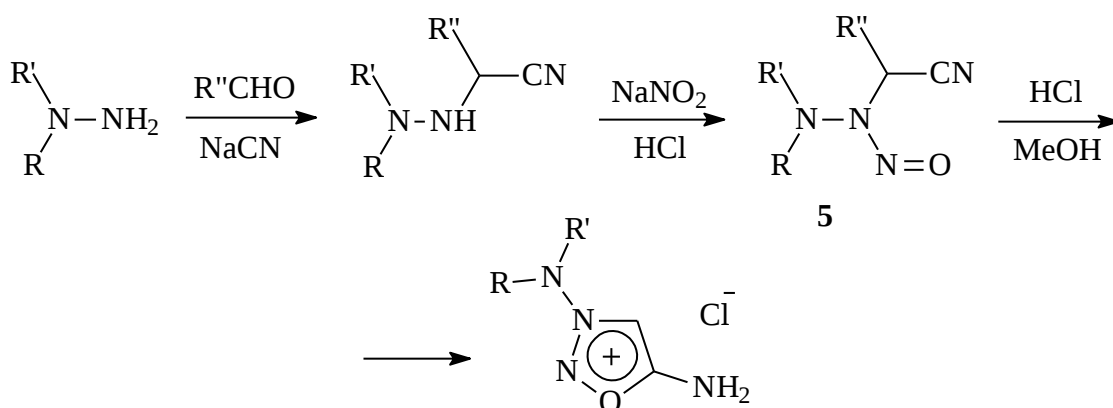
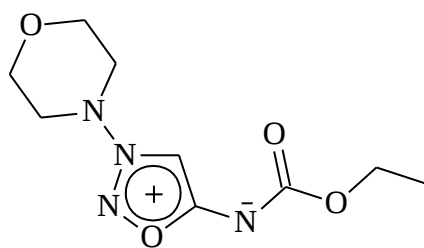


Схема 2

Ацилирование по экзоциклической NH–группе легко протекает при воздействии различных ацилирующих агентов [7] [8]. Разложение сиднониминов не является тиол-зависимым процессом, сильно чувствительно к кислороду, свету и приводит, наряду с оксидом азота, к супероксид-анион-радикалу [9].

Многие сиднонимины обладают выраженной антигипертензивной активностью, которая характерна для доноров оксида азота. Например, молсидомин **3** – препарат антиангинального действия, является периферическим вазодилатором, и относится к той же фармакологической группе, что и нитраты. Действие этих препаратов основано на расширении кровеносных сосудов (в первую очередь емкостных – венозных), что приводит к уменьшению нагрузки на миокард и релаксации гладкой мускулатуры кровеносных сосудов.



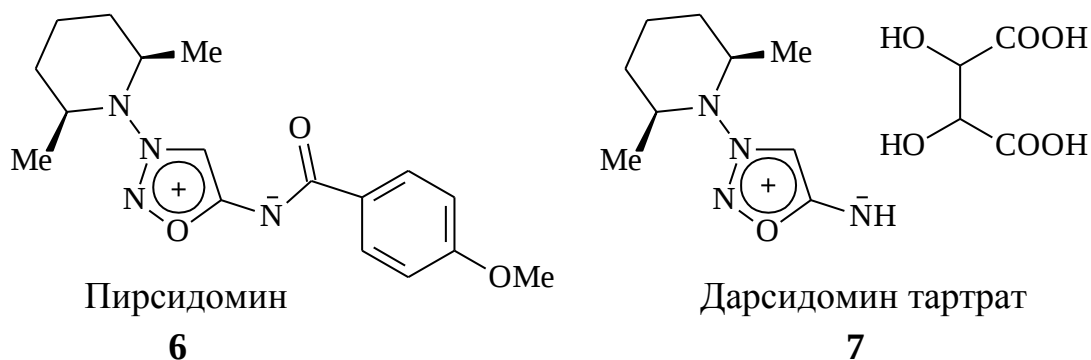
Молсидомин

3

Одной из привлекательных сторон действия является отсутствие явления толерантности при длительном его применении, что выделяет его на фоне нитратов. Аналог молсидомина пирсидомин **6**, является сильным сосудорасширяющим средством с высокой продолжительностью действия и оказывает дозозависимый эффект на релаксацию K^+ -деполяризованных артерий [10] [11] [12]. Пирсидомин, так же как и молсидомин, сначала метаболизируется в организме, а уже метаболиты являются донорами оксида азота [11]. В то же время имеются данные о проявлении биологического действия пирсидомина, не связанного, по-видимому, с образованием оксида

азота [13]. In vivo пирсидомин подвергается, возможно, ферментативной деградации.

Главный метаболит пирсидомина – дарсидомин 7 (применяемый в виде тартрата) вызывает селективное расширение большой эпикардиальной коронарной артерии, оказывает противоишемическое действие, и при длительном применении толерантность не возникает [14] [15] [16].

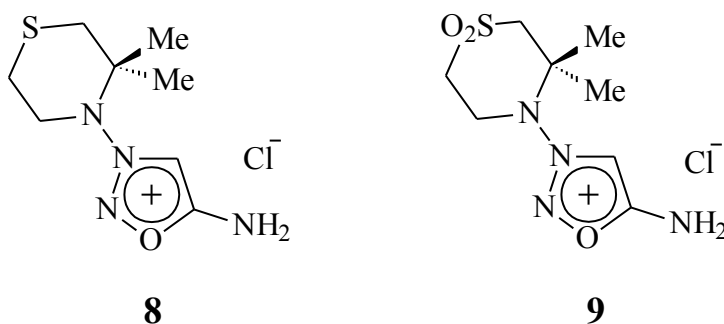


Пирсидомин обладает также антиишемическим эффектом [17].

Ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС) — патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий. Ишемическая болезнь сердца представляет собой обусловленное расстройством коронарного кровообращения поражение миокарда, возникающее в результате нарушения равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Иными словами, миокард нуждается в большем количестве кислорода, чем его поступает с кровью. ИБС может протекать остро (в виде инфаркта миокарда), а также хронически (периодические приступы стенокардии). В результате этих заболеваний может возникнуть сердечная недостаточность, то есть снижение насосной функции сердечной мышцы, нарушения сердечного ритма или аритмии, чреватые той же сердечной недостаточностью, а порой и внезапной остановкой сердца и некоторые другие осложнения. Таким образом, поиск средств лечения и облегчения симптомов ИБС является важной задачей.

На сегодняшний день из группы сиднониминов в антиишемической терапии широко используется именно молсидомин **3**. Основным его достоинством по сравнению с органическими нитратами, которые также применяются при ИБС, является отсутствие толерантности при длительном применении. Перспективность применения сиднониминов в антиишемической терапии показана во многих фармацевтических исследованиях.

Фармакологически активно и другое производное сиднонимина – **8**, также являющееся донором оксида азота [18].



Соединение **9** оказалось антитромботическим агентом *in vivo*, благодаря NO-зависимой способности ингибировать агрегацию тромбоцитов [19]. Оба этих соединения не замещены по экзоциклической имино-группе и поэтому легко подвержены раскрытию пятичленного цикла – стадии, которая, вероятно, лимитирует дальнейшую деградацию соединений с высвобождением, в конечном итоге, оксида азота.

Следует заметить, что, хотя большинство биологических эффектов, проявляемых сиднониминами, и обусловлено выделением NO, тем не менее, не все из них связаны с действием этого медиатора. К примеру, предполагается, что метаболит молсидомина – SIN-1C **11** обладает иммуномодулирующими свойствами, в частности может благоприятно влиять на течение иммунных процессов в очаге некроза при инфаркте миокарда [20].

1.2 Метаболизм сиднониминов

В качестве одного из примеров, приведена схема метаболизма и деградации известного ангиогенного препарата молсидомина, биологическое действие которого достоверно связано с его способностью высвобождать оксид азота.

Было выяснено, что молсидомин может быть разложен через ряд ферментативных и неферментативных стадий [21]. Согласно схеме 3, при попадании в организм, молсидомин **3** деацилируется в печени до SIN-1 **4**.

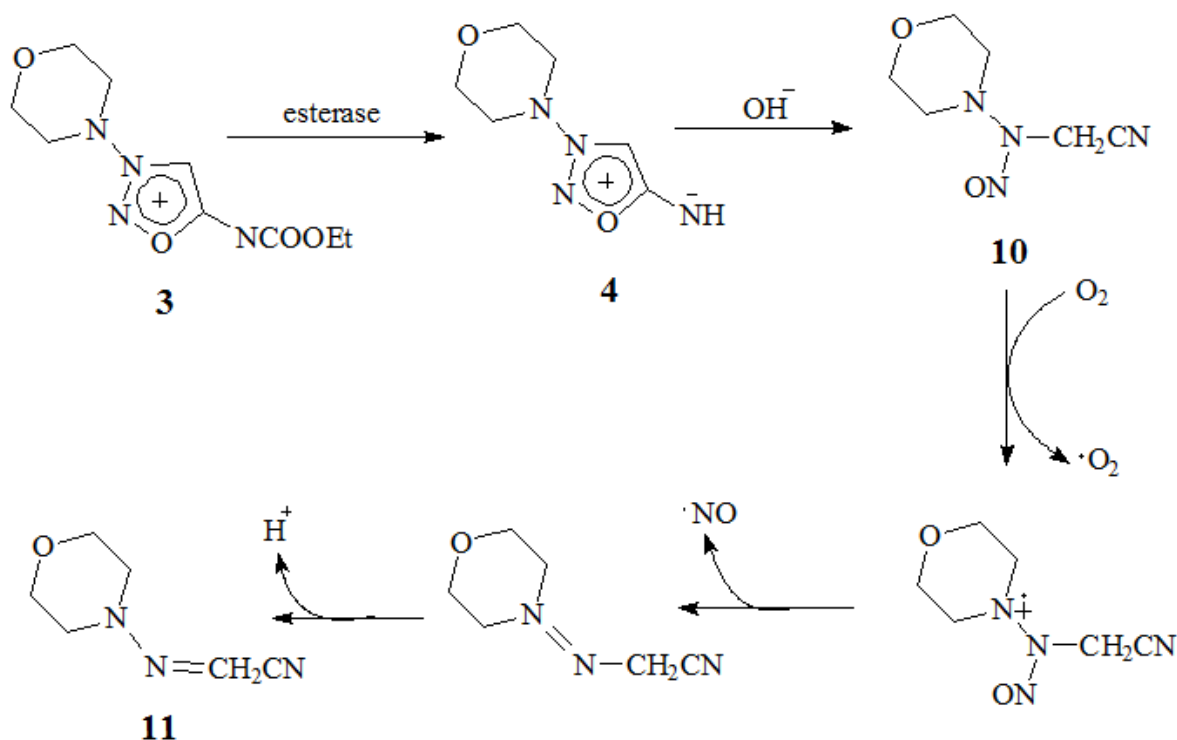


Схема 3

При физиологическом и более щелочном pH SIN-1 подвергается быстрому неферментативному гидролизу, давая SIN-1A **10**, который является продуктом раскрывшегося сиднониминового кольца. При взаимодействии SIN-1A с кислородом происходит окислительное превращение его до катионного радикального интермедиата, который при высвобождении NO и депротонировании, в дальнейшем подвергается спонтанному расщеплению до соответствующего N-морфолиноаминоацетонитрила, SIN-1C **11**.

Как следует из схемы, в результате восстановления кислорода возникает супероксид-анион-радикал в стехиометрических количествах. Уже

отмечалось, что оксид азота реагирует с этим анион-радикалом со скоростью, контролируемой только диффузией [21] с образованием пероксинитрита, который разлагается до высоко реакционноспособного гидроксильного радикала (схема 4), инициирующего пероксидирование липопroteинов низкой плотности.

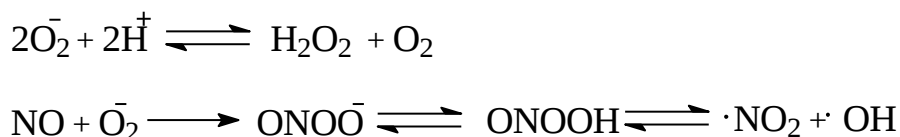


Схема 4

Липопroteины – это представители группы сложных белков, присутствующих в лимфе и плазме крови, являющимися соединениями белков с липидами. Липопroteины играют важную роль в процессе переноса липидов с кровью и лимфой. Так, холестерин переносится с кровью в виде одного из липопroteинов низкой плотности (LDL – low density lipoproteins). Холестерин удаляется из крови, связываясь со специальными LDL-рецепторами, присутствующими в клеточных мембранах. Именно нарушения в связывании и поглощении липопroteинов низкой плотности играют решающую роль в развитии атеросклероза [21] [22].

Было также выяснено, что проявление биологической активности сиднониминнов сопровождается значительным поглощением кислорода, хотя последнее не влияло на процесс высвобождения NO. Помимо кислорода, однако, существуют и другие окислители, и определенные ферменты, которые могут способствовать окислению и высвобождению NO из соответствующих N-нитрозогидразиновых форм сиднониминнов. К примеру, таковым является цитохром C, который может окислить SIN-1 в супероксид-независимом методе в анаэробных условиях. В этом случае пероксинитрит не образуется [21] [10].

Следует отметить, что относительно недавно был предложен альтернативный, рассмотренному выше радикал-катионному пути (схема 3),

механизм разложения SIN-1 **4** через анионный путь с нейтральным радикалом (схема 5) [23].

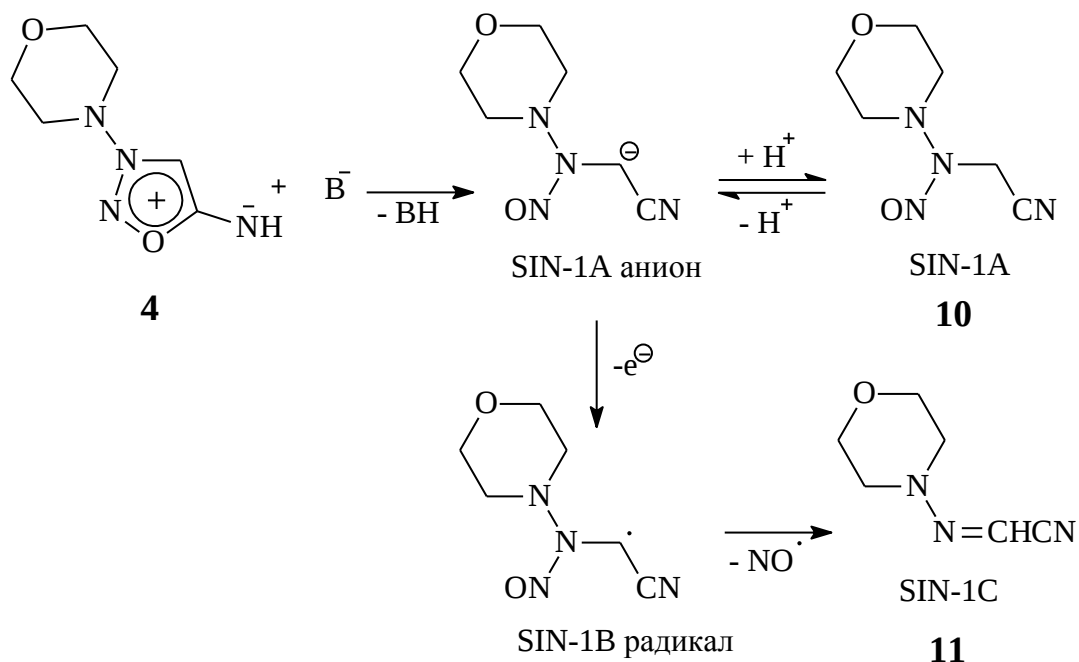


Схема 5

На основе теории функциональной плотности (DFT) была вычислена энергия активации как для радикал-катионного, так и для гипотетического анионного механизма, которая составила 184,04 ккал/моль и 14,09 ккал/моль соответственно. Как видно из этих данных, анионный механизм энергетически более выгоден, чем радикал - катионный. Авторы считают, что разложение SIN-1 **4** по анионному пути термодинамически возможно в средах, в которых доступность протонов является низкой. Такими средами могут быть, к примеру, липидные мембраны, миелиновые структуры нейронов или мозгового барьера.

Интересным является и тот факт, что облучение видимым светом значительно увеличивает кислород-зависимое высвобождение NO из SIN-1 **4** [24]. Данное явление, как полагают авторы, может оказаться полезным в ряде случаев. К примеру, это дает возможность ограничивать генерацию NO из этих соединений и соответствующие фармакологические эффекты, чтобы различать органы или ткани, подвергшиеся позднее лазерному свету или

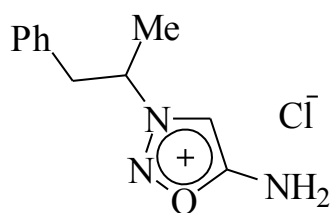
другим сфокусированным энергетическим источникам. Также светочувствительное образование NO может быть, по их мнению, использовано как метод для управления цитотоксическими эффектами NO при высоких концентрациях, к примеру, в противоопухолевой терапии и предотвращения или ограничения NO-индуцированного повреждения окружающей здоровой ткани.

1.3 Действие сиднониминов на центральную и периферическую нервные системы.

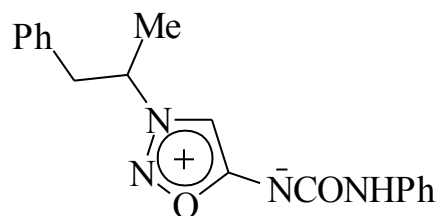
Среди сиднониминов обнаружено большое количество веществ, обладающих действием на центральную и периферическую нервные системы. Это соли некоторых 3-аминосиднониминов и их N₆-ацильные производные, а также различные сиднонимины с алкил-, циклогексил- и фенилалкильными заместителями в третьем положении [25] [26] [27] [28].

Эти соединения оказывают ингибирующее влияние на фермент моноаминоксидазу. Соли таких сиднониминов тормозят окислительное дезаминирование ряда биогенных аминов (к примеру, тирамина и серотонина), которые в организме являются химическими медиаторами нервного возбуждения. Однако большинство из них обратимо ингибирует фермент конкурентного типа (диализ в течение трех часов обработанных сиднониминами препаратов моноаминоксидаз печени приводит к значительному восстановлению способности фермента дезаминировать моноамины).

Производные сиднониминов, содержащие в 3-ем положении 1-метил-2-фенилэтильный заместитель, оказались наиболее активными в качестве психостимуляторов и антидепрессантов. Некоторые из них, к примеру, сиднофен **1** и сиднокарб **2**, уже давно используются в медицинской практике.



Сиднофен
1



Сиднокарб
2

Механизмы действия таких соединений, которые приняты в фармакологической литературе [29], связаны с непрямым симпатомиметическим эффектом, состоящим из двух компонентов: высвобождением медиатора – норадреналина – из его нейронального депо и ингибированием его обратного захвата [29] [30].

Известно, что сиднофен **1** является довольно сильным ингибитором моноаминооксидазы, что и обуславливает его антидепрессивное действие. Эффективный психостимулятор сиднокарб **2** является непрямым симпатомиметиком. С другой стороны, отчетливое сходство структур этих производных сиднонимина и известного антигипертензивного средства молсидомина, являющегося донором оксида азота, позволило предположить, что и сиднофен, и сиднокарб обладают способностью генерировать NO в живом организме. Схема такого высвобождения, по аналогии с молсидомином, может быть представлена (схема 6):

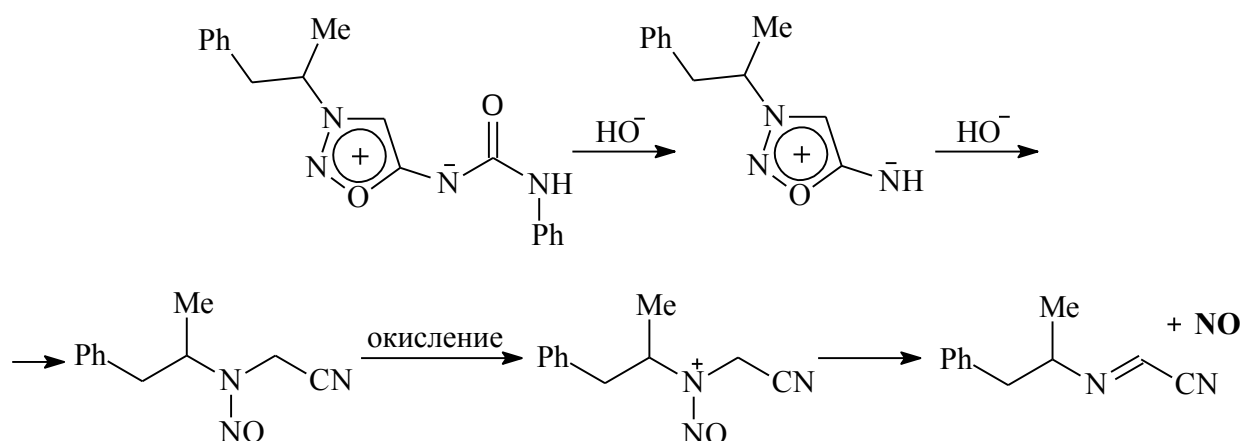


Схема 6

Исследование [31] [32] гидролиза сиднокарба и сиднофена в фосфатном буферном растворе с $\text{pH}=8,2$ полярографическим методом показало, что в результате приведенных на схеме превращений образуется N-нитрозо-N-фенилизопропиламиноацетонитрил, окисление которого феррицианидом калия приводит к образованию оксида азота. Окислительная стадия является обязательным условием высвобождения оксида азота – в анаэробных условиях образование NO не наблюдается. Для сиднокарба на первом этапе необходим гидролиз фенилкарбамоильного фрагмента. Таким образом, *in vivo* моделируется метаболизационная цепочка известного донора NO – молсидомина, и поэтому вероятно высвобождение оксида азота в организме при применении этих препаратов. В то же время на сегодняшний день нет прямых указаний на значимость этого процесса для проявления фармакологической активности таких мезоионных препаратов. Установление вклада высвобождающегося NO в механизм психотропной активности сиднокарба и сиднофена требует специальных биохимических и фармакологических исследований.

Сиднофен применяют при астенических состояниях различного происхождения, при адинамии, вялости, подавленности, апатии в связи с неврозами, после перенесённых нейроинфекций и при заболеваниях эндокринных желез (гипотиреоз, аддисонизм и др.), при нарколепсии, патологической утомляемости, а также при простых депрессиях, депрессиях с заторможенностью в рамках циклотимии и при других показаниях к применению стимулирующих и «лёгких» антидепрессивных средств.

Структурный аналог сиднофена сиднокарб назначают при разных видах астенических состояний, протекающих с заторможенностью, вялостью, апатией, снижением работоспособности, ипохондричностью, повышенной сонливостью. Он эффективен при лечении ступорозных, субступорозных и апатоабулических состояний, при астенических и неврастенических расстройствах у больных, перенесших интоксикации, инфекции и травмы головного мозга; при вялотекущей шизофрении с преобладанием

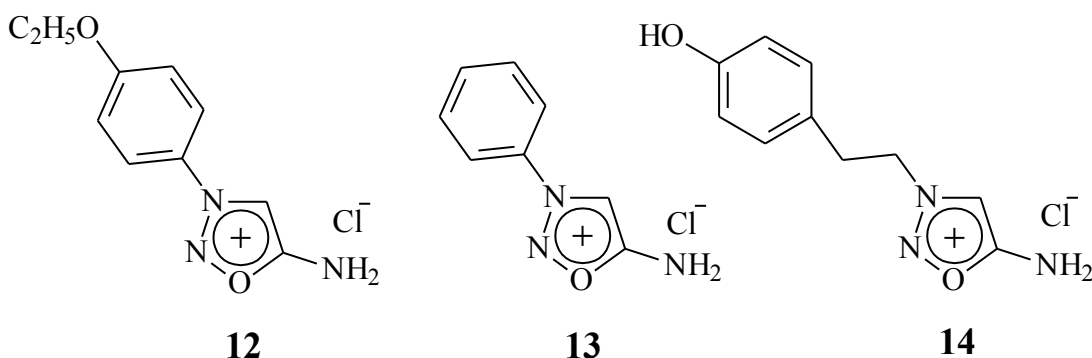
астенических расстройств (при отсутствии продуктивной симптоматики). Сиднокарб можно также применять для искусственного обострения шизофренического процесса с целью преодоления резистентности к терапии психотропными препаратами. Сиднокарб является эффективным средством, купирующим астенические явления, возникающие при применении нейролептических препаратов, в также эффективным корректором, уменьшающим или снимающим побочные явления (миорелаксацию, сонливость), вызываемые транквилизаторами бензодиазепинового ряда (феназепамом и др.); при этом он не уменьшает транквилизирующий эффект. Назначать сиднокарб можно одновременно с феназепамом или при уже развившихся побочных явлениях. Предварительное применение сиднокарба менее эффективно.

Сиднокарб также может быть рекомендован для лечения больных алкоголизмом с преобладанием в клинической картине заторможенности, вялости, а также при астеноневротических реакциях в период «отнятия алкоголя», при алкогольной депрессии с адинамической симптоматикой. Учитывая стимулирующий эффект сиднокарба, его можно применять для уменьшения явлений абстиненции. Сиднокарб эффективен также у детей с задержкой умственного развития, при адинамии, аспонтанности, органических заболеваниях центральной нервной системы при преобладании в клинической картине вялости, заторможенности, астении. Отмечена значительная эффективность сиднокарба при лечении гипердинамического синдрома у детей младшего возраста.

Было предположено [33], что для антидепрессивной активности большое значение имеет строение боковой цепи молекулы. Как правило, это аминоалкильная цепь с замещенной аминогруппой, которая сближает сиднонимины по структуре этой части молекулы с биогенными аминами (норадреналином, серотонином, гистамином), также имеющими аминоалкильную боковую цепь. Замещенная аминогруппа аминоалкильной цепи является акцептором водородной связи.

Были изучены периферические холинолитические свойства веществ, обладающих психостимулирующей активностью [34] [35]. Исследованию подвергся сиднокарб и новые соединения из группы фенилалкилсиднониминов:

- ОФ 21-05- хлоргидрат 3-(*para*-этоксифенил)сиднонимина **12**;
- ОФ 21-06- хлоргидрат 3-фенилсиднонимина **13**;
- ОФ 30-88- хлоргидрат 3-(*para*-оксифенилэтил)сиднонимина **14**.



Установлено, что эти соединения препятствуют взаимодействию медиаторов с холинорецепторами и тем самым блокируют передачу импульсов в холинолгергических синапсах без нарушения процесса образования медиатора и выделения его из нервных окончаний.

Оказывается, что сиднофен обладает способностью непродолжительно ингибировать моноаминооксидазу. Тем не менее, он уступает сиднокарбу по психостимулирующему действию [36].

В исследованиях, проведенных на животных сиднокарб вызвал увеличение двигательной активности, уменьшение латентного периода условных рефлексов, оказал активирующий эффект на биоэлектрические процессы коры и подкорковых структур головного мозга, ослабил действие снотворных, повысил температуру тела. Это малотоксичное вещество широко применяется, как лекарственный препарат, в качестве стимулятора центральной нервной системы при лечении различных психических заболеваний, причем обладает рядом преимуществ перед препаратами подобного действия:

1) инициирует усиленное высвобождение ГАМК (γ -аминомасляная кислота), которая является естественным метаболитом мозговой ткани;

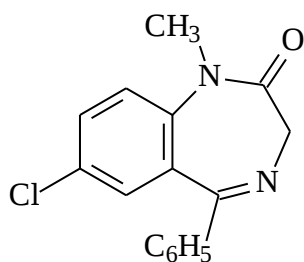
2) препятствует захвату норадреналина синапсами, из-за чего повышается концентрация медиатора в нервных окончаниях и на постсинаптических рецепторах. Норадреналин вызывает длительное улучшение трофики тканей, тканевого дыхания и таким образом способствует восстановлению жизнедеятельности поврежденных тканей;

3) он и его метаболиты способны не задерживаться в организме, что было доказано в опытах на крысах [31].

Сиднокарб является основанием, хорошо растворим в жирах и очень плохо в воде. Это в значительной степени определяет его всасывание и распределение в организме.

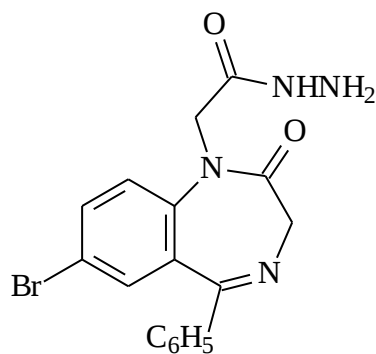
Опытным путем было показано, что сиднокарб может вызвать сильную возбудимость и агрессивность, поэтому его обычно используют в сочетании с другими лекарственными препаратами. В качестве примера можно привести сидноглутокс (сиднокарб с глутаминовой кислотой) [37], который проявляет психостимулирующее действие. Потенцирование действия сиднокарба и глутаминовой кислоты возможно связано как с подключением резервных путей повышения аэробной производительности, так и со стимуляцией гликолитических процессов.

Интересно, что помимо психотропного эффекта, сиднокарб обладает выраженным кардиозащитным действием, причем эффект защиты сердечной мышцы у него выше, чем у диазепама **15** и гидазепама **16** [38].



Диазепам

15



Гидазепам

16

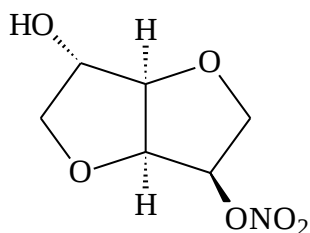
Более того сиднокарб способен существенно повысить физиологическую и психологическую устойчивость человека к повышению температуры воздуха [39].

Оказалось, что NO, генерируемый из производных сиднониминов, также влияет на экспрессию гемоксигеназы-1 – белка, стимулирующего стресс [40].

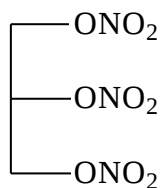
1.4 Антитромбоцитарные свойства сиднониминов.

Как известно, тромбообразование - это обязательный процесс в здоровом организме, однако при различных заболеваниях, связанных с падением давления ниже определенного уровня или повышением вязкости крови, он может привести к нежелательным результатам. Это, в частности, закупорка сосудов и, вследствие этого, нарушение кровообращения, что может привести к летальному исходу.

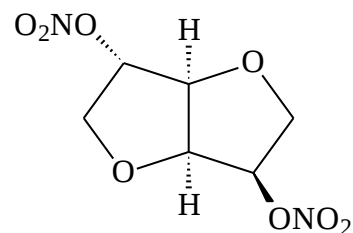
Как было отмечено выше, метаболиты производных сиднониминов генерируют оксид азота (NO), который, как выяснилось позднее, ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов. Исследования, проведенные с целью изучения механизма ингибирования тромбообразования, показали интересные результаты [41]. Были проверены эффекты изосорбида-5-мононитрата **17**, нитроглицерина **18**, изосорбид динитрата **19**, нитропрусида натрия ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]$, SNP) и SIN-1 на тромбоцит-активирующий фактор, который индуцирует активацию тромбоцитов и гуанилилциклазы.



17

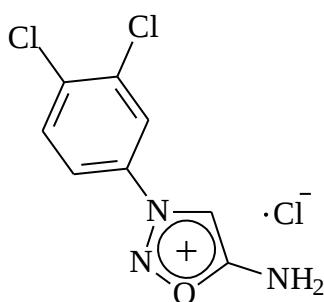


18

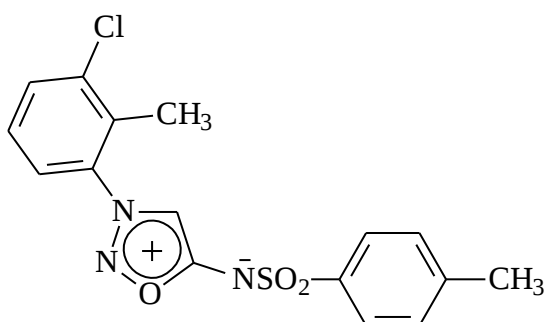


19

Тогда как нитропруссид и SIN-1 показали хороший потенциал ингибирования агрегации тромбоцитов и активации гуанилилциклазы в микромолярных концентрациях, другие лекарства были эффективны только в миллимолярных концентрациях. Эти данные позволяют предположить, что цГМФ является медиатором ингибирования тромбообразования. Эти результаты также подтверждаются другим исследованием [42], в котором была изучена антитромбоцитарная способность SIN-1 и новых NO-доноров GEA-3162 **20** и GEA-3175 **21**.



20



21

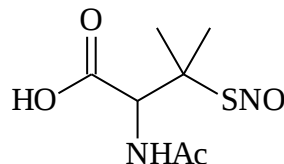
Хотя все эти соединения ингибировали агрегацию тромбоцитов, вызванную аденозин-5'-дифосфатом, однако только SIN-1 **4** почти в 4 раза повысил содержание цГМФ в тромбоцитах и проявил наиболее пролонгированное действие.

В связи с механизмом ингибирования агрегации тромбоцитов следует отметить еще одно исследование [43], в котором рассматриваются эффекты эндогенного и экзогенного NO на циркулярное кровообращение,

тромбообразование и активность эндотелиального ангиотензин-превращающего фермента.

Как известно, ангиотензин-превращающий фермент разлагает пептид брадикинин до неактивных фрагментов. Брадикинин обладает способностью к индуцированию релаксации сосудистых гладкомышечных клеток. Эта релаксация связана с последующей генерацией NO, простаглицлина и гиперполяризующего фактора (EDHF). Ангиотензин-превращающий фермент может, таким образом, увеличивать кровяное давление, понижать локальное кровяное течение посредством образования ангиотензина II и разложения брадикинина, способствуя этим процессу тромбообразования. Брадикинин является эндогенным агонистом, способным стимулировать эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), в результате чего в сосудистой эндотелии выделяется NO.

В эксперименте в качестве доноров NO применили SIN-1 **4** и S-нитрозо-N-ацетилпенициламин (SNAP) **22**.



22

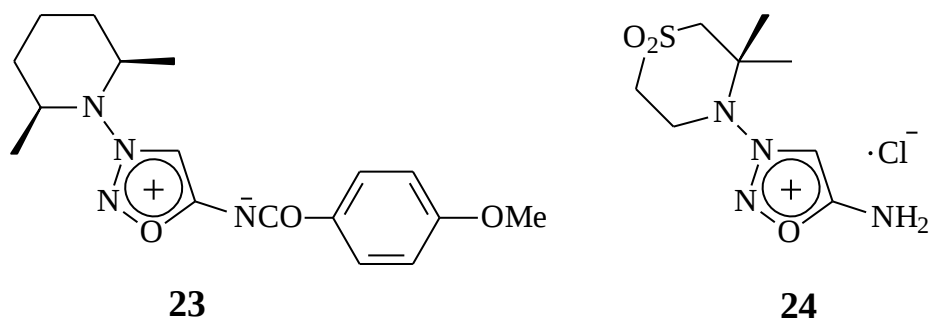
Уменьшение активности фермента оценивалось по ингибированию процесса тромбообразования. В обоих случаях при введении этих соединений в культивированные эндотелиальные клетки из человеческих вен (HUVECs) наблюдалось значительное дозозависимое уменьшение активности фермента. Также эти соединения проявили дозозависимый эффект на агрегацию тромбоцитов. Совместное действие пороговой дозы SIN-1 и ингибиторов (каптоприл, энаприлат) ангиотензинпревращающего фермента оказало аддитивный эффект на агрегацию тромбоцитов.

Таким образом, было показано, что как эндогенный, так и экзогенный NO ингибирует активность ангиотензинпревращающего фермента в человеческой сыворотке и культивированных эндотелиальных клетках.

Было предположено, что ингибирование активности ангиотензинпревращающего фермента обусловлено способностью NO связывать Zn^{2+} в этом ферменте. Основанием для данной версии послужили более ранние исследования, показавшие, что NO способен связывать Fe^{2+} в гуанилилциклазе и гемоглобине. Результаты данного исследования позволяют предположить, что способность NO-доноров к уменьшению агрегации тромбоцитов частично связана с их ингибирующим влиянием на ангиотензин-превращающий фермент.

Было исследовано и рассмотрено влияние различных сиднониминов на процесс тромбообразования в зависимости от их структуры, путей введения и совместного применения с другими антитромбоцитарными препаратами.

Так, было изучено [44], сможет ли NO, генерируемый тремя производными сиднониминов, предотвратить образование артериального тромбоза у свиней *in vivo*. В качестве исследуемых сиднониминов были взяты молсидомин **3**, CAS 936 (пирсидомин) **23** и C89-4095 **24**.

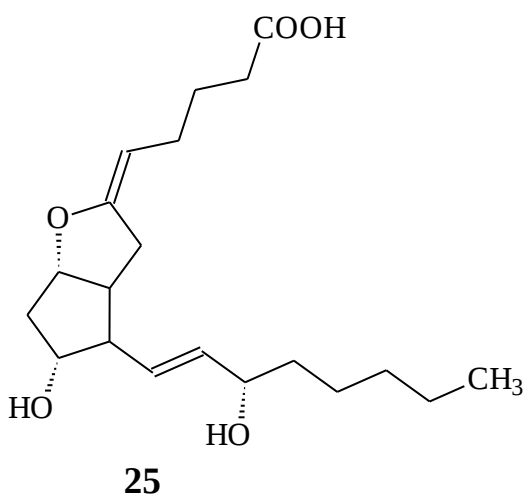


Молсидомин (0,3 мг/кг) понизил артериальное давление до 34 ± 7 мм Hg (систолическое) и 23 ± 6 мм Hg (диастолическое). Также молсидомин заметно увеличил циркулярное кровообращение на 66%: $1,8 \pm 0,8/30$ мин вместо $5,3 \pm 0,5/30$ мин до введения. По сравнению с молсидомин, действие другого производного, CAS 936 (2 мг/кг) было немного слабее. И, наконец, C89-4095 (0,6 мг/кг) почти полностью предотвратил падение циркулярного кровообращения. Таким образом, было показано что, *in vivo* производные сиднониминов генерируют достаточное количество NO, чтобы

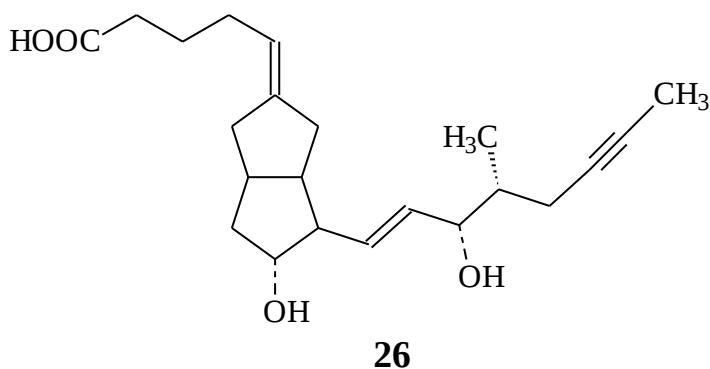
предотвратить образование острого тромбоза в поврежденных и стенозных артериях.

Также антитромбоцитарные свойства молсидомина **3** и SIN-1 **4** были изучены на собаках *in vivo* [45]. Применение этих препаратов значительно восстанавливает частоту циклического течения крови. Предполагается, что этот эффект обусловлен оксидом азота (NO), генерируемого из SIN-1. Результаты исследования позволили предположить, что антиишемические свойства SIN-1 проявляются частично благодаря его антитромбоцитарной активности, показанной на модели коронарного тромбоза у собаки.

Был показан синергетический противоагрегаторный эффект на тромбоциты молсидомина **3** и простаглицина **25** при совместном применении [46].



В другом исследовании [47] оценивался противотромбоцитарный эффект илопроста **26** и SIN-1 **4**.

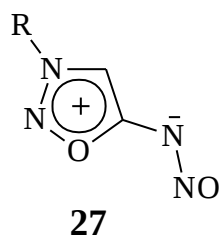


Антитромбоцитарный эффект был изучен на самках крыс. Было показано, что в качестве одиночного агента SIN-1 **4** не влияет на количество тромбоцитов. В то же время илопрост **26** при концентрации 0,2 мг/кг понизил агрегацию тромбоцитов на 15,5%, а при 0,4 мг/кг на 27,1%. Однако при одновременном введении илопроста (0,2 мг/кг) и SIN-1 (0,3 мг/кг) агрегация тромбоцитов снизилась на 56,2%; при концентрации илопроста 0,4 мг/кг, а SIN-1 0,3 мг/кг, агрегация уменьшилась на 64,9%. Этим было показано, что илопрост и SIN-1, введенные вместе *in vivo* проявляют синергетический антитромбоцитарный эффект.

Исследование, посвященное изучению антиадгезивных и антитромбоцитарных свойств SIN-1 **4** в период после проведения баллонной ангиопластики, открывает еще одну перспективную возможность применения этого соединения в медицине [48] [49].

Баллонная ангиопластика применяется как метод очистки закупоренной атеросклеротической артерии. Однако этот метод имеет серьезный недостаток в виде возможности рестеноза в ответ на вызванную баллоном терапевтическую травму. В результате рестеноза происходит сужение просвета и потому он представляет собой серьезную медицинскую проблему, для решения которой необходимо применить терапевтический подход. Было установлено, что дефицит артериального NO способствует возникновению и прогрессии рестеноза, отсюда восполнение этого дефицита NO может представлять собой возможный путь решения данной задачи. Эксперимент с SIN-1 проводился в свиной модели ангиопластики. Авторы предполагают, что полезные эффекты SIN-1 были обусловлены ингибированием связанной с нейтрофилами агрегации и нейтрофил-эндотелиального взаимодействия. Эти результаты указывают, что введение SIN-1 **4** может быть эффективным в предотвращении острых патофизиологических откликов в артериальной болезни после ангиопластики, в частности рестеноза.

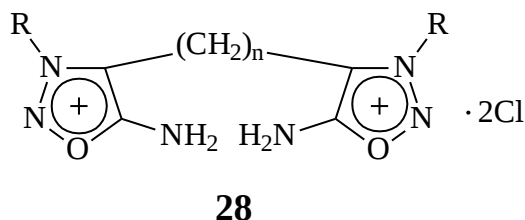
Оказалось, что 3-Алкил-N₆-нитрозосиднонимины **27** тоже активно влияют на процесс тромбообразования [21] [50] [51] [52].



R=пентил, гексил, нонил, изоамил, фенилэтенил, фенилэтил.

Эти производные высвобождают не только NO, но и N₂O, причем последний через нитроксильный интермедиат (HNO). Было обнаружено, что образование N₂O из этих производных увеличилось в 11 раз в присутствии глутатиона, тогда как количество NO наоборот уменьшилось. В присутствии света и тиолов была стимулирована гуанилилциклаза. На основе этих данных было сделано предположение, что нитроксилатный анион NO⁻ играет важную роль в стимуляции гуанилилциклазы. Их способность к ингибированию агрегации тромбоцитов была изучена *in vitro*. В зависимости от химической структуры, величина IC₅₀ при тромбообразовании изменялась в ряду 0,2-140 ммоль/л. Эти данные позволили предположить, что нитрозосиднонимины обладают различной способностью к связыванию с мембраной тромбоцита. Из них наибольшим потенциалом для уменьшения тромбообразования обладали 3-гексил-, 3-циклогексил-, фенилэтенил- и фенилэтилпроизводные, которые проявили в этих исследованиях значительную активность.

Интересные результаты показало изучение биологической активности 4,4'-алкилен-биссиднониминов **28** [53].

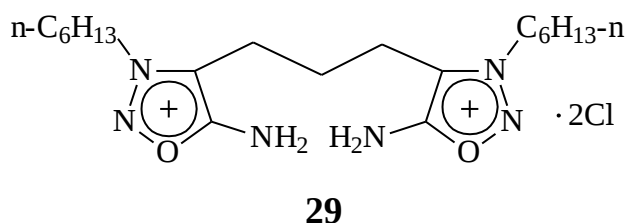


R=гексил, октил, фенилэтил, фенилпропил, фенилбутил;

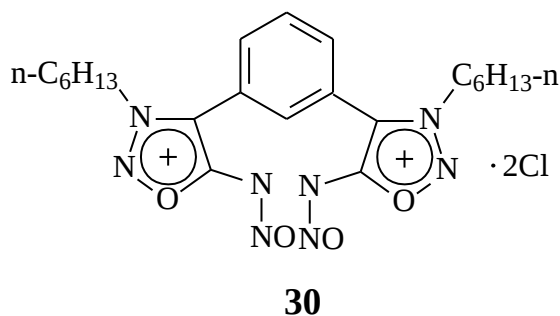
n=1, 2, 3, 4.

Проведенные *in vitro* исследования показали, что они обладают существенной антитромбоцитарной активностью, особенно соединения с этиленовыми и пропиленовыми заместителями ($IC_{50} = 10$ ммоль/л).

Довольно сильную активность среди биссиднониминов показал дихлоргидрат 4,4'-пропиленбиссиднонимина **29** [54]. Активность этого соединения объясняется способностью к связыванию с отрицательно заряженными концами фосфолипидов мембран тромбоцитов. Эта гипотеза была подтверждена на липосомах из фосфатидилхолина, фосфатидилсерина и фосфатидилэтанола, которые имитировали мембраны тромбоцитов.

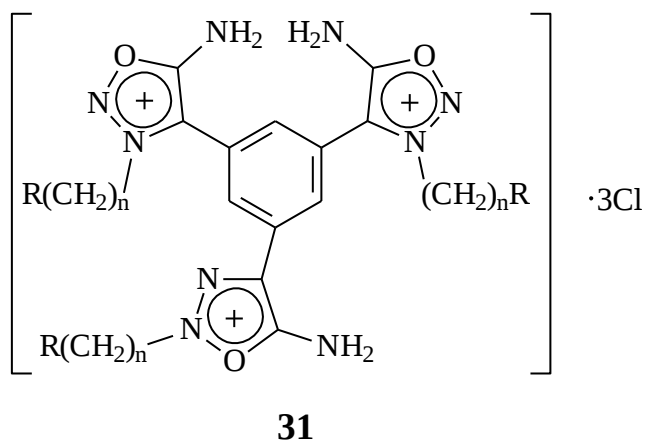


N_6 -нитрозобиссиднонимины, связанные через *m*-фениленовый мостик также проявили большую антитромбоцитарную активность **30** [55] [56]. Наиболее активным среди них было производное с гексильным заместителем в третьем положении ($IC_{50} = 0,05$ ммоль/л). Остальные соединения имели меньшую активность ($IC_{50} = 0,2-8$ ммоль/л). Как выяснилось, это можно объяснить различным влиянием *N*-нитрозогрупп и фениленового моста на сродство этих производных с мембраной тромбоцитов.



Был исследован ряд триссиднониминов с целью выявить их способность к ингибированию процесса тромбообразования [57]. Из синтезированных десяти 4,4',4'-(1,3,5)-бензил-триссиднониминов **31**, наиболее активным

оказался сиднонимин с пропильным заместителем в третьем положении ($IC_{50}=1$ ммоль/л).



$n=1-8$;

$R=H, Ph$.

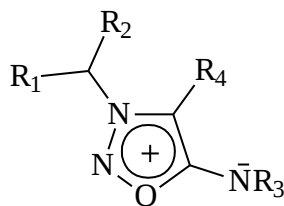
Приведенные данные по антитромбоцитарной активности сиднониминов показывают возможность их применения в противоагрегаторной терапии, предотвращении тромбоза в поврежденных артериях и рестеноза после ангиопластики.

1.5 Сосудорасширяющее и гипотензивное действие сиднониминов.

Как было отмечено выше, некоторые сиднонимины обладают антиишемическими и кардиозащитными свойствами, которые, очевидно, объясняются гипотензивным и сосудорасширяющим действием этих соединений.

Большое количество солей сиднониминов и их экзоциклических производных проявляет гипотензивное действие. Исследования показали, что большой активностью в этом отношении обладают 3-аминопроизводные сиднониминов. Был синтезирован и исследован целый ряд производных типа **32**, где $R_1(R_2)=H, NO, COR_3$, алкильный ($1\div5$), алкенильный ($2\div5$), либо аралкильный ($7\div9$) заместитель; R_3 =(замещенный) цикло- или алифатический радикал, алкоксил, аралкоксил, алкоксикарбонил, арил, имидазол; $R_4=H$, алкильная группа ($1\div5$), галогенные атомы. Среди этих соединений было

обнаружено много производных, обладающих сосудорасширяющим действием [25] [28] [58] [59] [60] [61].

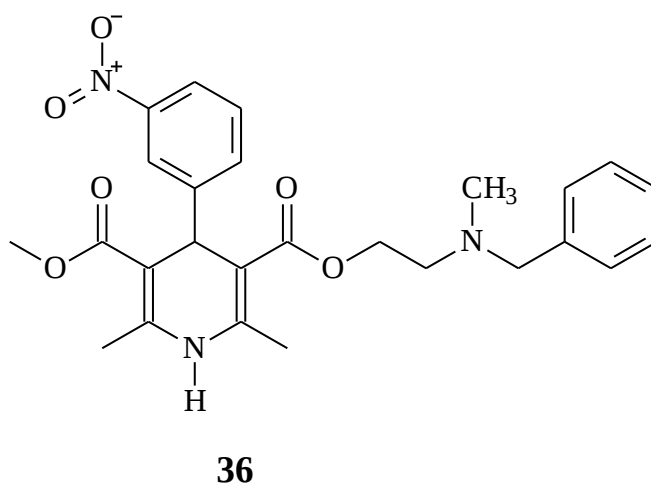
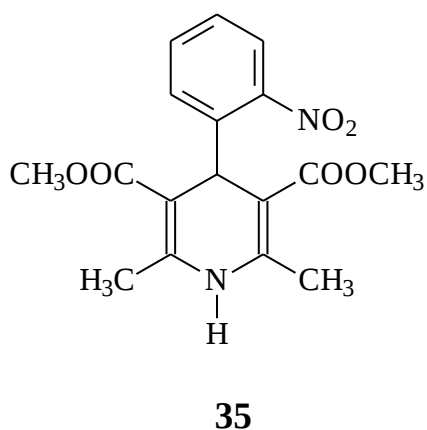
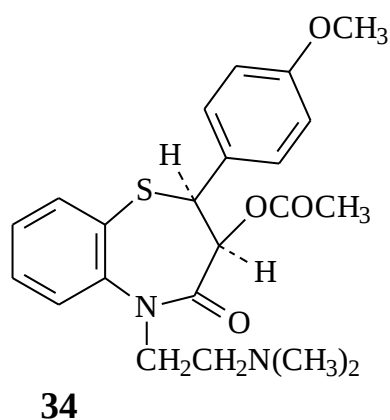
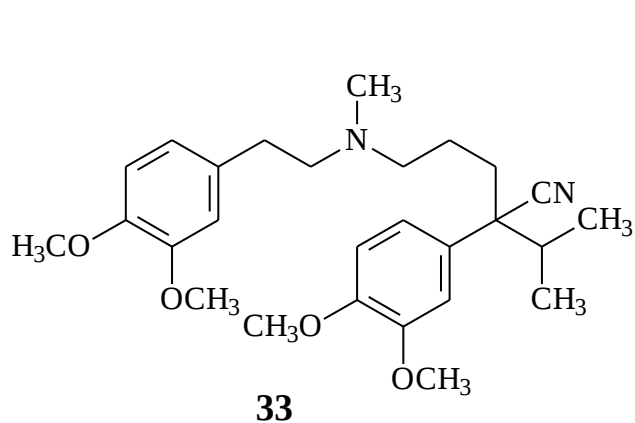


32

Биологические эффекты 3-морфолино-N-этоксикарбонилсиднонимина и 3-морфолино-N-бензоилсиднонимина были проверены на анестезированных кошках и собаках, где они показали большой гипотензивный эффект по сравнению с SIN-1. Причем, было показано, что эти производные обладают низкой токсичностью.

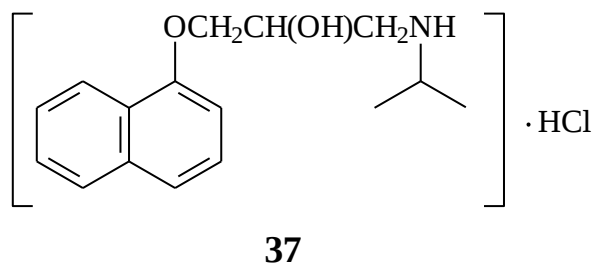
В ходе фармакологических изысканий было выяснено, что SIN-1 **4** обладает сосудорасширяющим действием. Эксперимент проводился на эпикардильных коронарных артериях, суженных ацетилхолином [62]. У 12 пациентов с опущенной левой артерией (LAD) был измерен ее диаметр методом количественной ангиографии. Пациентам ввели три дозы ацетилхолина, причем каждая последующая доза была больше предыдущей. Когда концентрация ацетилхолина достигла $5 \cdot 10^{-6}$ М, был введен 1 мг SIN-1. SIN-1 остановил сужение LAD, индуцированное ацетилхолином, при этом расширив проксимальный участок LAD на $7 \pm 2.5\%$ ($p=0,005$), а дистальный – на 16% ($p < 0,001$).

Было проведено сравнительное исследование влияния некоторых сосудорасширяющих препаратов на коронарные диаметры у пациентов с заболеваниями коронарной артерии, включая больных, перенесших операцию коронарного шунтирования [63]. Верапамил **33**, дилтиазем **34**, нифедипин **35**, никардипин **36**, молсидомин **3** и SIN-1 **4** были введены внутривенно или внутрикоронарно.

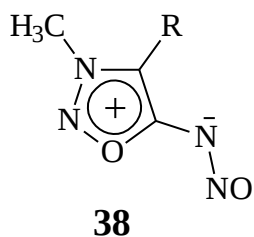


Молсидомин **3** и его активный метаболит SIN-1 **4** вызвали продолжительное, репродуктивное, максимальное коронарное расширение, хотя только через 10 минут.

Более того, было показано, что молсидомин **3** понижает гепатическое венное давление у больных циррозом, а в сочетании с пропанололом **37** понижает артериальное давление и сердцебиение [64].



Получены результаты исследования сосудорасширяющих свойств N-нитрозопроизводных сиднониминов с общей формулой **38**.



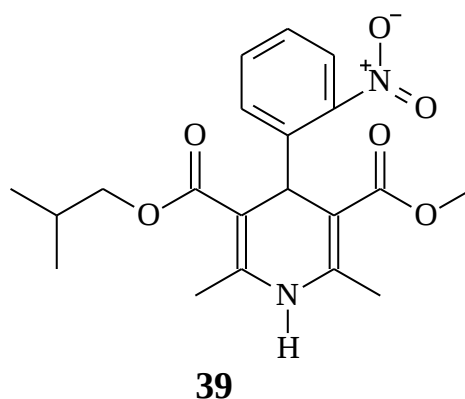
Изучено 38 соединений с различными радикалами R. Было показано, что IC₅₀ для этих соединений находилась в пределах 0,3 ÷ 45 ммоль/л. Обнаружили, что процесс сосудо­расширения *in vitro* протекает с помощью активных метаболитов сиднониминов, которые образуются при фотохимической реакции. Антитромбоцитарные свойства этих соединений исследовались на крысах. Спустя 2 часа после орального введения 60 мг/кг 3-фенилэтил-N-нитрозо-5-сиднонимина степень ингибирования процесса тромбообразования составила 28% в венах и 48% в артериях. Таким образом, предположили, что активный метаболит образуется не только *in vitro*, но и *in vivo*. Наибольшую активность проявили производные с R=фенил, этил, фенилэтил, гексил [51].

Как оказалось, NO, вызывает селективное легочное сосудо­расширение [65]. Провели исследования молсидомина **3**, SIN-1 **4** и нитропруссиды Na (Na₂[Fe(CN)₅NO]), которые находились в виде аэрозолей. Было установлено, что эти препараты понижают легочную гипертензию, вызывают обширное и непрерывное расширение сосудов в легочной циркуляции. Эти результаты открывают новый терапевтический подход в лечении легочной гипертензии.

Исследовали механизм сосудо­расширяющего действия сиднониминов [66]. Было показано, что основной физиологической мишенью для таких сиднониминов является гуанилилциклаза (sGC). При распаде сиднониминов образуется NO и супероксидный анион, которые быстро реагируют с образованием пероксинитрита. Оказалось, что стимуляция sGC 3-морфолиносиднониминном сильно зависит от глутатиона (GSH). NO/O₂⁻, генерируемый из SIN-1 **4**, взаимодействует с GSH с образованием активатора sGC. Было установлено, что этим активатором является S-нитрозоглутатион SIN-1. В то же время существует мнение на основании опытных данных [67],

что SIN-1 способен к релаксации без участия NO и, соответственно, активации гуанилилциклазы. Эти результаты были получены в ходе исследования влияния SIN-1 на свиные трахеальные гладкомышечные клетки, суженные карбахолом. Измерение внутриклеточного содержания цГМФ показало, что релаксация, вызванная SIN-1, не была связана с активацией гуанилилциклазы. Однако специфические ингибиторы этого фермента (метиленовый голубой, LY83583) ингибировали релаксационный эффект SIN-1. Было предположено, что эффект SIN связан с генерированием им пероксинитрита, о релаксационном действии которого известно из более ранних исследований. Высказано мнение, что ингибирующий эффект метиленового голубого и LY83583 на релаксацию, индуцируемую SIN-1, связан с их окислительной способностью инактивировать пероксинитрит. Полученные данные позволяют лучше понять молекулярный механизм, лежащий в основе сосудорасширяющего действия сиднониминов.

На контралатеральной артерии после проведения ангиопластики были проведены исследования коронарных гемодинамических эффектов различных сосудорасширяющих соединений [68]. При внутрикоронарном введении 50 мг низолдипина **39** эпикардальный диаметр увеличился (+19%; $p=0,0001$) и повысилась скорость кровообращения (+47%; $p=0,003$). Введение 500 мг дилтиазема **34** привело к увеличению эпикардального диаметра на 10%, $p=0,0001$, а скорости кровообращения на 30%, ($p=0,0001$). И, наконец, при внутрикоронарном введении 500 мг SIN-1 **4**, наблюдалось постоянное увеличение эпикардального диаметра (+26%; $p < 0,0001$), но скорость кровообращения увеличилась лишь на 25% ($p=0,11$). Таким образом, все три препарата увеличивают эпикардальный диаметр: SIN-1 > низолдипин > дилтиазем и не влияют на изменение скорости сердцебиения или кровяного давления.



Влияние экзогенных и эндогенных NO-доноров на кардиологическую анафилактическую реакцию и на выделение эйкозаноида было изучено на морских свинках [69]. Был взят SIN-1 **4** в качестве NO-донора и N-нитро-L-аргинин (NNA) **40**, как ингибитор биосинтеза NO. SIN-1 (0,3 ммоль/л) приводил коронарное кровообращение во время кардиологической анафилаксии к нормальным условиям, в то время как NNA (0,1 ммоль/л) уменьшал коронарное кровообращение и ухудшал анафилактическое коронарное сжатие. Тогда как, NNA увеличивал время действия антиген-вызванной аритмии, SIN-1 (1 ммоль/л) проявлял ингибиторный эффект. Это возможно связано с повышением коронарного давления в присутствии SIN-1. Введение SIN-1 ингибировало анафилактическое выделение цистеинил-лейкоцитов (LT) и 6-кето-простагландина (PG) F₁-альфа, но не повлияло на выделение тромбоксана (TXB₂). Напротив, NNA (0,1ммоль/л) ингибировал анафилактическое выделение TXB₂, но не влиял на выделение цистеинил-LT и 6-кето-PG F₁-альфа. Таким образом, действуя совместно, SIN-1 и NNA при антигензависимом выделении эйкозаноида могут влиять на состояние сосудов в период кардиологической анафилаксии.

Кардиозащитные свойства SIN-1 **4**, молсидомина **3** и нитроглицерина **18** исследовались с помощью изопротерольной модели (ISO) на крысах [70]. ISO вводили крысам внутривентрально в течение 5 дней. Количественная оценка гипоксии (HP) и некроза (NC) проводилась гистологическими методами. SIN-1, молсидомин и нитроглицерин были введены внутривентрально за 60, 120 и 240 минут до введения ISO. Их

кардиозащитные свойства оценивались по уменьшению NC- и HP-областей. Эффекты молсидомина и SIN-1 были почти одинаковыми, но действие молсидомина оказалось более пролонгированным. Следует отметить тот факт, что SIN-1 почти полностью предотвратил развитие кардиологического некроза и гипоксии.

Таким образом, из приведенного обзора литературы видно, что сиднонимины проявляют широкий спектр биологической активности. В виду данного обстоятельства дальнейшие исследования этих представителей мезоионных гетероциклических соединений представляются интересными для современной науки.

II. Элементоорганические производные сиднонимин

2.1 Металлоорганические производные сиднонимин

2.1.1 Литийорганические производные

В связи с тем, что незамещенные по N₆-экзоциклическому атому азота сиднонимины не устойчивы в виде свободного основания, то металлоорганические производные этих гетероциклов известны только для сиднонимин имеющих заместитель в положении N-6.

Родоначальниками большинства металло- и элементоорганических производных сиднонимин являются 4-Li-производные. Данным фактом обусловлена их важная роль в химии этих мезоионных гетероциклов.

Первоначально, по аналогии с сиднонами, 4-Li-производные сиднонимин пытались получить заменой атома брома на литий в легкодоступных 4-бром-N₆-ацетилсиднониминах [71]. Неудачу авторы работы объясняли более низкой активностью атома брома в четвертом положении сиднонимин по сравнению с сиднонами.

Калинин и сотрудники получили [72] 4-литийорганические производные N₆-ацильных сиднонимин **42** прямым металлизированием незамещенных по четвертому положению сиднонимин **41** (схема 7).

Процесс может осложняться протеканием побочных реакций, таких как присоединение бутиллития по карбонильной группе амидной группировки и разложение уже образовавшегося литийорганического производного.

Образующиеся в результате 4-литийорганические производные **42** обладают низкой нуклеофильностью и термически нестабильны. Они не вступают в реакции с такими активными электрофилами, как триметилхлорсилан, йодистый метил, бромистый аллил, а при повышении температуры происходит их разложение. Как оказалось, одним из немногих типов электрофилов, с которыми 4-Li-производные сиднониминов вступают в реакцию с образованием продуктов с хорошими выходами, являются неспособные к енолизации карбонильные соединения (схема 7). Результаты исследования приведены в таблице 1.

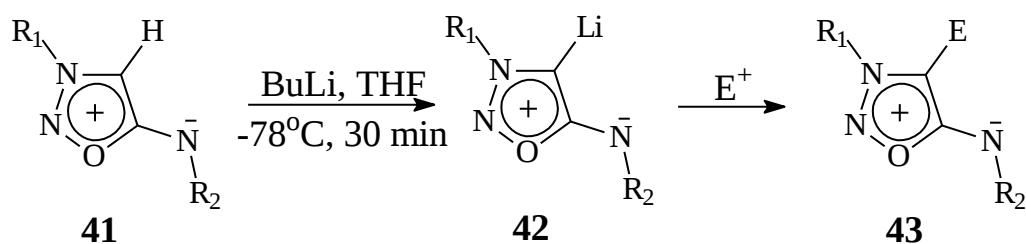
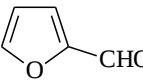
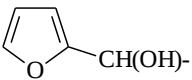
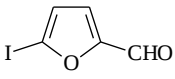
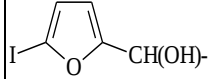


Схема 7

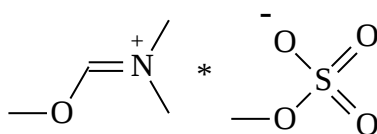
Таблица 1. Реакционная способность 4-литийорганических производных сиднониминов **42**.

	R ₁	R ₂	E ⁺	E	Выход 43 , %
1	цикло-C ₆ H ₁₁	трет-BuCO-	PhCHO	PhCH(OH)	53
2	цикло-C ₆ H ₁₁	трет-BuCO-	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ CHO	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ -CH(OH)-	63
3	цикло-C ₆ H ₁₁	трет-BuCO-			53
4	цикло-C ₆ H ₁₁	трет-BuCO-			33
5	цикло-C ₆ H ₁₁	трет-BuCO-	CH ₃ COOCl	CH ₃ OOC-	83
6	цикло-C ₆ H ₁₁	PhCO-	PhCHO	PhCH(OH)	45

7	цикло-С ₆ H ₁₁	CF ₃ CO-	PhCHO	PhCH(OH)	47
8	цикло-С ₆ H ₁₁	CH ₃ CO-	PhCHO	PhCH(OH)	30
9	цикло-С ₆ H ₁₁	CH ₃ OCO-	PhCHO	PhCH(OH)	65
10	цикло-С ₆ H ₁₁	<i>p</i> CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂ -	PhCHO	PhCH(OH)	44
11	1-морфолин	PhCO-	Ph-CHO	PhCH(OH)	62
12	1-морфолин	PhCO-	CH ₃ COOCl	CH ₃ OOC-	60
13	1-морфолин	PhCO-	CH ₂ O	HOCH ₂ -	36

Авторы отмечают, что химическое поведение 4-Li-сиднониминов в значительной степени напоминает поведение 4-Li-сиднонов. В реакцию металлирования вступают различные N₆-ацильные, алкоксикарбонильные, сульфопроизводные сиднониминов, и выходы продуктов в общем случае хорошие. Таким образом, замена заместителя у экзоциклического атома азота N₆ не существенно влияет на протекание металлирования соответствующих сиднониминов по четвертому положению.

В виду низкой реакционной способности 4-Li-производные сиднониминов не вступают в реакцию с диметилформамидом и ортоэфирами [73]. Авторами показано, что для получения 4-формилпроизводных сиднониминов в качестве электрофильного агента может быть использован метилсульфат (метоксиметилен)-диметиламмония **44**, так называемая «жидкая соль».



44

Также отмечается, что реакция (схема 8) идет через образование интермедиата **45**, который устойчив к повторной нуклеофильной атаке. Гидролиз этого интермедиата приводит к образованию 4-

формилпроизводного сиднонимина **46**. Результаты исследования представлены в таблице 2.

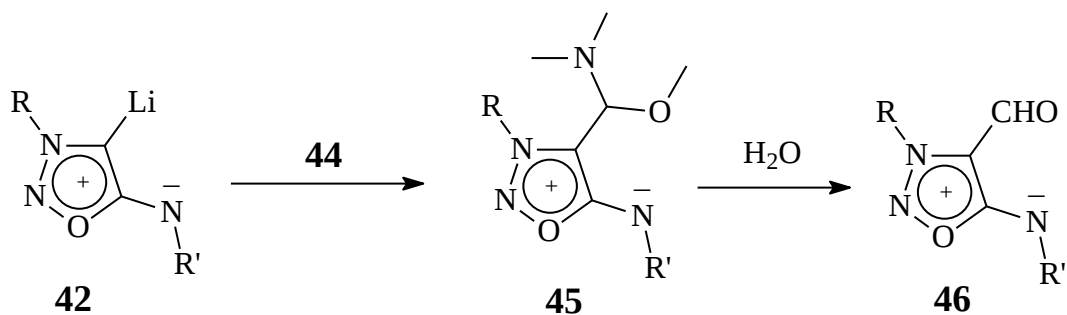


Схема 8

Таблица 2. Синтез 4-формилпроизводных сиднониминнов **46**.

	R	R'	Выход 46 , %
a	-CH ₃	-COPh	61
b	-CH ₂ CH ₃	-COPh	64
c	-CH ₂ CH ₃	-COCH ₃	45
d	-CH(CH ₃) ₂	-COCH ₃	64
e	-CH(CH ₃) ₂	-COPh	91
f	-CH(CH ₃) ₂	-SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	83
g	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-COPh	38
h	-(CH ₂) ₂ OCH ₃	-SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	10
i	-N(CH ₃) ₂	-COCH ₃	41
j	-N(CH ₃) ₂	-SO ₂ C ₆ H ₄ CH ₃	64
k	-CH(CH ₃) ₂	-COCF ₃	62

Метод является общим, и применим к N₆-ацетильным и N₆-бензоильным, N₆-сульфопроизводным сиднониминнов. N₆-трифторацетильная группа так же не мешает протеканию реакции. Возможно получение 4-формильных производных сиднониминнов, несущих в положении С-3 как алкильные, так и диалкиламиногруппы. Однако, в случае 3-(2-метоксиэтил)-

сиднонимина выход продукта резко падает. Авторы объясняют этот факт возможностью внутримолекулярного хелатирования (схема 9) для подобных 4-литийорганических производных сиднонимининов.

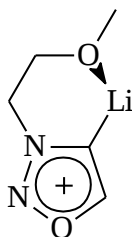


Схема 9

Такое хелатирование должно существенно снижать реакционную способность литийорганического производного сиднонимина, и приводить к преобладанию реакций разложения мезоионного кольца.

2.1.2 Медьпроизводные сиднонимининов

Обработка 4-литиевых производных сиднонимининов **42** солями одновалентной меди приводит к другому типу металлоорганических производных – 4-медьпроизводных **47** (схема 10) [72] [74].

Низкая устойчивость 4-литийорганических производных сиднонимининов **42** и малый круг электрофилов, с которыми они вступают в реакцию, существенно ограничивают препаративные возможности использования этих производных для прямой функционализации четвертого положения сиднониминового кольца. 4-Медьпроизводные лишены подобных недостатков. Как и в случае сиднонов медные производные **47** проявляют высокую термическую стабильность [72] [74], выдерживают многочасовое кипячение в тетрагидрофуране.

Авторы также исследовали возможность использования 4-медьпроизводных сиднонимининов **47** в катализируемых палладием реакциях кросс-сочетания с различными органогалогенидами (Схема 10). Результаты исследования приведены в таблице 3.

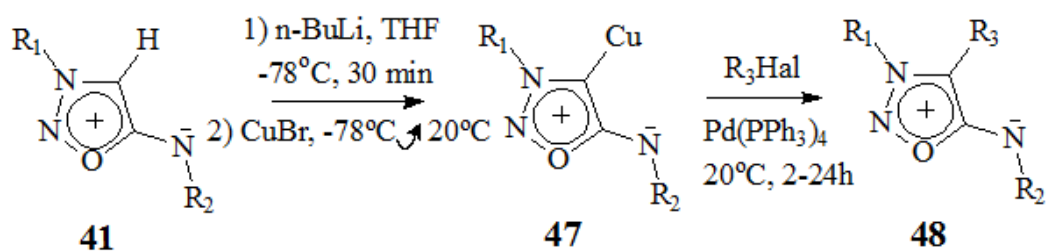


Схема 10

Таблица 3. Реакционная способность 4-медьпроизводных сиднониминов **47**.

	R ¹	R ²	R ³ Hal	Выход 48 , (%)
a	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	<i>tert</i> -Bu-CO-	Ph-CH=CH-Br	53
b	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CF ₃ CO-	PhI	63
c	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CF ₃ CO-	Ph-CH=CH-Br	53
d	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CF ₃ CO-	CH ₃ -COCl	33
e	<i>cyclo</i> -C ₆ H ₁₁	CF ₃ CO-	Ph-COCl	30
f	CH ₃ -	<i>tert</i> -Bu-CO-	<i>p</i> -O ₂ N-C ₆ H ₄ -I	45
g	CH ₃ -	<i>tert</i> -Bu-CO-	CH ₂ =CHBr	65
h	CH ₃ -	<i>tert</i> -Bu-CO-	Ph-CH=CH-Br	47
i	CH ₃ -	CF ₃ CO-	Ph-CH=CH-Br	44

В случае винильных бромидов реакция протекает гладко, и соответствующие продукты кросс-сочетания образуются с выходами 44 - 53%. Йодистые арилы также могут быть использованы в реакции кросс-сочетания с 4-медьорганическими производными сиднонимина. При взаимодействии с хлористым ацетилом удастся выделить соответствующее 4-ацетильное производное сиднонимина **48e** с выходом всего лишь 30%.

Таким образом, реакция прямого металлирования N₆-производных сиднонимин по четвертому положению является важной и открывает

подходы к синтезу новых, ранее неизвестных, в том числе, и металлоорганических производных сиднониминов.

2.1.3 Ртутьорганические производные.

Исторически первыми металлоорганическими производными сиднониминов в литературе описаны 4-ртутьпроизводные **49** (схема 11) [75], которые легко получают прямым меркурированием незамещенных по положению С-4 сиднониминов. Однако применения в синтезе эти легкодоступные и крайне устойчивые металлоорганические соединения не нашли, так как обладают крайне низкой реакционной способностью.

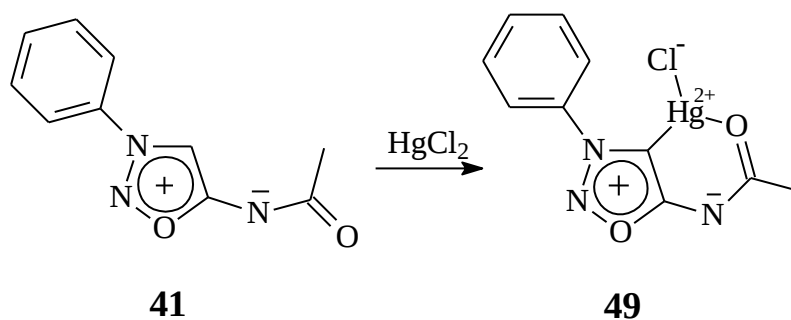


Схема 11

2.2 Элементоорганические производные сиднониминов

Введение гетероатома в структуру молекулы может существенно повлиять на биологическую активность этого класса гетероциклических соединений, поэтому в химии сиднониминов особый интерес представляют элементоорганические производные серы и фосфора, и их синтезу посвящено относительно большое количество работ.

2.2.1 Тиюрганические производные сиднониминов

Сиднонимины, содержащие атом серы в заместителе при положении N-3

В литературе не описаны сиднонимины, имеющие атом серы, непосредственно присоединенный к атому азота в положении N-3 кольца.

Однако известны более сложные соединения **52**, **53**, несущие 3-тиосодержащие заместители, имеющие атом серы на некотором отдалении (4, 5 атом) от мезоионного кольца. Подобные соединений получали циклизацией N-нитрозопроизводных (схема 12) соответствующим образом замещенных α -аминоацетонитрилов **50**, **51** [76]. Эти соединения изучались с точки зрения оказываемого ими влияния на сердечнососудистую систему [18] [19].

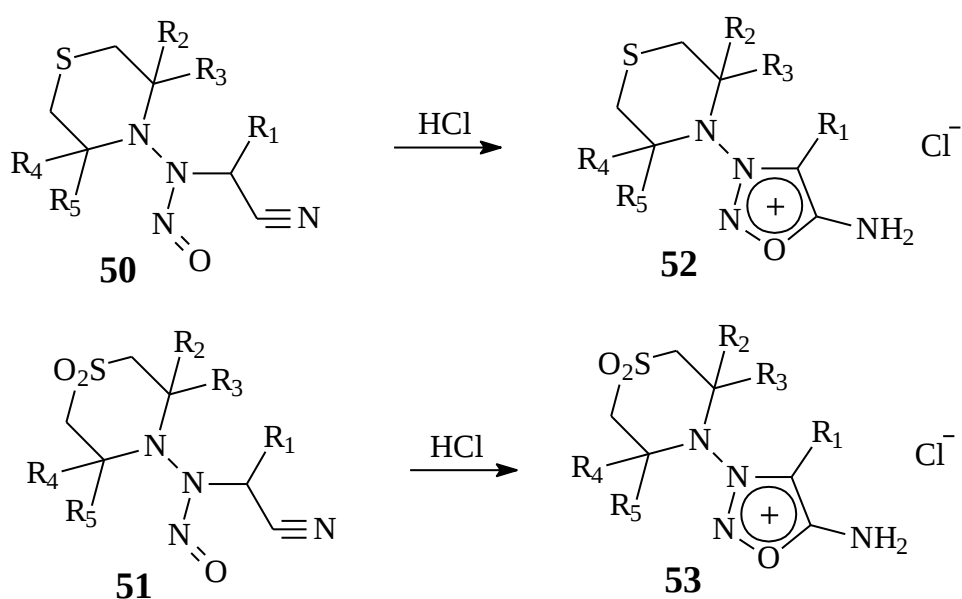


Схема 12

Аналогичным методом получали тиосодержащие производные **56** и **57** (схема 13) [77], представленные в литературе как блокаторы β -рецепторов [18].

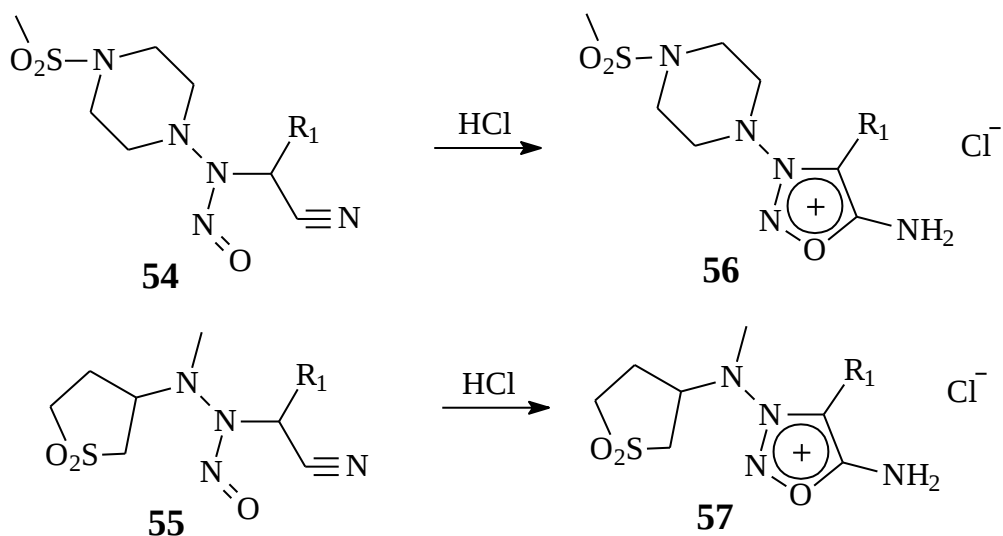


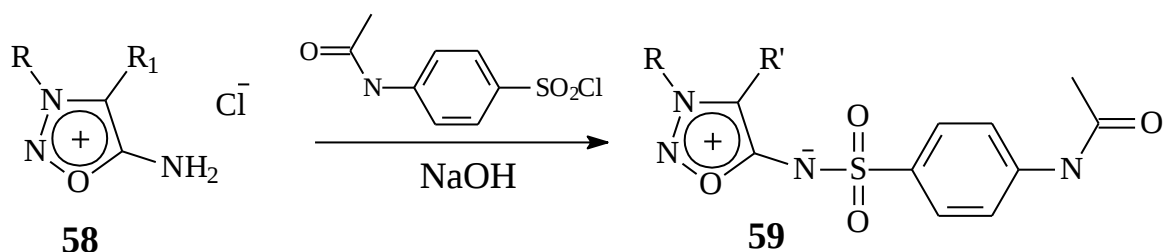
Схема 13

N₆-Тиосодержащие сиднонимины

Более широко представлен в литературе другой тип тиосодержащих производных сиднониминов – это N₆-сульфопроизводные. Обычно их получают прямым синтезом из соответствующих хлоргидратов сиднониминов.

Большое количество подобных производных было получено [78] с целью поиска антимикробной активности.

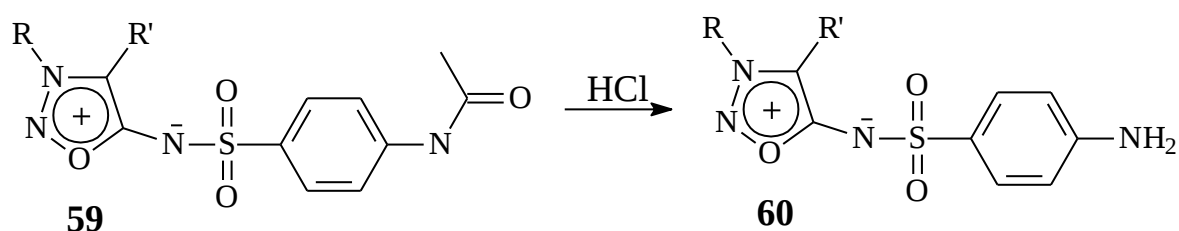
Для получения N₆-*n*-аминобензолсульфопроизводных сиднониминов **59** [78] в реакцию с *n*-ацетиламинобензолсульфохлоридом были введены хлоргидраты 3-изопропил **58a**, 3-фенил-4-метил- **58b**, 3-фенил **58c**, 3-(α -метил- β -фенилэтил)-4-метил- **58d**, и 3-циклогексилсиднонимин **58e** (схема 14). Во избежание возможного омыления ацетильной группы конденсация проводилась в безводном пиридине при 50-60°C. После обработки смеси водой и соляной кислотой выделялись соответствующие *n*-ацетиламинобензолсульфопроизводные сиднонимин **59**.



- a) R = CH(CH₃)₂, R' = H;
- b) R = C₆H₅, R' = CH₃;
- c) R = C₆H₅, R' = H;
- d) R = C₆H₅CH₂CH(CH₃), R' = CH₃;
- e) R = C₆H₁₁, R' = H.

Схема 14

В случае 3-изопропилсиднонимина **59a** снятие ацильной группы удалось провести при непродолжительном нагревании с 4% соляной кислотой (схема 15). N₆-*n*-аминобензолсульфопроизводное 3-фенил-4-метилсиднонимина **60b** было получено кипячением соответствующего производного с 10% соляной кислотой.



- а) $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}' = \text{H}$;
 б) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}' = \text{CH}_3$;
 в) $\text{R} = \text{C}_6\text{H}_{11}$, $\text{R}' = \text{H}$.

Схема 15

N_6 -ацетиламинобензолсульфопроизводные замещенных сиднониминов **59c** и **59d** не изменялись при нагревании как с соляной кислотой, так и со щелочью [78]. Последнее обстоятельство позволило провести конденсацию 3-(α -метил- β -фенилэтил)-4-метилсиднонимина **58d** с сульфохлоридом в присутствии 10% водного раствора NaOH при нагревании.

Снятие ацетильной группы в соединении **59e** удалось осуществить нагреванием со смесью концентрированной соляной и уксусной кислот. Также было получено *n*-аминобензолсульфопроизводное 3-циклогексилсиднонимина **60e**.

Проведенные испытания показали, что полученные препараты **59** и **60** не обладают антимикробной активности [78].

В литературе показано, что 3-изопропил- N_6 -*n*-аминобензолсульфосиднонимин **60a** гладко бромруется под действием брома в уксусной кислоте (схема 16) [79] по положению C-4 мезоионного кольца.

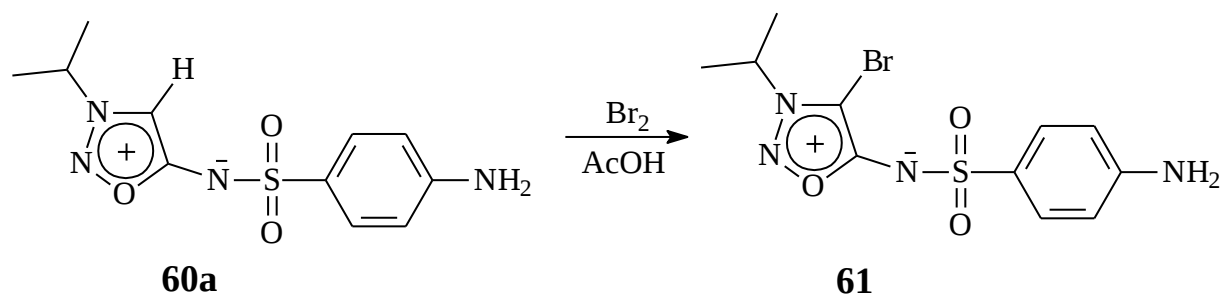


Схема 16

С целью изучения биологической активности и химических свойств был получен 3,4-Дифенил-N₆-бензолсульфонилсиднонимин **63** (схема 17) взаимодействием хлоргидрата 3,4-дифенилсиднонимина **62** с бензолсульфохлоридом при непродолжительном нагревании в растворе с 10%-ного едкого натра [80].

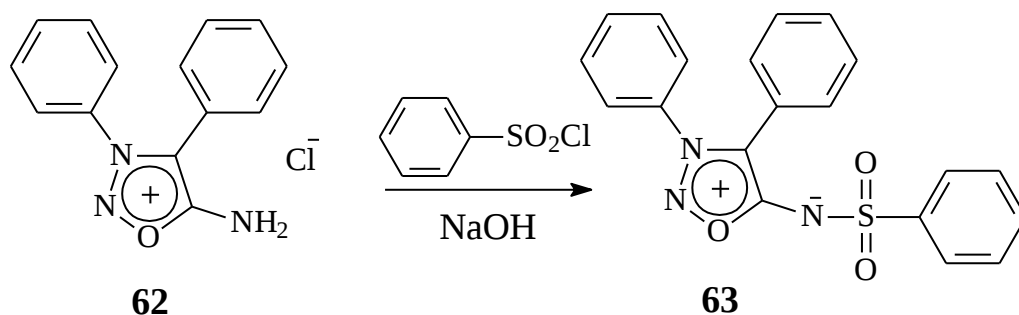


Схема 17

Также в данном исследовании описан сиднонимин **65**, имеющий при N₆-экзоциклическом атоме азота тиокарбамоильный фрагмент [80]. Получали его ацилированием хлоргидратов сиднониминов **64** под действием фенилизотиоцианата в присутствии ацетата натрия (схема 18).

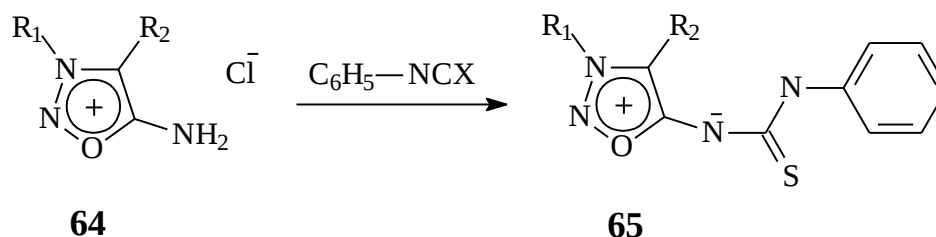


Схема 18

Описан ряд N₆-*n*-толуолсульфопроизводных сиднониминов **66**, полученных с хорошими выходами по более удобной методике взаимодействием хлоргидратов сиднониминов **58** с *n*-толуолсульфохлоридом [73] в присутствии третичных аминов в качестве основания (схема 19).

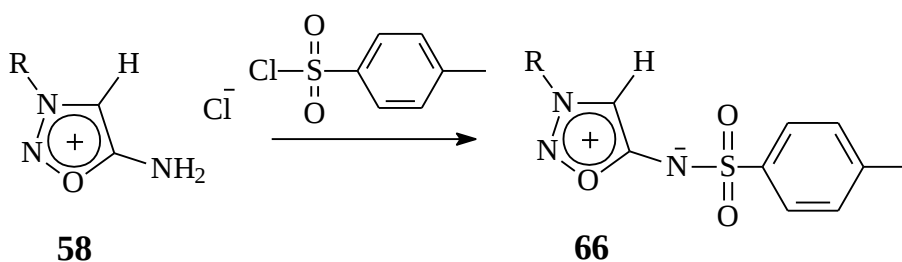


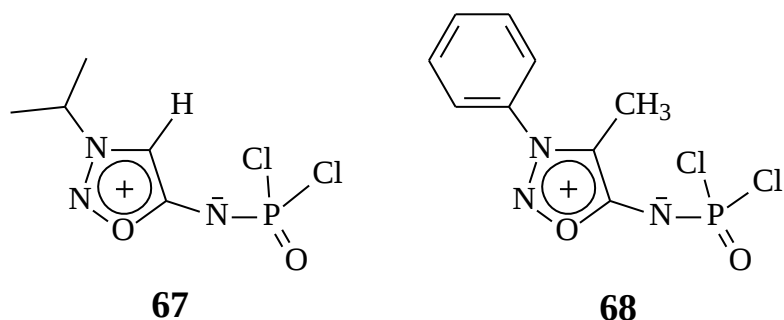
Схема 19

Как уже отмечалось выше, наличие сульфогруппы не препятствует металлированию этих производных по положению С-4 мезоионного кольца. Полученные 4-Li-производные использовались в синтезе [72] [73].

2.2.2 Фосфорорганические производные сиднониминов

N₆-Фосфорилированные сиднонимины

Еще в 1957 году Яшунским и коллегами было показано, что наряду с известными производными сиднониминнов, имеющими у экзоциклического атома азота остатки карбоновых, арилсульфо- и азотистой кислот, могут быть получены соединения, содержащие остаток дихлорфосфиновой кислоты [81]. Так при нагревании хлоргидратов 3-изопропил- и 3-фенил-4-метилсиднониминнов с POCl₃ синтезированы N-дихлорфосфиновые производные этих сиднониминнов **67** и **68**.



В дальнейшем N₆-фосфорсодержащие производные сиднониминнов использовались как уникальные объекты для изучения реакций, включающих образование и разрыв связи N–P во фрагменте C=N–P^{III}, превращения сиднонимина в неполярных средах, а так же как интермедиаты для получения устойчивых P^V-производных сиднониминнов [82] [83].

При взаимодействии N-нитрозоацетонитрила **69** с эквимольным количеством 4-метил-2-хлор-1,3,2-диоксафосфорана **70** в бензоле через 48 суток из реакционной смеси выпадал осадок – аддукт **71** (схема 20). Также данные ЯМР ³¹P и косвенно масс-спектрометрии (упаренной реакционной смеси) показали образование имидофосфорана **72** [83].

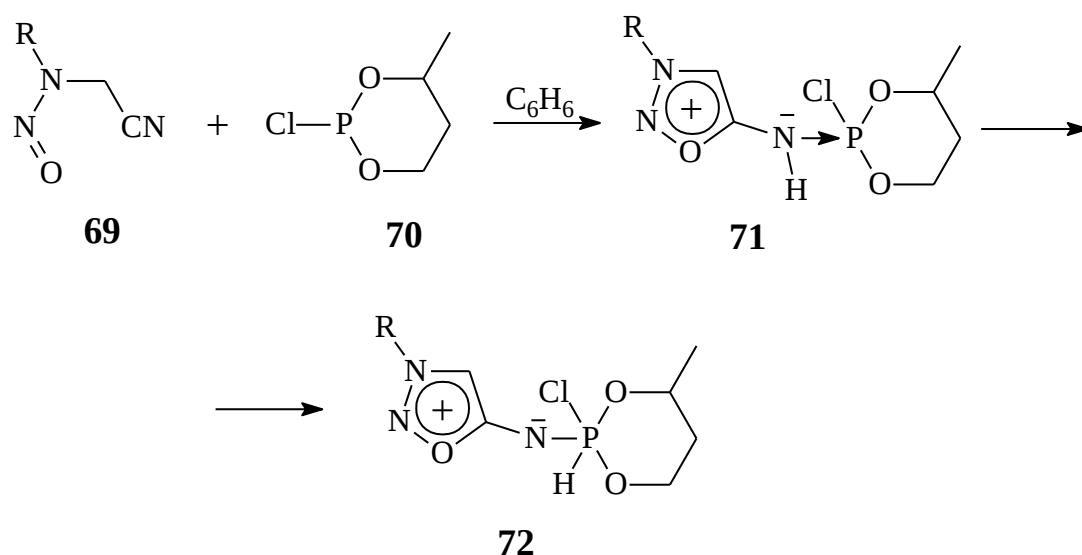
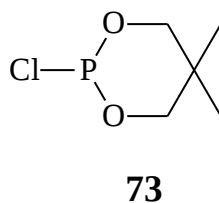


Схема 20

После стояния из аналогичной смеси нитрила **69** с 5,5-диметил-2-хлор-1,3,2-диоксафосфораном **73** также выпадал осадок, однако по данным ЯМР образовывался только соответствующий аддукт [83].



Таким образом, относительная стабильность аддуктов и соответствующих имидохлоридов зависит от строения фосфоранового цикла.

Добавление же 8 ммоль триэтиламина к приготовленной за сутки смеси аналогичных соединений **69** и **70** приводит к образованию N₆-4-метил-1,3,2-фосфоранового производного сиднонимина (схема 21) как основного продукта реакции и сиднонимин гидрохлорида в качестве побочного продукта.

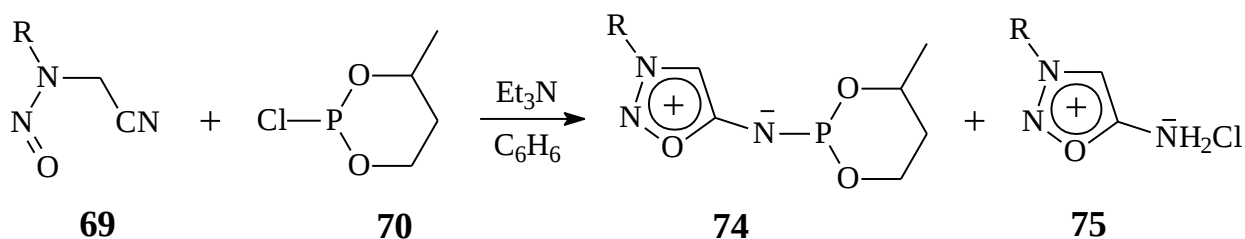


Схема 21

Использование реакции переамидирования в синтезе N₆-фосфорилированных сиднониминов представляет особый интерес, так как не приводит к образованию трудноотделяемых гидрохлоридов, катализирующих превращения продуктов реакции (схема 22) [83].

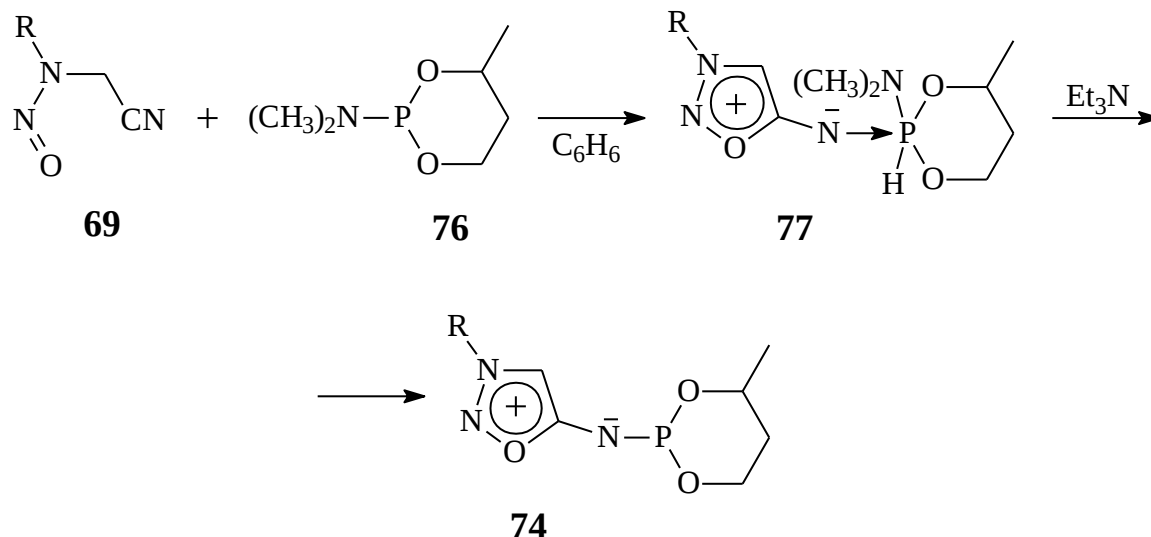


Схема 22

Так же были получены производные P^V **78** взаимодействием нитрилов **69** с монохлорфосфатами (схема 23) [83].

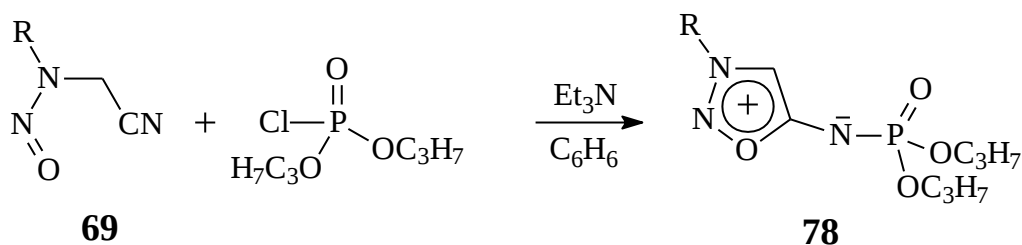


Схема 23

В случае аминов и NH₃ известна реакция фосфорилирования их диорганосфитами в среде галогенуглеродов или полигалогенированных углеводородов (реакция Атертона-Тодда) [84]. Нитрил **69** в отличие от метиленаминов не реагирует с кислыми фосфитами. В реакции Атертона-Тодда были получены производные фосфора P^{III} **79** (схема 24) [83].

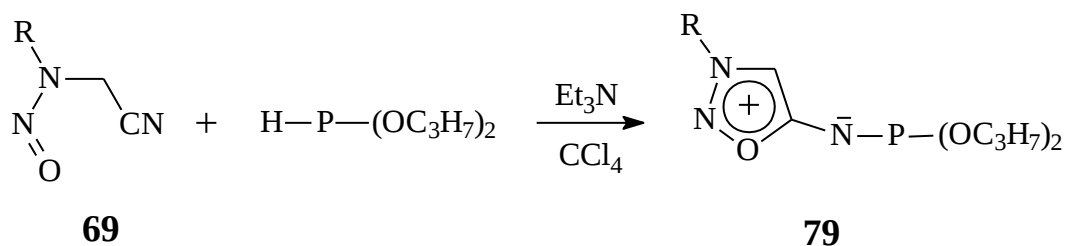


Схема 24

Также было показано, что аналогично метиленамидам производные фосфора P^{III} **74** алкилируются по атому фосфор [83]. Действие йодистого метила на соединение **74** приводит к образованию Р-метилированного продукта **80** (схема 25). Выделенный из смеси метилат оказался весьма лабилен и при хранении быстро превращался в коричневое масло.

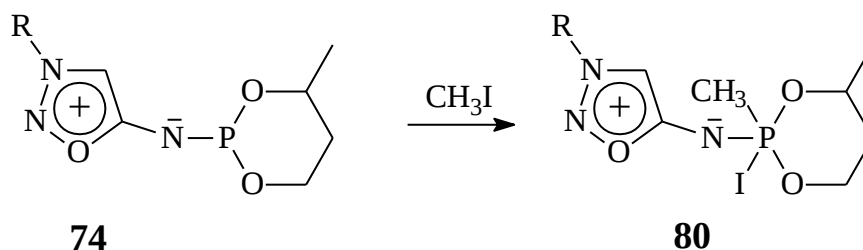


Схема 25

Описанные в литературе методы синтеза N_6 -фосфорилированных сиднониминов существенно расширяют возможности функционализации этого биологически активного класса гетероциклов, в том числе аналогами природных соединений.

Так описан синтез сиднониминового производного **82** 3,5-дихлорфосфата 1,2-О-изопропилен-6-хлор-6-дезоксид- α -D-глюкофуранозы **81** (схема 26) [85].

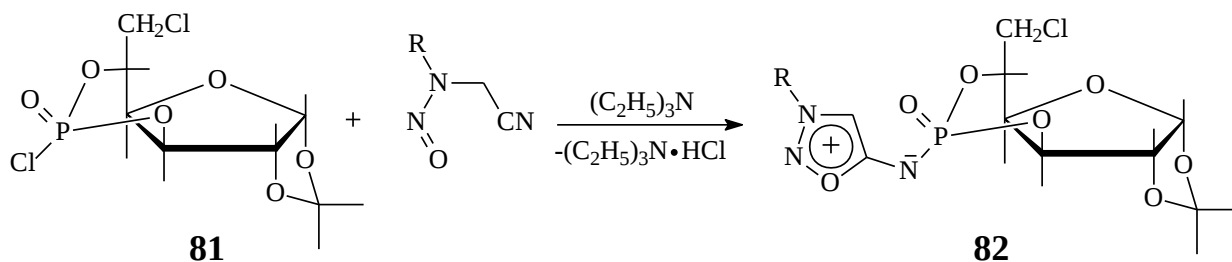


Схема 26

Так же в литературе описано получение N_6 -дихлортиофосфорил-3- β -фенилизопропилсиднонимина **83** [86] действием на N-нитрозо-2-(β -

фенилизопропиламино)-ацетонитрил тиофосфорилхлорида в присутствии триэтиламина (схема 27).

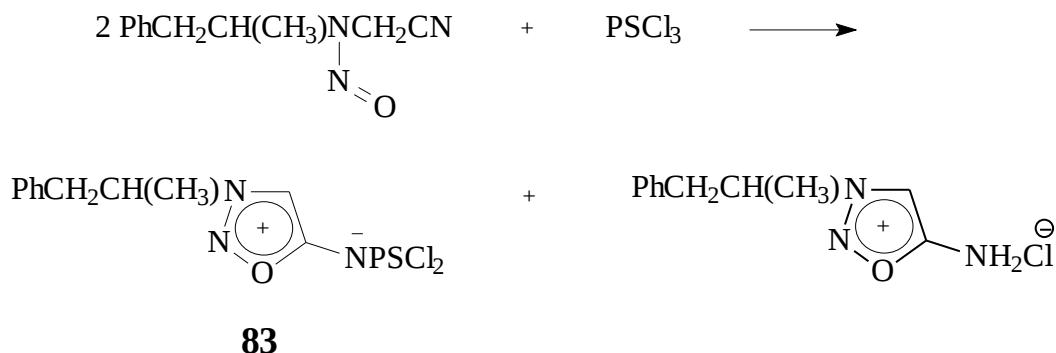


Схема 27

Предложенные раннее методы синтеза N₆-фосфорилированных сиднониминов реакцией N-нитрозопроизводных α-аминоацетонирилов с хлорфосфитами в присутствии триэтиламина и амидофосфитами имели существенный недостаток, затрудняющий выделение и очистку целевых продуктов – образование довольно устойчивых фосфорановых интермедиатов [83].

Этого недостатка лишен метод синтеза [87], основанный на реакции гидрохлорида 3-β-фенилизопропилсиднонимина **84** с амидоциклофосфитами, проводимой в ацетонитриле, хлороформе или бензоле (схема 28).

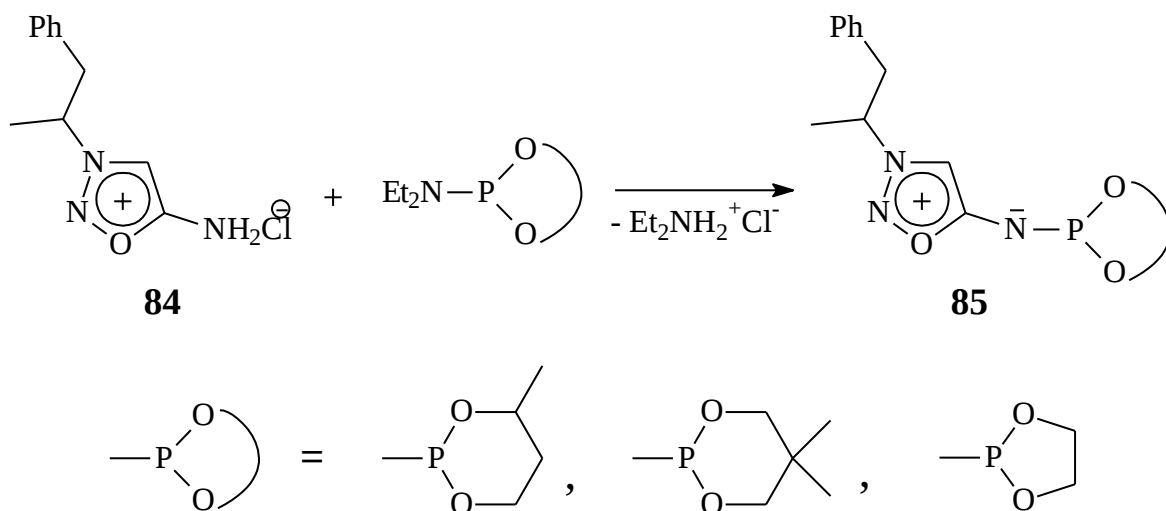


Схема 28

4-Фосфорсодержащие сиднонимины

В литературе описаны 4-фосфинпроизводные сиднонимин **87** [88], полученные путем взаимодействия 4-*Li*-сиднонимина **86** с дифенилхлорфосфином (схема 29). Результаты приведены в таблице 4.

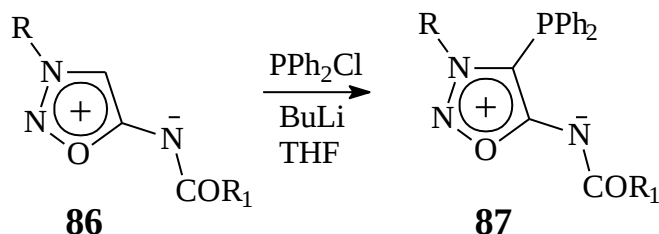


Схема 29

Таблица 4. Синтез 4-фосфинпроизводных сиднонимин.

	R	R ₁	Выход 87 , %
a	n-Bu	Me	67
b	n-Bu	Ph	80
c	n-Bu	CF ₃	56
d	n-Bu	t-Bu	86
e	Me ₂ N	Me	75
f	Me ₂ N	Ph	70

4-Дифенилфосфинсиднонимины являются хемилабильными лигандами, обладающими одновременно жестким и мягким донорными атомами. π-Акцепторные свойства атома фосфора способен стабилизировать металлический центр в низкой степени окисления в то время, как атом азота делает атом металла более восприимчивым к реакциям окислительного присоединения.

Обработка 4-дифенилфосфинсиднонимина **87a** [PdCl₂(MeCN)₂] в MeCN приводит к образованию только одного продукта **88a** (схема 30). Данные рентгеноструктурного анализа полученного комплекса показали, что лиганд

координируется с атомом палладия Pd атомами фосфора P(1) и азота N(6), образуя пятичленный металлоцен (рис. 1).

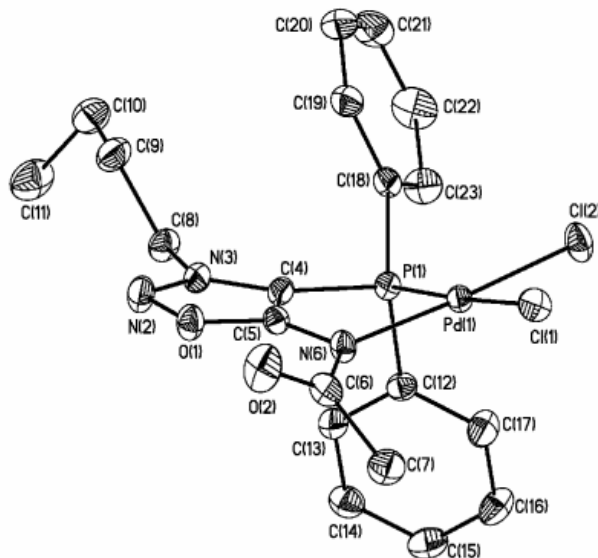


Рис.1 Молекулярная структура соединения **88а**.

Подобные комплексы были получены и с другими фосфинами **87** (схема 30), полученные результаты приведены в таблице 5 [88].

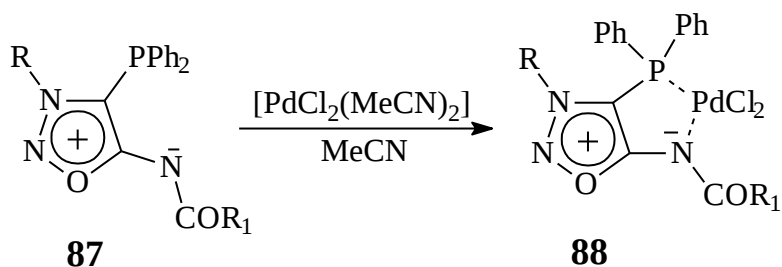


Схема 30

Таблица 5. Получение комплексных соединений **88**.

	R	R ₁	Выход 88 , %
a	n-Bu	Me	90
b	n-Bu	Ph	85
c	n-Bu	CF ₃	53
d	n-Bu	t-Bu	85
e	Me ₂ N	Me	83
f	Me ₂ N	Ph	95

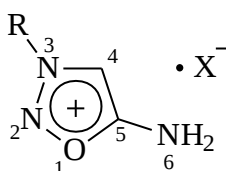
Электронодонорная способность атома азота N(6) высока. Даже наличие такого сильного акцептора, как CF_3 , не препятствует образованию хелатного комплекса с палладием, хотя выход продукта **88с** существенно ниже.

Как видно из литературного обзора, синтез и исследование свойств элементоорганических производных сиднониминов проведены в недостаточном объеме, и представляется, безусловно, необходимым продолжить исследования в этой перспективной области химической науки.

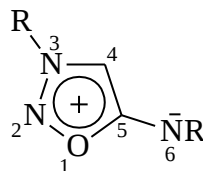
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Сиднонимины являются одними из наиболее изученных представителей класса мезоионных гетероциклических соединений [4]. Большой интерес к синтезу и изучению свойств этих соединений связан с широким спектром фармакологической активности, которую они проявляют. В последнее время показано, что сиднонимины являются эффективными экзогенными донорами оксида азота (NO) – уникального внутриклеточного регулятора метаболизма в живом организме [2], [3].

Сиднонимины существуют в виде солей **89** или в виде экзоциклических производных **90**:



89



90

Традиционный и практически единственный способ синтеза сиднониминов – циклизация соответствующим образом замещенных N-нитрозопроизводных α -аминоацетонитрилов. Это существенно ограничивает круг доступных для изучения представителей этого перспективного класса гетероциклических соединений. Сиднонимины, содержащие в качестве заместителя гетероатомы (S, P и др.) представлены в литературе единичными примерами. Однако введение гетероатомых заместителей в сиднониминовый фрагмент может существенно изменить фармакологическую активность этого перспективного класса гетероциклических соединений.

Задачей настоящего исследования является разработка общих препаративных методов синтеза различных тио- и фосфорилированных производных сиднониминов, изучение их реакционной способности. Также проведено исследование биологической активности полученных соединений на примере цитотоксичности по отношению к линии рака кишечника HCT116 *invitro*.

4-Тиопроизводные сиднониминов

Первая часть данного диссертационного исследования посвящена разработке методов введения серосодержащих заместителей в четвертое положение сиднониминового кольца.

Взаимодействие элементарной серы с литийорганическими производными – является одним из методов синтеза меркаптанов и сульфидов в ряду гетероциклических соединений. Исследованию возможности применения данного метода в ряду сиднониминов посвящена первая часть данного исследования.

Ранее в лаборатории Тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН было найдено, что 4-литиопроизводные ближайших аналогов сиднониминов – сиднонов – взаимодействуют с элементарной серой [89]. Мы предположили, что данный метод можно распространить и на сиднонимины. Не смотря на то, что 4-литийпроизводные сиднониминов в сравнении с аналогичными производными сиднонов проявляют существенно меньшую термическую стабильность и более низкую реакционную способность, они вступают в реакцию с элементарной серой.

При взаимодействии 4-литийпроизводного 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина **91a** с элементарной серой происходило ее внедрение по связи C-Li с образованием соответствующего меркаптида лития **92a**. Последующее подкисление реакционной смеси приводило к свободному тиолу **93** с хорошим выходом (схема 31). К сожалению, подобные меркаптаны оказались нестабильными соединениями. Они достаточно быстро разлагались при выделении и хранении, и в дальнейшем их выделение в чистом виде не проводилось.

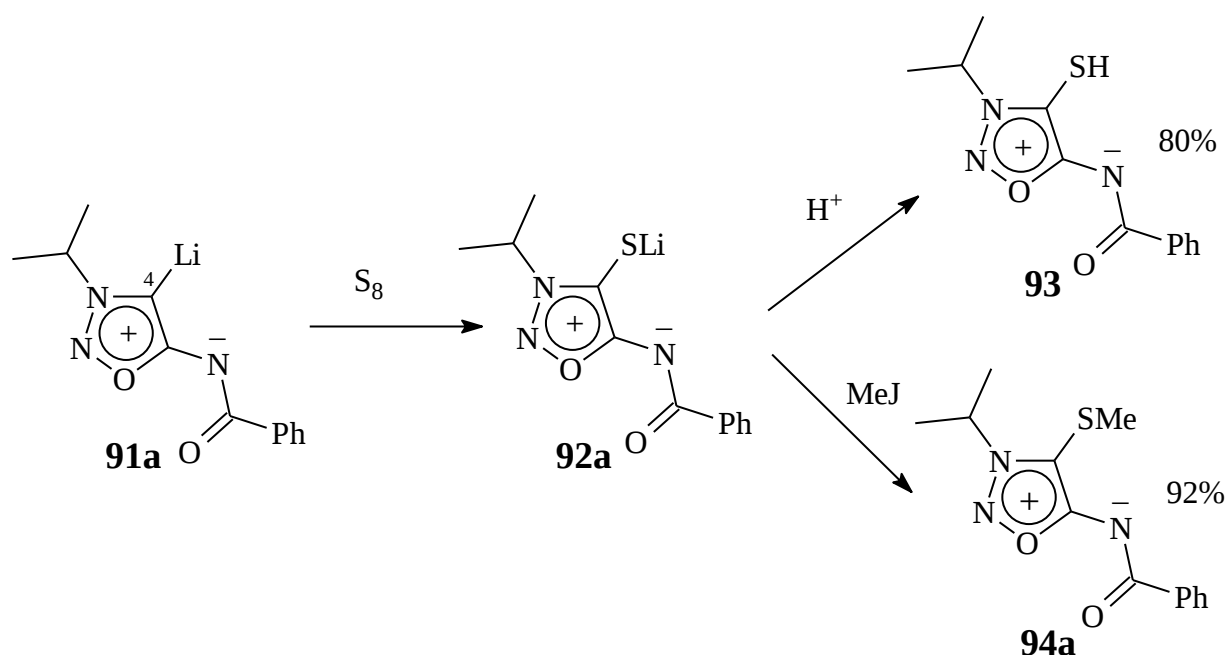


Схема 31

Обработка образующегося в ходе реакции тиолята лития **92** иодистым метилом приводила с хорошим выходом к гетерилметилсульфиду **94a**. Структура полученного продукта была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа¹ (рис. 2).

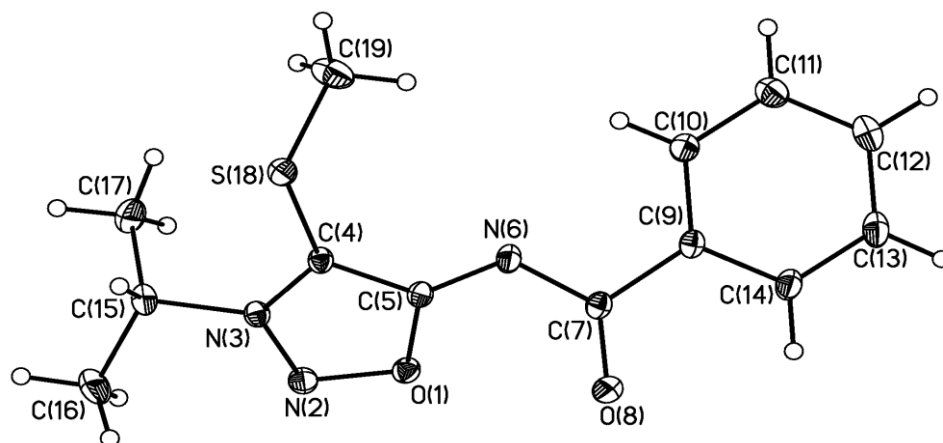


Рис. 2. Молекулярная структура 3-изопропил-4-тиометил N₆-бензоилсиднонимина **94a**.

Образующийся тиолят лития *in situ* обрабатывали различными органогалогенидами и в качестве продукта реакции выделяли

¹ Исследование выполнено в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН к.х.н. Нлюбиной Ю.В.

² Исследование выполнено в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН

соответствующие сульфиды **94** (схема 32). Полученные результаты приведены в таблице 1.

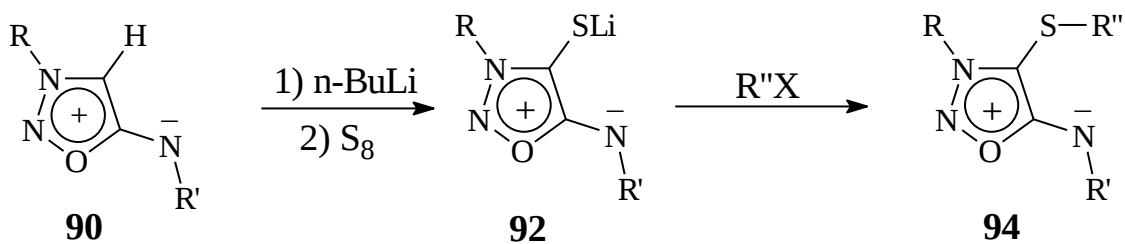
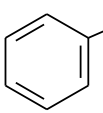
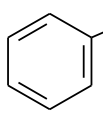
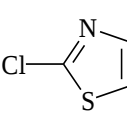
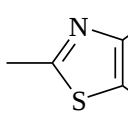
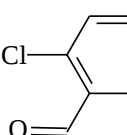
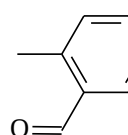
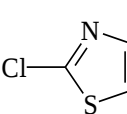
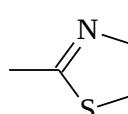
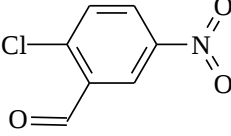
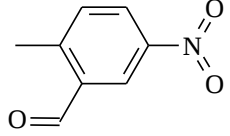
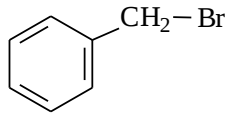
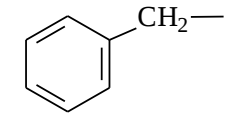
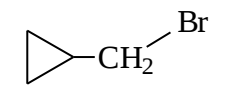
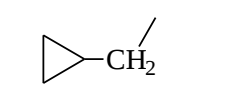
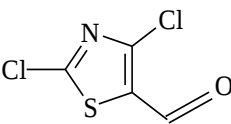
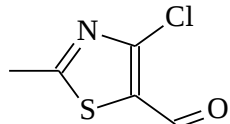
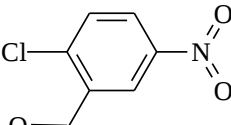
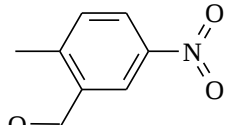


Схема 32

Таблица 6. Синтез 4-тиопроизводных сиднониминов **94**.

	R	R'	R''X	R''	Выход 94 , %
a	CH(CH ₃) ₂	COPh	CH ₃ I	-CH ₃	83
b	(CH ₂) ₃ CH ₃	COCF ₃	CH ₃ I	-CH ₃	58
c	(CH ₂) ₃ CH ₃	COC(CH ₃) ₃	CH ₃ I	-CH ₃	70
d	N(CH ₃) ₂	COCH ₃	CH ₃ I	-CH ₃	83
e	N(CH ₃) ₂	COPh	CH ₃ I	-CH ₃	68
f	CH(CH ₃) ₂	COPh			87
g	CH(CH ₃) ₂	COPh			89
h	CH(CH ₃) ₂	COPh			83
i	CH(CH ₃) ₂	COPh			75
j	CH ₃ CH ₂	PO(OPh) ₂			54

k	CH_3CH_2	$\text{PO}(\text{OPh})_2$	CH_3I	CH_3	58
l	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{PO}(\text{OPh})_2$			30
m	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{PO}(\text{Ph})_2$	CH_3I	CH_3	56
n	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{PO}(\text{Ph})_2$			73
o	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{PO}(\text{Ph})_2$			68
p	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{PO}(\text{Ph})_2$			66
q	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	$\text{PO}(\text{Ph})_2$			78

Как видно из приведенных данных, промежуточно образующиеся в ходе реакции 4-литоотиолаты сиднониминов проявляли обычные для подобных соединений свойства. Они гладко алкилировались под действием алкилгалогенидов, с образованием 4-тиоалкилзамещенных сиднониминов. При взаимодействии с арил **f** и гетероарил **i** галогенидами происходило замещение активного атома галогена с образованием соответствующих сульфидов. Следует отметить, что в случае 2,4-дихлортиазол-5-карбоксальдегида возможно замещение обоих атомов хлора. Однако использование обратного прибавления, то есть прибавления раствора тиолата лития к 2,4-дихлор-тиазол-5-карбоксальдегиду позволило получить монозамещенный продукт **94i** с хорошим выходом. Данный метод является общим и применим для различных сиднониминов, в том числе N_6 -фосфорилированных производных. Соответствующие соединения **94g-q**

содержат в себе сразу два гетероатома, серу и фосфор, что может существенно влиять на их биологическую активность.

Как известно, физиологические свойства проявляют не только тиолы и сульфиды, но и производные серы в других степенях окисления, поэтому нами была исследована возможность окисления полученных 4-тиопроизводных.

Окислением эквивалентным количеством *m*-хлорпербензойной кислоты в этилацетате 3-изопропил-4-тиометил- N_6 -бензоилсиднонимина **94a** был получен сульфоксид **95** с выходом 78% (схема 33).

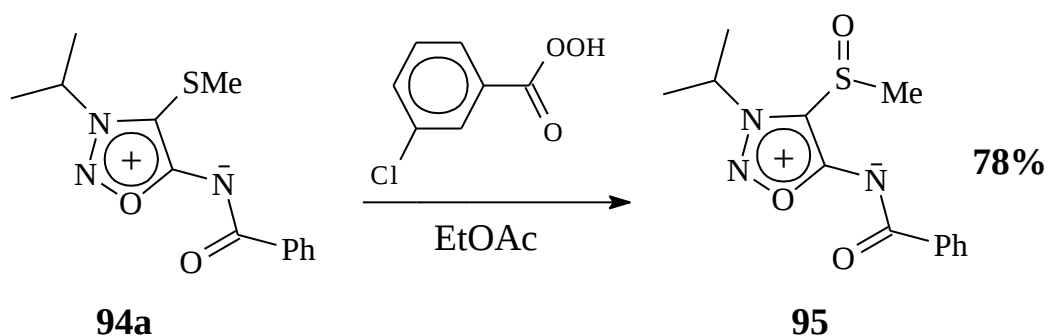


Схема 33

При более глубоком окислении с использованием более чем двукратного избытка *m*-хлорпербензойной кислоты и увеличении времени реакции был получен соответствующий сульфон **96** с выходом 51% (схема 34).

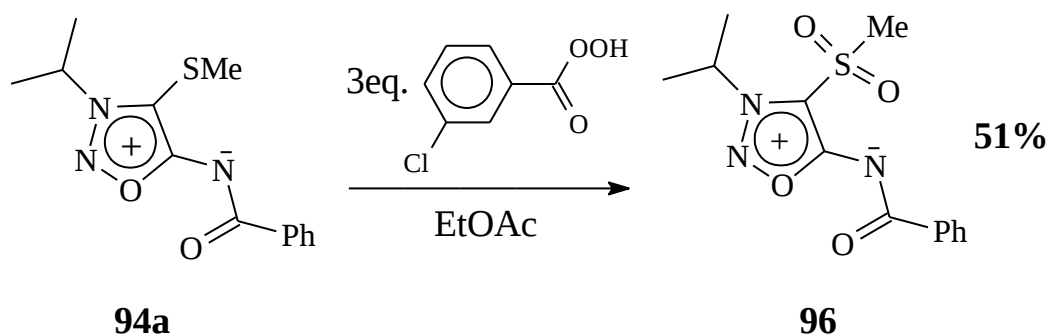


Схема 34

Таким образом, были разработаны общие методы синтеза ранее неизвестных 4-меркапто-, 4-тиоалкильных-, 4-тиоарильных- и 4-тиогетероарильных, а также 4-сульфонильных и 4-сульфоксидных производных сиднониминнов.

N₆-α-галогенацильные производные сиднониминов

Следующая часть работы посвящена синтезу и изучению реакционной способности ранее практически неизвестных N₆-ацильных производных сиднониминов, содержащих атом галогена в α-положении остатка карбоновой кислоты. Можно было ожидать, что последующее замещение подвижного атома галогена в таких производных под действием различных нуклеофилов должно привести к новым функционально замещенным гетероциклам.

На сегодняшний день в литературе описаны только α-моноклор-, α-дихлор-, α-трихлорацетильные производные 3-морфолинсиднонимина **97** [7], которые были получены взаимодействием хлоргидрата сиднонимина с соответствующими 4-нитрофенил-α-хлорацетатами (схема 35), а их реакционная способность вообще не была изучена.

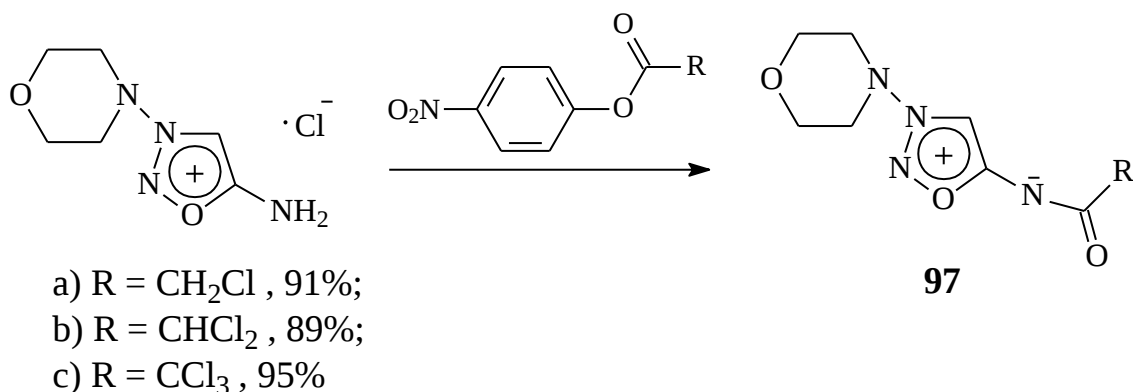


Схема 35

На первом этапе нами было показано, что подобные соединения можно получать из соответствующих гидрохлоридов сиднониминов **89** стандартным методом — взаимодействием с соответствующими хлорангидридами α-галогенпроизводных карбоновых кислот в присутствии основания (схема 36). Этим способом был синтезирован целый ряд различных N₆-α-галогенацильных производных сиднониминов **98** (Таблица 7).

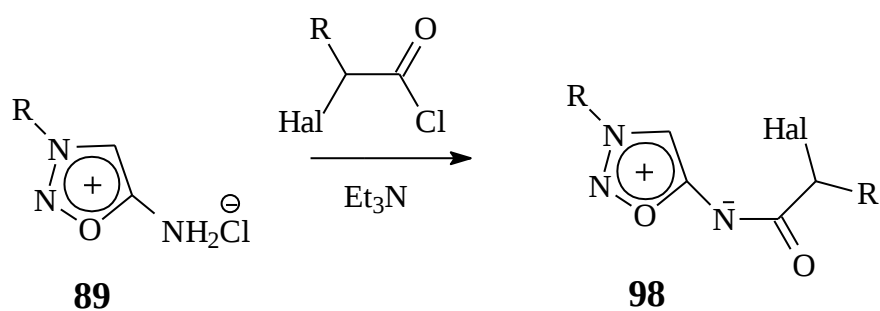
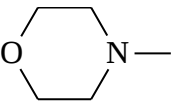
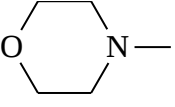
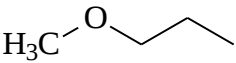
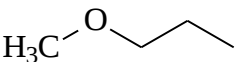


Схема 36

Таблица 7. Синтез N₆-α-галогенацильных производных сиднониминов **98**.

	R	R'	Hal	Выход 98 , %
a	CH(CH ₃) ₂	H	Cl	80
b	CH(CH ₃) ₂	H	Br	56
c	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	Br	89
d	CH(CH ₃) ₂	Ph	Br	86
e	CH ₃ CH ₂	H	Cl	76
f	CH ₃ CH ₂	H	Br	70
h	CH ₃ CH ₂	CH ₃	Br	73
i	CH ₃ CH ₂	Ph	Br	64
j	CH ₃	H	Cl	75
k	CH ₃	CH ₃	Br	74
l	CH ₃	Ph	Br	60
m		H	Cl	61
n		CH ₃	Br	55

o	Ph	H	Cl	92
p	Ph	CH ₃	Br	93
q		H	Cl	38
r		CH ₃	Br	35

Полученные N₆-α-галогенацильные производные сиднониминов представляют собой относительно устойчивые соединения, и могут храниться при комнатной температуре в течение года и более. Несколько менее стабильны 3-морфолин-N₆-α-галогенацильные производные (**98m** и **98n**), однако, при хранении при t = +4°C, и они не проявляют признаков разложения в течение 2-3 месяцев. В общем случае, хлорпроизводные стабильнее бромпроизводных.

Известно, что атом галогена в α-положении ациламинов легко замещается под действием S-нуклеофилов. Мы решили проверить возможность распространения данного подхода на N₆-ацильные производные сиднониминов **98**, остаток карбоновой кислоты которых содержит атом галогена в α-положении.

Оказалось, что галоген в α-положении ацильного заместителя обладает хорошей подвижностью и легко вступает в реакции замещения с S-нуклеофилами. Различного рода алкил-, арил- и даже гетероарилмеркаптаны (схема 37) замещали атом галогена в присутствии третичного амина в качестве основания с образованием соответствующих α-тиопроизводных N₆-ацилсидноиминов **99**. Результаты приведены в таблице 8.

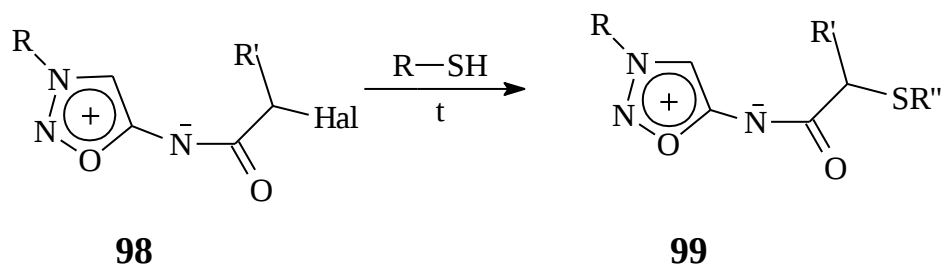
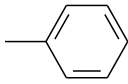
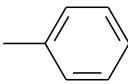
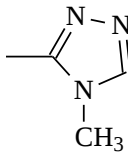
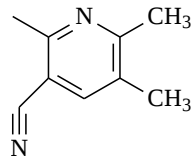
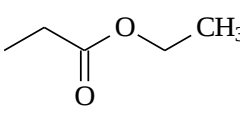
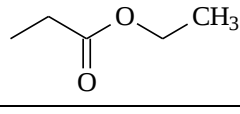
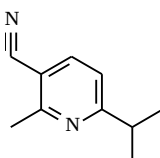
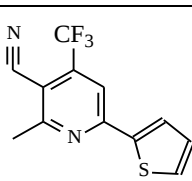
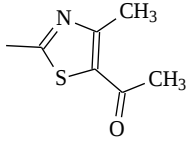
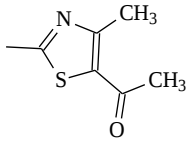
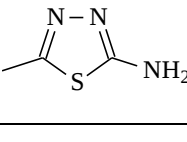
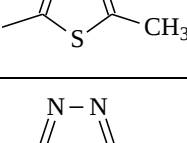
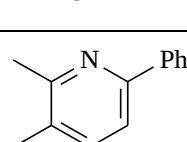
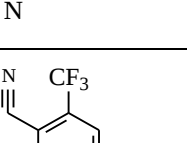
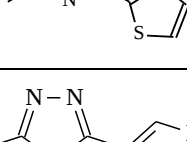
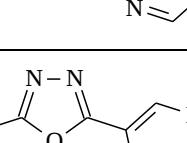
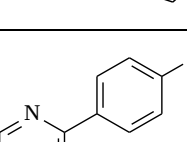
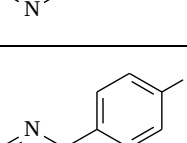
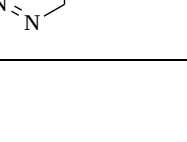
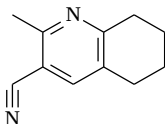
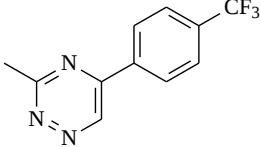
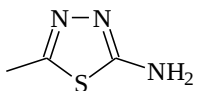
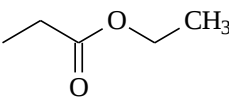
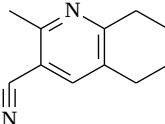


Схема 37

Таблица 8. Взаимодействие N₆-α-галогенацильных производных сиднониминов **98** с S-нуклеофилами.

	R	R'	Hal	R''	Продукт 99	Выход 99 , %
1	CH(CH ₃) ₂	H	Cl		a	65
2	CH(CH ₃) ₂	H	Br			72
3	CH(CH ₃) ₂	H	Br		b	49
4	CH(CH ₃) ₂	H	Cl		c	87
5	CH(CH ₃) ₂	H	Cl		d	73
6	CH(CH ₃) ₂	H	Br			68
7	CH(CH ₃) ₂	H	Cl		e	92
8	CH(CH ₃) ₂	H	Cl		f	86

9	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Cl		g	74
10	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Br			59
11	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Br		h	48
12	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Cl		i	61
13	CH_3	CH_3	Br		j	70
14	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Cl		k	88
15	CH_3CH_2	H	Cl		l	91
16	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Cl		m	64
17	CH_3CH_2	H	Cl		n	50
18	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Cl		o	77
19	CH_3CH_2	CH_3	Br		p	82

20	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	Cl		q	88
21	Ph	CH_3	Br		r	98
22	Ph	H	Cl		s	85
23	Ph	H	Cl		t	56
24	$\text{CH}_3\text{OC}_2\text{H}_4$	H	Cl		u	80

При взаимодействии с S-нуклеофилами природа атома галогена практически не имела значения, и реакция протекала одинаково хорошо, как с хлор-, так и с бромпроизводными. Выходы соответствующих сульфидов **99** достаточно высокие (60-80%), и данный метод можно рассматривать в качестве препаративного для введения тиоалкильных, тиоарильных и тиогетерильных заместителей в α -положение остатка карбоновой кислоты при N₆-экзоциклическом атоме азота молекулы сиднонимина.

Особый интерес вызывают соединения **99**, в которых гетероциклический фрагмент содержит нитрильную группу в *o*-положении по отношению к атому серы в пиридиновом кольце. В аналогичных соединениях в ряду в α -тиозамещенных ацетамидах в случае, когда заместителями являются 2-тио-3-цианопиридины (соединения аналогичные **99c,e,f,k,q,u**), известна реакция внутримолекулярной циклизации под действием основания (реакция Циглера-Торпа) [90] в соответствующие 3-амино-тиенопиридины. Обычно эту реакцию проводят кипячением соответствующих тиоацетамидах в присутствии каталитических количеств триэтиламина. В случае производных

99 подобная реакция протекала, но с очень низкой скоростью. Однако нами было установлено, что при использовании в качестве катализатора более основного DBU, происходит аналогичная циклизация с образованием тиенопиридинов **100** (схема 38) с практически количественными выходами (таблица 9).

Более жесткие условия протекания этой реакции мы объясняем пониженной СН-кислотностью α -протонов в ацильных производных из-за влияния существенного отрицательного заряда на экзоциклическом атоме азота N(6).

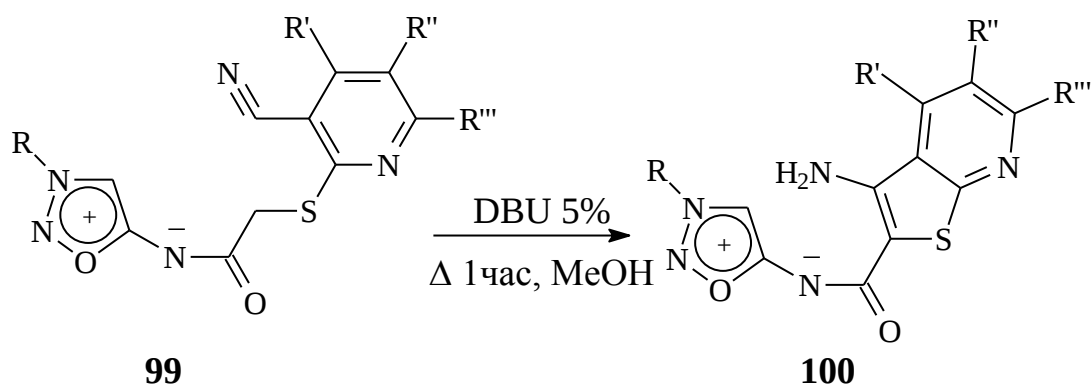
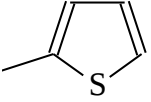


Схема 38

Таблица 9. Внутримолекулярная циклизация Циглера-Торпа

	исх. 99	R	R'	R''	R'''	Выход 100 , %
a	99c	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₃	CH ₃	95
b	99e	CH(CH ₃) ₂	H	H		97
c	99f	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	H		98
d	99k	CH(CH ₃) ₂	H	H	Ph	96
e	99q	CH(CH ₃) ₂	- (CH ₂) ₄ -		H	94
f	99u	CH ₃ OC ₂ H ₄	- (CH ₂) ₄ -		H	95

Другим типом нуклеофилов, которые легко замещают атом галогена в α -положении остатка карбоновой кислоты при N₆-экзоциклическом атоме азота сиднониминового кольца, являются вторичные амины. Нами было показано, что при кипячении соединений **98** с избытком вторичного амина в MeOH с хорошими выходами образуются производные соответствующих α -аминокислот **101** (схема 39). Полученные результаты приведены в таблице 10.

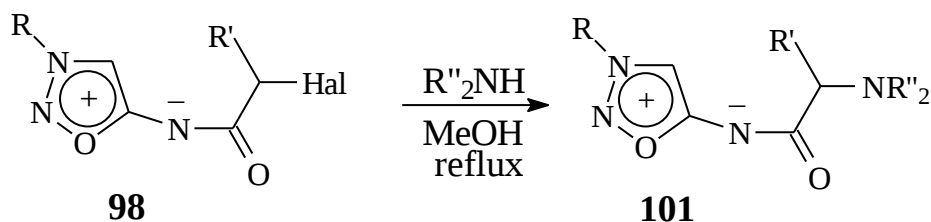
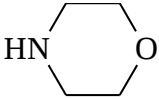
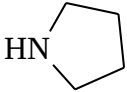
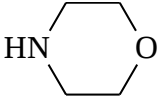
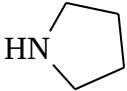
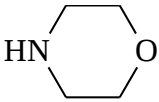
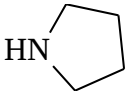
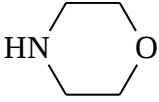
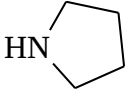
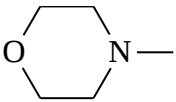
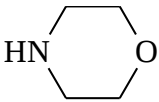
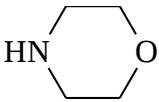
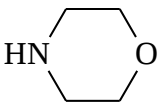


Схема 39

Таблица 10. Взаимодействие N₆- α -галогенацильных производных сиднониминов **98** с N-нуклеофилами.

	R	R'	Hal	R'' ₂ NH	Выход 101 , %
a	CH(CH ₃) ₂	H	Cl	NH(CH ₃) ₂	78
b	CH(CH ₃) ₂	H	Cl	NH(CH ₃ CH ₂) ₂	80
c	CH(CH ₃) ₂	H	Cl		40
d	CH(CH ₃) ₂	H	Cl		60
e	CH(CH ₃) ₂	Ph	Br		79
f	CH(CH ₃) ₂	Ph	Br		90
g	CH ₃ CH ₂	H	Cl	NH(CH ₃) ₂	50
	CH ₃ CH ₂	H	Br	NH(CH ₃) ₂	75

h	CH_3CH_2	CH_3	Br	$\text{NH}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$	70
i	CH_3CH_2	H	Br		83
j	CH_3CH_2	Ph	Br		65
k	CH_3	H	Cl	$\text{NH}(\text{CH}_3\text{CH}_2)_2$	49
l	CH_3	H	Cl		86
m	CH_3	CH_3	Br		65
n		H	Cl		76
o	Ph	H	Cl		74
p	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	H	Cl	$\text{NH}(\text{CH}_3)_2$	89
q	$\text{H}_3\text{C}-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	CH_3	Br		83

Метод носит общий характер и диалкиламиногруппа гладко замещала атом галогена как у первичного, так и у вторичного α -атома углерода N_6 -ацильного заместителя. Атом брома замещался легче (реакция протекает за 10-30 мин) атома хлора (1-3 часа) и выход продукта был несколько выше (см. **101g**). В целом, выходы в этой реакции хорошие и она может быть использована в качестве препаративного метода получения ранее неизвестных N_6 - α -диалкиламинозамещенных ацильных производных сиднонимининов.

Также мы изучили степень подвижности атома галогена в α -положении остатка карбоновой кислоты N_6 -ацильного заместителя в сравнении с

близкими аналогами. Оказалось, что при аналогичных условиях (кипячение в MeOH), где замещение в сиднонимах протекало за три часа, в случае Cl-ацетанилида **102** реакция замещения практически не шла (схема 40).

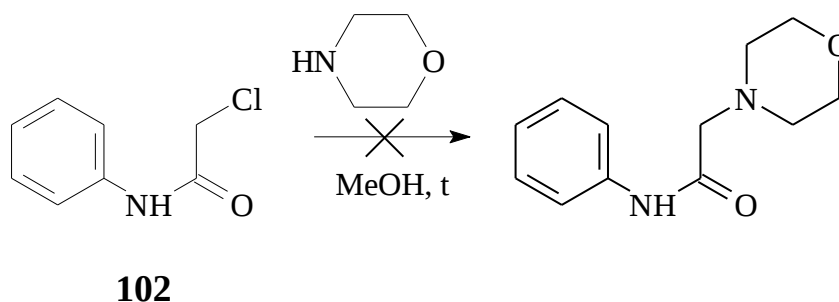


Схема 40

Высокую подвижность атома галогена в N₆-α-галогенацильных производных в реакциях нуклеофильного замещения мы объясняем существенным анхимерным содействием отрицательно заряженного экзоциклического атома азота N₆ или сопряженного с ним атома кислорода карбонильной группы (схема 41).

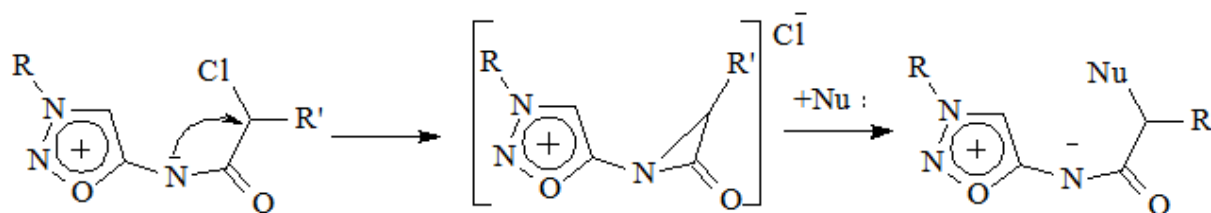


Схема 41

Оказалось, что атом галогена не замещается под действием O-нуклеофилов. N₆-α-Галогенацильные производные сиднониминов **98** не реагируют со спиртами и фенолами в присутствии третичных аминов. А использование алкоголятов или фенолятов натрия вызывает лишь осмоление реакционной смеси, так как сиднониминный фрагмент неустойчив под воздействием сильно основных реагентов.

Аналогичный результат был получен и при реакции с C-нуклефилами – анионами диэтилмалоната, ацетилацетона и др. При катализе третичными аминами реакция не идет, а при использовании соответствующих натриевых производных происходит разложение сиднониминного фрагмента.

Таким образом разработан общий метод синтеза N₆-α-галогенацильных сиднониминов **98**, и на их основе получены соответствующие α-тио- **99** и α-диалкиаминозамещенные **101** производные.

Фосфорсодержащие производные сиднониминов

В продолжение тематики элементоорганических производных сиднониминов мы решили перейти к производным фосфора. Фосфорильные производные аминокислот, белков, сахаров вызывают особый интерес в различных областях биохимии и очень часто проявляют высокую и разноплановую биологическую активность. Нам представлялось весьма важным разработать удобный метод синтеза N₆-фосфорильных производных сиднониминов изучить их химические свойства и возможности использования в синтезе.

На сегодняшний день в литературе описан лишь узкий круг N₆-фосфорсодержащих производных сиднониминов, о которых подробно говорилось в литературном исследовании к данной работе [81], [82], [83], [85], [86], [87], [91]. Только несколько из них было выделено и охарактеризовано, образование остальных производных было доказано лишь спектрометрически.

Мы нашли, что N₆-фосфорзамещённые сиднониминны **103** можно синтезировать взаимодействием уже готового гидрохлорида сиднонимина **89** с хлорангидридами замещенных фосфорных кислот в присутствии основания. Данный метод удобен и позволяет получать различные N₆-фосфорзамещённые сиднониминны с препаративными выходами (схема 42). Результаты приведены в таблице 11.

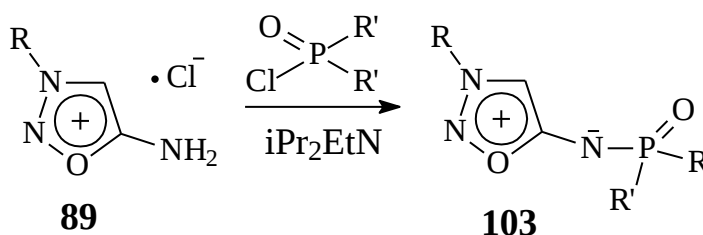
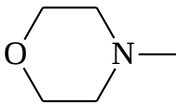


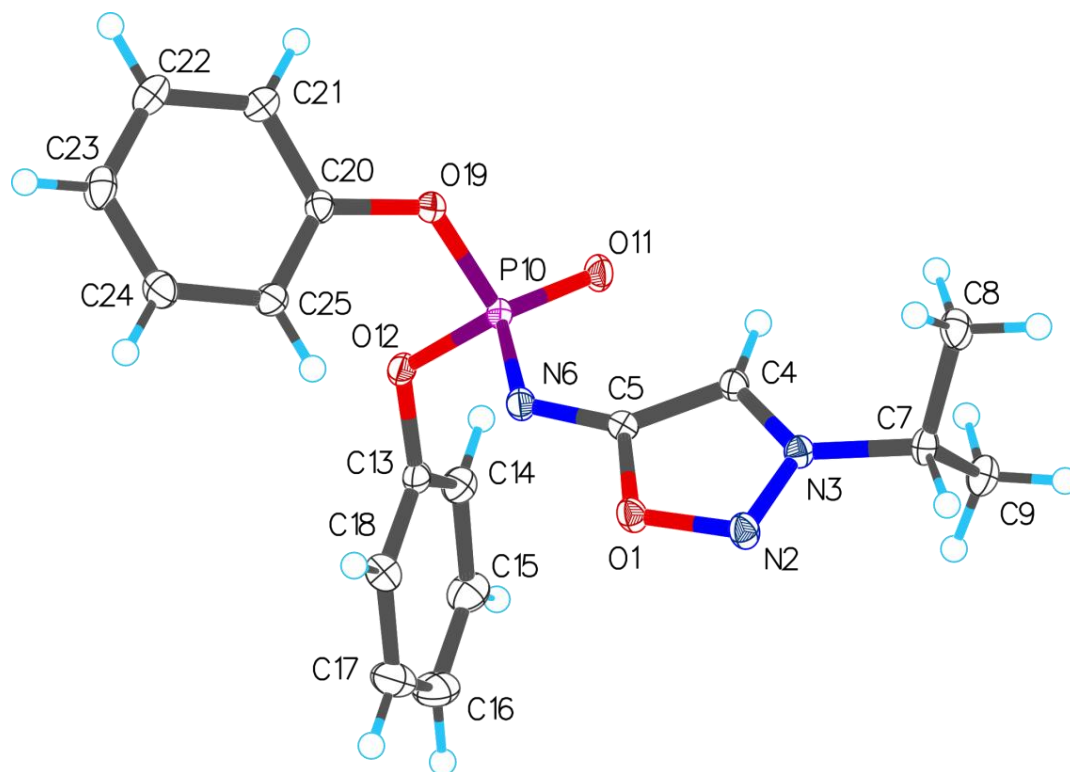
Схема 42

Таблица 11. Синтез N₆-фосфорилированных производных сиднониминов **103**.

	R	R'	Выход 103 , %
a	Et	OPh	89
b	iPr	OPh	87
c	Ph	OPh	80
d		OPh	79
e	iPr	Ph	83

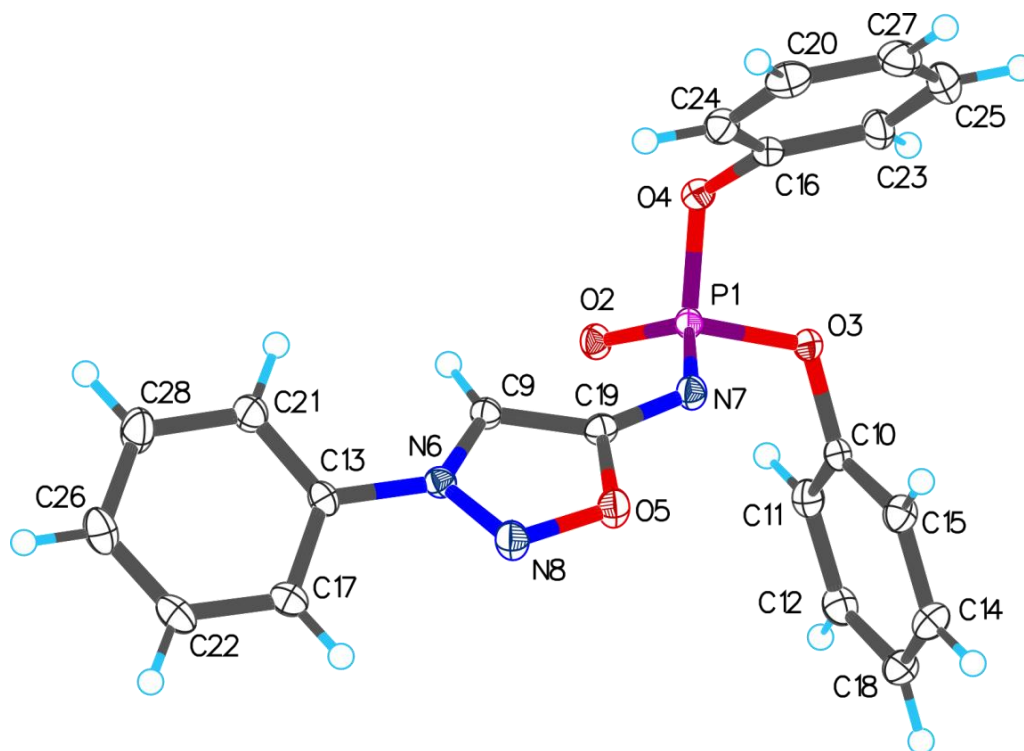
Структуры соединений **103a** и **103c** были подтверждены данными рентгеноструктурного анализа² (рис. 3, 4).

Рис. 3. Молекулярная структура 3-изопропил-N₆-дифенилфосфатсиднонимина **103a**



² Исследование выполнено в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН Дмитриенко А.О.

Рис. 4. Молекулярная структура 3-фенил-N₆-дифенилфосфатсиднонимина **103с**.



При проведении данной реакции с диэтилхлорфосфатом выделить целевое фосфорорганическое производное не удалось. Возможно, это связано с тем, что продукт данного типа легко гидролизуется. Таким образом, разработан препаративный метод синтеза ранее трудодоступных N₆-фосфорсодержащих сиднониминов **103**.

Реакционная способность этих соединений совершенно не была изучена, в то время как использование их в синтезе представляется весьма перспективным в качестве исходных для получения целого ряда новых фосфорилированных сиднониминов.

Мы показали, что незамещенные по положению C-4 N₆-фосфорилированные сиднонимины **103** гладко депротонируются под действием BuLi. Как оказалось, наличие N₆-фосфатной группы не мешает протеканию реакции металлирования, и соответствующие литиевые производные **104** получаются с хорошими выходами. Контроль над направлением и глубиной протекания реакции мы проводили по модельной реакции с *n*-трифторметилбензальдегидом, полагая, что последний является

активным электрофилом, быстро и однозначно взаимодействует с литийорганическими соединениями (схема 43). Действительно, в случае сиднониминов **103a**, **103b**, **103e**, несущих алкильный заместитель в положении N-3 мезоионного кольца, соответствующие превращения приводили с высоким выходом к карбинолам **105a**, **105d**, **105h** (схема 43). По той же схеме реагируют и другие замещенные бензальдегиды, сам бензальдегид, а также простейший α,β -ненасыщенный альдегид – акролеин. Результаты приведены в таблице 12.

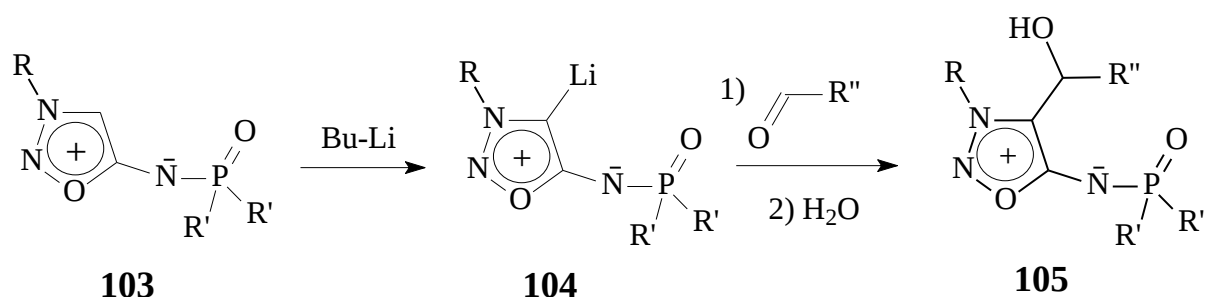
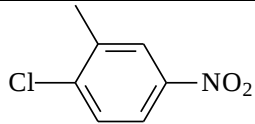
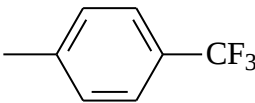
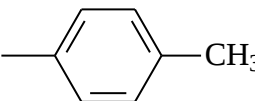


Схема 43

Таблица 12. Изучение реакции металлирования N₆-фосфорорганических производных сиднониминов.

	Исх. 103	R	R'	R''	Выход 105 , %
a	103e	iPr	Ph		70
b	103e	iPr	Ph		68
c	103e	iPr	Ph		57
d	103b	iPr	OPh		71
e	103b	iPr	OPh		48
f	103b	iPr	OPh		60

g	103c	Ph	OPh		81
h	103a	Et	OPh		76
i	103a	Et	OPh		64
j	103b	iPr	OPh		52

Как видно из приведенных данных металлирование протекает гладко, с хорошими выходами получаются соответствующие спирты. Следовательно, данные Li-производные могут быть использованы для функционализации сидноиминового кольца по 4-ому положению, как было показано в случае синтеза соответствующих 4-тиозамещенных соединений **94m-q** (таблица 6).

Интересная аномалия была обнаружена в случае соединения **103c**, где в третьем положении находится фенильный заместитель. При проведении реакции 4-Li-производного данного соединения с *n*-трифторметилбензальдегидом в качестве единственного продукта был выделен бициклический сиднонимин **107** (схема 44). Его образование мы объясняем тем, что реакция не останавливается на стадии алкоголята **106**, а приводит к внутримолекулярному замещению в нем феноксигруппы при атоме фосфора алкоголятным фрагментом. Данное соединение является первым представителем бициклических сиднониминов, конденсированных по ребру [4,5] кольца, и содержащих в цикле атом фосфора.

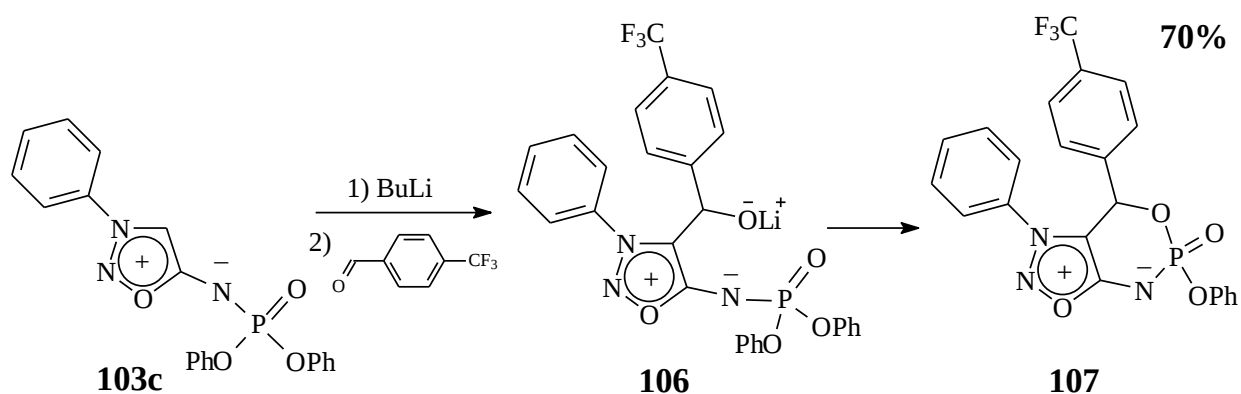


Схема 44

Мы решили подробно изучить данную реакцию. Следует отметить, что при взаимодействии 4-Li-производного соединения **103c** с 2-хлор-4-нитробензальдегидом был выделен ациклический продукт **105g** с хорошим выходом (схема 45).

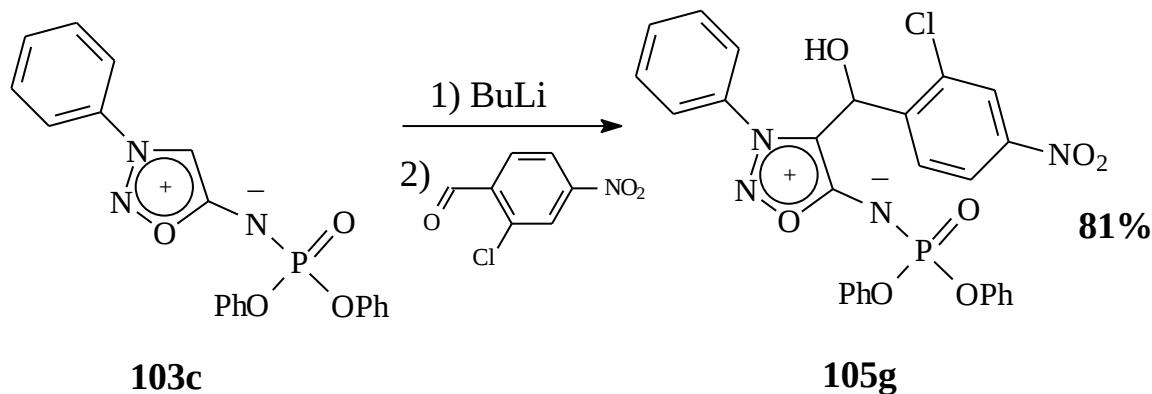


Схема 45

Мы предполагаем, что направление протекания реакции может быть обусловлено двумя факторами: стерическим (наличие в *o*-положении атома хлора препятствует протеканию реакции циклизации) и электронным (наличие сильных акцепторов в ароматическом кольце снижает нуклеофильность образующегося алкохолята). Для проверки этих предположений и изучения механизма данного взаимодействия в реакции **103c** был использован ряд неенолизирующихся альдегидов.

В случае незамещенного бензальдегида, в котором нет электроноакцепторных заместителей, также был выделен бициклический продукт **109** (схема 46). Выход его (78%) несколько выше, чем выход соответствующего продукта **107** в случае *n*-трифторметилбензальдегида, что может косвенно указывать на правильность наших предположений о влиянии стерических и электронных факторов на возможность протекания реакции внутримолекулярной циклизации.

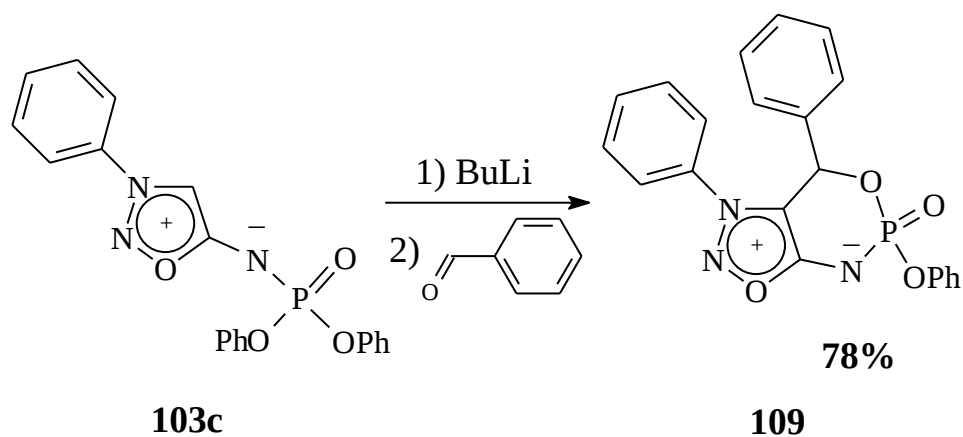


Схема 46

Аналогичный результат был получен при взаимодействии Li-органического производного, полученного из соединения **103c** с *o*-метилбенальдегидом. Циклический продукт **110** образуется с хорошим выходом (схема 47), и метильная группа, даже большая по размеру, чем атом хлора, не препятствует стерически протеканию реакции циклизации.

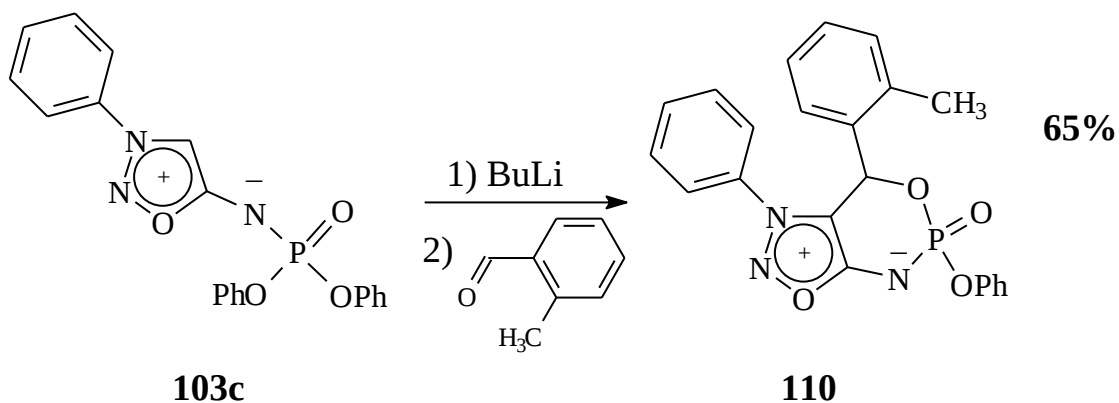


Схема 47

Ациклический продукт **111** был получен при введении в реакцию акролеина (схема 48). Следовательно, простая двойная связь винильного заместителя не обеспечивает достаточной нуклеофильности алкоголята лития, по сравнению с фенильной группой и препятствует внутримолекулярному замыканию алкоголята в циклический фосфонат.

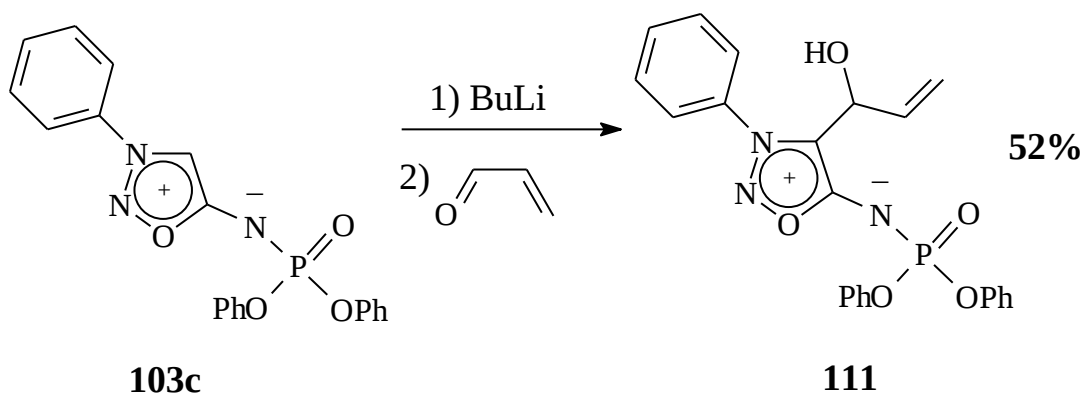


Схема 48

Следовательно, решающее влияние на возможность протекания реакции внутримолекулярной циклизации в ряду 4-гидроксиметильных производных N₆-фосфорилированных сиднониминов оказывают именно электронные факторы. Мы предположили, что увеличение донорности заместителей в ароматическом кольце бензальдегида должно облегчать процесс замещения у атома фосфора и повышать выход продукта реакции. Однако попытка проверить эту гипотезу на примерах бензальдегидов, содержащих сильно электронообогащенные ароматические циклы (например, *p*-метоксибензальдегид и 2,4,6-триметилбензальдегид) не привела к успеху, во всех случаях происходит лишь осмоление реакционной смеси.

Мы предполагаем, что за счет высокой донорности ароматического кольца облегчается образование карбокатиона **112** (схема 49) с последующим разрушением мезоионного фрагмента:

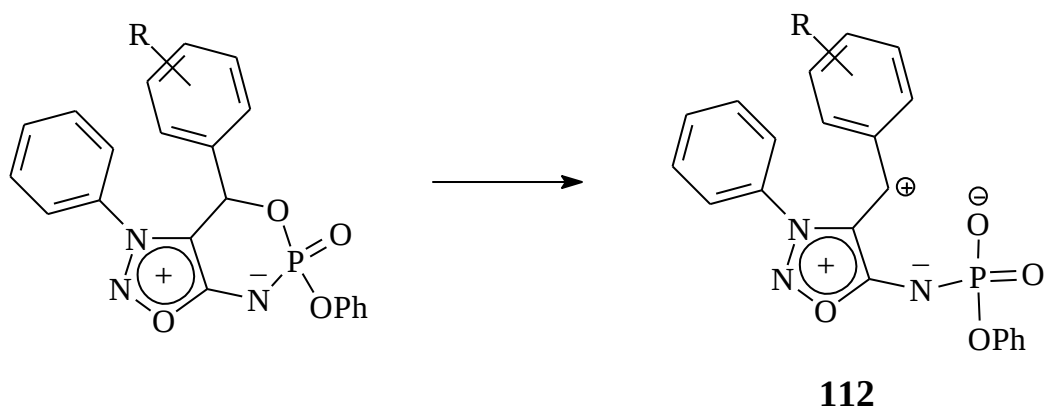
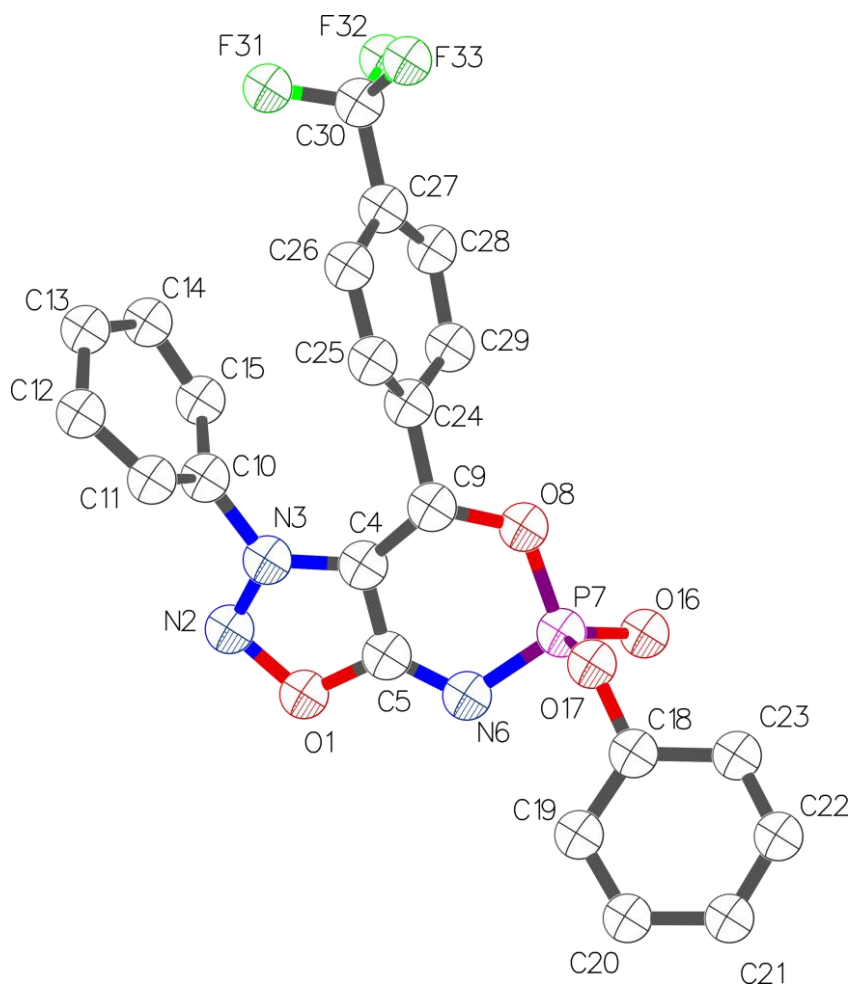


Схема 49

Нами также предпринимались попытки подобной циклизации в случае 3-изопропильного производного **103b**. Однако в самых различных условиях не удалось провести циклизацию соответствующих спиртов в бициклические продукты. Такой результат мы объясняем тем, что наличие в качестве заместителя в третьем положении фенильной группы, сопряженной с мезоионным кольцом, стабилизирует переходное состояние в реакции замещения при атоме фосфора.

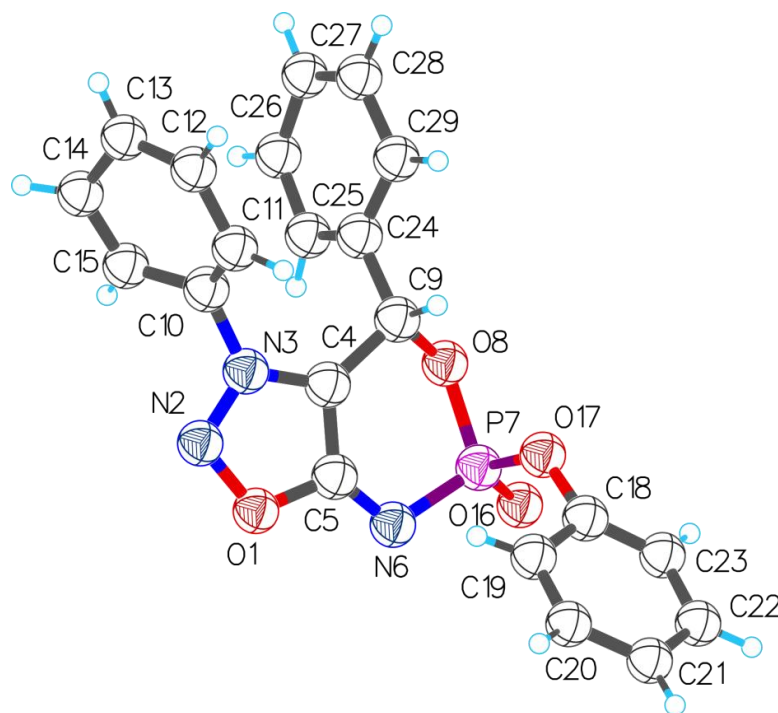
Структуры бициклических продуктов **107** и **109** были подтверждены данными порошковой рентгеновской дифракции³ (рис. 5, 6).

Рис. 5. Молекулярная структура 3-фенил-7-окси-7-фенокси-9-(4'-трифторметил)-фенил-(8-окса-7-фосфа-[6,4-пропано])-сиднонимина **107**.



³ Исследование выполнено в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН Дмитриенко А.О.

Рис. 6. Молекулярная структура 3-фенил-7-окси-7-фенокси-9-фенил-(8-окса-7-фосфа-[6,4-пропано])-сиднонимина **109**.



Таким образом, разработан общий метод синтеза N_6 -фосфорилированных сиднониминнов **103**, получены их 4-Li-производные **104**, и показана возможность их использования в органическом синтезе для функционализации сиднониминового фрагмента. Также установлены факторы, определяющие протекание реакции литированных N_6 -фосфорилированных сиднониминнов **104** с различными неенолизирующимися альдегидами.

Бициклические производные сиднониминнов

На сегодняшний день в литературе описаны несколько примеров бициклических сиднониминнов, конденсированных по ребру [3,4] кольца [92] [93] [94]. Наличие в сиднониминах заместителя у экзоциклического атома азота N_6 делает принципиально возможным существование бициклических производных, конденсированных по ребру [4,5] оксадиазольного кольца. До настоящего исследования подобные соединения известны не были. В предыдущей части работы описаны первые представители полициклических производных, содержащих атом фосфора. Использование 4-литиевых

производных сиднониминов на ключевой стадии позволило нам разработать синтетические подходы к синтезу других типов подобных соединений.

Первый подход заключался в реакции внутримолекулярной циклизации 4-тиолятов лития N_6 - α -галогенацильных производных сиднониминов. Мы нашли, что полученные нами N_6 - α -галогенацильные производные сиднониминов **98** депротонируются под действием BuLi в абсолютном ТГФ при -90°C с образованием 4-литиевых производных **113**, причем процесс металлирования не затрагивает СН-группу между атомом галогена и карбонильной группой. Контроль над направлением и глубиной протекания реакции осуществляли по выходу соответствующего спирта **114**, образующегося при взаимодействии 4-Li-производного сиднонимина с *n*-трифторметилбензальдегидом (схема 50).

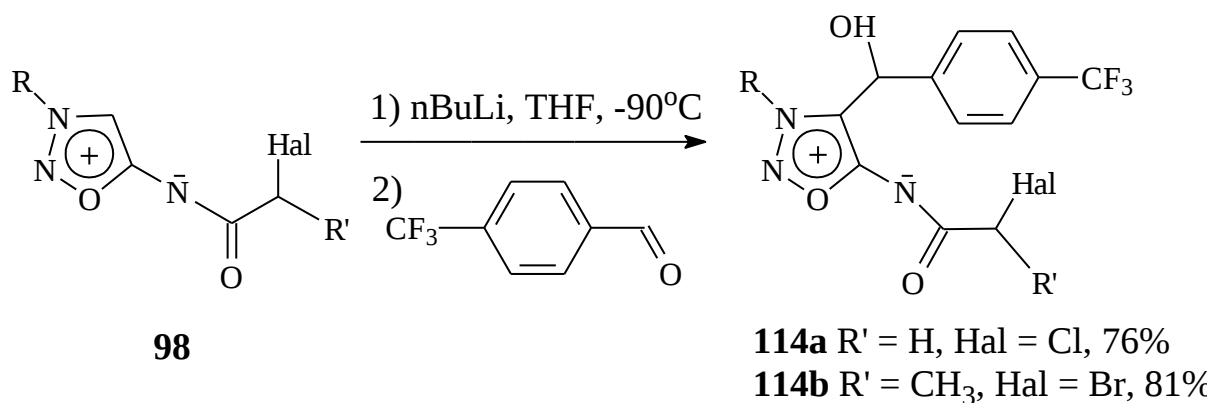


Схема 50

Образующееся 4-литиевое производное **113** легко взаимодействует с элементарной серой с образованием соответствующего 4-тиолята лития **116**. После чего в данном случае имеет место быстрая реакция внутримолекулярного замещения подвижного атома хлора с образованием нового типа гетероциклических систем – бициклических сиднониминов **117**, конденсированных по ребру [4,5] мезоионного кольца (схема 51).

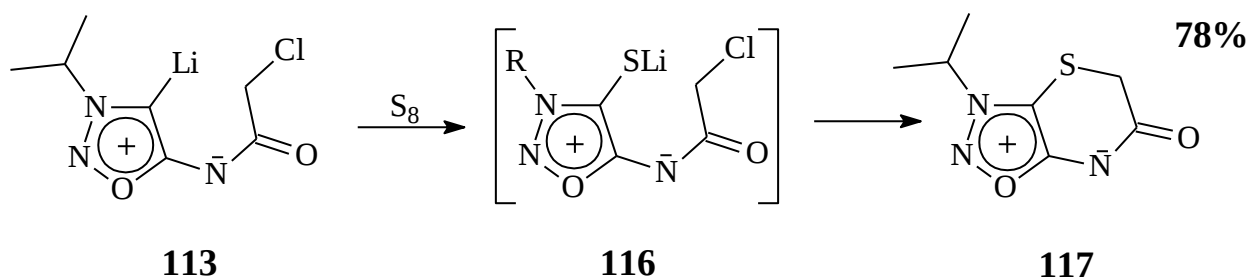


Схема 51

Данное превращение возможно даже при наличии атома брома вместо атома хлора в α -положении остатка карбоновой кислоты при N_6 -экзоциклическом атоме азота (соединение **98c**), и бициклический продукт **118** был выделен с препаративным выходом (схема 52).

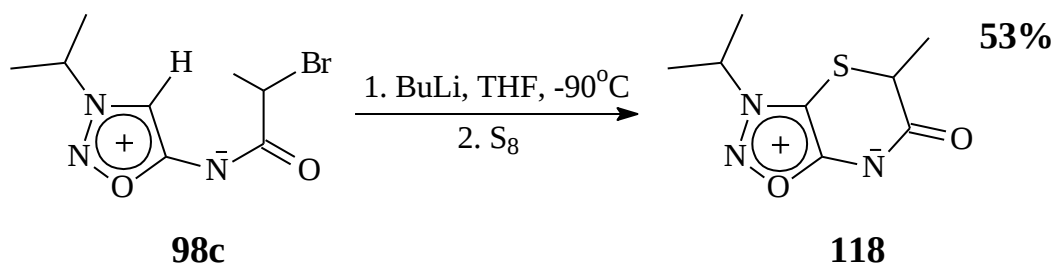
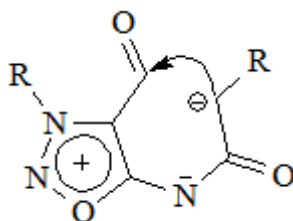


Схема 52

Строение полученных бициклических производных **117** и **118** было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа⁴ (рис. 7, 8).

Другое направление, связанное с получением сиднониминов, конденсированных по ребру [4,5] заключается в катализируемой основанием внутримолекулярной реакции Кневенагеля-Дебнера между α -метиленовой группой N_6 -ацильного заместителя и альдегидной группы в положении С-4 мезоионного кольца.



⁴ Исследование выполнено в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН к.х.н. Нлюбиной Ю.В.

Рис. 7. Молекулярная структура 3-изопропил-7-оксо-9-тия-[4,6-пропано]сиднонимина **117** (на рисунке представлены две независимые молекулы).

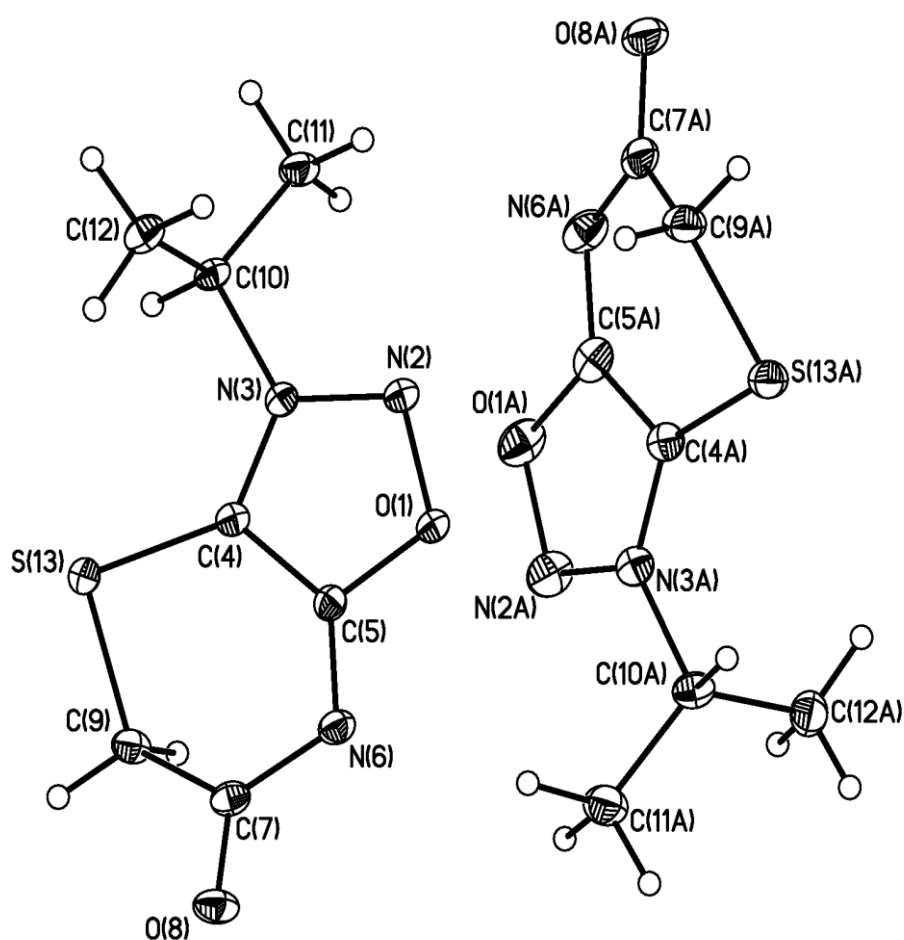
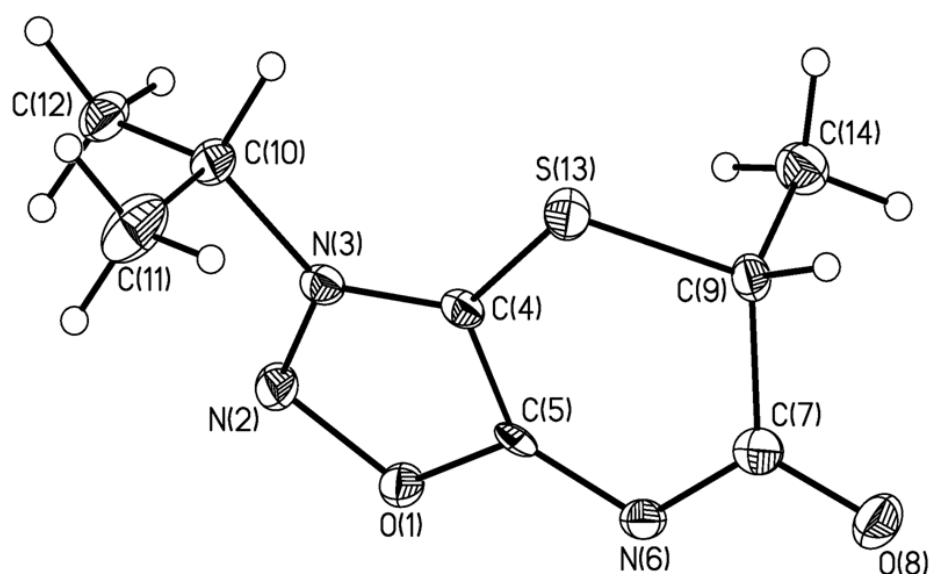


Рис. 8. Молекулярная структура 3-изопропил-8-метил-7-оксо-9-тия-[4,6-пропано] сиднонимина **118**.



Попытки провести подобную циклизацию с 4-формил-N₆-ацетилсиднониминном не привели к положительному результату. Такое поведение мы объясняем недостаточной кислотностью СН₃-протонов метильной группы в N₆-ацетильном заместителе. Ранее нами было показано, что в N₆-α-тиогликолевых производных сиднониминнов кислотность метиленовых протонов достаточна для протекания реакции внутримолекулярной циклизации Циглера-Торпа с образованием α-аминотиенопиридинов **100**.

Нами была проверена возможность металлирования тиопроизводного **99a** под действием BuLi. При обработке реакционной смеси *n*-трифторметилбензальдегидом (схема 53) выход соответствующего спирта **119** составил 78%.

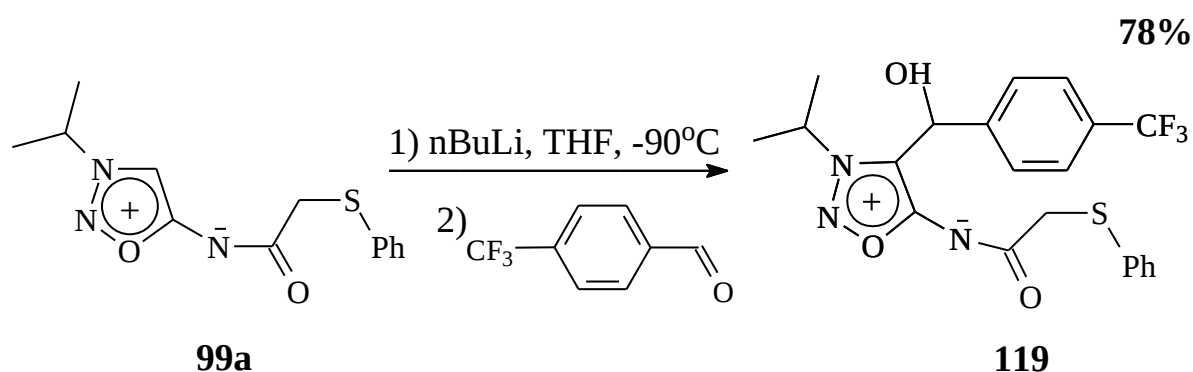


Схема 53

Ранее было показано, что 4-литированные сиднонимины реагируют с аддуктом диметилформамида с диметилсульфатом, образуя с хорошими выходами соответствующие альдегиды [73]. Тем же путем из литированного производного **120** нам с препаративным методом удалось синтезировать соответствующее 4-формильное производное **121** (схема 54).

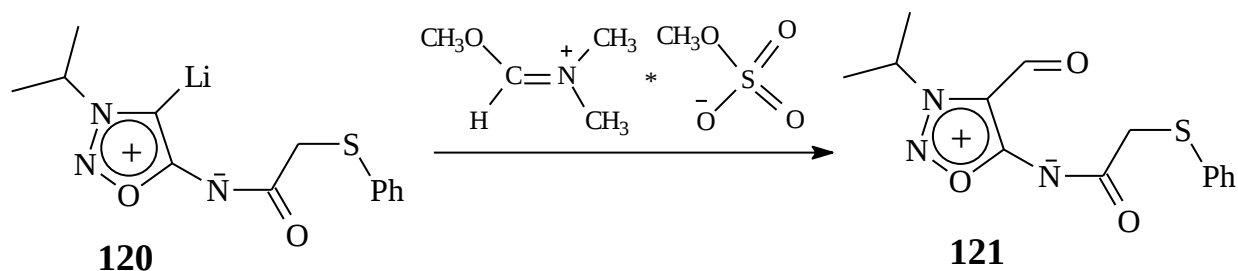


Схема 54

Наличие в соединении **121** альдегидной группы, а также достаточно высокая кислотность метиленовой группы, находящейся между карбонилем и атомом серы, обнаруженная при синтезе α -аминотиенопиридинов **100**, в дальнейшем позволили нам провести катализируемую основанием внутримолекулярную реакцию Кневенагеля-Дебнера, приводящую к конденсированному соединению **122** (схема 55) с выходом 66%.

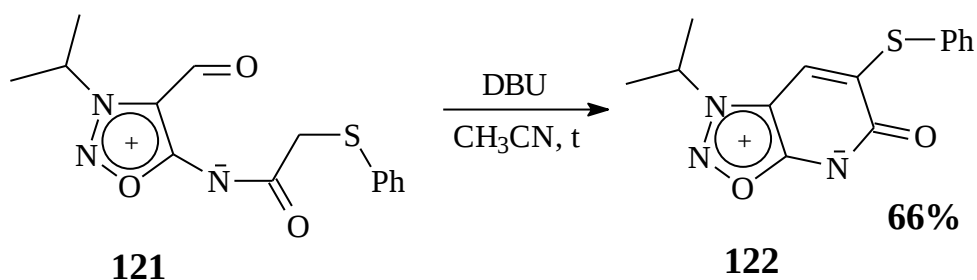
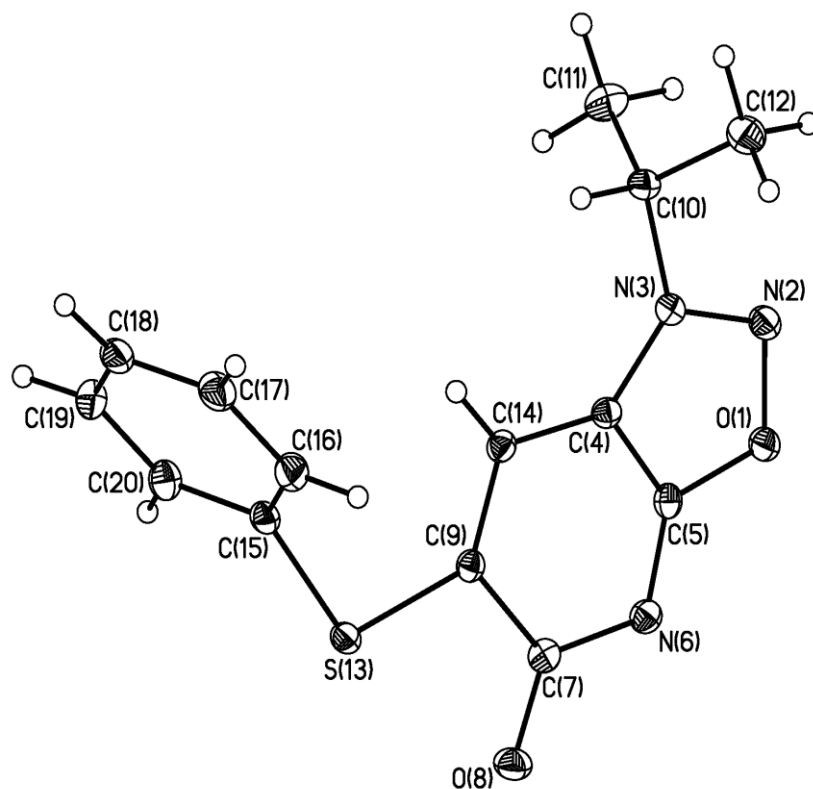


Схема 55

Строение соединения **122** также было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа⁵ (рис. 9).

Рис. 9. Молекулярная структура 3-Изопропил-8,9-дидегидро-7-оксо-8-фенилтио-[6,4-пропано]сиднонимина **122**.



⁵ Исследование выполнено в Лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН к.х.н. Нлюбиной Ю.В.

Мы предполагали, что соединение **122** может является новым типом мезоионных гетероциклических соединений, где делокализация зарядов будет происходить по двум сопряженным ароматическим циклам (схема 56).

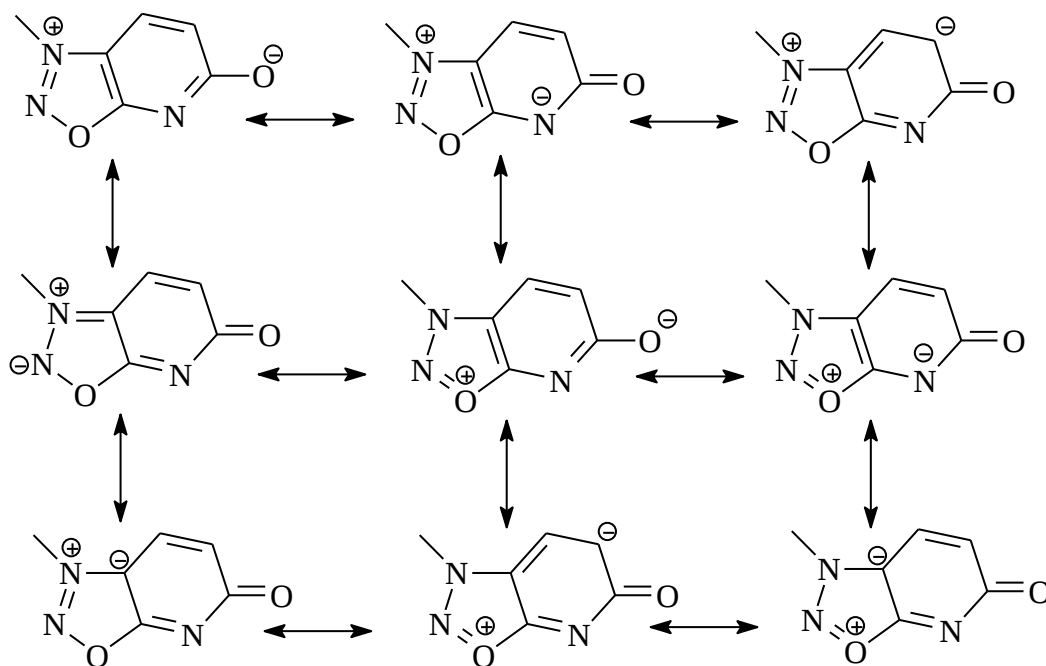
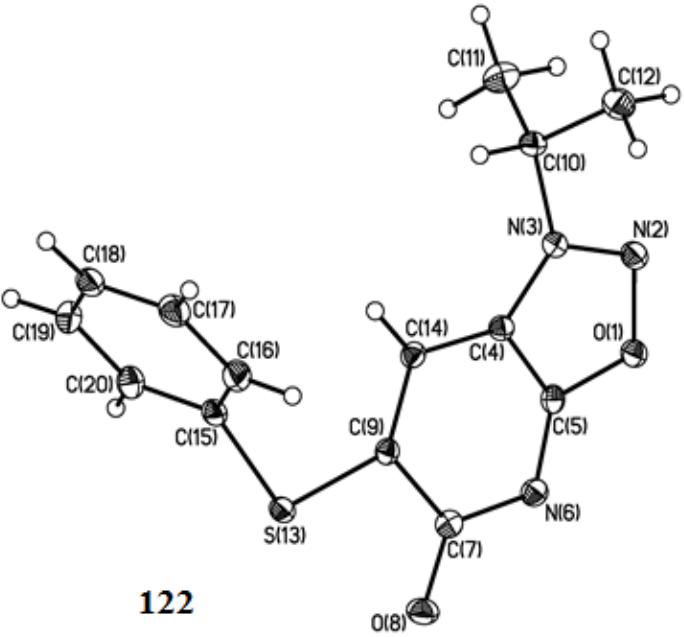
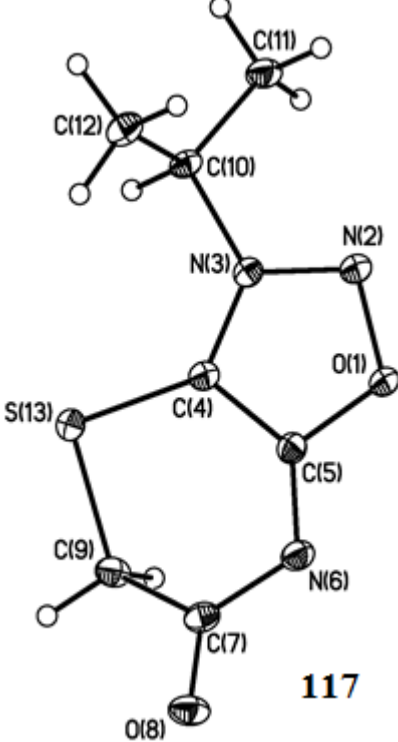


Схема 56

Был проведен анализ строения соединения **122** и сравнение его со структурой полученного ранее бициклического производного **117**, в котором сопряжение со вторым циклом невозможно (рис. 10). Оказалось, что двойная связь C(9)-C(14) в соединении **122** равна 1.3681Å близка по длине к изолированной двойной связи и практически не вступает в сопряжение с оксадиазольным кольцом. Однако длина связи C(9)-C(7) 1.5013Å указывает на отсутствие сопряжения двойной связи C(9)-C(14) с карбонильной группой. Сравнение длин соответствующих связей оксадиазольного кольца и N₆-ацильного фрагмента в соединениях **122** и **117** показывает, что распределение электронной плотности в мезоионной системе этих соединений практически одинаковое. На основе полученных данных можно сделать вывод, что соединение **122** является классическим сиднониминном, хоть и имеющим необычное строение.

Рис. 10. Длины связей [Å] в соединениях **122** и **117**.

 122	 117
O(1)-C(5) – 1.3669(13) O(1)-N(2) – 1.3806(12) N(2)-N(3) – 1.3125(13) N(3)-C(4) – 1.3510(14) N(3)-C(10) – 1.4913(14) C(4)-C(5) – 1.3956(15) C(4)-C(14) – 1.4113(14) C(5)-N(6) – 1.2999(14) N(6)-C(7) – 1.3819(14) C(7)-O(8) – 1.2359(14) C(7)-C(9) – 1.5013(15) C(9)-C(14) – 1.3681(15)	O(1)-C(5) – 1.3673(14) O(1)-N(2) – 1.3974(12) N(2)-N(3) – 1.3181(13) N(3)-C(4) – 1.3396(14) N(3)-C(10) – 1.5001(14) C(4)-C(5) – 1.3945(15) C(4)-S(13) – 1.7231(12) C(5)-N(6) – 1.3056(15) N(6)-C(7) – 1.3777(15) C(7)-O(8) – 1.2201(14) C(7)-C(9) – 1.5306(17) C(9)-S(13) – 1.8279(12)

Таким образом, разработаны подходы к синтезу новых гетероциклических систем – бициклических сиднониминов, конденсированных по ребру [4,5] мезоионного кольца.

Исследование цитотоксичности элементоорганических производных сиднонимининов

Были проведены исследования ряда полученных нами производных сиднонимининов на предмет проявления ими цитотоксической активности относительно опухолевых клеток линии рака толстой кишки НСТ116⁶.

Для этого был использован метод восстановления клетками 1-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-3,5-дифенилформазана (МТТ). Метод основан на реакции восстановления желтой тетразолиевой соли (МТТ) до темно-синего формазана (схема 56) под действием дегидрогеназ митохондрий:

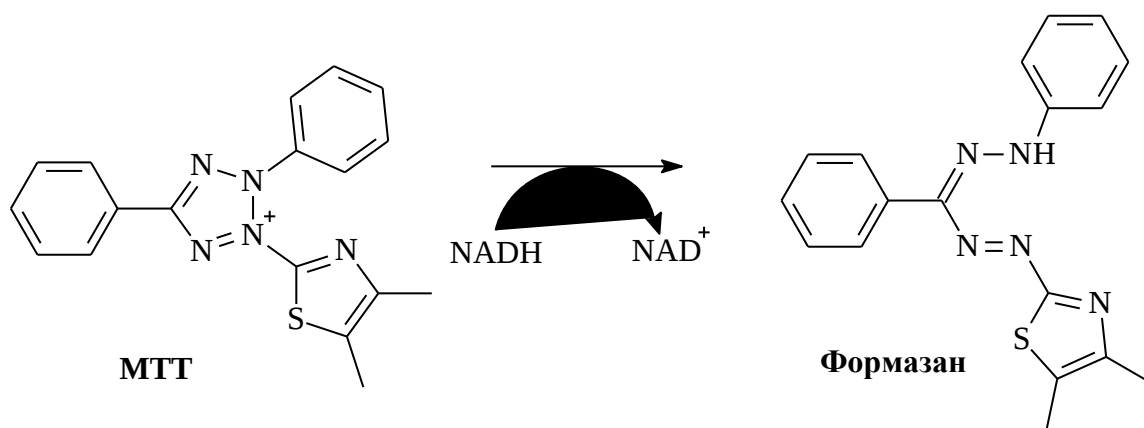


Схема 56

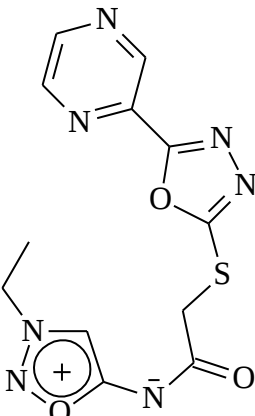
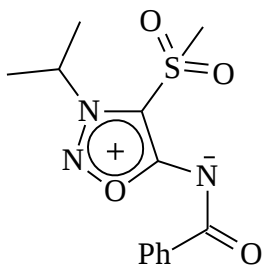
По изменению окраски судят о жизнеспособности клеток: чем чернее, тем активнее шло восстановление индикатора, значит тем больше активность митохондриальных дегидрогеназ, следовательно, больше клеток выжило. Напротив, гибель в результате токсического действия препаратов сопровождается падением восстановления МТТ, т.к. клеток с активными митохондриями меньше. В этом тесте постулируется, что активность митохондриальных дегидрогеназ прямо отражает жизнеспособность клеток, так как падение активности этих ферментов происходит на поздних стадиях гибели клеток. Клетки инкубировали 72 часа при 37 °С, 5% CO₂, в увлажненной атмосфере. За 1 час до окончания инкубации в лунки вносили по 20 мкл (100 мкг) водного раствора бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-

⁶ Исследования проводились в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина под руководством д.х.н. проф. Штиля А.А.

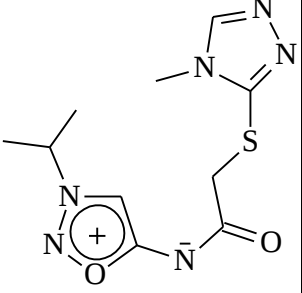
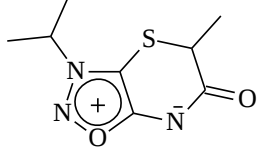
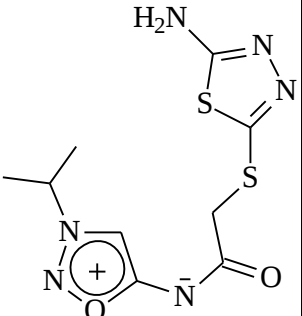
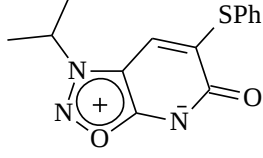
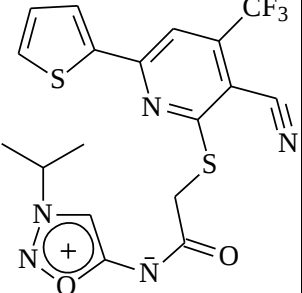
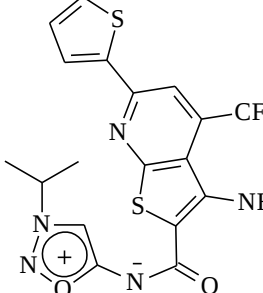
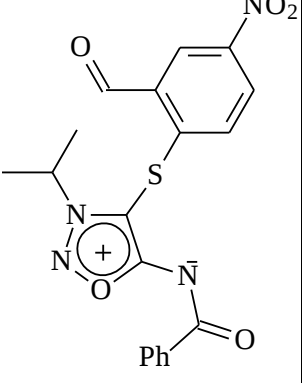
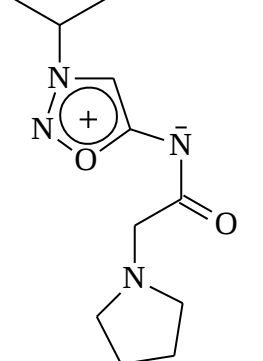
2,5-дифенилтетразолия (МТТ). После окончания инкубации культуральную среду удаляли, клетки ресуспендировали в 100 мкл ДМСО и измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 570 нм. Процент клеток, выживших при действии каждой дозы исследуемого соединения, подсчитывали как частное от деления оптической плотности в лунках (среднее значение 3-х измерений) после инкубации с данной концентраций к средней оптической плотности контрольных лунок (значения последней принимали за 100%).

Результаты исследования приведены в таблице 13.

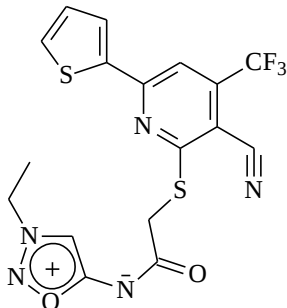
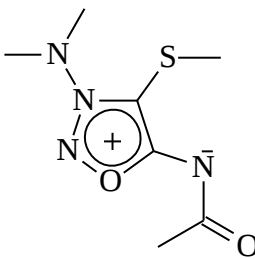
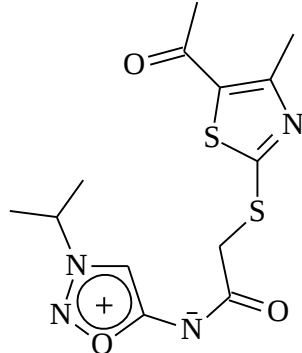
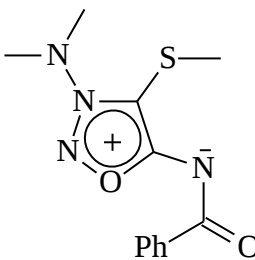
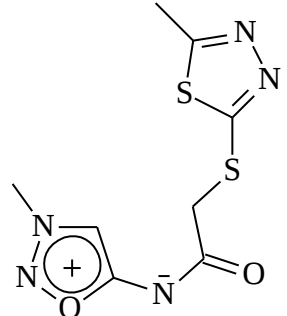
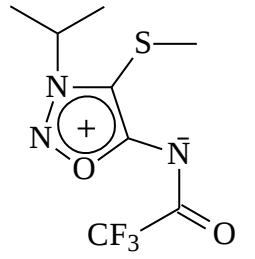
Таблица 13. Исследование цитотоксической активности производных сиднониминов на линии клеток рака кишечника HTC116 *in vitro* при концентрациях 25 и 12,5 мкМ.

№	Формула	% Выживших клеток		№	Формула	% Выживших клеток	
		25 мкМ	12,5 мкМ			25 мкМ	12,5 мкМ
99n		50	68	96		50	74

99r		30	50	99a		80	90
99j		55	70	99v		44	52
99e		38	80	94g		70	80
99d		67	68	100b		39	42

99b		63	90	118		38	53
99h		20	30	122		38	85
99f		37	46	100c		30	30
94i		5	7	101d		50	38

94h		7	20	101c		50	52
101r		60	75	98a		28	65
99o		40	98	103b		30	32
99m		35	58	94a		73	98

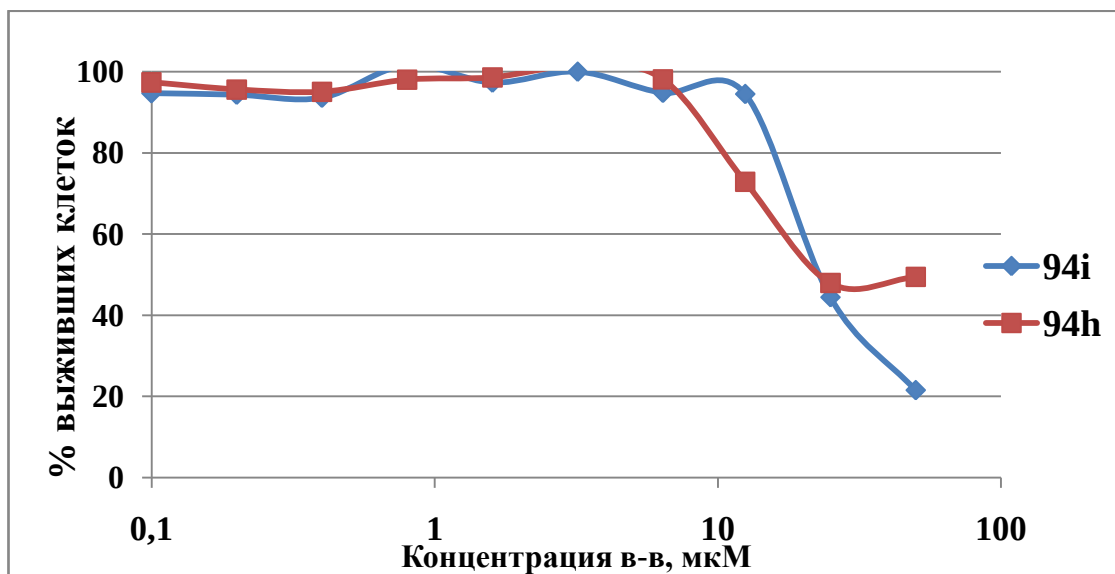
99l		35	41	94d		85	87
99g		50	58	94e		30	42
99j		60	61	94b		36	43

Данный тест является ориентировочным, и погрешность измерения может составлять до 10-15%. В результате исследования выявлен ряд активных соединений. Активность проявило N₆-α-хлорацильное производное **98a**. Однако N₆-α-азотсодержащие соединения **101c**, **101d** особой активности не показали. Интересными представляются N₆-α-тиозамещенные сиднонимины **99b** и **99v**, в которых атом серы несет в качестве заместителя акцепторные азольные циклы. Видно, что в случае таких соединений влияние оказывает заместитель в положении С-3 мезоионного кольца, и 3-этильный образец **99v** активнее, чем 3- изопропильный **99b**. Так же показано, что N₆-α-аминотиенопиридины **100b**, **100c** проявляют большую цитотоксическую активность, чем их нециклические аналоги – цианопиридины **99e**, **99f**.

Из проведенного исследования видно, что из всего разнообразия протестированных соединений заслуживающую внимания активность проявляют только два образца - это 3-изопропил-N₆-бензоильные производные сиднониминов **94i** и **94h**, которые в положении С-4 имеют соединенный с мезоионным кольцом через атом серы акцепторный гетероциклический заместитель. Так же интересная тенденция наблюдается в случае 4-тиометильных производных – замена изопропильной группы на диметиламино-группу значительно повышает цитотоксическую активность.

Для выявленных лидеров было проведено более детальное исследование цитотоксической активности при различных концентрациях. Результаты приведены в логарифмической шкале (рис.11).

Рис.11. Логарифмическая зависимость цитотоксической активности соединений **94i** и **94h** от концентрации этих веществ.

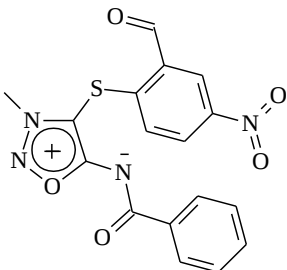
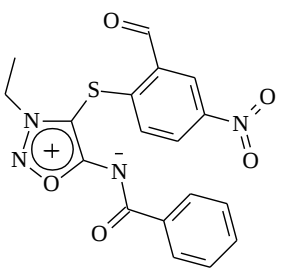
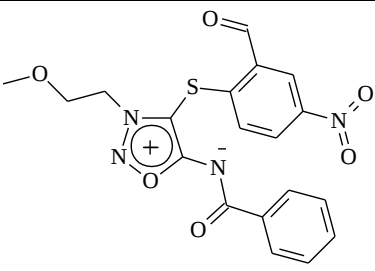
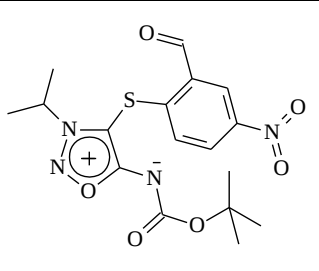
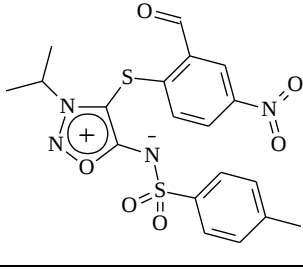
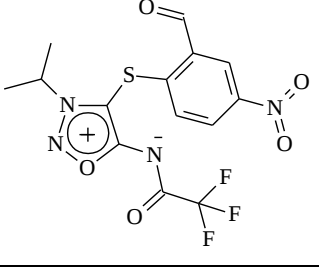
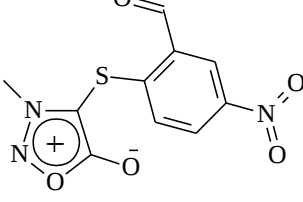
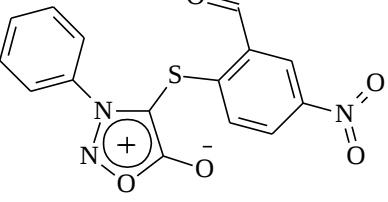
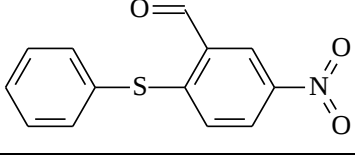
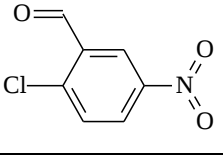
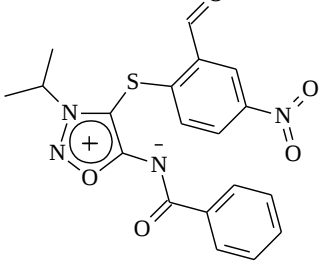


Как видно, соединения проявляют умеренную цитотоксическую активность при концентрациях более 10 мкМ/л, что является приемлемым результатом для подобных исследований.

Для соединения **94i**, являющегося очевидным лидером (при концентрациях 12.5 – 25 мкМ гибель клеток достигала 80%), было проведено исследование зависимости проявляемой активности от структуры вещества (SAR) для выявления фармакофорной группы (рис. 12). Для этого нами был

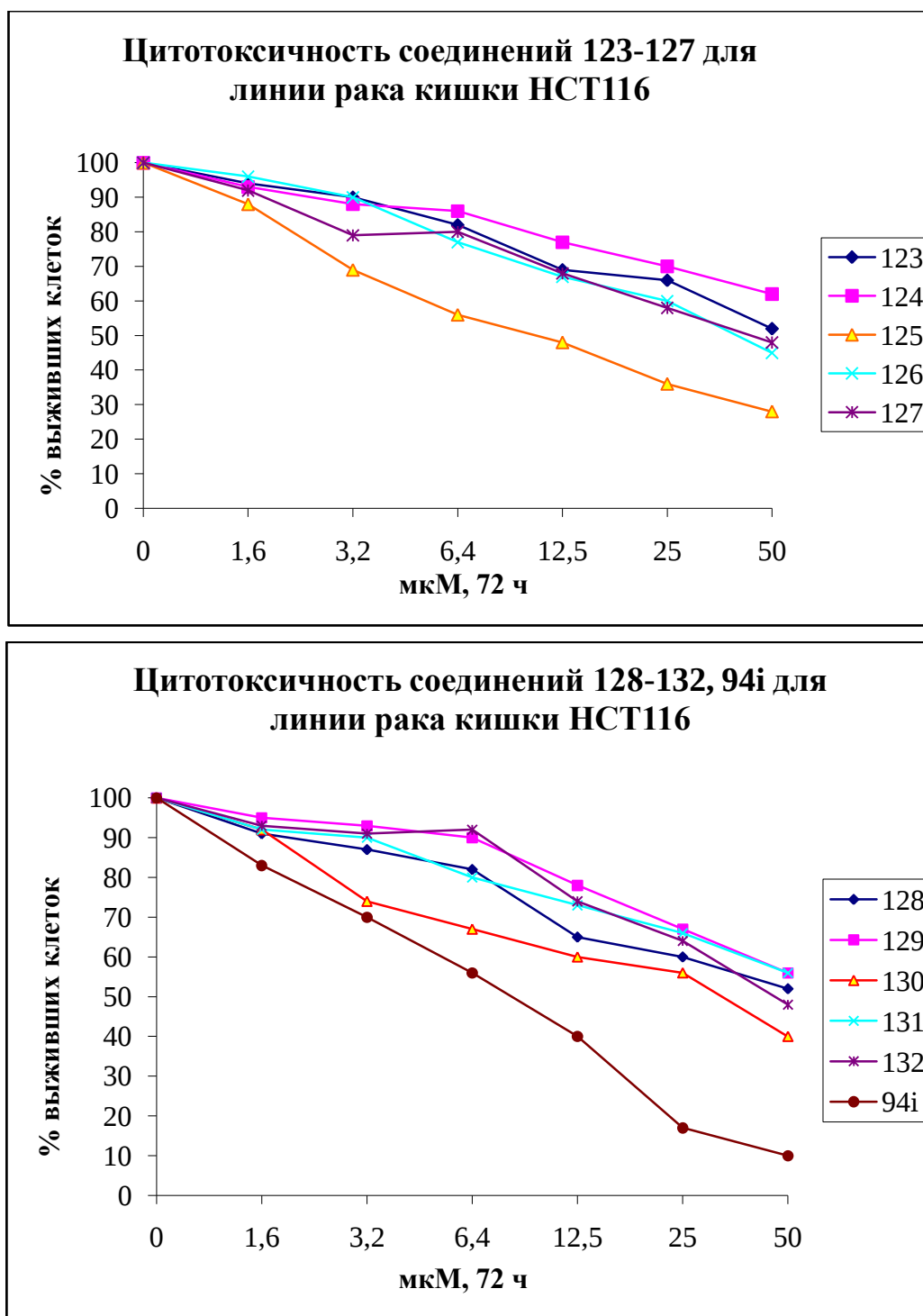
использован ряд соединений⁷, имеющих общие фрагменты молекулы (таблица 14).

Таблица 14. Структура соединений для исследования SAR.

№	Структура	№	Структура
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
94i			

⁷ Соединения синтезированы в Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН к.х.н. Черепановым. И.А

Рис.12. Исследование зависимости активности от структуры вещества (SAR).



Как видно из приведенных данных, максимальную активность показывает именно 4-тиозамещенный сиднонимин, и даже незначительные изменения в его структуре существенно влияют на его активность. Так замена изопропильной группы в положении С-3 на метильный **123** или

этильный **124** заместитель приводит к практически полному исчезновению активности. И только при наличии достаточного объемного липофильного 4-метоксиэтильного заместителя в третьем положении (соединение **125**) проявляется сопоставимая с **94i** активность. Варьирование заместителей при N6-экзоциклическом атоме азота (соединения **126, 127, 128**) также существенно понижает активность. Показано, что наличие сиднониминового кольца является определяющим для проявляемой активности. Соединения **131** и **132**, не несущие в себе этого фрагмента, не проявляют удовлетворительной активности, как и производные сиднона **129, 130**.

Влияние второго заместителя при атоме серы также существенно, но сравнимую активность показало и производное тиазола **94h**, следовательно, важно наличие сильно акцепторного гетероциклического заместителя.

Полученные данные позволяют считать элементоорганические производные сиднониминнов перспективными с точки зрения поиска новых биологически активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Bruker WM-400». Температуры плавления определяли в стеклянном капилляре в металлическом блоке.

Все реакции с использованием металлоорганических соединений проводили в атмосфере сухого аргона в абсолютных растворителях (ТГФ перегоняли над бензофенонкетилем натрия). Контроль реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Проявление осуществлялось УФ излучением (длина волны 254 нм), а также парами йода.

Хроматографическое разделение проводили на колонках, используя силикагель фирмы «Merk» (размер частиц 40-60 мкм).

Все коммерчески доступные реактивы фирм «Aldrich» и «Acros», если не оговорено специально, использовались без предварительной очистки.

N-Метиламиноацетонитрил

К смеси 150 мл (1,64 моль) ацетонциангидрина и 123 мл (1,64 моль) 37% формальдегида при перемешивании и охлаждении до 0°C прибавляли по каплям 212 мл (2,46 моль) метиламина в течение 30 мин. Смесь перемешивали при 20°C 3 ч, прибавляли до насыщения карбонат калия. Реакционную смесь отфильтровывали, осадок промывали 100 мл эфира, слои разделяли, водный слой экстрагировали эфиром (4×100 мл). Объединенные органические вытяжки сушили карбонатом калия, упаривали в вакууме, остаток перегоняли. Получили 82 г N-метиламиноацетонитрила. Выход 47,8%. $T_{\text{кип}}=50^{\circ}\text{C}/15 \text{ мм. рт. ст.}$

N-Этиламиноацетонитрил

Получен по аналогичной методике из 132 мл (1,64 моль) этиламина, 150 мл (1,64 моль) ацетонциангидрина и 123 мл (1,64 моль) 37% формальдегида. Получили 89 г N-этиламиноацетонитрила. Выход 65%. $T_{\text{кип}}=65^{\circ}\text{C}/15 \text{ мм. рт. ст.}$

N-Изопропиламиноацетонитрил

Получен по аналогичной методике из 140 мл (1,5 моль) ацетонциангидрина, 115 мл (1,5 моль) 37% формальдегида и 130 мл (1,5 моль) изопропиламина. Получили 106,9 г N-изопропиламиноацетонитрила. Выход 73%. $T_{\text{кип}}=60^{\circ}\text{C}/8$ мм. рт. ст.

N-(н-Бутил)-аминоацетонитрил

К 54 мл (40 г, 0.55 моля) н-бутиламина при охлаждении и перемешивании приливали смесь 50 мл концентрированной HCl (12M, 0.6 моля) в 50 мл воды так, чтобы температура не поднималась выше $+10^{\circ}\text{C}$. Затем прибавляли 150 мл эфира, 41 мл 40% раствора формальдегида и в течение 0.5 часа при той же температуре – раствор 39 г KCN в воде. Эфирный слой отделили, водный – промывали эфиром (2x30мл). Органические вытяжки объединили, высушили и упарили. Остаток перегнали в вакууме. Выход 51%. $T_{\text{кип}} = 80^{\circ}\text{C}/8$ мм.рт.ст.

N-Метоксиэтиламиноацетонитрил

Получен по аналогичной методике из 73 мл (0,804 моль) ацетонциангидрина, 50 мл (0,67 моль) 37% формальдегида и 58 мл (0,67 моль) метоксиэтиламина. Получили 51,6 г N-метоксиэтил-аминоацетонитрила. Выход 68%. $T_{\text{кип}}=58^{\circ}\text{C}/2,5$ мм. рт. ст.

N-Фениламиноацетонитрил

К раствору 25,7г (0,204 моль) Na_2SO_3 и 11,67 мл (0,204 моль) CH_3COOH в воде прибавили 15,31 мл (0,204 моль) 37% формалина, смесь перемешивали 45 мин в атмосфере аргона. К смеси прибавили раствор 18,56 мл (0,204 моль) анилина в 50 мл метанола и выдержали при перемешивании и температуре 60°C в течение 2 ч., к реакционной смеси прибавили 10 г (0,204 моль) NaCN и перемешивали при температуре 60°C 10ч. Смесь

охладили до комнатной температуры, экстрагировали хлористым метиленом (3×100 мл). Органические вытяжки промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили сульфатом натрия, растворитель удалили в вакууме. Твердый остаток перекристаллизовали из смеси изопропиловый спирт – петролейный эфир (1:3). Получили 15,44 г N-фениламиноацетонитрила. Выход 57,4%. $T_{\text{кип}}=149^{\circ}\text{C}/4 \text{ мм. рт. ст.}$

N-Морфолинаминоацетонитрил

К раствору 25 мл (0,26 моль) морфолинамина в воде (в равных количества) при охлаждении прибавляли 23,5 мл (0,26 моль) 11М соляной кислоты, далее при 3-7⁰С прибавляли по каплям раствор 12,65 г (0,26 моль) NaCN в 50 мл воды. Через 10 мин при той же температуре прибавляли по каплям 19,5 мл (0,26 моль) 37% формалина и перемешивали еще 2 ч. при 20⁰С. Реакционную смесь нагревали до 60⁰С, перемешивали без нагрева еще 1 ч., охлаждали, прибавляли карбонат калия до получения насыщенного раствора. Реакционную смесь перкалировали эфиром, органическую фазу упарили в вакууме, Остаток перегнали в вакууме. Получили 19,19 г N-морфолин-аминоацетонитрила. Выход 53%. $T_{\text{кип}}=110-115^{\circ}\text{C}/0,23 \text{ мм. рт. ст.}$

N-(Диметиламино)-аминоацетонитрил.

К смеси 50 мл диметилгидразина (39 г, 0.65 моля) и 100мл воды при +10⁰С прибавляли 60 мл 12М HCl (0.65 моля). К реакционной смеси прибавляли 600 мл эфира, охлаждают до 0⁰С и при 5⁰С прибавляли по каплям 57 мл 35% раствора формалина (0.65 моля). Смесь перемешивали 15 мин, и прибавляли в течение 30 мин по каплям при интенсивном перемешивании раствор 35 г (0.65 моля) цианистого натрия в 100 мл воды при температуре 0 – 5⁰С. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при комнатной температуре, слои разделяли, водный слой промывали эфиром (3x50 мл), объединенные органические вытяжки сушили NaOH и растворитель удаляли

в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме. Получили 28г N-(диметиламино)-аминоацетонитрила. Выход 43%, Т. кип. 80⁰С/7 мм рт. ст.

Общая методика получения N-нитрозопроизводных α-аминоацетонитрилов.

В колбу емкостью 500 мл помещали 0.5 моль N-замещенного α-аминоацетонитрила, 100 мл воды и при температуре 10⁰С прибавляли 42 мл 12М НСl (0.51 моль). Реакционную смесь охлаждали до 0⁰С и прибавляли по каплям в течение 30 мин при интенсивном перемешивании раствор 35 г (0.51 моль) нитрита натрия в 100 мл воды при температуре 0 – 5⁰С. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при 20⁰С, добавляли 150 мл эфира, слои разделяли, водный слой промывали эфиром (3x50 мл), объединенные органические вытяжки сушили Na₂SO₄ и растворитель удаляли в вакууме. Остаток использовали далее без специальной очистки, считая, что реакция прошла количественно.

Общая методика получения гидрохлоридов сиднониминов.

0.5 моль N-Нитрозо-N-замещенного α-аминоацетонитрила растворяли в смеси 500 мл сухого эфира и 200 мл метанола, смесь охлаждали до -15⁰ и при интенсивном перемешивании и температуре -10⁰С растворяли в ней 0.62 моль газообразного НСl. Смесь выдерживали при -10⁰С в течение 5 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток перекристаллизовывали.

Гидрохлорид 3-метилсиднонимина

Получали по вышеуказанной методике из 99 г (1,17 моль) N-нитрозо-N-метиламиноацетонитрила, хлористого водорода, полученного действием серной кислоты на 102,7 г (1,76 моль) NaCl. Осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получили 87,19 г гидрохлорида 3-метилсиднонимина. Выход 55%, Т_{пл} 155-156⁰С (Т_{пл} лит. 154-156⁰С [95])

Гидрохлорид 3-этилсиднонимина

Получали по вышеуказанной методике из 120 г (1,06 моль) N-нитрозо-N-изопропиламиноацетонитрила, 93 г (1,59 моль) NaCl и серной кислоты. Осадок перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – метилтретбутиловый эфир (1:2). Получили 85 г гидрохлорида 3-этилсиднонимина. Выход 54%, Т.пл. 135⁰С-136⁰С (Т.пл. лит. 135⁰С [96])

Гидрохлорид 3-изопропилсиднонимина

Получали по вышеуказанной методике из 138 г (1,1 моль) N-нитрозо-N-изопропиламиноацетонитрила, 96 г (1,6 моль) NaCl и серной кислоты. Осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получили 126,6 г гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина. Выход 71%, Т.пл. 141-142⁰С (Т.пл. лит. 141.5-142⁰С [78]).

Гидрохлорид 3-п-бутилсиднонимина

Получали по вышеуказанной методике из 80 г (0.52 моль) N-нитрозо-N-(п-бутил) аминаоацетонитрила и 0.65 моль газообразного HCl. Получили 48г (65%), т.пл. 121⁰С (т.пл. лит. 121-122⁰С [81]).

Гидрохлорид 3-диметиламиносиднонимина

Получали по вышеуказанной методике из 13 г (0.10 моль) N-нитрозо-N-(диметиламино)-аминоацетонитрила и 0.13 моль газообразного HCl. Выход: 10.7г (65%), Т.пл. 180⁰С (Т.пл. лит. 180-181⁰С [97]).

Гидрохлорид 3-метоксиэтилсиднонимина

Получали по вышеуказанной методике из 64,35 г (0,45 моль) N-нитрозо-N-метоксиэтиламиноацетонитрила, 39,5 г (0,675 моль) NaCl и серной кислоты. Осадок перекристаллизовывали из изопропилового спирта. Получили 64,2 г гидрохлорида 3-метоксиэтилсиднонимина. Выход 79%, Т_{пл}

137-139°C. Спектр ^1H -ЯМР (DMSO, δ , м.д.): 3,28 (с, 3 H, $\text{CH}_3\text{-O}$); 3,87 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 4,87 (t, 2H, $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$); 8.10 (с, 1H, CH); 10,01 (с, 2 H, -NH_2). Найдено (%): C 32.98, H 5.82, N 23.15. Вычислено из $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%): C 33.44, H 5.61, N 23.40.

Гидрохлорид 3-фенилсиднонимина

В раствор 8,7 г (0,054 моль) N-нитрозо-N-фениламиноацетонитрила в 150 мл диэтилового эфира при охлаждении до -10°C и перемешивании механической мешалкой прибавляли по каплям 12,13 мл (0,054 моль) 4,45М раствора HCl в диоксане в течение 20 мин (обильное выпадение осадка). Смесь перемешивали при 0°C 1,5 ч, осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – петролейный эфир (1:3). Получили 4,3 г гидрохлорида 3-фенилсиднонимина. Выход 41%, $T_{\text{пл}}$ 183-185°C. Спектр ^1H -ЯМР (DMSO, δ , м.д.): 7,74-7,84 (м, 3H, м, $n\text{-C}_6\text{H}_5$); 8.68 (с, 1H, CH); 10,01 (с, 2 H, -NH_2). Найдено (%): C 48.13, H 4.21, N 21.03. Вычислено из $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$ (%): C 48.62, H 4.08, N 21.26.

Гидрохлорид 3-морфолинсиднонимина

Получали по аналогичной методике из 23,21 г (0,138 моль) N-нитрозо-N-морфолинаминоацетонитрила и 12,11 мл (0,207 моль) 4,45М раствора HCl в диоксане. Осадок перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт – петролейный эфир (1:3). Получили 21,38 г гидрохлорида 3-морфолинсиднонимина. Выход 75,7%. Спектр ^1H -ЯМР (DMSO, δ , м.д.): 3,55-3,62 (с, 2H, $\text{N(CH}_2\text{)(CH}_2\text{)O}$); 3,84-3,85 (с, 2H, $\text{N(CH}_2\text{)(CH}_2\text{)O}$); 8.34 (с, 1H, CH); 10,01 (с, 2 H, -NH_2). Найдено (%): C 35.24, H 5.43, N 26.78. Вычислено из $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}_2$ (%): C 34.88, H 5.37, N 27.11.

N₆-Бензоил-3-изопропилсиднонимин

20 г (0.1 моль) Гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина растворяли в 200 мл воды, охлаждали до 0° и прибавляли 21 г (1.5 моль) хлористого

бензоила и 30 г (0.35 моль) бикарбоната натрия. Смесь перемешивали при 0⁰С в течение 5 часов и оставили еще на 10 часов. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из 20% спирта. Получали 24 г (90%) 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина T_{пл} 98⁰С (T_{пл} лит 98-98.5⁰С [81]).

3-п-Бутил-N₆-бензоилсиднонимин

Получали по вышеуказанной методике из 7 г (0.04 моль) гидрохлорида 3-бутилсиднонимина, 9.2 мл (0.08 моль, 11.2 г) бензоилхлорида и 12 г (0.14 моль) NaHCO₃. Выход 8.8 г (91%). T_{пл} 81-82⁰С (T_{пл} лит. 81⁰С [98]).

3-п-Бутил-N₆-пивалоилсиднонимин

Получали по вышеуказанной методике из 5 г (0.028 моль) гидрохлорида 3-бутилсиднонимина, 6.75 г (0.056 моль) пивалоилхлорида и 8.2 г. (0.098 моль) NaHCO₃. Выход 4.9 г (78%). T_{пл} 87⁰С (T_{пл} лит 87⁰С [99]).

N₆-Ацетил-3-диметиламиносиднонимин

Получали по аналогичной методике из 5 г (0.03 моль) гидрохлорида 3-диметиламиносиднонимина и 20 мл Ac₂O. Выход 4.5 г (87%). T_{пл} 173-174⁰С (T_{пл} лит 173⁰С [100]).

N₆-Бензоил-3-диметиламиносиднонимин

Синтезировали по аналогичной методике из 5 г. (0.03 моль) гидрохлорида 3-диметиламиносиднонимина, 7 мл (0.06 моль, 8.4 г.) бензоилхлорида и 8.8 г (0.1 моля) NaHCO₃. Выход 5.9 г (84%), T_{пл} 178⁰С (T_{пл} лит 178⁰С [100]).

N₆-Ацетил-3-бутилсиднонимин

Синтезировали по аналогичной методике из 7 г. (0.04 моля) гидрохлорида 3-бутилсиднонимина и 30 мл Ac₂O. Выход 6.2 г. (86%). T_{пл} 129-130⁰С (T_{пл} лит 129-130⁰С [98]).

N₆-Трифторацетил-3-бутилсиднонимин

10г Гидрохлорида 3-бутилсиднонимина растворили в 70 мл трифторуксусного ангидрида и перемешивали в течение 12 часов. Далее ангидрид удалили в вакууме, к остатку добавили раствора 100мл 50% поташа в воде и экстрагировали этилацетатом. Органические фракции объединили и сушили над сульфатом натрия. Этилацетат удалили в вакууме, а остаток перекристаллизовали и смеси изопропиловый спирт – гексан 1:3. Выход 9.3г (70%). $T_{пл}$ 124-125⁰С ($T_{пл}$ лит 125-126⁰С [88]).

3-Изопропил-4-меркапто-N₆-бензоилсиднонимин 93

К раствору 0.5 г (2.16 ммоль) 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина в 25 мл абсолютного ТГФ при –90⁰С добавляли по каплям 0.95 мл (2.38 ммоль) 2.5 М раствора n-BuLi в гексане, смесь перемешивали в течение 30 мин при –85⁰С и добавили 0.076 г (2.38 ммоль) S₈, перемешивали 10 мин при той же температуре. Реакционную смесь нагрели до комнатой температуры и перемешивали еще 30 мин, затем добавили 1 мл H₂O. Реакционную смесь сушили над Na₂SO₄ и пропустили через слой Al₂O₃ (2x3 см), растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на SiO₂ 30x2 см, элюируя смесью CHCl₃/этилацетат 5/1, и кристаллизовали из смеси i-PrOH-гексан 1:5. Выход 0.45 г (80%). $T_{пл}$ 93-94⁰С. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 1.05 (д, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 1.6 (с, 1H, SH), 4.36-4.41 (м, 1H, (CH₃)₂CH), 7.42-7.49 (м, 3H), 8.31 (м, 2H, C₆H₅) Найдено (%): С 54.54, Н 4.90, N 15.62. Вычислено из C₁₂H₁₃N₃O₂S (%): С 54.74, Н 4.98, N 15.96.

3-Изопропил-4-тиометил-N₆-бензоилсиднонимин 94a

К раствору 1,0 г (4,33 ммоль) 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина в 100 мл абсолютного ТГФ при -90⁰С добавили 1,9 мл (4,76 ммоль) 2,5М раствора бутиллития в гексане и перемешивали 10 мин при той же температуре. Добавили 0,15 г (5,20 ммоль) S₈, перемешивали еще 10 мин при

-90°C. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры, добавили 0,34 мл (5,20 ммоль) йодистого метила. Перемешивали еще 30 мин, добавили 1 мл H₂O. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и фильтровали через слой Al₂O₃ (2×3 мм), элюируя этилацетатом, фильтрат упарили в вакууме. Кристаллизовали из смеси ИПС и петролейного эфира (1:5). Выход 0,94 г (83%). T_{пл} 78-79°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 1.05 (д, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 2.54 (с, 3H, S-CH₃), 4.36-4.41 (м, 1H, (CH₃)₂CH), 7.40-7.49 (м, 3H, *m,n*-C₆H₅), 8.29 (м, 2H, *o*-C₆H₅). Найдено (%): С 57.03, Н 5.60, N 14.87. Вычислено из C₁₄H₁₅N₃O₂S (%): С 56.30, Н 5.45, N 15.15.

3-п-Бутил-4-тиометил-N₆-трифлуороацетилсиднонимин 94b

Получали аналогично соединению **94a** из 0.7 г (2.95 ммоль) 3-п-бутил-N₆-трифлуороацетилсиднонимина, 1.3 мл (3.25 ммоль) 2.5М раствора n-BuLi в гексане, 0.11 г (3.37 ммоль) S₈ и 0.22 мл (3.54 ммоль) йодистого метила. Выход 0.48 г (58%), T_{пл} 50-51°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 1.01 (т, 3H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1.48-1.50 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1.96-2.03 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 2.55 (с, 3H, S-CH₃), 4.57 (т, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). Найдено (%): С 37.99, Н 4.53, N 14.58. Вычислено из C₉H₁₂F₃N₃O₂S (%): С 38.16, Н 4.27, N 14.83.

3-п-Бутил-4-тиометил-N₆-пивалоилсиднонимин 94c

Получали аналогично соединению **94a** из 0.66 г (2.93 ммоль) 3-п-бутил-N₆-пивалоилсиднонимина, 1.29 мл (3.23 ммоль) 2.5М раствора n-BuLi в гексане, 0.11 г (3.37 ммоль) S₈ и 0.22 мл (3.54 ммоль) йодистого метила. Выход 0.56 г (70%), T_{пл} 48-49°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 0.98 (т, 3H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1.25 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1.39-1.49 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 1.93-2.00 (м, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃); 2.47 (с, 3H, S-CH₃), 4.45 (т, 2H, CH₂-CH₂-CH₂-CH₃). Найдено (%): С 53.55, Н 4.13, N 14.89. Вычислено из C₁₂H₂₁N₃O₂S (%): С 53.11, Н 7.80, N 15.48.

3-Диметиламино-4-тиометил-N₆-ацетилсиднонимин 94d

Получали аналогично соединению **94a** из 0.5 г (2.94 ммоль) 3-диметил-N₆-ацетилсиднонимина, 1.30 мл (3.25 ммоль) 2.5М раствора n-BuLi в гексане, 0.11 г (3.38 ммоль) S₈ и 0.22 мл (3.54 ммоль) йодистого метила. Выход 0.53 г (83%), T_{пл} 75-76°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 2.23 (с, 3H, CO-CH₃); 2.44 (с, 3H, S-CH₃), 3.16 (с, 6H, N(CH₃)₂). Найдено (%): С 38.23, Н 6.15, N 25.77. Вычислено из C₇H₁₂N₄O₂S (%): С 38.83, Н 6.75, N 25.49.

3-Диметиламино-4-тиометил-N₆-бензоилсиднонимин 94e

Получали аналогично соединению **94a** из 0.5 г (2.15 ммоль) 3-диметиламино-N₆-бензоилсиднонимина, 0.95 мл (2.36 ммоль) 2.5М раствора n-BuLi в гексане, 0.079 г (2.47 ммоль) S₈ и 0.16 мл (2.58 ммоль) йодистого метила. Выход 0.41 г (68%), T_{пл} 78-80°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 2.55 (с, 3H, S-CH₃), 3.17 (с, 6H, N(CH₃)₂), 7.38-7.48 (м, 3H), 8.25 (м, 2H, C₆H₅). Найдено (%): С 51.63, Н 5.59, N 19.98. Вычислено из C₁₂H₁₄N₄O₂S (%): С 51.78, Н 5.07, N 20.13.

3-Изопропил-4-тиобензил-N₆-бензоилсиднонимин 94f

Получали аналогично соединению **94a** 1,0 г (4,33 ммоль) 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина, 1,9 мл (4,76 ммоль) 2,5М раствора n-BuLi в гексане, 0,15 г (5,20 ммоль) S₈ и 0,62 мл (5,20 ммоль) бензилбромид. Выход 1,15 г (75%). T_{пл} 81-82°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 1,3 (д, J = 6.7 Hz, 6 H, -CH(CH₃)₂); 4,2 (с, 2 H, -SCH₂Ph); 4,5 (м, 1 H, -CH(CH₃)₂); 6,0 (д, 2 H, o-H, -SCH₂C₆H₅); 7,2 (м, 3 H, 2 м, n-H, -SCH₂C₆H₅); 7,4-7,5 (м, 3 H, 2 м, n-H, COC₆H₅); 8,3 (д, 2 H, o-H, COC₆H₅). NMR ¹³C (CDCl₃, δ, ppm): 21.2, 37.4, 56.4, 106.6, 127.9, 128.0, 129.0, 129.7, 131.5, 137.0, 137.4, 168.2, 172.8. Найдено (%): С 65.01, Н 5.85, N 12.08. Вычислено из C₁₉H₁₉N₃O₂S (%): С 64.57, Н 5.42, N 11.89.

3-Изопрорил-4-тиоциклопропилметил-N₆-бензоилсиднонимин 94g

Получали аналогично соединению **94a** из 1,0 г (4,33 ммоль) 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина, 1,9 мл (4,76 ммоль) 2,5М раствора n-BuLi в гексане, 0,15 г (5,20 ммоль) S₈ и 0,51 мл (5,20 ммоль) циклопропилметилбромид. Выход 1,22 г (89%) масло. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 0.17-0.21 (м, 2H) and 0.50-0.55 (м, 2H, CH₂-CH₂); 0.90-1.00 (м, 1H, CH); 1.66 (д, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH); 2.94 (д, 2H, SCH₂); 5.19-5.27 (м, 1H, (CH₃)₂CH); 7.35-7.46 (м, 3H), 8.24-8.30 (м, 2H, C₆H₅). NMR ¹³C (CDCl₃, δ, ppm): 5.67, 11.50, 21.64, 39.61, 56.59, 108.23, 127.89, 129.62, 131.39, 137.42, 137.37, 168.03, 172.97. Найдено (%): C 60.60, H 6.16, N 13.00. Вычислено из C₁₆H₁₉N₃O₂S (%): C 60.55, H 6.03, N 13.24.

3-Изопропил-4-тио-(4'-хлор-5'-формилтиазолил)-N₆-бензоилсиднонимин
94h

К раствору 0,5 г (2,17 ммоль) 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина в 50мл абсолютного ТГФ при -90⁰С добавили и перемешивали 10 мин при той же температуре. Добавили 0,076 г (2,38 ммоль) S₈, перемешивали еще 10 мин при -90⁰С. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и добавили по каплям к раствору 0,41 г (2,27 ммоль) 2,4-дихлор-5-формилтиазола в 20мл абсолютного ТГФ. Выход 0,77 г (83%). Т_{пл} 135-136⁰С. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 1.71 (д, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH); 5.10-5.18 (м, 1H, (CH₃)₂CH); 7.24-7.46 (м, 3H) and 8.13-8.16 (м, 2H, C₆H₅); 9.84 (с, 1H, CHO). NMR ¹³C (CDCl₃, δ, ppm): 21.9, 58.5, 99.7, 128.0, 129.8, 132.0, 132.2, 136.3, 146.4, 166.6, 169.7, 173.0, 180.5. Найдено (%): C 46.89, H 3.01, N 14.00. Вычислено из C₁₆H₁₃ClN₄O₃S₂ (%): C 47.00, H 3.20, N 13.70.

3-Изопропил-4-тио-(4'-нитро-2'-формилфенил)-N₆-бензоилсиднонимин
94i

Получали аналогично соединению **94a** из 0,5 г (2,17 ммоль) 3-изопропил-N₆-бензоилсиднонимина, 0,95 мл (2,38 ммоль) 2,5М раствора n-BuLi в гексане, 0,076 г (2,38 ммоль) S₈ и 0,44 г (2,38 ммоль) 2-хлор-5-

нитробензальдегида. Выход 0,89 г (76%). $T_{пл}$ 179-180⁰С. NMR ¹H (CDCl₃, δ, ppm): 1.66 (д, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH); 5.07-5.16 (м, 1H, (CH₃)₂CH); 7.23-7.39 (м, 3H), 8.23-8.26 (м, 2H, C₆H₅); 7.26 (д, 1H), 8.02 (д, 1H), 8.70 (с, 1H, C₆H₃); 10.20 (с, 1H, CHO). NMR ¹³C (CDCl₃, δ, ppm): 21.8, 58.0, 99.7, 101.8, 127.5, 127.9, 128.1, 129.7, 129.9, 131.9, 132.7, 136.4, 145.1, 146.1, 167.3, 173.0, 190.0. Найдено (%): С 55.21, Н 4.11, N 13.85. Вычислено из C₁₉H₁₆N₄O₅S (%): С 55.13, Н 3.91, N 13.58.

**3-Этил-4-тио-(4'-хлор-5'-формилтиазолил)-N₆-
дифеноксифосфорилсиднонимин 94j**

Получали аналогично соединению **94h** из 0,36 г (1 ммоль) 3-этил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,468 мл (1,1 ммоль) 2,35М раствора *n*-BuLi в гексане, 0,035 г (1,1 ммоль) S₈, 0,191 г (1,05 ммоль) 2,4-дихлор-5-формилтиазола. Выход 0,276 г (54%) масло. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,66 (т, J = 7.3 Hz, 3 H, -CH₂CH₃); 4,58 (кв, J = 7.0 Hz, 2 H, -CH₂CH₃); 7,07-7,35 (м, 10 H, (-C₆H₅)₂); 9,88 (с, 1 H, -CHO). NMR ³¹P (162 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): -7,1 (с). Найдено (%): С, 53.27; Н, 4.06; N, 10.46. Вычислено из C₂₀H₁₆ClN₄O₅PS₂ (%): С, 53.43; Н, 3.92; N, 10.37.

3-Этил-4-тиометил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимин 94k

Получали аналогично соединению **94a** из 0,5 г (1,45 ммоль) 3-этил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,681 мл (1,60 ммоль) 2,35М раствора *n*-BuLi в гексане, 0,049 г (1,52 ммоль) S₈ и 0,136 мл (2,18 ммоль) йодистого метила. Выход 0,284 г (58%). $T_{пл}$ = 86-87 °С. NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,61 (т, J = 7.3 Hz, 3 H, -CH₂CH₃); 2,31 (с, 3 H, -CH₃); 4,51 (кв, J = 7.3 Hz, 2 H, -CH₂CH₃); 7,10-7,43 (м, 10 H, (-OC₆H₅)₂). NMR ³¹P-ЯМР (121 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): -7,4 (с). Найдено (%): С, 52.27; Н, 4.56; N, 10.35. Вычислено из C₁₇H₁₈N₃O₄PS (%): С, 52.17; Н, 4.64; N, 10.74.

3-Изопропил-4-тио-(4'-нитро-2'-формилфенил)-N₆- дифеноксифосфорилсиднонимин 94l

Получали аналогично соединению **94a** из 0,2 г (0,557 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,26 мл (0,613 ммоль) 2,35М раствора n-BuLi в гексане, 0,02 г (0,613 ммоль) S₈ и 0,12 г (0,613 ммоль) 2-хлор-5-нитробензальдегида. Выход 0,09 г (30%). T_{пл} = 146 °С. NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,70 (д, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH); 5,1 (дт, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H, (CH₃)₂CH); 6,98 (д, J = 8.8 Hz, 1H, C₆H₃); 7,12-7,31 (м, 10 H, (-C₆H₅)₂); 8,13 (дд, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H, C₆H₃); 8,72 (д, J = 2.2 Hz, 1H, C₆H₃); 10.19 (с, 1H, CHO). NMR ³¹P-ЯМР (121 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): -8,3 (с). Найдено (%): C, 53.27; H, 4.06; N, 10.46. Вычислено из C₂₄H₂₁N₄O₇PS (%): C, 53.33; H, 3.92; N, 10.37.

3-Изопропил-4-тиометил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимин 94m

Получали аналогично соединению **94a** из 0,3 г (0,917 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимина, 0,43 мл (1,01 ммоль) 2,35М раствора n-BuLi в гексане, 0,032 г (1,01 ммоль) S₈ и 0,086 мл (1,38 ммоль) йодистого метила. Выход 0,19 г (56%). T_{пл} = 91-92 °С. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,63 (д, J = 6.8 Hz, 6 H, -CH(CH₃)₂); 2,44 (с, 3 H, CH₃); 5,05 (дт, J = 12.8, 6.4 Hz, 1 H, -CH(CH₃)₂); 7,38-7,46 (м, м, n-H, 6 H, (-C₆H₅)₂); 7,95 (ддд, J = 12.3, 7.6, 1.6 Hz, o-H, 4 H, (-C₆H₅)₂). NMR ³¹P (162 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 17,1 (с). Найдено (%): C, 57.76; H, 5.26; N, 11.46. Вычислено из C₁₈H₂₀N₃O₂PS (%): C, 57.90; H, 5.40; N, 11.25.

3-Изопропил-4-тиобензил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимин 94n

Получали аналогично соединению **94a** из 0,3 г (0,917 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимина, 0,44 мл (1,01 ммоль) 2,3М раствора n-BuLi в гексане, 0,032 г (1,01 ммоль) S₈ и 0,132 мл (1,1 ммоль) бензилбромид. Выход 0,3 г (73%). T_{пл} = 113-114 °С. NMR ¹H-ЯМР (300

MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,20 (д, $J = 6.8$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂); 4,12 (s, 2 H, -CH₂-); 4,46 (dt, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 7,07-7,31 (m, 5 H, C₆H₅); 7,48 (dd, $J = 4.4, 2.3$ Hz, 6 H, *m,n*-H, (-C₆H₅)₂); 8,06 (ddd, $J = 9.5, 6.5, 2.4$ Hz, 4 H, *o*-H, (-C₆H₅)₂). NMR ³¹P-ЯМР (121 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 16,1 (s). Найдено (%): C, 63.98; H, 5.36; N, 9.46. Вычислено из C₂₄H₂₄N₃O₂PS (%): C, 64.13; H, 5.38; N, 9.35.

3-Изопропил-4-тиометилциклопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимин 94o

Получали аналогично соединению **94a** из 0,3 г (0,917 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимина, 0,44 мл (1,01 ммоль) 2,3М раствора *n*-BuLi в гексане, 0,032 г (1,01 ммоль) S₈ и 0,108 мл (1,1 ммоль) циклопропилметилбромида. Выход 0,379 г (68%) масло. NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 0,17 (т, $J = 5.1$ Hz, 2 H, CH₂); 0,47-0,56 (м, 2 H, CH₂); 1,01 – 0,87 (м, 1 H, CH); 1,57 (д, $J = 6.7$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂); 2,84 (д, $J = 7.3$ Hz, 2 H, CH₂); 5,11 (дт, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 7,36 (д, $J = 19.0$ Hz, *m,n*-H, 6 H, (-C₆H₅)₂); 7,87-7,96 (м, *o*-H, 4 H, (-C₆H₅)₂). NMR ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 16,5 (с). Найдено (%): C, 59.98; H, 5.66; N, 10.46. Вычислено из C₂₀H₂₂N₃O₂PS (%): C, 60.14; H, 5.55; N, 10.52.

3-Изопропил-4-тио-(4'-хлор-5'-формилтиазолил)-N₆- дифенилфосфорилсиднонимин 94p

Получали аналогично соединению **94h** из 0,3 г (0,917 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимина, 0,43 мл (1,01 ммоль) 2,35М раствора *n*-BuLi в гексане, 0,032 г (1,01 ммоль) S₈ и 0,175 г (0,963 ммоль) 2,4-дихлор-5-формилтиазола. Выход 0,305 г (66%) масло. NMR ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,66 (дд, $J = 13.5, 6.7$ Hz, 6 H, CH(CH₃)₂); 5,01 (дкв, $J = 13.2, 6.5$ Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 7,25-7,45 (м, *m,n*-H, 6 H, (-C₆H₅)₂); 7,81-7,94 (м, *o*-H, 4 H, (-C₆H₅)₂); 9,88 (с, 1 H, CHO). NMR ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 17,0 (с).

Найдено (%): C, 50.04; H, 4.01; N, 11.94. Вычислено из $C_{21}H_{18}ClN_4O_3PS_2$ (%): C, 49.95; H, 3.59; N, 11.10.

**3-Изопропил-4-тио-(4'-нитро-2'-формилфенил)-N₆-
дифенилфосфорилсиднонимин 94q**

Получали аналогично соединению **94a** из 0,3 г (0,917 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимина, 0,43 мл (1,01 ммоль) 2,35M раствора n-BuLi в гексане, 0,032 г (1,01 ммоль) S₈ и 0,205 г (1,1 ммоль) 2-хлор-5-нитробензальдегида. Выход 0,363 г (78%). T_{пл} = 167-168 °C. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,62 (д, J = 6.7 Hz, 6 H, -CH(CH₃)₂); 5,01 (дт, J = 13.4, 6.7 Hz, 1 H, -CH(CH₃)₂); 7,14-7,34 (м, *m,n*-H, 6 H, (-C₆H₅)₂); 7,38-7,41 (м, 1 H, C₆H₃); 7,76-7,81 (м, *o*-H, 4 H, (-C₆H₅)₂); 8,17 (дд, J = 8.8, 2.4 Hz, 1 H, C₆H₃); 8,75 (д, J = 2.4 Hz, 1 H, C₆H₃); 10,25 (с, 1 H, CHO). NMR ³¹P (162 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 18,0 (с). Найдено (%): C, 56.77; H, 4.05; N, 10.46. Вычислено из C₂₄H₂₁N₄O₅PS (%): C, 56.69; H, 4.16; N, 11.02.

(3-Изопропил-N₆-бензоилсиднонимине-ил-4)-метилсульфоксид 95

Раствор 0,1г (0,36 ммоль) 3-изопропил-4-тиометил-N₆-бензоилсиднонимина, 0,071 г (0,41 ммоль) *m*-хлорпербензойной кислоты в 5мл этилацетата перемешивании 24 час. Контроль протекания реакции - ТСХ в системе хлороформ:этилацетат (5:1). Реакционную смесь промыли концентрированным раствором соды, упарили в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из смеси изопропиловый спирт - петролейный эфир (1:5). Выход 0,086г (78%). T_{пл} 133-135°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1,77-1,83 (дд, 6H, (CH₃)₂CH), 3.43 (с, 3H, OSCH₃), 5.78-5.85 (м, 1H, (CH₃)₂CH), 7.38-7.57 (м, 3H, *m,n*-C₆H₅), 8.22-8.24 (д, 2H, *o*-C₆H₅). Найдено (%): C 52.78, H 5.33, N 14.20. Вычислено из C₁₃H₁₅N₃O₃S (%): C 53.23, H 5.15, N 14.32.

(3-Изопропил-N₆-бензоилсиднонимине-ил-4)-метилсульфон 96

Раствор 0,3г (1,08 ммоль) 3-изопропил-4-тиометил-N₆-бензоилсиднонимина, 0,56 г (3,25 ммоль) *m*-хлорпербензойной кислоты и 5мл этилацетата перемешивании при комнатной температуре 68 часов. Контроль протекания реакции - ТСХ в системе хлороформ - этилацетат (5-1). Разбавили этилацетатом. Промыли концентрированным раствором соды, упарили в вакууме. Реакционную смесь промыли концентрированным раствором соды, упарили в вакууме. Продукт перекристаллизовывали из системы изопропиловый спирт - петролейный эфир (1:5). Выход 0,170г (51%). Т_{пл} 157-158°C. NMR ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1,81-1,88 (дд, 6H, (CH₃)₂CH), 3.63 (с, 3H, OOSCH₃), 5.77-5.86 (м, 1H, (CH₃)₂CH), 7.47-7.60 (м, 3H, *m,n*-C₆H₅), 8.26-8.29 (м, 2H, *o*-C₆H₅). Найдено (%): С 50.09, Н 5.06, N 13.42. Вычислено из C₁₃H₁₅N₃O₄S (%): С 50.48, Н 4.89, N 13.58.

3-Изопропил-N₆-α-хлорацетилсиднонимин 98a

К суспензии гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина 10,0 г (6,15 ммоль) в 140 мл хлористого метилена прибавили хлорангидрид хлоруксусной кислоты 5,89 мл (7,38 ммоль), охлаждали до -30°C, прибавляли по каплям в течение 15-20 минут раствор триэтиламина 19,69 мл (14,15 ммоль) в равном количестве хлористого метилена при температуре ниже -30°C. Смесь перемешивали еще час при той же температуре и нагревали до комнатной температуры. Добавили 1 мл H₂O, пропустили через слой Al₂O₃ (2x7см), элюируя хлористым метиленом. Растворитель удалили в вакууме. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:3). Выход 11,91 г (80%). Т_{пл}. 60-62°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, δ м.д.): 1.62 (д, *J* = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 4.20 (с, 2H, CH₂Cl), 5.16 – 5.04 (м, 1H, (CH₃)₂CH), 8.45 (с, 1H, 4-H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO, δ, м.д.): 21.6, 47.2, 59.0, 105.7, 173.6, 173.8. Найдено: С 40.73; Н 5.05; N 20.44. Вычислено из C₇H₁₀ClN₃O₂ (%): С 41.29, Н 4.95, N 20.64.

3-Изопропил-N₆-α-бромацетилсиднонимин 98b

Получали по аналогичной методике **98a** из гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина 10,0 г (6,15 ммоль), 6,15 мл (7,38 ммоль) хлорангидрида бромуксусной кислоты и 19,69 мл (14,15 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:3). Выход 6,97 г (56%). Т.пл. 113-114°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,72 (д, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4,03 (с, 2H CH_2Cl), 4,97-5,04 (м, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 8.15 (с, 1H, 4-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , м.д.): 24.9, 58.5, 70.4, 105.7, 174.4, 175.9. Найдено: С 33.28; Н 4.47; N 16.74. Вычислено из $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (%): С 33.89, Н 4.06, N 16.94.

3-Изопропил- N_6 - α -бромпропионилсиднонимин **98c**

Получали по аналогичной методике **98a** из гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина 10,0 г (6,15 ммоль), 7,44 мл (7,38 ммоль) хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты и 19,69 мл (14,15 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси толуола и петролейного эфира (1:5). Выход 11,91 г (89%). Т.пл. 73-74°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, м.д.): δ 1.63 (д, $J = 7.1$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1.72 (д, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3CH), 4.57 (кв, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_3CH), 5.18 – 5.03 (м, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 8.48 (с, 1H, 4-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, м.д.): δ 21.6, 22.8, 49.7, 59.1, 105.9, 174.1, 176.5. Найдено (%): С 36.52; Н 4.35; N 15.89. Вычислено из $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (%): С 36.66, Н 4.61, N 16.03.

3-Изопропил - N_6 - α -фенилбромацетилсиднонимин **98d**

Получали по аналогичной методике **98a** из гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина 2,62 г (1,6 ммоль), 4,0 г (1,7 ммоль) хлорангидрида бромфенилуксусной кислоты и 19,69 мл (14,15 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:4). Выход 4,45 г (86%). Т.пл. 109-111°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , м.д.): 1.60 (д, $J = 6.6$ Hz, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5.13 – 5.00 (м, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 5.69 (с, 1H, CHBr), 7.38 – 7.25 (м, 3H, $m,n\text{-C}_6\text{H}_6$), 7.63 (д, $J = 7.0$ Hz, 2H, $o\text{-C}_6\text{H}_6$), 8.51 (с, 1H, H-4). ^{13}C

NMR (101 MHz, DMSO, δ , м.д.): 21.2, 25.9, 55.2, 59.1, 64.6, 106.6, 128.6, 128.8, 128.8, 129.3, 139.0, 174.2, 174.4. Найдено (%): С 47.80; Н 4.32; N 12.66. Вычислено из $C_{13}H_{14}BrN_3O_2$ (%): С 48.17, Н 4.35, N 12.96.

3-Этил-N₆- α -хлорацетилсиднонимин 98e

Получали по аналогичной методике (98a) из гидрохлорида 3-этилсиднонимина 10,0 г (6,7 ммоль), 5,89 мл (7,4 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты и 18,78 мл (13,5 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:5). Выход 9,5 г (76%). Т.пл. 125-127°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO): 1.56 (т, $J = 7.3$ Hz, 3H, $\underline{CH_3CH_2}$), 4.21 (с, 2H, $\underline{CH_2Cl}$), 4.66 (кв, $J = 7.3$ Hz, 2H, $CH_3\underline{CH_2}$), 8.39 (с, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , м.д.): 14.1, 47.2, 49.6, 107.2, 174.9, 173.4. Найдено (%): С 37.55; Н 5.28; N 21.89. Вычислено из $C_6H_8ClN_3O_2$ (%): С 38.01, Н 4.25, N 22.16.

3-Этил-N₆- α -бромацетилсиднонимин 98f

Получали по аналогичной методике (98a) из гидрохлорида 3-этилсиднонимина 5,0 г (3,37 ммоль), 3,36 мл (4,04 ммоль) хлорангидрида бромуксусной кислоты и 1,077 мл (7,74 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:3). Выход 5.6 г (70%). Т.пл. 144-146°C. 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.56 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H, $\underline{CH_3CH_2}$), 1.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, $\underline{CH_3CH}$), 4.58 – 4.51 (m, 1H, $CH_3\underline{CH}$), 4.76 (кв, $J = 7.5$ Hz, 2H, $CH_3\underline{CH_2}$), 8.41 (с, 1H, 4-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 14.1, 22.8, 49.6, 49.8, 107.3, 174.2, 176.6. Найдено (%): С 31.28, Н 3.85, N 17.82. Вычислено из $C_6H_8BrN_3O_2$ (%): С 30.79, Н 3.45, N 17.95.

3-Этил-N₆- α -бромпропионилсиднонимин 98h

Получали по аналогичной методике (98a) из гидрохлорида 3-этилсиднонимина 10,0 г (6,7 ммоль), 8,07 мл (8,0 ммоль) хлорангидрида α -

бромпропионовой кислоты и 21,43 мл (15,41 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:5). Выход 12,03 г (73%). Т.пл. 104-106°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , м.д.): 1.56 (т, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.72 (д, $J = 6.8$ Hz, 3H, CHCH_3), 4.57 (кв, $J = 6.7$ Hz, 1H, CHCH_3), 4.74 – 4.64 (м, 2H, CH_3CH_2), 8.41 (с, 1H, Н-4). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , м.д.): 14.2, 22.8, 49.6, 49.8, 107.3, 174.3, 176.7. Найдено (%): С 33.56; Н 4.25; N 16.77. Вычислено из $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (%): С 33.89, Н 4.06, N 16.94.

3-Этил-N₆- α -фенилбромацетилсиднонимин 98i

Получали по аналогичной методике (98a) из хлоргидрата 3-этилсиднонимина 2,0 г (1,32 ммоль), 3,46 г (1,48 ммоль) хлорангидрида фенил-Br-уксусной кислоты и 4,69 мл (2,69 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:3). Выход 2,68 г (64%). Т.пл. 130-131°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO, δ , м.д.): 1.59 (т, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 4.76 – 4.65 (м, 2H, CH_3CH_2), 5.70 (с, 1H, CHBr), 7.38 – 7.25 (м, 3H, *м,п*-C₆H₆), 7.68 (д, $J = 7.1$ Hz, 2H, *о*-C₆H₆), 8.40 (с, 1H, Н-4). Найдено (%): С 46.13, Н 3.72, N 13.27. Вычислено из $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_2$ (%): С 46.47, Н 3.90, N 13.55.

3-Метил-N₆- α -хлорацетилсиднонимин 98j

Получали по аналогичной методике (98a) из гидрохлорида 3-метилсиднонимина 10,0 г (7,4 ммоль), 7,08 мл (8,9 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты и 23,79 мл (17,1 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:4). Выход 3,1 г (24,1%). Т.пл. 164-166°C. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta = 4.22$ (с, 2H, CH_2Cl), 4.32 (с, 3H, CH_3), 8.32 (с, 1H, Н-4). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) $\delta = 39.3, 40.0, 47.2, 108.6, 173.6$. Найдено (%): С 33.75; Н 3.52; N 23.64. Вычислено из $\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}_2$ (%): С 34.20, Н 3.44, N 23.93.

3-Метил-N₆-α-бромпропионилсиднонимин 98k

Получали по аналогичной методике (98a) из хлоргидрата 3-метилсиднонимина 10,0 г (7,4 ммоль), 8,97 мл (8,9 ммоль) хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты и 23,79 мл (17,1 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:5). Выход 5,8 г (34%). Т.пл. 104-106°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 1.72 (d, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃CHBr), 4.32 (s, 3H, CH₃), 4.56 (q, J = 6.7 Hz, 1H, CH₃CHBr), 8.33 (s, 1H, H-4). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ = 22.8, 40.1, 49.8, 108.7, 174.2, 176.7. Найдено (%): C 30.82; H 3.30; N 18.11. Вычислено из C₆H₈BrN₄O (%): C 30.79, H 3.45, N 17.95.

3-Метил-N₆-α-фенилбромацетилсиднонимин 98l

Получали по аналогичной методике (98a) из хлоргидрата 3-метилсиднонимина 1,5 г (1,12 ммоль), 3,12 г (1,34 ммоль) хлорангидрида фенилбромуксусной кислоты и 4,47 мл (2,56 ммоль) триэтиламина. Очищали колоночной хроматографией элюируя смесью этилацетата и трихлорметана (1:1). Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:5). Выход 1,58 г (48%). Т.пл. 132-134°C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, δ, м.д.): 4.32 (с, 3H, CH₃), 5.70 (с, 1H, CHBr), 7.38 – 7.25 (м, 3H, *м,п*-C₆H₆), 7.68 (д, J = 7.1 Hz, 2H, *о*-C₆H₆), 8.40 (с, 1H, H-4). Найдено (%): C 44.15, H 3.58, N 13.98. Вычислено из C₁₁H₁₀BrN₃O₂ (%): C 44.62, H 3.40, N 14.19.

3-Морфолин-N₆-α-хлорацетилсиднонимин 98m

Получали по аналогичной методике (98a) из хлоргидрата 3-морфолинсиднонимина 2,0 г (0,98 ммоль), 0,93 мл (1,17 ммоль) хлорангидрида Cl-уксусной кислоты и 3,13 мл (2,25 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:2). Выход 1,47 г (61,2%). Т.пл. 66-68°C. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3,55-3,62 (s, 2H, N(CH₂)(CH₂)O); 3,84-3,85 (s, 2H, N(CH₂)(CH₂)O); 4,35 (s, 2H CH₂Cl), 8.34 (s,

1H, CH). Найдено (%): C 38.51, H 4.27, N 23.01. Вычислено из C₈H₁₁ClN₄O₃ (%): C 38.96, H 4.50, N 22.71.

3-Морфолин-N₆-α-бромпропионилсиднонимин 98n

Получали по аналогичной методике (**98a**) из хлоргидрата 3-морфолинсиднонимина 2,0 г (0,98 ммоль), 1,18 мл (1,17 ммоль) хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты и 3,13 мл (2,25 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси толуола и петролейного эфира (1:3). Выход 1,64 г (55%). Т.пл. 137-139⁰C ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.87-1.88 (d, 3H, CH₃CHBr), 3,55-3,62 (s, 2H, N(CH₂)(CH₂)O); 3,84-3,85 (s, 2H, N(CH₂)(CH₂)O); 5,0 (m, 2H CH₃CHBr), 8.34 (s, 1H, CH). Найдено (%): C 35.95, H 4.41, N 18.57. Вычислено из C₉H₁₃BrN₄O₃ (%): C 35.43, H 4.29, N 18.36.

3-Фенил-N₆-α-хлорацетилсиднонимин 98o

Получали по аналогичной методике (**98a**) из гидрохлорида 3-фенилсиднонимина 1,0 г (0,51 ммоль), 0,49 мл (0,61 ммоль) хлорангидрида Cl-уксусной кислоты и 1,62 мл (1,16 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:2). Выход 1,1 г (92%). Т.пл. 120-121⁰C. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 4.31 (c, 2H, CH₂Cl), 7.72 (т, J = 7.6 Hz, 2H, *m*-C₆H₅), 7.77 (т, J = 7.3 Hz, 1H, *p*-C₆H₅), 7.85 (д, J = 8.0 Hz, 2H, *o*-C₆H₅), 8.49 (c, 1H, 4-H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 46.7, 104.9, 121.7, 130.7, 133.4, 133.6, 174.1, 174.9. Найдено (%): C 50.04; H 3.63; N 17.50. Вычислено из C₁₀H₈ClN₃O₂ (%): C 50.54, H 3.39, N 17.68.

3-Фенил-N₆-α-бромпропионилсиднонимин 98p

Получали по аналогичной методике (**98a**) из хлоргидрата 3-фенилсиднонимина 1,0 г (0,51 ммоль), 0,61 мл (0,61 ммоль) хлорангидрида α-Br-пропионовой кислоты и 2,33 мл (1,16 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси толуола и петролейного эфира. Выход

1,41 г (93,1%). Т.пл. 96-98⁰С. ¹Н-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.87-1.88 (д., 3Н, CH₃CHBr), 4,62-4,66 (кв., 1Н, CH₃CHBr), 7,70-7,73 (т., 2Н, *m*-C₆H₅), 7,76-7,79 (т., 1Н, *n*-C₆H₅), 7,78-7,79 (д., 2Н, *o*-C₆H₅), 8.49 (с., 1Н, 4-Н). Найдено (%): С 44.36; Н 3.94; N 13.86. Вычислено из C₁₁H₁₀BrN₃O₂ (%): С 44.62, Н 3.40, N 14.19.

3-Метоксиэтил-N₆-α-хлорацетилсиднонимин 98q

Получали по аналогичной методике (98a) из хлоргидрата 3-метоксиэтилсиднонимина 1,5 г (0,83 ммоль), 0,79 мл (1,0 ммоль) хлорангидрида хлоруксусной кислоты и 2,66 мл (1,91 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси ИПС и петролейного эфира (1:2). Выход 0,674 г (38,4%). Т.пл. 113-114⁰С. ¹Н NMR (400 MHz, DMSO, δ, м.д.): 3.29 (с, 3Н, CH₃O), 3.90 – 3.82 (м, 2Н, NCH₂CH₂O), 4.23 (с, 2Н, CH₂Cl), 4.86 – 4.82 (м, 2Н, NCH₂CH₂O), 8.36 (с, 1Н, Н-4). Найдено (%): С 37.85; Н 4.44; N 18.94. Вычислено из C₇H₁₀ClN₃O₃ (%): С 38.28, Н 4.59, N 19.13.

3-Метоксиэтил-N₆-α-бромпропионилсиднонимин 98r

Получали по аналогичной методике (98a) из гидрохлорида 3-метоксиэтилсиднонимина 1,5 г (0,83 ммоль), 1,01 мл (1,0 ммоль) хлорангидрида α-бромпропионовой кислоты и 2,66 мл (1,91 ммоль) триэтиламина. Кристаллизовали продукт из смеси толуола и петролейного эфира (1:3). Выход 0,837 г (35%). Т.пл. 124-125⁰С. ¹Н NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.82 (д, *J* = 6.9 Hz, 3Н, CH₃CH), 3.35 (с, 3Н, CH₃O), 3.84 – 3.94 (м, 2Н, NCH₂CH₂O), 4.58 (кв, *J* = 6.8 Hz, 1Н, CH₃CH), 4.70 – 4.79 (м, 2Н, NCH₂CH₂O), 8.24 (с, 1Н, 4-Н). ¹³С NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 22.4, 48.6, 53.8, 59.2, 68.6, 107.5, 174.5, 178.0. Найдено (%): С 34.24; Н 4.06; N 14,98. Вычислено из C₈H₁₂BrN₃O₃ (%): С 34.55, Н 4.35, N 15.11.

3-Изопропил-N₆-α-(фенилсуфанил)ацетилсиднонимин 99a

Метод А: Смесь 1г (4,92 ммоль) 3-изопропил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,53мл (5,16 ммоль) тиофенола и 0,76 мл (5,41 ммоль) диизопропилэтиламина в 30 мл метанола кипятят 30 минут. Метанол удалили в вакууме. Пропустили через слой SiO₂ (2x5см), промывая хлористым метиленом. Растворитель удалили в вакууме. Кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир (1:5). Выход 0,89г (65%).

Метод Б: аналогично методу А из 1г (4,03 ммоль) 3-изопропил-N₆-бромацетилсиднонимина, 0,43мл (4,22 ммоль) тиофенола и 0,62 мл (4,43 ммоль) диизопропилэтиламина. Выход 0,73г (72%).

T_{пл} 78-80°C. Спектр ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,69 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 3,90 (s, 2H, COCH₂S), 4.90-4.94 (м., 1H, (CH₃)₂CH), 7,11-7,15 (м, 1H, *n*-C₆H₅), 7,23-7,27 (м, 2H, *m*-C₆H₅), 7,38-7,40 (м, 2H, *o*-C₆H₅) 8.8 (s, 1H, 4-H). Спектр ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 21.9, 41.4, 58.4, 104.2, 125.5, 128.0, 128.8, 137.1, 174.1, 177.7. Найдено (%): C 56.71, H 5.53, N 15.45. Вычислено из C₁₃H₁₅N₃O₂S (%): C 56.30, H 5.45, N 15.15.

3-Изопропил-N₆-α-(4-метил-1,2,4-триазол-3-ил-суфанил)ацетилсиднонимин 99b

Смесь 0,2 г (0,98 ммоль) 3-изопропил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0.113г (0,98 ммоль) 4-метил-1,2,4-триазол-3-ил-тиола и 0,15мл (1,08 ммоль) триэтиламина в 10 мл метанола кипятят 4 часа до исчезновения исходного сиднонимина, прибавляют 30 мл воды, метанол удаляют в вакууме. Водный слой экстрагируют хлороформом. Органические вытяжки сушат сульфатом натрия, удаляют в растворитель в вакууме и кристаллизуют из смеси ИПС - петролейный эфир (1:5). Выход 135 мг (49%). T_{пл} 132-134°C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,75-1,77 (д., J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 3,71 (с., 3H NCH₃), 4,27 (с., 2H, COCH₂S), 4.93-4.98 (м., 1H, (CH₃)₂CH), 8.05 (с., 1H, 4-H), 8.17 (с., 1H, NCHN). Найдено (%): C 42.27, H 5.16, N 29.53. Вычислено из C₁₀H₁₄N₆O₂S (%): C 42.54, H 5.00, N 29.77.

3-Изопропил-N₆-α-(3-циано-5,6-диметилпиридин-2-ил - суфанил)ацетилсиднонимин 99с

Смесь 0,1 г (0,49 ммоль) 3-изопропил -N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,080г (0,54 ммоль) 3-циано-5,6-диметилпиридин-2-нил-тиола и 0,075 мл (0,54 ммоль) триэтиламина в 5 мл метанола кипятили 1 час. К смеси прибавили 5 мл воды, охладили до 10°C, продукт отфильтровали и промыли водой, сушили в вакууме. Выход 0,142 (87%). T_{пл} 185-187°C. Спектр ¹H-ЯМР (300 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,75-1,77 (d., J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 2,26 (s., 3H, CNCHCCH₃), 2,50 (s., 3H, CCH₃N), 4,35 (s., 2H, COCH₂S), 4,96-5,02 (m., 1H, (CH₃)₂CH), 7,53 (s., 1H, CNCCH) 8,09 (s., 1H, 4-H). Найдено (%): C 54,00, H 5,25, N 21,02. Вычислено из C₁₅H₁₇N₅O₂S (%): C 54,37, H 5,17, N 21,13.

3-Изопропил-N₆-α-(этоксикарбонилметил) 99d

Метод А: Смесь 0,2 г (0,98 ммоль) 3-изопропил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,12мл (1,08 ммоль) этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0,16 мл (1,18 ммоль) триэтиламина в 10 мл метанола кипятили 1 час. Добавили 10 мл воды, охладили, осадок отфильтровали, промывая водой, сушили в вакууме масляного насоса. Выход 0,168 г (73%).

Метод Б: по аналогичной методике из смеси 0,2 г (0,81 ммоль) 3-изопропил-N₆-бромацетилсиднонимина, 0,10мл (0,89 ммоль) этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0,13 мл (0,97 ммоль) триэтиламина. Выход 0,129 г (68%).

T_{пл} 58-60°C. Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1,26-1,30 (t, 3H, CH₂CH₃), 1,71-1,73 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 3,44 (s, 2H, COCH₂S), 3,55 (s, 2H, SCH₂CO), 4,16-4,21 (q, 2H, CH₂CH₃), 4,88-4,94 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 8,04 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 45,45, H 6,11, N 15,03. Вычислено из C₁₁H₁₇N₃O₄S (%): C 45,98, H 5,96, N 14,62.

**3-Изопропил-N₆-α-(3-циано-6-изопропилилпиридин-2-ил -суфанил)
ацетилсиднонимин 99e**

Смесь 0,1 г (0,49 ммоль) 3-изопропил -N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,092г (0,54 ммоль) 3-циано-6-изопропилпиридин-2-ил-тиола и 0,075 мл (0,54 ммоль) триэтиламина в 5 мл метанола кипятили в течение 1 часа. К смеси прибавили 5 мл воды, охладили до 10°C, продукт отфильтровали и промыли водой, сушили в вакууме. Выход 0,150 мг (92%). Т_{пл} 173-175°C. Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1,22-1.23 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 1.67-1.73 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 2,97-3.01 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 4,31 (s, 2H, COCH₂S), 4.96-5.02 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 6.88-6.90 (d, 1H, CNCC₂H), 7.68-7.70 (d, 1H, CNCC₂HCH) 8.09 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 55.28, H 5.30, N 20.15. Вычислено из C₁₆H₁₉N₅O₂S (%): C 55.64, H 5.54, N 20.27.

**3-Изопропил-N₆-α-(3-циано-4-трифторметил-6-тиофенопиридин-2-ил-
суфанил)ацетилсиднонимин 99f**

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,1 г (0,49 ммоль) 3-изопропил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,183 г (0,54 ммоль) 3-циано-4-трифторметил-6-тиофенопиридин-2-ил-тиола и 0,075 мл (0,54 ммоль) триэтиламина. Выход 0,140 г (86%). Т_{пл} 198-199°C. Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1,65-1,71 (д., 6H, (CH₃)₂CH), 4,36 (s, 2H, COCH₂S), 4.88-4.92 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 7.11-7.15 (t, 1H, S(CH)₄), 7,53-7,54 (t, 2H, S(CH)₄), 7,79-7,80 (d, 1H, CNCC₂H), 8.09 (s, 1H, 4-H). Спектр ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = 13.6 (s). Найдено (%): C 47.45, H 3.25, N 15.29. Вычислено из C₁₈H₁₄F₃N₅O₂S₂ (%): C 47.68, H 3.11, N 15.44.

**3-Изопропил-N₆-α-(5-ацетил-4-метилтиазол-2-ил-
суфанил)ацетилсиднонимин 99g**

Метод А: Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,204г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,173г (1 ммоль) 2-

меркапто-5-ацетил-4-метилтиазола и 0,136мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. Кипятили 10мин. Выход 0,254г (74%). $T_{пл}$ 125-126°C.

Метод Б: Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,248г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆-бромацетилсиднонимина, 0,173г (1 ммоль) 2-меркапто-5-ацетил-4-метилтиазола и 0,136мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. Кипятили 10мин. Выход 0,20г (59%). $T_{пл}$ 125-126°C.

Спектр ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 2.48 (s, 3H, CH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃CO), 4.23 (s, 2H, COCH₂S), 4.98 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 8.12 (s, 1H, 4-H). Спектр ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ = 18.5, 21.5, 30.5, 40.6, 41.5, 59.1, 105.9, 132.4, 157.7, 170.6, 173.7, 190.1. Найдено (%): C 45.85, H 4.75, N 16.45. Вычислено из C₁₃H₁₆N₄O₃S₂ (%): C 45.87, H 4.74, N 16.46.

3-Изопропил-N₆- α -(5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил-суфанил) ацетилсиднонимин 99h

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,248г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆-бромацетилсиднонимина, 0,133г (1 ммоль) 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. ТСХ – аммиачная система. Выход 0,144г (48%). $T_{пл}$ 146-147°C. Спектр ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.65 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 3.97 (s, 2H, COCH₂S), 5.11 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 7.16 (s, 1H, NH₂), 7.27 (s, 1H, NH₂), 8.49 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 36.00, H 4.02, N 27.99. Вычислено из C₉H₁₂N₆O₂S₂ (%): C 35.99, H 4.03, N 27.98.

3-Изопропил-N₆- α -(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил-суфанил) ацетилсиднонимин 99i

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,204г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,132г (1 ммоль) 5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина.

Выход 0,183г (61%). $T_{пл}$ 122-123°C. Спектр 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.76 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 2.75 (s, 3H, CH_3), 4.31 (s, 2H, $COCH_2S$), 4.97 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H, $(CH_3)_2CH$), 8.09 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 40.15, H 4.36, N 23.35. Вычислено из $C_{10}H_{13}N_5O_2S_2$ (%): C 40.12, H 4.38, N 23.39.

3-Метил- N_6 - α -(5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил-суфанил)пропионилсиднонимин 99j

Получали по аналогичной методике (99e) из смеси 0,234г (1 ммоль) 3-метил- N_6 - α -бромпропионилсиднонимина, 0,132г (1 ммоль) 5-метил-[1,3,4]тиадиазол-2-ил-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. Выход 0,183г (61%). $T_{пл}$ 156-157°C. Спектр 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.76 (d, J = 7.1 Hz, 3H, CH_3CHS), 2,75 (s., 3H, CH_3), 4.36 (s., 3H, CH_3N), 4.61 (q, J = 7.1 Hz, 1H, CH_3CHS), 8.18 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 37.85, H 3.90, N 24.55. Вычислено из $C_9H_{11}N_5O_2S_2$ (%): C 37.88, H 3.89, N 24.54.

3-Изопропил- N_6 - α -(3-циано-6-фенилпиридинил-2-суфанил)ацетилсиднонимин 99k

Получали по аналогичной методике (99e) из смеси 0,204г (1 ммоль) 3-изопропил- N_6 -хлорацетилсиднонимина, 0,312г (1 ммоль) 2-меркапто-3-циано-6-фенилпиридина и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. Выход 0,42г (88%). $T_{пл}$ 157-150°C. Спектр 1H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 4.42 (s, 2H, CH_2S), 4.90 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, $(CH_3)_2CH$), 7.43 – 7.53 (m, 3H, m,p - C_6H_5), 7.56 (1H), 7.89 (1H) (AB-система, J_{AB} = 8.1 Hz), 7.99 (s, 1H, 4-H), 8.26 – 8.08 (m, 2H, o - C_6H_5). Найдено (%): C 60.17, H 4.51, N 18.47. Вычислено из $C_{19}H_{17}N_5O_2S$ (%): C 60.14, H 4.52, N 18.46.

3-Этил- N_6 - α -[(3-циано-4-трифторметил-6-тиофен-2-ил-пиридин-2-ил)-суфанил]ацетилсиднонимин 99l

Получали по аналогичной методике (99e) из смеси 0,1 г (0,49 ммоль) 3-изопропил- N_6 -хлорацетилсиднонимина, 0,183 г (0,54 ммоль) 3-циано-4-

трифторметил-6-тиофенопиридин-2-тиола и 0,075 мл (0,54 ммоль) триэтиламина. Выход 0,140 мг (91%). $T_{пл}$ 198-199°C. Спектр 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.75 (t, J = 7.4 Hz, 3H, $\underline{CH_3CH_2}$), 4.40 (s, 2H, $CO\underline{CH_2}S$), 4.57 (q, J = 7.4 Hz, 2H, $CH_3\underline{CH_2}$), 7.15 – 7.24 (m, 1H, S(CH)₄), 7.59 (d, J = 5.2 Hz, 2H, S(CH)₄), 7.85 (d, J = 2.9 Hz, 1H, $CNC\underline{CH}$), 8.05 (s, 1H, 4-H). Спектр ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.5 (s). Найдено (%): C 46.49, H 2.74, N 15.95. Вычислено из $C_{17}H_{12}F_3N_5O_2S_2$ (%): C 46.47, H 2.75, N 15.94.

**3-Изопропил-N₆- α -(5-пиразин-2-ил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил-суфанил)
ацетилсиднонимин 99m**

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,204г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆- α -хлорацетилсиднонимина, 0,181г (1 ммоль) 5-пиразин-2-ил-[1,3,4]-оксадиазол-2-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. ТСХ – аммиачная система. Выход 0,22г (64%). $T_{пл}$ 162-163°C. Спектр 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.78 (d, J = 6.8 Hz, 6H, $(\underline{CH_3})_2CH$), 4.43 (s, 2H, $CO\underline{CH_2}O$), 4.90 – 5.06 (m, 1H, $(CH_3)_2\underline{CH}$), 8.09 (s, 1H, 4-H), 8.77 (s, 2H, $NCHCHN$), 9.45 (s, 1H, $NC\underline{CH}N$). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ = 21.5, 39.8, 59.1, 106.0, 139.2, 143.8, 145.5, 147.3, 163.2, 166.3, 173.3, 173.6. Найдено (%): C 45.00, H 3.78, N 28.22. Вычислено из $C_{13}H_{13}N_7O_3S$ (%): C 44.95, H 3.77, N 28.23.

**3-Этил-N₆- α -(5-пиразин-2-ил-[1,3,4]оксадиазол-2-ил-суфанил)
ацетилсиднонимин 99n**

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,190г (1 ммоль) 3-этил-N₆- α -хлорацетилсиднонимина, 0,181г (1 ммоль) 5-пиразин-2-ил-[1,3,4]-оксадиазол-2-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. ТСХ – аммиачная система. Выход 0,166г (50%). $T_{пл}$ 166-167°C. Спектр 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.79 (t, J = 7.3 Hz, 3H, $\underline{CH_3CH_2}$), 4.44 (s, 2H, CH_2S), 4.61 (q, J = 7.0 Hz, 2H, $CH_3\underline{CH_2}$), 8.11 (s, 1H, 4-H), 8.78 (s, 2H, $NCHCHN$), 9.47 (s, 1H,

NCHCN). Найдено (%): С 43.21, Н 3.32, N 29.43. Вычислено из $C_{12}H_{11}N_7O_3S$ (%): С 43.24, Н 3.33, N 29.41.

3-Изопропил-N₆-α-(5-(4-трифторметил-фенил)-[1,2,4]триазин-3-ил-суфанил)ацетилсиднонимин 99o

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,204г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆-α-хлорацетилсиднонимина, 0,257г (1 ммоль) 5-(4-трифторметил-фенил)-[1,2,4]триазин-3-ил-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. Выход 0,325г (77%). Т_{пл} 189-190°C с разложением. Спектр 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 4.36 (s, 2H, CH_2S), 4.95 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1H, $(CH_3)_2CH$), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 2H, C_6H_4), 8.07 (s, 1H, 4-H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H, C_6H_4), 9.45 (s, 1H, NCHC). Спектр ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ 14.6 (s). Найдено (%): С 48.10, Н 3.56, N 19.82. Вычислено из $C_{17}H_{15}F_3N_6O_2S$ (%): С 48.11, Н 3.56, N 19.80.

3-Этил-N₆-α-(5-(4-трифторметил-фенил)-[1,2,4]триазин-3-ил-суфанил)пропионисиднонимин 99p

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,246г (1 ммоль) 3-этил-N₆-α-бромпропионисиднонимина, 0,257г (1 ммоль) 5-(4-трифторметил-фенил)-[1,2,4]триазин-3-ил-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. ТСХ – аммиачная система. Выход 0,345г (82%). Т_{пл} 162-163°C с разложением. Спектр 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.74 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.83 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH_3CHS), 4.58 – 4.66 (m, 2H, CH_3CH_2), 4.89 (q, J = 7.2 Hz, 1H, CH_3CHS), 7.83 (d, J = 8.2 Hz, 2H, C_6H_4), 8.13 (s, 1H, 4-H), 8.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H, C_6H_4), 9.44 (s, 1H, NCHC). Спектр ^{19}F NMR (282 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.62. Найдено (%): С 48.08, Н 3.53, N 19.80. Вычислено из $C_{17}H_{15}F_3N_6O_2S$ (%): С 48.11, Н 3.56, N 19.80.

3-Изопропил-N₆-α-(3-циано-4-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил-суфанил)ацетилсиднонимин 99q

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,204г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆-α-хлорацетилсиднонимина, 0,190г (1 ммоль) 2-меркапто-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-3-карбонитрила и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. Выход 0,315г (88%). T_{пл} 146-147°C. Спектр ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.77 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 1.84 (dd, J = 10.6, 5.3 Hz, 4H, CH₂CH₂), 2.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H, CHCCH₂), 2.89 (t, J = 6.1 Hz, 2H, NCCH₂), 4.35 (s, 2H, CH₂S), 4.98 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 7.51 (s, 1H, CCHN), 8.09 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 62,40, H 6,45, N 21,37. Вычислено из C₁₇H₂₁N₅O₂ (%): C 62.37, H 6.47, N 21.39.

3-Фенил-N₆-α-(5-(4-трифторметил-фенил)-[1,2,4]триазин-3-ил-суфанил)пропионисиднонимин 99g

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,296г (1 ммоль) 3-фенил-N₆-α-бромпропионисиднонимина, 0,257г (1 ммоль) 5-(4-трифторметил-фенил)-[1,2,4]триазин-3-ил-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. ТСХ – аммиачная система. Выход 0,470г (98%). T_{пл} 165-166°C с разложением. Спектр ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.87 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 5.02 – 4.83 (m, 1H, CHS), 7.66 – 7.83 (m, 3H, p, m-C₆H₅), 7.83-7.87 (m, 4H, o-C₆H₅+C₆H₄), 8.38 (d, J = 8.0 Hz, 2H, C₆H₄), 8.51 (s, 1H, 4-H), 9.45 (s, 1H, NCHC). Спектр ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ = 14.6. Найдено (%): C 57.04, H 3.88, N 19.02. Вычислено из C₂₁H₁₇F₃N₆O₂ (%): C 57.01, H 3.87, N 19.00.

3-Фенил-N₆-α-(5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-суфанил)ацетилсиднонимин 99s

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,296г (1 ммоль) 3-фенил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,133г (1 ммоль) 5-амино-[1,3,4]тиадиазол-2-ил-тиола и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. ТСХ – аммиачная система. Выход 0,284г (85%). T_{пл} 190°C с разложением.

Спектр ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 3.35 (s, 2H, SCH₂), 6.59 (s, 2H, NH₂), 7.10 (dd, J = 15.6, 6.9 Hz, 3H, *m*, *p*-C₆H₅), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H, 2H, *o*-C₆H₅), 8.21 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 43.09, H 3.02, N 25.81. Вычислено из C₁₂H₁₀N₆O₂S₂ (%): C 43.11, H 3.01, N 25.13.

3-Фенил-N₆- α -(этоксикарбонилметил-суфанил)ацетилсиднонимин 99t

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,24 г (1 ммоль) 3-фенил-N₆-хлорацетилсиднонимина, 0,11мл (1 ммоль) этилового эфира тиогликолевой кислоты и 0,18 мл (1,05 ммоль) триэтиламина. ТСХ – хлороформ:этилацетат:метанол (1:1:0,1). Выход 0,18 г (56%). Спектр ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.34 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 3.52 (s, 2H, COCH₂S), 3.69 (s, 2H, SCH₂CO), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 7.73 – 7.85 (m, 3H, C₆H₅), 7.91 (d, J = 7.2 Hz, 2H, C₆H₅), 8.57 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 52.30, H 4.71, N 13.07. Вычислено из C₁₄H₁₅N₃O₄S (%): C 52.33, H 4.70, N 13.08.

3-Метоксиэтил-N₆- α -(3-циано-4-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил-суфанил)ацетилсиднонимин 99u

Получали по аналогичной методике (**99e**) из смеси 0,22 г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆- α -хлорацетилсиднонимина, 0,190г (1 ммоль) 2-меркапто-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-3-карбонитрила и 0,18мл (1,05 ммоль) диизопропилэтиламина. Выход 0,327г (80%). Т_{пл} 162-163. Спектр ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.91 – 1.79 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.71-2.75 (m, 2H, CCH₂), 2.86-2.89 (m, 2H, CCH₂), 3.44 (s, 3H, CH₃O), 3.97-3.98 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 4.38 (s, 2H, CH₂S), 4.87-4.89 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 7.51 (s, 1H, CCHC), 8.40 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 54.65, H 5.12, N 18.76. Вычислено из C₁₇H₁₉N₅O₃S (%): C 54.68, H 5.13, N 18.75.

3-Изопропил-N₆-[3-амино-5,6-диметилтиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил]-карбонил)сиднонимин 100a

Смесь 0,1 г (0,3 ммоль) 3-изопропил-N₆-α-(3-циано-5,6-диметилпиридин-2-ил-суфанил)ацетилсиднонимина **99c** и 5% DBU в метаноле кипятили в течение часа. Охладили до комнатной температуры, растворитель удалили в вакууме. Осадок перекристаллизовали из смеси изопропиловый спирт-петролейный эфир (1:5). Выход 0,095 г (95%). Тпл. 196-198°C. Спектр ¹H-ЯМР (300 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 1,75-1,77 (d, J = 6.7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 2,26 (s, 3H), 2,50 (s, 3H, CCH₃N), 4,96-5,02 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 6,25 (s, 2H, H₂N), 7,53 (s, 1H, CCHCH₃) 8,09 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 54.40, H 5.74, N 21.04. Вычислено из C₁₅H₁₇N₅O₂S (%): C 54.37, H 5.17, N 21.13.

3-Изопропил-N₆-([3-амино-6-изопропилтиено[2,3-b]пиридин-2-ил]-карбонил)сиднонимин 100b

Получали по аналогичной методике из 3-изопропил-N₆-α-(3-циано-6-изопропилилпиридин-2-ил-суфанил)ацетилсиднонимин **99e**. Выход 97%. Тпл. 189-190°C. Спектр ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,22-1,23 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 1,67-1,73 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 2,97-3,01 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 4,96-5,02 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 6,25 (s, 2H, H₂N), 7,18-7,20 (d, 1H., NCCHCH), 7,83-7,85 (d, 1H, NCCHCH), 8,1 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 55.62, H 5.55, N 20.28. Вычислено из C₁₆H₁₉N₅O₂S (%): C 55.64, H 5.54, N 20.27.

3-Изопропил-N₆-[3-амино-4-трифторметил-6-(тиен-2-ил)-тиено[2,3-b]пиридинил-2]-карбонил)сиднонимин 100c

Получали по аналогичной методике (5a) из 3-изопропил-N₆-α-(3-циано-4-трифторметил-6-тиофенопиридин-2-ил-суфанил)ацетилсиднонимина **99f**. Выход 98%. Тпл. 251-252°C. Спектр ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1,65-1,71 (d, 6H, (CH₃)₂CH), 4,88-4,92 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 6,25 (s, 2H, H₂N), 7,11-7,15 (t, 1H, S(CH)₄), 7,53-7,54 (t, 2H, S(CH)₄), 7,79-7,80 (d, 1H, CNCCH), 8,09 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 47.66, H 3.12, N 15.43. Вычислено из C₁₈H₁₄F₃N₅O₂S₂ (%): C 47.68, H 3.11, N 15.44.

3-Изопропил-N₆-([3-амино-6-фенилтиено[2,3-b]пиридинил-2]-карбонил)-сиднонимин 100d

Получали по аналогичной методике (5a) из 0.1 г 3-изопропил-N₆-α-(3-циано-6-фенилпиридинил-2-суфанил) ацетилсиднонимина **99k**. Выход 0.096г (96%). Т_{пл} = 232-234°C. Спектр ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ = 1.71 (d, J = 6.8 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 4.90 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 6.21 (s, 2H, NH₂), 7.43 – 7.53 (m, 3H, m,p-C₆H₅), 7.56 (1H), 7.89 (1H) (AB-система, J_{AB} = 8.1 Hz), 7.99 (s, 1H, 4-H), 8.26 – 8.08 (m, 2H, o-C₆H₅). Найдено (%): C 60.11, H 4.50, N 18.45. Вычислено из C₁₉H₁₇N₅O₂S (%): C 60.14, H 4.52, N 18.46.

3-Изопропил-N₆-([3-амино-5,6,7,8-тетрагидротиено[2,3-b]хинолин-2-ил]-карбонил)сиднонимин 100e

Получали по аналогичной методике (5a) из 0.1 г 3-изопропил-N₆-α-(3-циано-4-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил-суфанил)ацетилсиднонимина **99q**. Выход 0.094г (94%). Т_{пл} = 245-246°C. Спектр ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.78 (d, J = 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 1.95 (d, J = 17.9 Hz, 4H, CH₂CH₂), 2.95 (s, 2H, CHCCH₂), 3.09 (d, J = 6.3 Hz, 2H, NCCCH₂), 4.87 – 4.99 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 6.21 (s, 2H, NH₂), 7.62 (s, 1H, CCCH), 8.14 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 57.15, H 5.35, N 19.61. Вычислено из C₁₇H₁₉N₅O₂S (%): C 57.13, H 5.36, N 19.59.

3-Метоксиэтил-N₆-([3-амино-5,6,7,8-тетрагидро-тиено[2,3-b]хинолин-2-ил]-карбонил)-сиднонимин 100f

Получали по аналогичной методике (5a) из 0.1 г (0.25ммоль) 3-метоксиэтил-N₆-α-(3-циано-4-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил-суфанил) ацетилсиднонимина **99u**. Выход 0.095г (95%). Т_{пл} = 245-246°C. Спектр ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 1.95 – 1.78 (m, 4H, CH₂CH₂CH₂CH₂), 2.88-2.90 (m, 2H, CCH₂), 2.95-2.97 (m, 2H, CCH₂), 3.34 (s, 3H, CH₃O), 4.01 – 3.88 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 4.94 – 4.81 (m, 2H, OCH₂CH₂N), 7.28 (s, 2H, NH₂), 8.11 (s, 1H,

ССНС), 8.37 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): С 54.7, Н 5.1, N 18.8. Вычислено из $C_{17}H_{19}N_5O_3S$ (%): С 54.68, Н 5.13, N 18.75.

3-Изопропил-N₆-α-диметиламиноацетилсиднонимин 101a

В раствор 0,1г (0,40 ммоль) 3-изопропил-N₆-бромацетилсиднонимина в метаноле добавили 0,26 мл (2,02 ммоль) 40% раствора диметиламина в воде, полученную смесь кипятили в течение 2 часов, охладили, растворитель удалили в вакууме. Пропускали через слой SiO₂ (2x5см), элюируя смесью CHCl₃:MeOH:NH₃ (100:10:1), растворитель удалили в вакууме и кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир (1-5). Выход 0.066г (78%). Т_{пл} 110-111°C. NMR ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.75 (д, J = 6.5 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 3.04 (д, J = 6.4 Hz, 6H, N(CH₃)₂), 4.02 (д, J = 6.4 Hz, 2H, COCH₂), 5.30 – 5.16 (м, 1H, (CH₃)₂CH), 8.37 (с, 1H, Н-4). Найдено (%): С 50.48; Н 7.95; N 26.17. Вычислено из C₉H₁₆N₄O₂ (%): С 50.93, Н 7.60, N 26.40.

3-Изопропил-N₆-α-диэтиламиноацетилсиднонимин 101b

Смесь 0,1 г (0,403 ммоль) 3-изопропил-N₆-бромацетилсиднонимина и 0,29 мл (4,032 ммоль) диэтиламина в метаноле кипятили 2 часа, охладили, добавили K₂CO₃, сушили на вакууме. Пропускали через слой SiO₂ (2x5см), элюируя смесью CHCl₃:MeOH:NH₃ (100:10:1), растворитель удалили в вакууме и кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир (1-5). Выход 0.097г (80%). Т_{пл} 119-120°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₂CH₃)₂), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 3.50 (d, J = 7.0 Hz, 4H, N(CH₂CH₃)₂), 3.96 (s, 2H, COCH₂), 5.17 (dt, J = 13.3, 6.6 Hz, 1H, (CH₃)₂CH), 8.29 (s, 1H, Н-4). Найдено (%): С 54.49, Н 7.93, N 23.13. Вычислено из C₁₁H₂₀N₄O₂ (%): С 54.98, Н 8.39, N 23.31.

3-Изопропил-N₆-α-морфолиноацетилсиднонимин 101c

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,1 г (0,40 ммоль) 3-изопропил-N₆-бромацетилсиднонимина и 0,11 мл (1.201 ммоль) морфолина.

Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:МеОН(5%), кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир (1-5). Выход 0.040 г (40%). $T_{пл}$ 103-104°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.72 (d, J = 6.8 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 2.55 – 2.69 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 3.35 (s, 2H, $COCH_2$), 3.76 – 3.84 (m, 4H, $N(CH_2CH_2)_2O$), 4.82 – 4.95 (m, 1H, $(CH_3)_2CH$), 8.01 (s, 1H, 4-H). Найдено (%): C 51.02; H 8.98; N 22.35. Вычислено из $C_{11}H_{18}N_4O_3$ (%): C 51.96, H 7.13, N 22.03.

3-Изопропил- N_6 - α -пирролидиноацетилсиднонимин 101d

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (1,008 ммоль) 3-изопропил- N_6 -хлорацетилсиднонимина и 0,215 мл (3,02 ммоль). Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:МеОН(5%), кристаллизовали из смеси ТХМ:толуол. Выход 0.240 г (60%). $T_{пл}$ 133-134°C. Спектр 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.70 (д, J = 6.7 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 1.80 (с, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.65 (с, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 3.47 (с, 2H, $COCH_2$), 4.86 (дт, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H, $(CH_3)_2CH$), 8.01 (с, 1H, 4-H). Найдено (%): C 54.73; H 8.03; N 23.84. Вычислено из $C_{11}H_{18}N_4O_2$ (%): C 55.45, H 7.61, N 23.51.

3-Изопропил- N_6 - α -пирролидино- α -фенил=ацетилсиднонимин 101f

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,1 г (0,31 ммоль) 3-изопропил- N_6 - α -бром- α -фенилацетилсиднонимина и 0,076 мл (0.93 ммоль) пирролидина. Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:МеОН(5%), кристаллизовали из смеси ИПС-петролейный эфир (1-5). Выход 0.088 г (90%). $T_{пл}$ 107-108°C. Спектр 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.69 (д, J = 6.2 Hz, 6H, $(CH_3)_2CH$), 1.84 (с, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.62 (д, J = 54.0 Hz, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 4.08 (с, 1H, $COCH$), 4.91 – 4.76 (м, 1H, $(CH_3)_2CH$), 7.29 (дд, J = 16.0, 8.7 Hz, 4H, m,p - C_6H_5), 7.63 (д, J = 6.9 Hz, 2H, o - C_6H_5), 8.03 (с, 1H, 4-H). Найдено (%): C 64.24; H 7.24; N 17.39. Вычислено из $C_{17}H_{22}N_4O_2$ (%): C 64.95, H 7.05, N 17.82.

3-Изопропил-N₆-α-морфолино-α-фенил-ацетилсиднонимин 101e

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,62 ммоль) 3-изопропил-N₆-α-бром-α-фенил-ацетилсиднонимина и 0,16 мл (1,85 ммоль) морфилина. Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:MeOH(5%). Выход 0.162 г (79%) масло. Спектр ¹H-ЯМР (CDCl₃, δ, м.д.): 1.69 (д., 6H, (CH₃)₂CH), 2.60-2.62 (т., 4H N(CH₂CH₂)₂O), 3.77-3.80 (т., 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4,07 (с., 1H, COCH), 4,82-4,85 (м, 1H, (CH₃)₂CH), 7,25-7,32 (м., 3H, м, *n*-C₆H₅), 7,62-7,64 (д., 2H, *o*-C₆H₅), 8,03 (с, 1H, H-4). Найдено (%): C 61.28, H 7.03, N 17.24. Вычислено из C₁₇H₂₂N₄O₃ (%): C 61.80, H 6.71, N 16.96.

3-Этил-N₆-α-диметиламиноацетилсиднонимин 101g

Метод А: получали по методике **101a** из 0,1 г (0,53 ммоль) 3-этил-N₆-хлорацетилсиднонимина и 0,68 мл (0,53 ммоль) 40% раствора диметиламина в воде. Продукт кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир (1-5). Выход 0.052 г (50%). T_{пл} 84-85°C.

Метод Б: получали по методике **101a** из 0,1 г (0,43ммоль) 3-этил-N₆-бромацетилсиднонимина и 0,55 мл (0,43 ммоль) 40% раствора диметиламина в воде. Продукт кристаллизовали из смеси ИПС:петролейный эфир (1:5). Выход 0.063 г (75%). T_{пл} 84-85°C.

Спектр ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 1.72 (т, J = 7.4 Hz, 3H, CH₃CH₂), 2.39 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.32 (с, 2H, COCH₂), 4.54 (кв, J = 7.4 Hz, 2H, CH₃CH₂), 8.09 (с, 1H, H-4). Найдено (%): C 47.85, H 7.44, N 28.03. Вычислено из C₈H₁₄N₄O₂ (%): C 48.47, H 7.12, N 28.26.

3-Этил-N₆-α-диэтиламинопропионилсиднонимин 101h

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,81 ммоль) 3-этил-N₆-бромпропионилсиднонимина и 0,84 мл (0,81 ммоль) диэтиламина. Очищали хроматографической колонкой, элюируя смесью хлороформ - метанол (5%), кристаллизовали из смеси ИПС:петролейный эфир (1:5).

Выход 0.136 г (70%) масло. Спектр ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.18 (т, J = 7.2 Hz, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.45 (д, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3CHN), 1.73 (т, J = 7.4 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 2.91 (дд, J = 13.7, 6.6 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.75 (кв, J = 6.9 Hz, 1H, CH_3CHN), 4.62 (кв, J = 7.4 Hz, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N}$), 8.40 (с, 1H, H-4). Найдено (%): C 53.86; H 8.44; N 23.81. Вычислено из $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C 54.98, H 8.39, N 23.31.

3-Этил- N_6 - α -морфолиноацетилсиднонимин 101i

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,86 ммоль) 3-этил- N_6 -Br-ацетилсиднонимина и 0,23 мл (0,26 ммоль) морфолина, полученную смесь кипятили 2 часа. Кристаллизовали из смеси ИПС:петролейный эфир (1:5). Выход 0,170 г (83%). $T_{\text{пл}}$ 140-141°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.71 (т, J = 7.4 Hz, 3H, NCH_2CH_3), 2.60 (с, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.34 (с, 2H, COCH_2), 3.77 (д, J = 4.2 Hz, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4.52 (кв, J = 7.4 Hz, 2H, CH_3CH_2), 8.03 (с, 1H, H-4). Найдено (%): C 49.82, H 7.04, N 23.88. Вычислено из $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$ (%): C 49.99, H 6.71, N 23.32.

3-Этил- N_6 - α -пирролидино- α -фенил-ацетилсиднонимин 101j

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,065 ммоль) 3-этил- N_6 - α -бром- α -фенил-ацетилсиднонимина и 0,16 мл (0.19 ммоль) пирролидина, кипятили 4 часа. Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:MeOH(5%), кристаллизовали из смеси ИПС-петролейный эфир (1-5). Выход 0.125 г (64,4%). $T_{\text{пл}}$ 130-131°C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.67 (т, J = 7.4 Hz, 3H, (CH_3CH_2)), 1.80 (т, J = 6.2 Hz, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.47 (дд, J = 9.4, 3.8 Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2.62 (д, J = 6.3 Hz, 2H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 4.01 (с, 1H, COCH), 4.46 (кв, J = 7.4 Hz, 2H, CH_3CH_2), 7.27 (дкв, J = 14.4, 7.1 Hz, 4H, m,p - C_6H_5), 7.60 (д, J = 7.2 Hz, 2H, o - C_6H_5), 8.05 (с, 1H, H-4). Найдено (%): C 63.62, H 6.54, N 17.95. Вычислено из $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$ (%): C 63.98, H 6.71, N 18.65.

3-Метил- N_6 - α -диэтиламиноацетилсиднонимин 101k

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,12 ммоль) 3-метил-N₆-хлорацетилсиднонимина и 1.27 мл (1.22 ммоль) диэтиламина, смесь кипятили 2 часа. Кристаллизовали из смеси толуол - петролейный эфир (1-5). Выход 0.118 г (48,4%). T_{пл} 91-92°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.08 (т, J = 7.2 Hz, 6H, N(CH₃CH₂)₂), 2.69 (кв, J = 7.2 Hz, 4H, N(CH₃CH₂)₂), 3.46 (с, 2H, COCH₂), 4.24 (с, 3H, CH₃N), 8.07 (с, 1H, H-4). Найдено (%): C 51.11; H 8.06; N 26.83. Вычислено из C₉H₁₆N₄O₂ (%): C 50.93, H 7.60, N 26.40.

3-Метил-N₆-α-морфолиноацетилсиднонимин 101l

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,122 ммоль) 3-метил-N₆-хлорацетилсиднонимина и 0,320 мл (3,66 ммоль) морфолина, кипятили 1 час. Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:MeOH(5%), кристаллизовали из смеси ИПС-петролейный эфир (1-5). Выход 0.224г (85,8%). T_{пл} 175-176°C. Спектр ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.51 – 2.68 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.37 (с, 2H, COCH₂), 3.74 – 3.86 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 4.29 (с, 3H, NCH₃), 8.09 (с, 1H, 4-H). Найдено (%): C 47.20; H 6.34; N 25.12. Вычислено из C₉H₁₄N₄O₃ (%): C 47.78, H 6.24, N 24.76.

3-Метил-N₆-α-пирролидинопропионилсиднонимин 101m

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,09 ммоль) 3-метил-N₆-α-бромпропионилсиднонимина и 0,22 мл (0.27 ммоль) пирролидина, кипятили 4 часа. Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:MeOH(5%), кристаллизовали из смеси ИПС-петролейный эфир (1-5). Выход 0.124г (65%). T_{пл} 130-131°C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.75 (д, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃CHCO), 2.17 (с, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 3.64 (с, 4H, N(CH₂CH₂)₂), 4.11 (д, J = 6.8 Hz, 1H, COCH), 4.46 (с, 3H, CH₃N), 8.39 (с, 1H, 4-H). Найдено (%): C 52.83; H 6.93; N 25.13. Вычислено из C₁₀H₁₆N₄O₂ (%): C 53.56, H 7.19, N 24.98.

3-Морфолин-N₆-α-морфолинопропионилсиднонимин 101n

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,66 ммоль) 3-морфолин-N₆-α-бромпропионилсиднонимина и 0,17 мл (0,198 ммоль) морфолина, полученную смесь кипятили 12 часов. Кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир (1-5). Выход 0,155г (76%). T_{пл} 113-114°C. Спектр ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 1.34 (д, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃CHN), 2.55 – 2.76 (м, 4H, NCH₂CH₂O), 3.28 (кв, J = 6.8 Hz, 1H, CH₃CHN), 3.49 – 3.63 (м, 4H, NNCH₂CH₂O), 3.76 (т, J = 4.5 Hz, 4H, NCH₂CH₂O), 3.91 – 4.05 (м, 4H, NNCH₂CH₂O), 8.05 (с, 1H, 4-H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO, δ, м.д.): 15.5, 50.2, 53.9, 65.3, 66.5, 67.1, 100.8, 172.8, 180.6. Найдено (%): C 49.58; H 6.92; N 22.26. Вычислено из C₁₃H₂₁N₅O₄ (%): C 50.15, H 6.80, N 22.49.

3-Фенил-N₆-α-морфолиноацетилсиднонимин **101o**

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2 г (0,084 ммоль) 3-фенил-N₆-хлорацетилсиднонимина и 0,22 мл (0,25 ммоль) морфилина, кипятили 2 часа. Выделяли колоночной хроматографией, элюируя смесью ТХМ:MeOH(5%). Выход 0.180г (74%) масло. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 2.61 – 2.75 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 3.44 (с, 2H, COCH₂), 3.79 – 3.92 (м, 4H, N(CH₂CH₂)₂O), 7.66 – 7.95 (м, 5H, *o,m,n*-C₆H₅), 8.47 (с, 1H, 4-H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO, δ, м.д.): 53.4, 64.7, 66.7, 105.7, 122.9, 130.7, 133.4, 134.2, 173.5, 177.8. Найдено (%): C 58.17; H 5.86; N 18.92. Вычислено из C₁₄H₁₆N₄O₃ (%): C 58.32, H 5.59, N 19.43.

3-Метоксиэтиламин-N₆-α-диметиламиноацетилсиднонимин **101p**

Получали по аналогичной методике (**101a**) из 0,2 г (0,09 ммоль) 3-метоксиэтиламин-N₆-хлорацетилсиднонимина и 1,15 мл (0,91 ммоль) 40% раствора диметиламина в воде, смесь кипятили 25 мин. Кристаллизовали из смеси МТБЭ - петролейный эфир (1-5). Выход 0.186г (89%). T_{пл} 89-90°C. Спектр ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.35 (с, 6H, N(CH₃)₂), 3.27 (с, 2H, COCH₂), 3.40 (с, 3H, CH₃OCH₂CH₂N), 3.80 – 3.92 (м, 2H, CH₃OCH₂CH₂N), 4.57 – 4.65 (м, 2H, CH₃OCH₂CH₂N), 8.15 (с, 1H, 4-H). ¹³C NMR (101 MHz,

DMSO, δ , м.д.): 53.4, 58.5, 65.5, 68.8, 106.8, 173.4, 178.3. Найдено (%): C 46.82, H 7.27, N 25.32. Вычислено из $C_9H_{16}N_4O_3$ (%): C 47.36, H 7.07, N 24.55.

3-Метоксиэтиламин- N_6 - α -морфолинопропионилсиднонимин 101q

Получали по аналогичной методике (**101b**) из 0,2г (0,072 ммоль) 3-метоксиэтиламин- N_6 - α -бромпропионилсиднонимина и 0,19мл (0,22 ммоль) морфолина, смесь кипятили 2 часа. Пропускали через слой SiO_2 , промывая смесью хлороформ – метанол (5%), кристаллизовали из смеси МТБЭ – петролейный эфир (1-5). Выход 0.170г (83,3%). $T_{пл}$ 89-90°C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.34 (д, J = 6.9 Hz, 3H, $NCHCH_3$), 2.67 (ддд, J = 16.0, 11.4, 6.7 Hz, 4H, NCH_2CH_2O), 3.24 – 3.32 (м, 1H, $COCH$), 3.42 (с, 3H, $CH_3OCH_2CH_2N$), 3.76 (т, J = 4.6 Hz, 4H, NCH_2CH_2O), 3.85 – 3.91 (м, 2H, $CH_3OCH_2CH_2N$), 4.56 – 4.63 (м, 2H, $CH_3OCH_2CH_2N$), 8.13 (с, 1H, 4-H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO, δ , м.д.): 15.3, 50.2, 53.5, 58.5, 66.5, 66.7, 68.8, 107.1, 173.6, 180.2. Найдено (%): C 51.17; H 7.35; N 19.26. Вычислено из $C_{12}H_{20}N_4O_4$ (%): C 50.69, H 7.09, N 19.71.

3-Изопропил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимин 103b

К раствору 2 г (0,0123 моль) гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина в хлористом метилене добавили 2,68 мл (0,0129 моль) дифеноксифосфорилхлорида, затем при охлаждении до -40°C добавили по каплям 5,254 мл (0,0308 моль) диизопропилэтиламина и перемешивали в течение 10 часов. Добавили воду, слои разделили, водный слой экстрагировали хлористым метиленом (3×100 мл). Объединенные экстракты сушили сульфатом натрия, фильтровали через слой Al_2O_3 (2×3 мм), элюируя хлористым метиленом. Растворитель удалили в вакууме, остаток перекристаллизовывали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 3,72 г (77 %). $T_{пл}$ = 95-96 °C. Спектр 1H -ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1,54 (d, J = 6.8 Hz, 6 H, $-CH(CH_3)_2$); 4,68 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1 H, $-CH(CH_3)_2$); 7,09-7,13 (m, 2 H, n -H, $(-OC_6H_5)_2$); 7,26-7,31 (m, 8 H, o,m -H, $(-OC_6H_5)_2$); 7,32 (s, 1H, $-C^4H$). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7, 58.1,

100.4, 100.4, 120.5, 120.6, 124.5, 129.5, 151.4, 151.5, 171.6, 171.8. Спектр ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -3,2. Найдено (%): С 56.63, Н 5.18, N 11.43. Вычислено из $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ (%): С 56.83, Н 5.05, N 11.69.

3-Этил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимин 103a

Получали аналогично соединению **103b** из 2 г (0,014 моль) гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина, 2,943 мл (0,0142 моль) дифеноксифосфорилхлорида и 5,775 мл (0,034 моль) диизопропилэтиламина. Выход 3,535 г (76,1 %). $T_{\text{пл}} = 105\text{-}106^\circ\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,57 (t, $J = 7.4$ Hz, 3 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4,31 (t, $J = 7.4$ Hz, 2 H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7,09-7,16 (m, 2 H, n -H, $(-\text{OC}_6\text{H}_5)_2$); 7,23-7,32 (m, 8 H, o,m -H, $(-\text{OC}_6\text{H}_5)_2$); 7,37 (s, 1H, $-\text{C}^4\text{H}$). Спектр ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -3,1. Найдено (%): С 55.39, Н 4.42, N 12.73. Вычислено из $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ (%): С 55.66, Н 4.67, N 12.17.

3-Фенил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимин 103c

Получали аналогично соединению **103b** из 0,5 г (0,0025 моль) гидрохлорида 3-фенилсиднонимина, 0,549 мл (2,65 ммоль) дифеноксифосфорилхлорида и 1,067 мл (6,25 ммоль) диизопропилэтиламина. Выход 0,78 г 3-фенил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимина (80 %). $T_{\text{пл}} = 102\text{-}103^\circ\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO, δ , м.д.): 7,19-7,45 (m, 10 H, $(-\text{OC}_6\text{H}_5)_2$); 7,73-7,81 (m, m,n -H, 3 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-N}$); 8,06-8,08 (m, o -H, 2 H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{-N}$); 8,32 (s, 1 H, C^4H). Спектр ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -3,5 (s). Найдено (%): С 60.84, Н 4.37, N 10.15. Вычислено из $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$ (%): С 61.07, Н 4.10, N 10.68.

3-Морфолин- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимин 103d

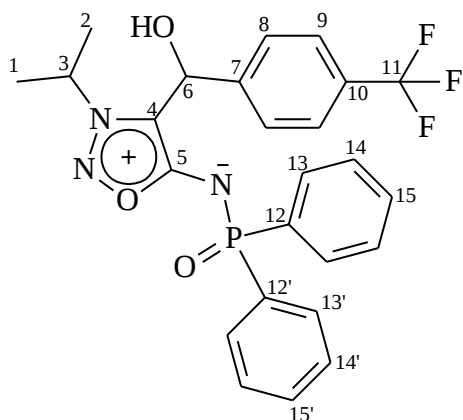
Получали аналогично соединению **103b** из 2 г (0,0103 моль) гидрохлорида 3-морфолинсиднонимина, 2,26 мл (0,0109 моль) дифеноксифосфорилхлорида и 4,42 мл (0,0258 моль) диизопропилэтиламина. Выход 3,16 г 3-морфолин- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимина (79 %).

Спектр ^1H -ЯМР (300 MHz, DMSO, δ , м.д.): 3.86-3.87 (m, 2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 3.59-3.61 (m, 2H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{N}$), 7.18-7.43 (m, 10 H, $(-\text{OC}_6\text{H}_5)_2$); 7.95 (s, 1H, H-4H). Спектр ^{31}P -ЯМР (162 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): -6,0 (s). Найдено (%): C 53.45, H 5.25, N 13.84. Вычислено из $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5\text{P}$ (%): C 53.47, H 5.23, N 13.86.

3-Изопропил- N_6 -дифенилфосфорилсиднонимин 103e

Получали аналогично соединению **103b** из 4 г (0,025 моль) гидрохлорида 3-изопропилсиднонимина, 5,08 мл (0,026 моль) дифенилфосфорилхлорида, и 10,44 мл (0,0613 моль) диизопропилэтиламина. Выход 6,06 г (86%). $T_{\text{пл}} = 156-157^\circ\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,56 (d, $J = 6.8$ Hz, 6 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,60 (dq, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 7,20 (s, 1H, $-\text{C}^4\text{H}$); 7,31-7,41 (m, 6 H, m,n -H, $(-\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,85-7,91 (m, 4 H, o -H, $(-\text{C}_6\text{H}_5)_2$). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.8, 57.6, 98.6, 98.7, 128.1, 128.2, 130.9, 130.9, 131.1, 131.2, 135.4, 136.6, 169.9. Спектр ^{31}P -ЯМР (162 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 20,9(s). Найдено (%): C 62.63, H 5.37, N 13.31. Вычислено из $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2\text{P}$ (%): C 62.38, H 5.54, N 12.84.

3-Изопропил-4-[(4'-трифторметилфенил)-гидроксиметил]- N_6 -дифенилфосфорилсиднонимин 105a



К раствору 0,3 г (0,9 ммоль) 3-изопропил- N_6 -дифенилфосфорилсиднонимина в 50 мл абсолютного ТГФ при -90°C добавили 0,43 мл (1,01 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане. Раствор перемешивали 15 мин при той же температуре. Добавили 0,14 мл (1,01 ммоль) n -трифторметилбензальдегида, после чего охлаждение убрали. При -20°C добавили 1 мл H_2O и 0.2 мл CH_3COOH , а при 0°C добавили Na_2SO_4 . ТГФ

удалили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и фильтровали через слой Al_2O_3 (2×3 мм), элюируя метиленом, фильтрат упарили в вакууме. Продукт кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 0,314 г (70%). $T_{\text{пл}} = 192-193$ °C. Спектр ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,2 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,63 (t, $J = 7.8$ Hz, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5,20 (dq, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1 H, $-\text{CH}(\text{OH})-$); 7,27-7,55 (m, 10 H, $(-\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,72-7,93 (m, *o,m*-H, 4 H, $-\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$); 8,56 (d, $J = 5.0$ Hz, 1 H, $-\text{OH}$). Спектр ^{13}C NMR (126 МГц, CDCl_3) δ 21.6 (s, C^1), 21.9 (s, C^2), 57.1 (s, C^3), 63.43 (s, C^6), 116.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.3$ Hz, C^5), 124.0 (q, $J = 272.1$ Hz, C^{11}), 125.3 (m, C^9), 125.8 (s, C^8), 128.1 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 5.1$ Hz, 2C^{14}), 128.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 5.4$ Hz, $2\text{C}^{14'}$), 129.6 (q, $J = 32.4$ Hz, C^{10}), 130.9 (m, C^{15} , $\text{C}^{15'}$), 131.1 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz, C^{13}), 131.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz, $\text{C}^{13'}$), 135.0 (d, $J_{\text{C-P}} = 32.2$ Hz, C^{12}), 136.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 16.1$ Hz, $\text{C}^{12'}$), 145.2 (s, C^7), 165.3 (s, C^4). Спектр ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16,4 (s). Спектр ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -62,4 (s). Найдено (%): C, 59.74; H, 4.81; N, 7.84. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$. Вычислено (%): C, 59.88; H, 4.62; N, 8.38.

3-Изопропил-4-(фенил-гидроксиметил)-N₆- дифенилфосфорилсиднонимин 105b

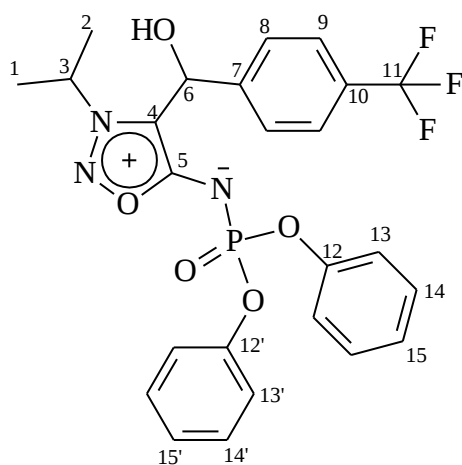
Получали по аналогичной методике **105a** из 0,3 г (0,92 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимина, 0,49 мл (1,0 ммоль) 2,05М раствора бутиллития в гексане и 0,103 мл (1,0 ммоль) бензальдегида. Продукт кристаллизовали из смеси толуола и петролейного эфира (1:4). Выход 0,27 г (67,8%). $T_{\text{пл}} = 176-177$ °C. Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,12 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,66 (d, $J = 6.7$ Hz, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5,16-5,28 (m, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,21 (s, 1 H, $-\text{CH}(\text{OH})-$); 7,28-7,49 (m, 5 H, $-\text{C}_6\text{H}_5 + 6$ H, $(m,n-\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,78-8,00 (m, 4 H, $(o-\text{C}_6\text{H}_5)_2$). Спектр ^{31}P -ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 16,1 (s). Найдено (%): C, 66.63; H, 5.62; N, 8.49. $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$. Вычислено (%): C, 66.51; H, 5.58; N, 9.69.

3-Изопропил-4-[(4'-метоксифенил)-гидроксиметил]-N₆- дифенилфосфорилсиднонимин 105c

Получали по аналогичной методике **105a** из 0,3 г (0,92 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифенилфосфорилсиднонимина, 0,49 мл (1,0 ммоль) 2,05М раствора бутиллития в гексане и 0,122 мл (1,0 ммоль) п-метоксибензальдегида. Продукт кристаллизовали из смеси толуола и петролейного эфира (1:4). Выход 0,238 г (57%). $T_{пл} = 195-196\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,22 (dd, $J = 17.5, 4.2\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,65 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3,82 (s, 3 H, $-\text{OCH}_3$); 5,21 (dt, $J = 13.4, 6.7\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,14 (d, $J = 4.7\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}(\text{OH})-$); 6,83 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2 H, o - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7,29-7,47 (m, 8 H, m,n -(C_6H_5)₂ + m - $\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$); 7,77-7,98 (m, 4 H, o -(C_6H_5)₂); 8,13 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{OH}$). Спектр ^{31}P -ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 15,9 (s). Найдено (%): C, 65.03; H, 5.57; N, 9.11. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$. Вычислено (%): C, 64.79; H, 5.65; N, 9.07.

3-Изопропил-4-[(4'-трифторметилфенил)-гидроксиметил]-N₆- дифеноксифосфорилсиднонимин 105d

К раствору 0,359 г (1 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина в 50 мл абсолютного ТГФ при -90°C



добавили 0,47 мл (1,1 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане. Раствор перемешивали 15 мин при той же температуре. Добавили 0,164 мл (1,2 ммоль) *n*-трифторметилбензальдегида, после чего охлаждение убрали. При -20°C добавили 1 мл H_2O и 0,2 мл CH_3COOH , а при 0°C добавили Na_2SO_4 . ТГФ удалили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и

пропустили через слой Al_2O_3 ($2 \times 3\text{ cm}$), элюируя метиленом, фильтрат

упарили в вакууме. Продукт кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 0,38 г (71%). $T_{пл} = 172-173\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,07 (d, $J = 6.7\text{ Hz}$, 3 H, C^1H_3); 1,61 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3 H, C^2H_3); 5,17 (dt, $J = 13.3, 6.6\text{ Hz}$, 1 H, C^3H); 6,26 (d, $J = 3.7\text{ Hz}$, 1 H, C^6H); 7,09-7,19 (m, 2 H, C^{15}H , $\text{C}^{15'}\text{H}$); 7,21-7,35 (m, 10 H, $2\text{C}^{13}\text{H}$, $2\text{C}^{14}\text{H}$, $2\text{C}^9\text{H}$, $2\text{C}^{13'}\text{H}$, $2\text{C}^{14'}\text{H}$ и 1 H, -OH); 7,43 (d, $J = 8.1\text{ Hz}$, 2 H, C^8H). Спектр ^{13}C NMR (126 МГц, CDCl_3) δ 21.7 (s, C^1), 21.8 (s, C^2), 57.3 (s, C^3), 63.2 (s, C^6), 116.5 (d, $J_{2\text{C-P}} = 18.56\text{ Hz}$, C^5), 120.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.2\text{ Hz}$, $\text{C}^{13'}$), 120.5 (d, $J_{\text{C-P}} = 9.1\text{ Hz}$, C^{13}), 124.0 (q, $J = 272.1\text{ Hz}$, C^{11}), 124.6 (s, C^{15}), 124.6 (s, $\text{C}^{15'}$), 125.4 (dd, $J = 7.0, 3.4\text{ Hz}$, 2C^9), 125.5 (s, 2C^8), 129.5 (s, C^{14}), 129.5 (s, $\text{C}^{14'}$), 129.6 (q, $J = 32.4\text{ Hz}$, C^{10}), 144.7 (s, C^7), 151.5 (d, $J_{2\text{C-P}} = 11.26\text{ Hz}$, C^{11}), 151.4 (d, $J_{2\text{C-P}} = 9.90\text{ Hz}$, $\text{C}^{11'}$), 165.0 (s, C^4). Спектр ^{31}P -ЯМР (162 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -6,7 (s). Спектр ^{19}F -ЯМР (376 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -62.6 (s). Найдено (%): С 56.43, Н 4.18, N 7.47. Вычислено из $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$ (%): С 56.29, Н 4.35, N 7.88.

3-Изопропил-4-[(2'-хлор-5'-нитро фенил)-гидроксиметил]- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимин **105e**

Получали по аналогичной методике **105d** из 0,2 г (0,557 ммоль) 3-изопропил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,26 мл (0,613 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане и 0,12 г (0,618 ммоль) 2-хлор-5-нитробензальдегида. Выход 0,08 г (48%). $T_{пл} = 125-126\text{ }^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1,30 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,69 (d, $J = 6.6\text{ Hz}$, 3 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,80 (s, 1 H, -OH); 4,95 (dt, $J = 13.0, 6.4\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 6,07 (d, $J = 4.9\text{ Hz}$, 1 H, $-\text{CH}(\text{OH})-$); 7,13-7,41 (m, 10 H, $(-\text{OC}_6\text{H}_5)_2 + m\text{-H}$, 1 H, C_6H_3); 8,07 (dd, $J = 8.7, 2.5\text{ Hz}$, 1 H, C_6H_3); 8,84 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1 H, C_6H_3). Спектр ^{31}P -ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -7,9 (s). Найдено (%): С 52.74, Н 4.18, N 10.77. Вычислено из $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_7\text{P}$ (%): С 52.90, Н 4.07, N 10.28.

**3-Изопропил-4-(фенил-гидроксиметил)-N₆-
дифеноксифосфорилсиднонимин 105f**

Получали по аналогичной методике **105d** из 0,5 г (1,4 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,65 мл (1,53 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане и 0,16 мл (1,53 ммоль) бензальдегида. Продукт кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 0,39 г (60%). T_{пл} = 127-128 °С. Спектр ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1,09 (d, J = 6.7 Hz, 3 H, -CH(CH₃)₂); 1,62 (d, J = 6.6 Hz, 3 H, CH(CH₃)₂); 5,17 (dt, J = 13.4, 6.6 Hz, 1 H, CH(CH₃)₂); 6,27 (s, 1 H, -CH(OH)-); 7,15-7,42 (m, 10 H, (-OC₆H₅)₂ и 5 H, -C₆H₅ и -OH). Спектр ³¹P-ЯМР (121 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -6,7 (s). Найдено (%): C, 61.88; H, 5.14; N, 9.47. Вычислено из C₂₄H₂₄N₃O₅P (%): C, 61.93; H, 5.20; N, 9.03.

**3-Фенил-4-[(2'-хлор-5'-нитрофенил)-гидроксиметил]-N₆-
дифеноксифосфорилсиднонимин 105g**

Получали по аналогичной методике **105d** из 0,5 г (1,27 ммоль) 3-фенил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,60 мл (1,4 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане и 0,26 г (1,4 ммоль) 2-хлор-5-нитробензальдегида. Продукт кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 0,595 г (81%). T_{пл} = 189-190 °С. Спектр ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO, δ, м.д.): 5,81 (d, J = 4.3 Hz, 1 H, -CH(OH)-); 7,11 (d, J = 8.0 Hz, n-H 2H, (-OC₆H₅)₂); 7,17 (q, J = 5.6 Hz, m-H, 4H, (-OC₆H₅)₂); 7,22 (d, J = 4.4 Hz, n-H, 1 H, C₆H₅); 7,35 (dd, J = 16.9, 8.6 Hz, o-H, 4 H, (-OC₆H₅)₂); 7,58-7,69 (m, 5 H, (C₆H₅-N) и 1 H, -OH); 8,02-8,04 (m, m-H, 1 H, C₆H₅); 8,07 (d, J = 2.4 Hz, o-H, 1 H, C₆H₅). Спектр ³¹P-ЯМР (162 МГц, DMSO, δ, м.д.): 16,5 (s). Найдено (%): C, 56.29; H, 3.35; N, 7.47. C₂₇H₂₀ClN₄O₇P. Вычислено (%): C, 56.02; H, 3.48; N, 7.88.

**3-Этил-4-[(4'-трифторметилфенил)-гидроксиметил]-N₆-
дифеноксифосфорилсиднонимин 105h**

Получали по аналогичной методике **105d** из 0,5 г (1,45 ммоль) 3-этил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,68 мл (1,59 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане и 0,22 мл (1,59 ммоль) *n*-трифторметилбензальдегида. Выход 0,574 г (76%). T_{пл} = 119-120 °С. Спектр ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1,28-1,37 (m, 3 H, -CH₂CH₃); 4,27-4,5 (m, 2 H, -CH₂CH₃); 6,26 (d, J = 4.4 Hz, 1 H, -CH(OH)-); 7,11-7,33 (m, 10 H, (-OC₆H₅)₂ и 1 H, -OH и *o*-H, 2 H, -C₆H₅CF₃); 7,42 (d, J = 8.3 Hz, *m*-H, 2 H, -C₆H₅CF₃). Спектр ³¹P-ЯМР (162 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -6,8 (s). Спектр ¹⁹F-ЯМР (376 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -62,6 (s). Найдено (%): C, 55.36; H, 4.18; N, 7.87. C₂₄H₂₁F₃N₃O₅P. Вычислено (%): C, 55.50; H, 4.08; N, 8.09.

**3-Этил-4-[(4'-метилфенил)-гидроксиметил]-N₆-
дифеноксифосфорилсиднонимин 105i**

Получали по аналогичной методике **105d** из 0,3 г (0,87 ммоль) 3-этил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,41 мл (0,96 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане и 0,113 мл (0,96 ммоль) *n*-метилбензальдегида. Продукт кристаллизовали из смеси толуола и петролейного эфира (1:3). Выход 0,26 г (64%). T_{пл} = 112-113 °С. Спектр ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1,34 (t, J = 7.2 Hz, 3 H, CH₂CH₃); 2,37 (m, 3 H, -C₆H₄CH₃); 4,35 (ddd, J = 20.9, 13.9, 6.9 Hz, 2 H, CH₂CH₃); 6,21 (s, 1 H, CH(OH)); 6,88-7,48 (m, 10 H, (OC₆H₅)₂ + 4 H, C₆H₄). Спектр ³¹P-ЯМР (121 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 17,3 (s). Найдено (%): C, 61.93; H, 4.98; N, 9.37. C₂₄H₂₄N₃O₅P. Вычислено (%): C, 61.93; H, 5.20; N, 9.03.

**3-Изопропил-4-(1'-гидроксипропен-2'-ил)-N₆-
дифеноксифосфорилсиднонимин 105j**

Получали по аналогичной методике **105d** из 0,3г (0,84 ммоль) 3-изопропил-N₆-дифеноксифосфорилсиднонимина, 0,42 мл (0,92 ммоль) 2,2М раствора бутиллития в гексане и 0,061 мл (0,92 ммоль) акролеина. Продукт кристаллизовали из смеси метилтретбутилового и петролейного эфиров. Выход 0,180 г (52%). T_{пл} = 89-90°С. Спектр ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 1.54

(d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.62 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H), 5.13 (d, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, H_A), 5.24 (sept, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 5.27 (d, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, H_B), 5.47 (s, 1H, OH), 5.94 (ddd, 1H, $\text{CH}_2=\text{CH}$, H_M), 7.49 – 7.24 (m, 6H, $m,n\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.60 (d, 1H, CHOH , H_X), ABMX-система $J_{\text{AB}} = 0$ Hz, $J_{\text{AM}} = 10.2$ Hz, $J_{\text{BM}} = 17.1$ Hz, $J_{\text{MX}} = 4.2$ Hz, 7.96 – 7.74 (m, 4H, $o\text{-C}_6\text{H}_5$). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 21.7, 22.2, 56.5, 63.7, 114.5 (d, $J = 10.9$ Hz), 115.7, 128.1 (d, $J = 12.8$ Hz), 128.2 (d, $J = 6.4$ Hz), 130.7, 131.3 (d, $J = 13.4$ Hz), 131.4 (d, $J = 9.8$ Hz), 135.6, 136.6, 136.8, 165.0. Спектр ^{31}P NMR (162 MHz, CDCl_3) δ 15.6. Найдено (%): C 63.24; H 5.13; N 11.57. Вычислено из $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{P}$ (%): C 62.66; H 5.78; N 10.96.

3-Фенил-7-окси-7-фенокси-9-(4'-трифторметил)-фенил-(8-окса-7-фосфа-[6,4-пропано])-сиднонимин 107

К раствору 0,3 г (0,765 ммоль) 3-фенил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимина в 50 мл абсолютного ТГФ при -90°C добавили 0,358 мл (0,842 ммоль) 2,35М раствора $n\text{-BuLi}$ в гексане. Раствор перемешивали 15 мин при той же температуре. Добавили 0,125 мл (0,92 ммоль) n -трифторметил-бензальдегида, после чего охлаждение убрали. При -20°C добавили 1 мл H_2O и 0,2 мл CH_3COOH , а при 0°C добавили Na_2SO_4 . ТГФ удалили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и фильтровали через слой Al_2O_3 (2×3 мм), элюируя хлористым метиленом, фильтрат упарили в вакууме. Кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 0,15 г (43%). $T_{\text{пл}} = 134\text{--}135^\circ\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (400 MHz, DMSO, δ , м.д.): 6,91 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H, CH); 7,20-7,52 (m, 10 H, $(\text{-C}_6\text{H}_5)_2$ и $m\text{-H}$, 2 H, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$); 7,58 (d, $J = 8.28$ Hz, $o\text{-H}$, 2 H, $\text{-C}_6\text{H}_4\text{CF}_3$). Спектр ^{19}F -ЯМР (376 MHz, CDCl_3 , м.д.) δ 62.6 (s). Спектр ^{31}P -ЯМР (121 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): -2,2 (s). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 74.0 (d, $J = 7.6$ Hz), 109.9 (d, $J = 14.8$ Hz), 121.0 (d, $J = 4.5$ Hz), 124.1 (q, $J = 272.4$ Hz, CF_3), 125.1 (s), 125.41 (s), 125.6 (d, $J = 3.4$ Hz), 129.9 (s), 130.2 (s), 130.3 (s), 130.4 (q, $J = 32.0$ Hz, CCF_3), 132.2 (s), 132.7 (s), 138.4 (d, $J = 7.1$ Hz), 151.1 (d, $J = 7.5$

Hz), 172.0 (d, $J = 12.1$ Hz). Найдено (%): C, 52.57; H, 3.36; N, 8.37. $C_{22}H_{15}F_3N_3O_4P$. Вычислено (%): C, 55.82; H, 3.19; N, 8.8.

**3-Фенил-7-окси-7-фенокси-9-фенил-(8-окса-7-фосфа-[6,4-пропано])-
сиднонимин 109**

К раствору 0,5 г (1,27 ммоль) 3-фенил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимина в 50 мл абсолютного ТГФ при -90°C добавили 0,6 мл (1,4 ммоль) 2,35М раствора $n\text{-BuLi}$ в гексане. Раствор перемешивали 15 мин при той же температуре. Добавили 0,143 мл (1,4 ммоль) бензальдегида, после чего охлаждение убрали. При -20°C добавили 1 мл H_2O и 0,2 мл CH_3COOH , а при 0°C добавили Na_2SO_4 . ТГФ удалили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и фильтровали через слой Al_2O_3 (2×3 мм), элюируя метиленом, фильтрат упарили в вакууме. Кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 0,198 г (40%). $T_{\text{пл}} = 117\text{--}118^\circ\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (400 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 6,35 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, $-\text{CH}(\text{Ph})-$); 7,10-7,48 (m, 15 H, $(-\text{C}_6\text{H}_5)_3$). Спектр ^{31}P -ЯМР (162 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): -2,0 (s). Спектр ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 74.8 (d, $J = 8.4$ Hz), 77.1 (s), 109.2 (d, $J = 15.6$ Hz), 120.3 (d, $J = 5.0$ Hz), 124.3 (s), 124.7 (s), 128.1 (s), 128.8 (s), 129.8 (d, $J = 6.9$ Hz), 130.1 (s), 131.9 (s), 132.5 (s), 134.0 (d, $J = 7.1$ Hz), 151.0 (d, $J = 7.6$ Hz), 171.6 (d, $J = 12.0$ Hz). Найдено (%): C, 62.47; H, 3.84; N, 10.85. $C_{21}H_{16}N_3O_4P$. Вычислено (%): C, 62.23; H, 3.98; N, 10.37.

3-Фенил-7-окси-7-фенокси-9-(2'-метил-фенил)-(8-окса-7-фосфа-[6,4-пропано])-сиднонимин 110

К раствору 0,5 г (1,27 ммоль) 3-фенил- N_6 -дифеноксифосфорилсиднонимина в 100 мл абсолютного ТГФ при -90°C добавили 0,6 мл (1,4 ммоль) 2,35М раствора бутиллития в гексане. Раствор перемешивали 15 мин при той же температуре. Добавили 0,16 мл (1,4 ммоль) n -трифторметил-бензальдегида, после чего охлаждение убрали. При -20°C

добавили 1 мл H_2O и 0,2 мл CH_3COOH , а при 0°C добавили Na_2SO_4 . ТГФ удалили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и пропустили через слой Al_2O_3 (2×3 мм), элюируя метиленом, фильтрат упаривают в вакууме. Кристаллизовали из смеси изопропилового спирта и петролейного эфира (1:4). Выход 0,24 г (49%). $T_{\text{пл}} = 113-114^\circ\text{C}$. Спектр ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO, δ , м.д.): 4.32 (s, 3H, CH_3), 6,39 (d, $J = 1.3$ Hz, 1 H, $-\text{CH}(\text{Ph})-$); 7,10-7,48 (m, 14 H, $(-\text{C}_6\text{H}_5)_2$, $-\text{C}_6\text{H}_4$). Спектр ^{31}P -ЯМР (121 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -2.0 (s). Найдено (%): C, 63.22; H, 4.56; N, 9.85. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{P}$. Вычислено (%): C, 63.01; H, 4.33; N, 10.02.

3-Изопропил-4-[(4'-трифторметилфенил)-гидроксиметил]- N_6 - α -хлорацетилсиднонимин 114a

К раствору 0,3 г (1,2 ммоль) 3-изопропил- N_6 -Cl-ацетилсиднонимина в 50 мл абсолютного ТГФ при -90°C добавили 0,81 мл (1,3 ммоль) 1,5М раствора бутиллития в гексане. Раствор перемешивали 10 мин при той же температуре. Добавили 0,19 мл (1,34 ммоль) *n*-трифторметилбензальдегида, нагрели на бане до комнатной температуры. ТГФ упарили в вакууме. Пропустили через слой SiO_2 , промывая системой хлороформ - метанол (10-0,5). Упаривали, сушили в вакууме. Кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир. Выход 0.42 г (76%). $T_{\text{пл}} 190-192^\circ\text{C}$. Спектр NMR ^1H (DMSO- d_6 , δ , ppm): 1,18 (d., $J_{\text{AB}}=6.67\text{Hz}$, 3H) и 1,60 (d., $J_{\text{AB}}=6.67\text{Hz}$, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4,19 (s., 2H CH_2Cl), 5.09(sp., $J_{\text{AB}}=6.68\text{Hz}$, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 6,25 (d., $J_{\text{AB}}=4.35\text{Hz}$, 1H, OH), 7.06 (d., $J_{\text{AB}}=4.35\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}-\text{OH}$), 7.65-7.70 (m., 2H) and 7.74-7.77(m., 2H, C_6H_4). Спектр NMR ^{13}C (DMSO- d_6 , δ , ppm): 21.7, 22.1, 47.2, 57.9, 63.3, 118.0, 124.6 (q., $J_{\text{CF}}=272\text{Hz}$), 125.8 (q., $J_{\text{CF}}^3=3\text{Hz}$), 128.6 (q., $J_{\text{CF}}^2=32\text{Hz}$), 144.9, 167.4, 172.2. Спектр NMR ^{19}F (DMSO- d_6 , δ , ppm): 17.3. Найдено (%): C 47.80, H 4.30, N 12.12. Вычислено из $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (%): C 47.69, H 4.00, N 11.12.

3-Изопропил-4-(гидрокси-*n*-трифторметилфенил)-метил-N₆- α -Br-пропионилсиднонимин 114b

Получали по аналогичной методике (**114a**) из 0,3 г (1,15 ммоль) 3-изопропил-N₆- α -Br-пропионилсиднонимина, 0,85 мл (1,26 ммоль) 1,5М раствора бутиллития в гексане и 0,17 мл (1,26 ммоль) *n*-трифторметилбензальдегида. Выход 0.40 г (81%), в виде смеси диастереомеров 0.66/1. Спектр NMR ¹H (CDCl₃, δ , ppm): 1.20-1.23(m., 3H) and 1,73-1.70(m., 4.22H, (CH₃)₂CH and CHBr-CH₃), 1.81(d., J_{AB}=6.5Hz, 1.7H, CHBr-CH₃), 4.40-4.60 (m., 1H, CHBr-CH₃), 5.05-5.15(m., 1H, (CH₃)₂CH), 6,33 (s., 1H, CH-OH), 6.57(br.s., 1H, OH), 7.50-7.60 (m., 2H) and 7.60-7.70(m., 2H, C₆H₄). NMR ¹³C (CDCl₃, δ , ppm): 21.7, 22.0, 22.1, 22.3, 22.5, 25.3, 48.0, 48.3, 58.0, 63.5, 119.3, 119.4 123.9 (q., J_{CF}=270Hz), 125.9 (q., J³_{CF}=3Hz), 130.3 (q., J²_{CF}=30Hz), 143.1, 169.8, 169.8, 177.2, 177.3. NMR ¹⁹F (CDCl₃, δ , ppm): 15.09, 15,11 0,66/1. Найдено (%): C 44.25, H 4.00, N 9.55. Вычислено из C₁₆H₁₇BrF₃N₃O₃ (%): C 44.05, H 3.93, N 9.63.

3-Изопропил-8-метил-7-оксо-9-тия-[6,4-пропано]сиднонимин 118

К раствору 0.3 г (1.21 ммоль) N₆-(2-бромпропионил)-3-изопропилсиднонимина в 70 мл ТГФ при -90 °С добавили 0.83 мл 1.6 М раствора BuⁿLi в гексане (1.33 ммоль). Раствор перемешивали 10 мин при той же температуре, затем добавили 0.044г (1.39 ммоль) S₈, перемешивали 10 мин при -90 °С, после чего охлаждение убрали. Реакционную смесь отогрели до комнатной температуры, перемешивали еще 2 часа. После чего прибавили 1 мл воды, ТГФ удалили в вакууме, остаток растворили в этилацетате и профильтровали через слой Al₂O₃ (2x3 см), промывая этилацетатом, фильтрат упарили в вакууме. Продукт выделяли тонкослойной хроматографией на силикагеле (элюент: этилацетат — метанол, 10 : 0,2). Выход 0.13 г (53%). T_{пл} 102—103°С. Спектр NMR ¹H (CDCl₃, δ , ppm): 1,44 (d., J_{AB}=6.83Hz, 3H, CH-CH₃), 1,64 (d., J_{AB}=6.54Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 3,56 (q., J_{AB}=6.83Hz, 1H CH-CH₃),

4.75(sp., $J_{AB}=6.54\text{Hz}$, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). Спектр NMR ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm): 18.1, 20.5, 20.5, 36.6, 57.8, 102.6, 171.4, 172.1. Найдено (%): C 45.10, H 5.191, N 20.00. Вычислено из $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (%): C 45.06, H 5.20, N 19.70.

3-Изопропил-7-оксо-9-тиа-[6,4-пропано]сиднонимин 117

Синтезировали аналогично соединению **118** из 0.3 г (1,50 ммоль) N_6 -(2-хлорацетил)-3-изопропилсиднонимина, 1.38 мл 1.6 М раствора Bu^nLi в гексане (2.20 ммоль), 0.074 г S_8 (2.30 ммоль). Выход 0.23 г (78%), $T_{\text{пл}}$ 125-127 $^\circ\text{C}$. Спектр NMR ^1H (CDCl_3 , δ , ppm): 1,59 (d., $J_{AB}=6.84\text{Hz}$, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3,35 (s., 2H CH_2), 4.72(sp., $J_{AB}=6.84\text{Hz}$, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$). Спектр NMR ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm): 20.4, 27.1, 57.8, 102.5, 168.7, 172.8. Найдено (%): C 42.50, H 4.61, N 20.88. Вычислено из $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (%): C 42.20, H 4.55, N 21.09.

3-Изопропил-4-(4'-трифторметилфенил)гидроксиметил- N_6 - α -(фенилсуфанил)ацетилсиднонимин 119

К раствору 0,3 г (1,1 ммоль) 3-изопропил- N_6 -S- α -(фенилсуфанил)ацетилсиднонимина в 50 мл абсолютного ТГФ при -90 $^\circ\text{C}$ добавили 0,72 мл (1,16 ммоль) 1,6М раствора бутиллития в гексане. Раствор перемешивали 10 мин при той же температуре. Добавили 0,17 мл (1,21 ммоль) *n*-трифторметилбензальдегида, нагрели на бане до комнатной температуры. ТГФ упарили в вакууме. Пропустили через слой SiO_2 , промывая системой хлороформ - метанол (10-0,5). Упарили, сушили в вакууме. Кристаллизовали из смеси ИПС - петролейный эфир. Выход 0,715 (89%). $T_{\text{пл}}$ 144-145 $^\circ\text{C}$. Спектр NMR ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.36 (d., 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1,73 (d., 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3,76-3,90 (dd., 2H COCH_2S), 5.0 (m. 1H, CH_3CH), 6,25 (s. 1H, CHOH), 7,07-7,11 (m., 1H, *n*- SC_6H_5), 7,14-7,21 (t., 2H, *m*- SC_6H_5), 7,23 (s., 2H, *o*- SC_6H_5), 7,28-7,35 (d., 2H, *n*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$), 7,237-7,48 (dd., 4H, *o,m*- $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$). Спектр NMR ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm): 21.9, 41.3, 58.4, 104.2, 125.5, 128.0, 128.8, 137.1, 174.1, 177.7. Найдено (%): C 54.53, H 5.12, N 16.05. Вычислено из $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (%): C 54.74, H 4.98, N 15.96.

3-Изопропил-4-формил-N₆-α-(фенилсуфанил)ацетилсиднонимин 121

В трехгорлую колбу емкостью 50 мл помещают 0,3г (1,08 ммоль) сиднонимина и 30 мл ТГФ. Раствор охлаждают до -90°C и прибавляют 0,74мл (1,19 моль) 1,6 М раствора *n*-BuLi в гексане. Смесь перемешивают 10 мин при температуре -90°C и прибавляют раствор (метоксиметилен)-диметиламмония 0.21 мл (1,3 ммоль) в 3 мл хлористого метилена. Охлаждение снимают, по достижении комнатной температуры, прибавляют 1 мл нас. раствора бикарбоната натрия. Сушат сульфатом натрия, фильтруют через слой Al_2O_3 (2x3 см), промывая смесью хлороформ: этилацетат (5:1), упаривают в вакууме. Продукт хроматографируют на колонке с SiO_2 30/2 см элюэнт хлороформ/этилацетат 5/1 и перекристаллизовывают из смеси изопропанол / петролейный эфир 1 / 10. Выход 0,186 г (56%). $T_{\text{пл}}$ 91-92 $^{\circ}\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1,72-1,74 (d., 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3,92 (s., 2H, CH_2), 5,73-5,78 (m., H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 7,20-7,24 (t., 1H, *n*-C₆H₅), 7,30-7,34 (t., 2H, *m*-C₆H₅), 7,46-7,48 (d., 2H, *o*-C₆H₅), 9,95 (s., 1H, H-4).

3-Изопропил-8,9-дидегидро-7-оксо-8-фенилтио-[6,4-пропано]-сиднонимин 122

Смесь 0,5г (1,63ммоль) 3-Изопропил-4-формил-N₆-α-(фенилсуфанил)-ацетилсиднонимина с 5% DBU в ТГФ кипятили в течении 1 часа. Охладили, растворитель упарили в вакууме. Выпавший осадок перекристаллизовали из смеси ИПС-петролейный эфир 1:5. Выход 66%. $T_{\text{пл}}$ 157-158 $^{\circ}\text{C}$. ^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , м.д.): δ = 1,67-1,69 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 4,88-4,94 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 6,38 (s, 1H, CHCS), 7,51-7,55 (m, 3H, *n,m*-C₆H₅), 7,61-7,63 (t, 2H, *o*-C₆H₅). Спектр NMR ^{13}C (CDCl_3 , δ , ppm): 21.5, 57.4, 108.4, 111.4, 130.2, 130.3, 130.5, 135.8, 144.2, 167.8, 170.2. Найдено (%): C 58.60, H 4.54, N 14.59. Вычислено из $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ (%): C 58.52, H 4.56, N 14.62.

Исследование цитотоксичности на культурах клеток

Использовали следующие линии клеток: рак кишки HCT116, рак молочной железы MCF7, лейкоз K562. Линии клеток получены из American Type Culture Collection. Реактивы приобретали в Sigma-Aldrich, кроме особо оговоренных случаев. Среда для культивирования: модифицированная Дульбекко среда Игла, 5-10% эмбриональной сыворотки теленка (HyClone, США), 2 mM L-глутамина, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина. Клетки, растущие в логарифмической фазе, рассеивали в лунки 96-луночного планшета (Nunc, США) (5000 клеток в 190 мкл культуральной среды), инкубировали 24 часа при 37 °C, 5% CO₂, в увлажненной атмосфере. Вносили по 10 мкл раствора исследуемых соединений в культуральной среде, приготовленного серийными разведениями из исходного раствора в ДМСО (10 mM), до конечных концентраций (в лунках) 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6; 12; 25 и 50 мкМ. Для каждой концентрации делали 3 лунки. Контролем служили клетки без препарата. Клетки инкубировали 72 часа при 37 °C, 5% CO₂, в увлажненной атмосфере. За 1 час до окончания инкубации в лунки вносили по 20 мкл (100 мкг) водного раствора бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия (МТТ; 5 мг/мл, ПанЭко, Россия). После окончания инкубации культуральную среду удаляли, клетки ресуспендировали в 100 мкл ДМСО и измеряли оптическую плотность раствора на планшетном спектрофотометре Multiscan FC (Thermo Scientific, США) при длине волны 570 нм. Процент клеток, выживших при действии каждой дозы исследуемого соединения, подсчитывали как частное от деления оптической плотности в лунках (среднее значение 3-х измерений) после инкубации с данной концентраций к средней оптической плотности контрольных лунок (значения последней принимали за 100%).

ВЫВОДЫ

1. На основе реакции 4-литийорганических производных сиднониминов с элементарной серой разработан препаративный метод синтеза ранее неизвестных 4-тиосодержащих производных сиднониминов, показана возможность их окисления до соответствующих сульфоксидов и сульфонов.
2. Разработан новый метод синтеза N₆-ацильных производных сиднониминов, остаток карбоновой кислоты которых содержит атом галогена в α-положении. Показано, что атом галогена в данных соединениях обладает высокой подвижностью и легко вступает в реакции нуклеофильного замещения с различными S- и N-нуклеофилами с образованием соответствующих N₆-тиогликолевых и глициновых производных сиднониминов.
3. Из соответствующим образом замещенных N₆-тиогликолевых производных внутримолекулярной реакцией циклизации Циглера-Торпа был получен ряд сиднониминов несущих 3-аминотиенопиридиновый фрагмент.
4. Получен ряд ранее неизвестных N₆-фосфорильных производных сиднониминов. Показана возможность их прямого металлирования по положению C-4 мезоионного кольца. Исследована реакционная способность полученных таким образом 4-Li-органических производных сиднониминов.
5. Взаимодействием 4-литийорганических производных N₆-фосфорильных сиднониминов с неенолизирующимися альдегидами получен ряд соответствующих карбинолов. Показано, что некоторые из них спонтанно претерпевают внутримолекулярную циклизацию, приводящую к образованию циклических фосфоранов. Рассмотрены факторы, определяющие протекание данного процесса.

6. Получены первые представители различных типов бициклических сиднониминов, конденсированных по ребру [4,5] сиднониминового кольца.
7. Обнаружена цитотоксическая активность некоторых полученных производных сиднониминов на линии рака кишки HCT116 *in vitro*, показано, что даже незначительные изменения в структуре мезоионного фрагмента существенно влияют на проявляемую активность.

Список литературы

- [1] В. Граник и Н. Григорьев, Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств // М.: Вузовская книга, 2004 - 360 с.
- [2] A. Dendorfer, Pharmacology of nitrates and other NO donors // *HerZ* - 1996 - Vol. 21 - № 1 - P. 38-41.
- [3] R. Schonafinger, Heterocyclic NO prodrugs // *II Farmaco* - 1999 - Vol. 54 - p. 316.
- [4] C. Newton, C. Ramsden, Meso-ionic heterocycles // *Tetrahedron* - 1982 - Vol. 38 - № 20 - P. 2965-3011.
- [5] K. Matsuda, Y. Imashiro, Pat. US3312690 Sydnonimine derivatives // Date of Patent 04.04.1967.
- [6] K. Matsuda, Y. Imashiro, T. Kaneko, Studies on mesoionic compounds I. Synthesis of 3-dialkylaminosydnonimines // *Chem. Pharm. Bull.* - 1970 - Vol. 18 - p. 128.
- [7] K. Matsuda, T. Kamlya, Y. Imashiro, T. Kaneko, «Studies of mesoionic compounds II. Synthesis of N-acyl derivatives of 3-dialkylaminosydnonimines,» *Chem. Pharm. Bull.* - 1971 - Vol. 19 - p. 72.
- [8] K. Matsuda, Y. Imashiro, Pat. US3769283A // Date of Patent 30.10.1973.
- [9] M. Feelisch, J. Ostrowski, E. Noack, On the mechanism of NO release from sydnonimines // *J. of Cardiovasc. Pharm.* - 1989 - Vol. 14 - Suppl. 11 - P. 13-22.
- [10] M. Feelisch, The use of nitric donors in pharmacological studies // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* - 1998 - Vol. 358 - P. 113-122.
- [11] R. Huie и S. Padmaja, The reaction rate of NO with superoxide // *Free Radical Res. Commun.* - 1993 - Vol. 18 - P. 195.
- [12] H. Bohn, R. Deyerle, P. Martorana, K. Schonafinger, CAS 936, a novel sydnonimine with direct vasodilating and nitric oxide-donating properties:

- effects on isolated blood vessels // *Journal of Cardiovasc. Pharmacol.* - 1991 - Vol. 18 - p. 522.
- [13] I. Megson, D. Webb, Nitric oxide donor drugs: current status and future trends // *Drugs Future 2000* - 2000 - Vol. 25 - P. 701.
- [14] H. Bohn, P. Martorana, K. Schonafinger, Cardiovascular effects of the new nitric oxide donor, pirsidomine. Hemodynamic profile and tolerance studies in anesthetized and conscious dogs // *Eur. J. Pharmacol.*, - 1992 - Vol. 220 - P. 71-78.
- [15] E. J. R. Prous // *Annual Drug Data Rep* - 1995 - Vol. 16 - № 3 - P. 254.
- [16] J. Wang, G. Zhao, W. Shen, Effects of an orally active NO-releasing agent, CAS 936, and its active metabolite, 3754, on cardiac and coronary dynamics in normal conscious dogs and after pacing-induced heart failure // *J. of Cardiovasc. Pharmacol.* - 1993 - Vol. 22 - Suppl. 7 - P. 51-58.
- [17] A. Mülsch, M. Hecker, P. Mordvintcev, A. Vanin, R. Busse, Enzymic and nonenzymic release of NO accounts for the vasodilator activity of the metabolites of CAS 936, a novel long-acting sydnonimine derivative // *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* - 1993 - Vol. 347 - P. 92-100.
- [18] K. Schonafinger, R. Beyerle, H. Bohn, Pat. EP0346694 Substituted 3-aminosydnone imines, processes of their preparation, and their use // Date of patent 27.01.1993.
- [19] M. Just, K. Schonafinger, Antithrombotic properties of a novel sydnonimine derivative // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1991 - Vol. 17 - Suppl. 3 - p. 121.
- [20] W. Schlack, A. Uebing, Intracoronary SIN-1C during reperfusion reduces infarct size in dog // *Journal of Cardiovasc. Pharm.* - 1995 - Vol. 24 - P. 424-431.
- [21] W. Peng, X. Ming, T. Xiaoping, Nitric oxide donors: chemical activities and biological applications // *Chem. Rev.* - 2002 - Vol. 102 - P. 1091-1134.
- [22] А. Климов, Биохимия липидов и их роль в обмене веществ // М.: Наука,

1981 - с. 45-75.

- [23] W. Rojas, Decomposition mechanism of 3-N-morpholinosydnonimine (SIN-1) - a density functional study of intrinsic structures and reactivities // *J. Mol. Model* - 2004 - № 10 - P. 121-129.
- [24] T. Ullrich, S. Oberle, A. Abate, Photoactivation of the nitric oxide donor SIN-1 // *FEBS Letters* - 1997 - № 406 - P. 66-68.
- [25] I. Boeringer, Патент ФРГ 1,198,283 Novel sydnonimine derivatives, the preparation thereof and compositions containing the same // C.A., 1967, 35049, 1997.
- [26] V. Yashunskii, V. Gorkin, M. Mashkovskii, Synthesis and pharmacological effects of some alkyl-, aryl-, and aralkylsydnonimines // *Journal of Medical Chemistry* - 1971 - Vol. 14 - № 10 - P. 1013-1015.
- [27] V. Yashunskii, M. Mashkovskii, R. Altshuler, Pat. GB1242742 Drug for stimulating the central nervous system // C.A., 1971, 128816, 75, 1971.
- [28] I. Boeringer, Патент ФРГ 1.219.254 Sydnonimine derivatives // C.A., 1971, 15910, 69, 1971.
- [29] М. Машковский, Лекарственные средства. 13-е изд. // Харьков: Торгсин, 1997.
- [30] М. Машковский, Лекарства XX века // Москва: Новая волна, 1998.
- [31] Р. Альтшутер, Л. Холодов и Л. Типев, Усваивание и выведение 14C-сиднокарба из крыс // *Хим.-Фарм. Ж.* - 1977 - Т. 1 - С. 12-14.
- [32] В. Граник, Основы медицинской химии // Москва: Вузовская книга ISBN: 5-89522-167-X, 2001, 384 с.
- [33] Г. Самонина, Е. Мандрико, Возможные периферические холинолитические эффекты некоторых психостимуляторов // *Бюл. Экспер. Биологии* - 1989 - Т. 4 - С. 449-451.
- [34] З. Оловянникова, В. Паршин, В. Яшунский, Синтез и психостимулирующая активность аналогов сиднокарба // *Хим.-Фарм. Ж.* -

1987 - Vol. 21 - № 11 - С. 1305-1309.

- [35] Е. Мандрико, В. Паршин, Г. Самонина, Исследование связи между химической структурой и перифирическими холинолитическими эффектами некоторых CNS стимуляторов на сердце кошки // *Хим.-Фарм. Ж.* - 1989 - Т. 23 - № 10, С. 1173-1175.
- [36] В. Райский, Психотропные средства в клинике внутренних болезней // Москва: Медицина, 1988.
- [37] Н. Лакота, В. Шашков, Г. Островская, Стабилизация постоянства температуры тела человека в течении введения сидноглутона // *Эксп. и Клин. Фармакол.* - 1993 - Т. 56 - № 3 - С. 10-15.
- [38] L. Sutina, T. Tararak, M. Nanaeva, Pharmacological prevention of neurogenic myocardial damage during immobilisation stress // *Zdravookhr. Kirg.* - 1990 - Vol. 2 - P. 30-32; C.A. 1990, 113, 109130.
- [39] B. Pastushenkov, B. Badyshov, Improvment of human resistanse to high air temperature using drugs // *Med. Tr. Prom. Ecol.* - 1995 - Vol. 9 - P. 39-42; C.A. 1996, 124, 456664.
- [40] В. Яшунский, Л. Холодов, Химия сиднониминов // *Успехи химии* - 1980 - Т. 49 - № 1 - С. 54-91.
- [41] R. Gerzer, B. Karrenbrock, W. Siess, J. Heim, Direct comparison of the effects of nitroprusside, SIN 1, and various nitrates on platelet aggregation and soluble guanylate cyclase activity // *Thrombos Research* - 1988 - Vol. 52 - P. 11-21.
- [42] H. Kankaanranta, E. Rydell, A. Peterson, Nitric oxide-donating properties of mesoionic 3-aryl substituted oxadiazol-5-imine derivatives // *Br J Pharmacol.* - 1996 - Vol. 117 - P. 401-406.
- [43] K. Persson, P. A. Whiss, K. Nyhle'n, M. Jacobsson-Strier, M. Glindell, R. Anderson, Nitric oxide donors and angiotensin-converting enzyme inhibitors act in concert to inhibit human angiotensin-converting enzyme

- activity and platelet aggregation in vitro // *Eur. J. of Pharmacology* - 2000 - Vol. 406 - P. 15-23.
- [44] M. Just, K. Schonafinger, P. Martorana, NO-dependent inhibition of thrombus formation in porcine coronary arteries by sydnonimine derivatives // *Zeitschrift fuer Kardiologie* - 1991 - Vol. 80 - P. 29-33.
- [45] M. Ovize, L. M. De, D. Cathignol, Inhibition of coronary artery thrombosis by SIN-1, a donor of nitric oxide // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* - 1990 - Vol. 16 - № 4 - P. 641-645.
- [46] K. Bieron, L. Grodzinska, Prostacyclin and molsidomine synergize in their fibrinolytic and antiplatelet actions in patients with peripheral arterial disease // *Wiener Klinische Wochenschrift* - 1993 - Vol. 105 - P. 7-11.
- [47] M. Spiecker, H. Darius, J. Meyer, Synergistic platelet antiaggregatory effects of the adenylate-cyclase activator iloprost and the guanylate-cyclaseactivating agent SIN-1 in vivo // *Thrombosis Research* - 1993 - Vol. 70 - P. 405-415.
- [48] D. Janero, J. Ewing, Nitric oxide and postangioplasty restenosis: pathological correlates and therapeutic potential // *Free Radical Biology and Medicine.* - 2000 - Vol. 29 - № 12 - P. 1199-1221.
- [49] P. Provost, J. Tremblay, Y. Merhi, The antiadhesive and antithrombotic effects of the nitric oxide donor SIN-1 are combined with a decreased vasoconstriction in a porcine model of balloon angioplasty // *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology.* - 1997 - Vol. 17 - P. 1806-1812.
- [50] K. Rehse, R. Schleifer, T. Cuborski, New NO-donors with antithrombotic and vasodilating activities, II: 3-alkyl-N-nitroso-5-sydnone imines // *Arch. Pharm. (Weiningem, Ger.)* - 1993 - Vol. 326 - № 10 - P. 791-797.
- [51] K. Rehse, K.-J. Schleifer, New NO-donors with antithrombotic and vasodilating activities, III: 3,4-disubstituted-N-nitroso-5-sydnone imines //

- Arch. Pharm. (Weiningem, Ger.)* - 1993 - Vol. 326 - № 12 - P. 929-939.
- [52] K. Rehse, New NO-donors with antithrombotic and vasodilating activities, IV: chemical reactivity of nitrosimines and its implications for their pharmacologic properties // *Arch. Pharm. (Weiningem, Ger.)* - 1994 - Vol. 327 - № 6 - P. 359-364.
- [53] K. Rehse, A. Martens, Platelet aggregation inhibiting and anticoagulant effects of oligoamines. XXI: 4,4'-alkylene-bis-sydnone imines // *Arch. Farm.* - 1993 - Vol. 326 - № 5 - P. 307-311.
- [54] K. Rehse, D. Piechocki, Platelet aggregation inhibiting and anticoagulant effects of oligoamines. XXIV: Interaction between oligosydnone imines and albumine or phospholipides // *Arch. Farm.* - 1994 - Vol. 327 - P. 687-690.
- [55] K. Rehse, K. Schleifer, A. Martens, New NO-donors with antithrombotic and vasodilating activities. V: Oligonitrososydnone imines // *Arch. Pharm. (Weiningem, Ger.)* - 1994 - Vol. 327 - № 6 - P. 359-364.
- [56] K. Rehse, A. Martens, Platelet aggregation inhibition and anticoagulant effects of oligoamines, XIX: 4,4'-phenylene-bis-sydnone imines // *Arch. Farm.* - 1993 - Vol. 326 - № 3 - P. 163-166.
- [57] K. Rehse, A. Martens, Platelet aggregation inhibiting and anticoagulant effects of oligoamines, XX: 4,4',4''-(1,3,5)-benzene-tris-sydnone imines // *Arch. Farm.* - 1993 - Vol. 326 - № 4 - P. 217-219.
- [58] K. Schoenfinger, R. Beyerle, M. Just, Preparation of aminosydnonimines as cardiovascular agents // (Cassela A.-G.) Ger. Offen. - Патент DE 3837327 (Cl. C07 D 271/04) C.A. 1990, 113, 191363, 10 May 1990.
- [59] Y. Takeda, K. K. Kogyo, C. I. L. Takeda, N-Acyl-sydnoneimine derivatives // Патент Япон. 1186878 C.A. 1967, 30742, 67, 1966.
- [60] M. Katsutada, I. Yoshiro, Sydnoneimine derivatives // Патент US 3312690, C.A. 1967, 108662, 67, 1967.
- [61] M. Katsutada, I. Yoshiro, N-Acyl sydnoneimine derivatives // Патент US

3812128 РЖХИМ 1975, 60, 112, 1974.

- [62] J. Duboisrante, S. Adnot, Effects of intracoronary injection of SIN-1 on epicardial coronary vasoconstriction induced by acetylcholine // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1993 - Vol. 86 - P. 881-887.
- [63] S. Jost, C. Nilte, M. Sturm, How to standardize vasomotor tone in serial based on quantitation of coronary demensions // *Int. J. Cardiac. Imaging.* - 1998 - Vol. 14 - P. 357-372.
- [64] J.-M. Combis, J.-P. Vinel, P. Badia, Hemodynamic effects of molsidomin and propranolol in patients with cirrosis // *Br. Clin. Pharmacol.* - 1996 - Vol. 41 - № 5 - P. 409-413.
- [65] H. Schutte, F. Grimminger, J. Otterbein, Efficiency of aerosolized nitric oxide donor to achieve sustained pulmpnary vasodilation // *J.Pharm. and Experimental Therapeutics* - 1997 - Vol. 282 - P. 985-994.
- [66] A. Schrammel, S. Pfeiffer, Activation of soluble guanylyl cyclase by the nitrovasodilator 3-morpholinosydnoneimine involves formation of S-nitrosoglutathione // *Molecular. Pharm.* - 1998 - Vol. 54 - P. 207-212.
- [67] K. Stuart-Smith, D. Warner, J. K.A., The role of cGMP in the relaxation of nitric oxide donors in airway smooth muscle // *European Journal of Pharmacology* - 1998 - Vol. 341 - P. 225-233.
- [68] M. Vrolix, J. Piessens, Specific coronary hemodynamic effects of nisoldipine and other vasoactive drugs // *J. Cardiovasc. Pharm.* - 1992 - Vol. 20 - P. 43-49.
- [69] K. Thelen, A. Dembinskakiec, Effect of 3-morpholinosydnoneimine (SIN-1) and N-nitro-L-arginine (NNA) on isolated perfuse anaphylactic guinea pig hearts // *Arch. Pharm.* - 1992 - Vol. 345 - P. 93-99.
- [70] W. Schulz, G. Kober, Response of coronary arteries to nitrates, the EDRF-donor SIN-1, and calcium-antagonists // *Basic Research in Cardiology* - 1991 - Vol. 86 - P. 233-241.

- [71] С. Зотова, В. Яшунский, Сидноны и сиднонимины. XXX. Сиднонкарбоновые-4 кислоты и их производные // *Ж. Органич. Химии* - 1965 - т. 1 - pp. 2218-2220.
- [72] I. Cherepanov, V. Kalinin, Synthesis and reactivity of 4-lithium and 4-copper derivatives of sydnone imines // *Mendeleev Commun.* - 2000 - P. 181-182.
- [73] I. Cherepanov, L. Kusaeva, I. Godovikov, V. Kalinin, 4-Formylsydnoimine derivatives // *Russ Chem Bull Int Ed* - 2009 - Vol. 58 - P. 2474-2477.
- [74] И. А. Черепанов, Н. В. Егорова, В. Н. Калинин, Металлоорганические производные сиднониминов // *Доклады Академии Наук* - 2000 - т. 374 - pp. 64-67.
- [75] H. Kato, M. Hashimoto, M. Ohta, Mesoionic compounds. V. The formation of mesoionic rings and a new synthetic route // *Nippon Kagashi Zasshi* - 1957 - Vol. 78 - P. 707-13.
- [76] E. Kujath, C. Baumgartner, K. Schoenafinger, Pat. DE 3921460 A1 Substituierte 3-Aminosydnnonimine, Verfahren zu ihrer Herstellug und ihre Verwendung // p. Offenlegungstag 30.01.1991, Anmeldetag 30.06.1989.
- [77] H. Bohn, M. Just, R.-E. Nitz, Pat. US4888333 Allylmercaptoacetylsydnnonimines, processes for their preporation, and their use // Date of patent 19.12.1989.
- [78] В. Яшунский, В. Ермолаева, Сидноны и сиднонимины. VII. 3-изопропил- и 3-циклогексилсиднонимины и сульфаниламинопроизводные ряда сиднониминов // *Ж. Орг.Х.* - 1960 - Т. 32 - С. 186-191.
- [79] H. Daeniker, J. Druey, Heilmittelchemische Studien in der heterocyclischen Reihe ueber Sydnnonimine. III. N-Sulfanilyl-sydnnonimime // *Helvetica Chemica Acta* - 1962 - Vol. 45 - № 278 - P. 2462-2465.
- [80] В. Васильева, В. Яшунский, О некоторых производных сиднониминов //

Химическая наука и промышленность - 1959 - С. 678-680.

- [81] В. Яшунский, Л. Холодов, С. Зотова, Синтез некоторых производных сиднониминов // *Журнал всесоюзного химического общества* - 1965 - Т. 10 - С. 105-6.
- [82] Е. Борисов, А. Ахлебин, Е. Нифантьев, N6-фосфорилированные сиднонимины. I. Синтез через P(III)-производные и хлоримидафосфорановый интермедиат // *Журнал Общей Химии* - 1982 - Т. 52 - № 1 - С. 218-19.
- [83] Е. Борисов, А. Ахлебин, Е. Нифантьев, N6-фосфорилированные сиднонимины. II. Исследование взаимодействий в системе N-нитрозо-2(фенилизопропиоамино)ацетонитрил - фосфорилирующий реагент. Функции интермедиатов // *Журнал Органической Химии* - 1983 - Т. 53 - № 6 - С. 1406-14.
- [84] F. Atherton, A. Todd, Studies on phosphorylation. Part III. Further observations on the reaction of phosphites with polyhalogen compounds in presence of bases and its application to the phosphorylation of alcohols // *J. Chem. Soc.* 1947 - P. 674-78.
- [85] А. Ахлебин, Е. Борисов, М. Коротеев, Н. Пугашева, Э. Нифантьев, Синтез N6-(3,5-циклофосфат-1,2-О-изопропилиден-6-хлор-6-дезоксид-Д-глюкофурано)-3-β-фенилизопропилсиднонимина // *Журнал Общей Химии* - 1983 - Т. 53 - № 9 - С. 2141-2.
- [86] Е. Борисов, Г. Курочкина, Синтез N6-дихлортиофосфорил-3-β-фенилизопропилсиднонимина // *Журнал Общей Химии* - 1987 - Т. 57 - № 7 - С. 1657-8.
- [87] Е. Борисов, Г. Курочкина, Э. Нифантьев, Реакция гидрохлорида 3-β-фенилизопропилсиднонимина с амидоциклофосфитами. Простой метод синтеза N6-фосфорилированных сиднониминов // *Журнал Общей Химии* - 1987 - Т. 57 - № 10 - С. 2388-9.

- [88] V. Kalinin, S. Lebedev, I. Cherepanov, I. Godovikov, K. Lyssenko, E. Hey-Hawkins, 4-Diphenylphosphinosydnone imines as bidentate ligands // *Polyhedron* - 2009 - Vol. 28 - № 2 - P. 2411-17.
- [89] С. Лебедев, И. Черепанов, В. Калинин, Синтез серосодержащих сиднонов // *Изв. академии наук. Серия хим.* - 2002 - № 5 - С. 826-828.
- [90] И. Дмитриева, Л. Дядюченко, В. Стрелков, Необычные продукты алкилирования 3-циано-2(1H)-пиридинтионов и тиенопиридины на их основе // *Химия и химическая технология* - 2009 - Т. 52 - № 11 - С. 35-38.
- [91] Е. Борисов, Н. Невский, А. Ахлебин, Э. Нифантьев, Рентгеноструктурное исследование N6-(2-тио-4-метил-1,3,2-диоксафосфоринан-2-ил)-3-б-фенилизопропилсиднонимина, C₁₅H₂₀N₃O₃PS // *Журнал структурной химии* - 1985 - Т. 26 - № 1 - С. 164-166.
- [92] J. M. Ruxer, J. Mauger, D. Benard, C. Lachoux, Synthesis of 1-amino-[1,2,3]oxadiazolo[4,3-a]phthalazin-4-ium chloride and substituted dihydro derivatives. New annelated sydnonimines // *Journal of Heterocyclic Chemistry* - 1995 - Vol. 32 - № 2 - P. 643-54.
- [93] J. M. Ruxer, D. Benard, J. Mauger, A. Berdeaux, M. L. Bea, Preparation of sydnonimine nitrate derivative antihypertensives // Fr. Demande Патент FR 2703047 A1 19940930, 1994.
- [94] J. M. Ruxer, J. Mauger, C. Lachoux, V. Richard, A. Berdeaux, P. Martorana, H. Bohn, Preparation of cyclic sydnonimines as cardiovascular agents // Fr. Demande Патент FR 2693726 A1 1994012, 1994.
- [95] S. K. Vohra, G. W. Harrington, D. Swern, Reversible interconversion of N-nitroso(2-methylamino)acetonitrile and 3-methyl-5-amino-1,2,3-oxadiazolium chloride and related reactions // *J. Org. Chem.* - 1978 - Vol. 43 - № 9 - P. 1671-1673.

- [96] C. V. Greco, W. H. Nyberg, C. C. Cheng, Synthesis of Sydnones and Sydnone Imines // *J. Med. Chem.* - 1962 - Vol. 5 - № 4 - P. 861-865.
- [97] M. Gotz, K. Grozinger, Synthesis of 3-Aminosydnone Imines // *J. Het. Chem.* - 1970 - Vol. 7 - P. 123-129.
- [98] В. Яшунский, О. Самойлова, Л. Холодов, Солеобразующие свойства N6-ацильных производных сиднониминов // *Ж. Орг. Х.* - 1962 - Т. 34 - С. 2050-2058.
- [99] З. Оловяшникова, Б. Брянцев, И. Слюсаренко, В. Яшунский, Электрофильное замещение в ряду сиднониминов // *Химия гетероциклических соединений* - 1975 - Т. 9 - С. 1198-1203.
- [100] K. Masuda, T. Kamiya, Y. Imashiro, T. Kaneko, Mesoionic compounds II. Synthesis of N-acyl derivatives of 3-dialkylaminosydnonimines *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* - 1971 - Vol. 19 - № 1 - P. 72-79.