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

ДОКЛАД ОБ ОСНОВНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЫ

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ СИДНОНИМИНОВ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И АГРОХИМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

1.4.3. – Органическая химия

Автор: Калганова Наталия Владимировна
Научный руководитель: к.х.н. Черепанов Илья Александрович

Москва – 2025

Сиднонимины являются одними из наиболее изученных мезоионных соединений. С момента их открытия в 1957 году было синтезировано свыше двух тысяч разнообразных по строению структур. Интерес к сиднониминам обусловлен, в первую очередь, их способностью к генерации оксида азота NO, выполняющего важнейшие сигнальные и регуляторные функции в живых организмах. На их основе были разработаны отечественные антиангинальные и сосудорасширяющие средства (Молсидомин, Пирсидомин), в настоящее время назначаемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (Рисунок 1).

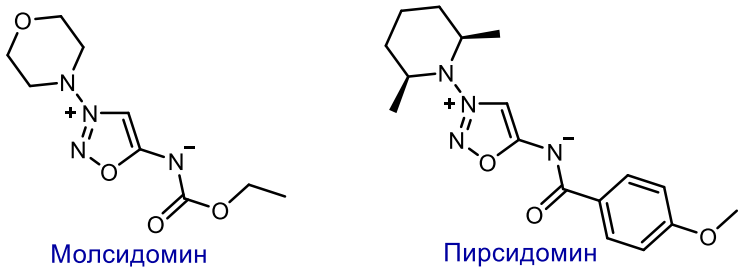


Рисунок 1. Лекарственные препараты на основе сиднониминов – экзогенных доноров NO.

С другой стороны, не менее широко известны сиднонимины, оказывающие влияние на работу центральной нервной системы. Мезокарб и Фепрозиднин являются ингибиторами обратного захвата дофамина и используются в медицине в качестве психостимуляторов и антидепрессантов (Рисунок 2). Сообщалось также, что некоторые производные сиднониминов обладают противоопухолевой, антимикробной и антипаразитарной активностью.

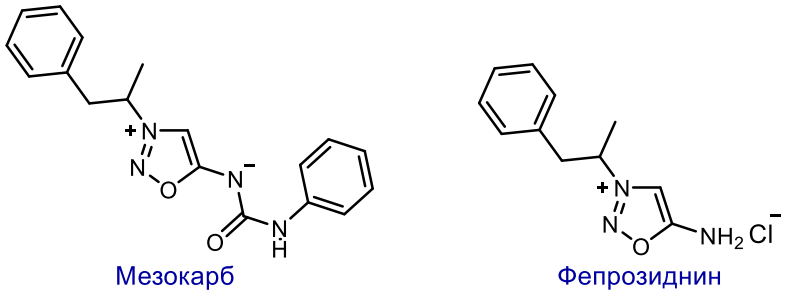
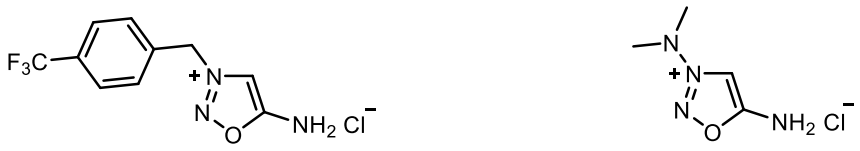


Рисунок 2. Психотропные препараты на основе сиднониминов.

В последние годы активно исследуется потенциал использования сиднониминов в сельском хозяйстве. Среди них выявлены соединения, обладающие фунгицидными, инсектицидными свойствами, а также способные влиять на рост и развитие растений (Рисунок 3, 4).



инсектицидная активность

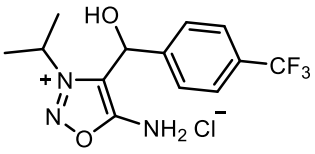
$ЛД_{50}$ 100 мг/л для совки *Mythimna separata*

гербицидная активность

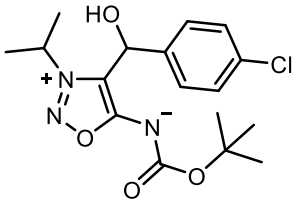
в дозе 10 г/т снижает всхожесть подсолнечника на 86%

Рисунок 3. Сиднонимины с инсектицидной и гербицидной активностью.

Особое внимание уделяется поиску эффективных стимуляторов роста растений, стрессовых адаптогенов и соединений, препятствующих негативному воздействию сельскохозяйственных гербицидов.



в дозе 2.5 г/т увеличивает массу растений кукурузы на 53%, пшеницы на 37%



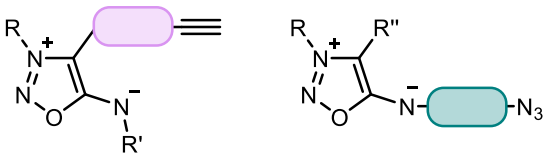
в дозе 1 г/т снижает действие гербицида Зингер СП на 32%

Рисунок 4. Сиднонимины, обладающие росторегулирующей активностью.

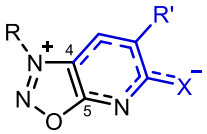
Структурные особенности сиднониминов во многом обуславливают профиль их биологической активности. Разработка методов функционализации сиднониминов открывает возможности для их целенаправленной модификации и создания новых структур с перспективными фармакологическими и агрохимическими свойствами.

В настоящей работе освещены три направления наших исследований, целью которых является разработка подходов для получения новых конъюгатов сиднониминов с биоактивными молекулами; недоступных ранее аннелированных мезоионных структур, а также ферроценсодержащих мезоионных соединений. (Рисунок 5).

- Сиднонимины с азидными и терминальными ацетиленовыми группами для получения новых конъюгатов в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC)



- Новые типы [4,5]-аннелированных сиднониминов



- Ферроценсодержащие сиднонимины (Fc – ферроцен)

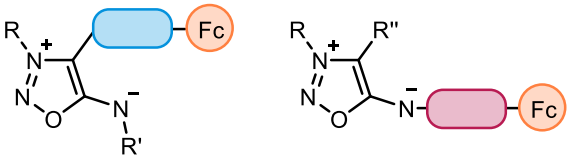


Рисунок 5. Направления исследования данной научно-исследовательской работы.

Часть 1. Сиднонимины с азидными и терминальными ацетиленовыми группами.

Один из современных подходов к конструирования сложных биологически активных молекул основан на реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC), позволяющей соединять исходные молекулы через триазольные мостики. Простота синтетической процедуры, высокая селективность и биосовместимость реакции обуславливает её активное применением при разработке фармацевтических субстанций, создании биоконъюгатов и агентов для биомедицинской визуализации.

Необходимым условием для проведения CuAAC является наличие в молекулах азидной и/или ацетиленовой функциональных групп (Рисунок 6).

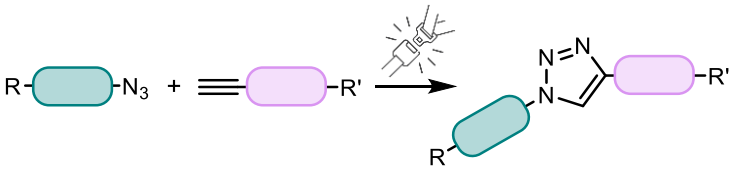


Рисунок 6. Схема реакции азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC).

1.1 Синтез сиднониминов с азидной группой.

До недавнего времени был реализован только один подход к синтезу сиднониминов, содержащих азидную группу в заместителе у N3 оксадиазольного кольца (Схема 1). Стоит отметить многостадийность процесса и невысокие выходы целевого продукта.

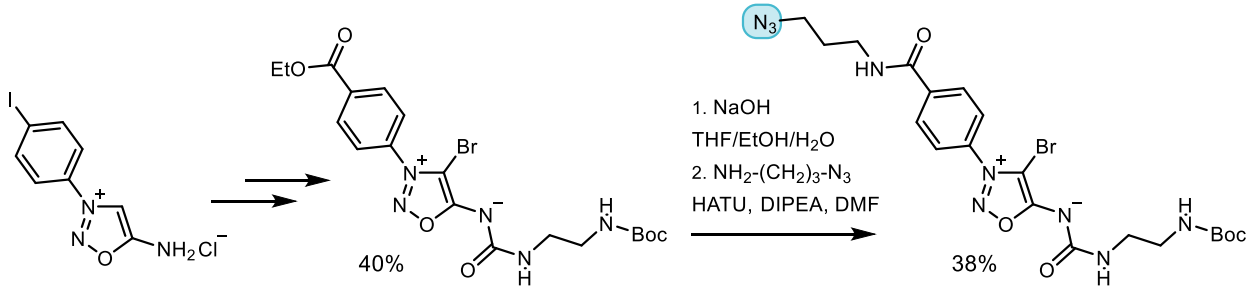
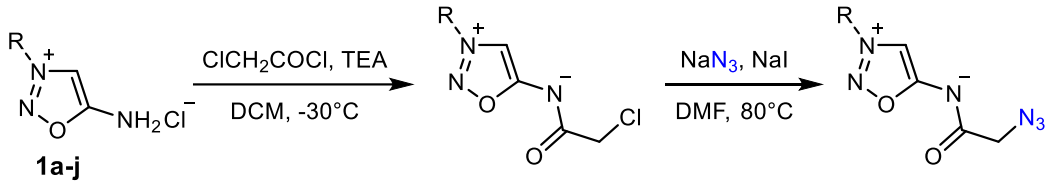


Схема 1.

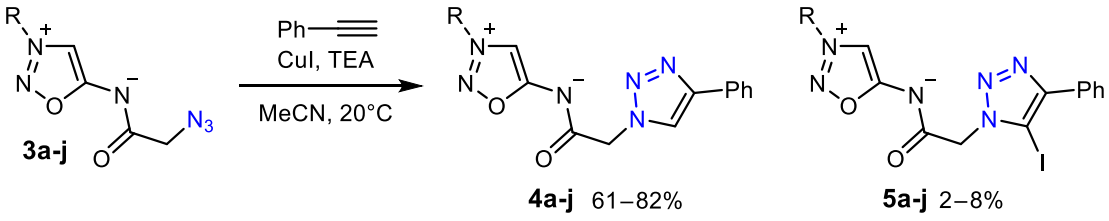
Ранее было показано, что атом галогена в N_6-α-хлорацетильном заместителе сиднониминов **2** обладает высокой подвижностью и может быть легко замещён различными серо- и азотсодержащими нуклеофилами. В настоящей работе это было использовано для введения азидной группы в заместитель у экзоциклического атома азота N6 (Схема 2.).



R =	Me	88%	**3a**	NMe_2	69%	**3f**
	Et	80%	**3b**	1-Piperidinyl	65%	**3g**
	^{i}Pr	77%	**3c**	1-Morpholin	73%	**3h**
	Cy	82%	**3d**	Ph	81%	**3i**
	1-Ad	64%	**3e**	4-MeO-C_6H_4	71%	**3j**

Схема 2.

Реакционная способность полученных азидов **3** была изучена в модельных реакциях с фенилацетиленом (Схема 3). Реакции проводили в присутствии иодида меди(I) в качестве катализатора. Выходы продуктов циклоприсоединения **4** составляли 60-80% и мало зависели от природы заместителя у N3 сидноиминов. Побочным процессов являлось образование соответствующего иодида **5**, однако оптимизация условий реакции позволила свести выход нежелательного продукта к минимуму.



R =	Me	79%	**4a**	NMe_2	73%	**4f**
	Et	81%	**4b**	1-Piperidinyl	61%	**4g**
	^{i}Pr	82%	**4c**	1-Morpholin	70%	**4h**
	Cy	72%	**4d**	Ph	74%	**4i**
	1-Ad	68%	**4e**	4-MeO-C_6H_4	69%	**4j**

Схема 3.

Структура 5-иод-триазола **5e** была дополнительно подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 7).

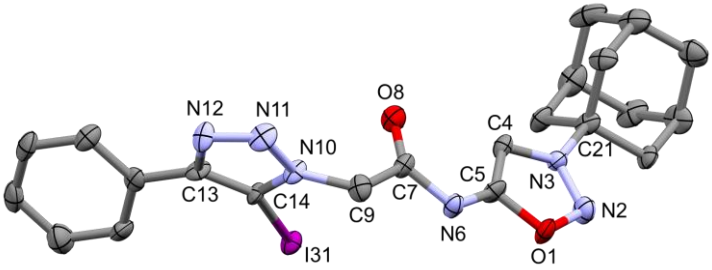


Рисунок 7. Молекулярное строение 5-иод-триазола **5e**.

Синтетическая ценность полученных азидов была продемонстрирована в синтезе новых конъюгатов сиднониминов **6**, сочетающих в себе свойства NO-донорные свойства сиднониминов с биологически активными фрагментами молекул защищённой глюкозы (**6a**), изокумарина (**6b**) и остатка липоевой кислоты (**6c**).

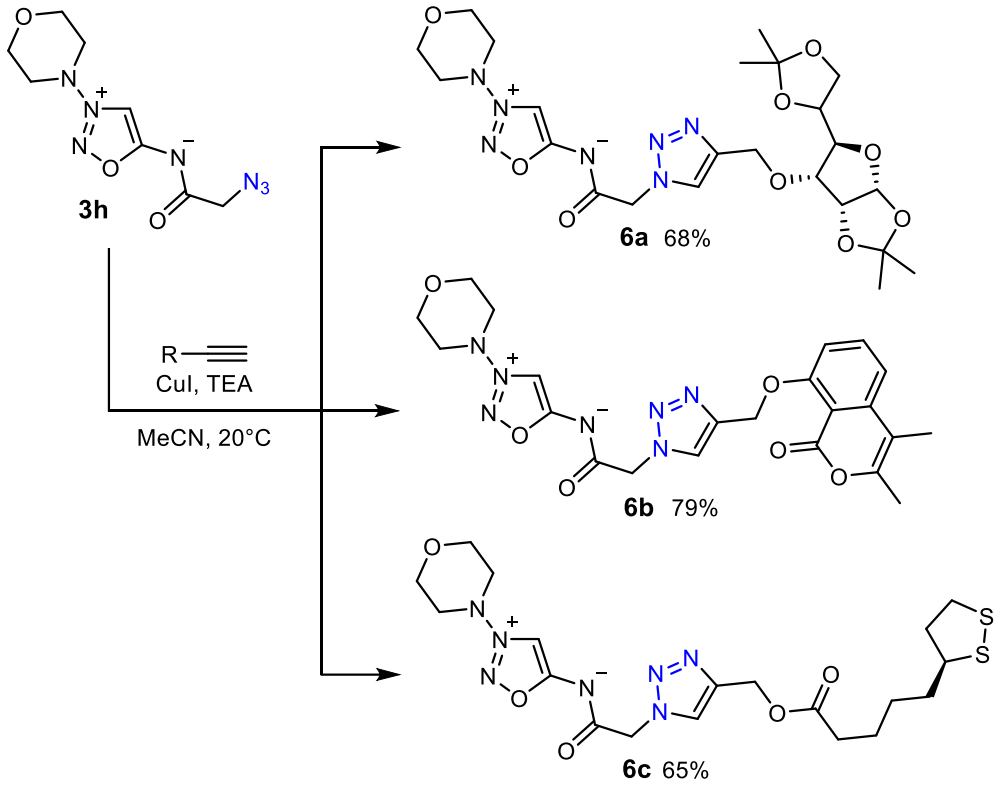


Схема 4.

Структура триазолсодержащего конъюгата **6c** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 8).

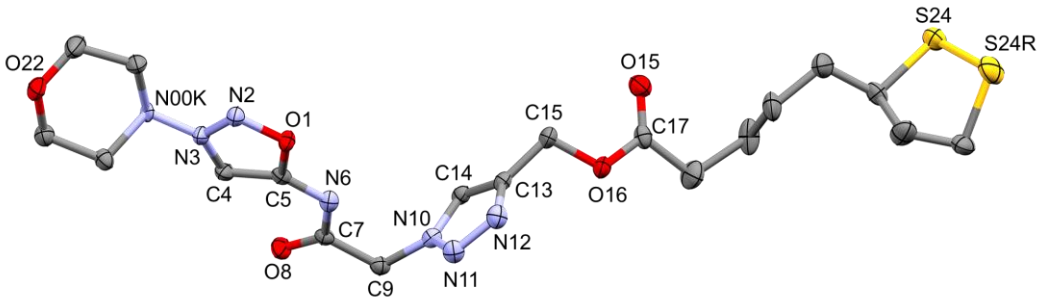
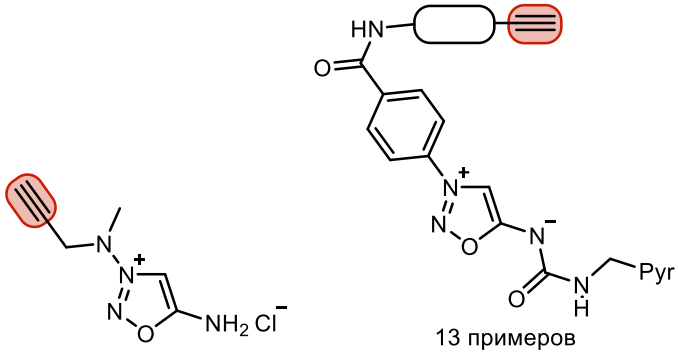


Рисунок 8. Молекулярное строение триазолсодержащего конъюгата сиднонимина **6c**.

1.2 Синтез сиднониминов с терминальной ацетиленовой группой.

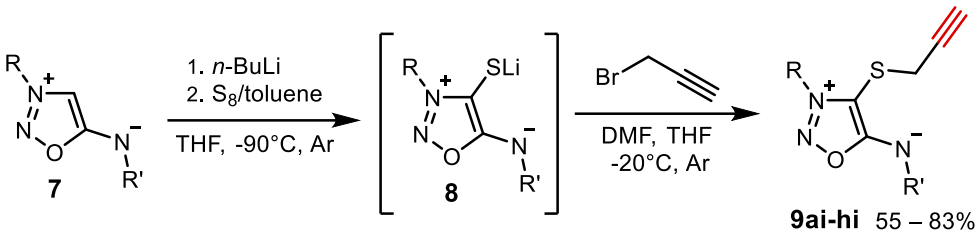
До недавнего времени сиднонимины, содержащие у N3 заместитель с терминальной ацетиленовой группой были представлены единственным соединением, синтезированным ещё в 1970 году (Рисунок 9). В 2025 году круг доступных ацетиленовых производных был значительно расширен, однако сиднонимины с терминальной ацетиленовой группой в заместителях у C4 оксадиазольного кольца или экзоциклического атома азота N6, до настоящего времени описаны не были.



J. Heterocycl. Chem., **1970** *A Eur. J.*, **2025**

Рисунок 9. Сиднонимины с терминальными ацетиленовыми группами.

Металлоорганические производные сиднониминов являются важнейшими интермедиатами, позволяющими вводить различные группировки в положение C4 мезоионного кольца. В частности, было показано, что тиоляты лития **8** являются хорошими нуклеофилами и легко взаимодействуют с алкилгалогенидами. В настоящем исследовании в качестве алкилирующего агента был использован пропаргилбромид (Схема 5). Реакция образования **9** протекала с хорошими выходами, однако в качестве побочного продукта можно было наблюдать образование соответствующего аллена. Так как ацетилен-алленовая перегруппировка катализируется основанием, уменьшение количества *n*-BuLi до стехиометрического позволило уменьшить образование алленового продукта без существенного снижения выхода **9**.



	R	R'	η,%		R	R'	η,%
9a	Pr^i	Boc	83	**9h**	NMe_2	Boc	65
9b	Pr^i	COPh	77	**9i**	1-Piperidinyl	Boc	60
9c	Pr^i	COFc	55	**9j**	1-Morpholin	Boc	61
9d	Pr^i	Ts	67	**9k**	1-Morpholin	COEt	70
9e	Pr^i	$POPh_2$	41	**9l**	Ph	Boc	55
9f	Cy	Boc	77	**9m**	4-$MeOC_6H_4$	Boc	59
9g	1-Ad	Boc	74				

Схема 5.

Молекулярное строение сиднонимина **9e** представлено на рисунке 10.

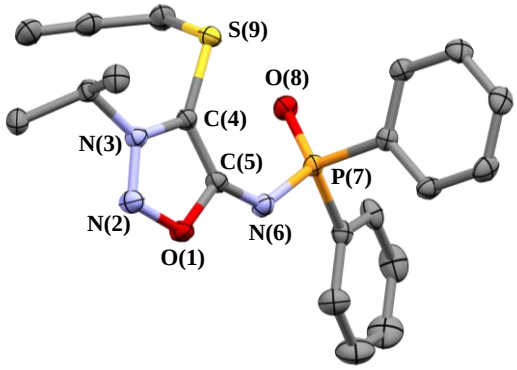
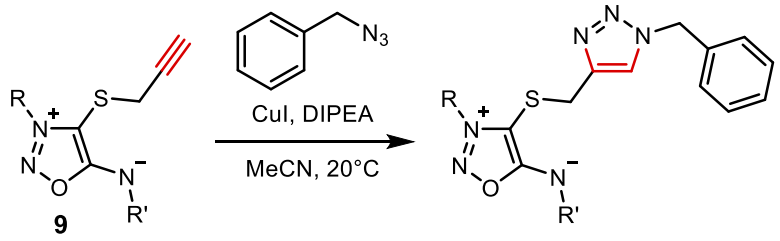


Рисунок 10. Молекулярное строение **9e**.

Реакционная способность полученных сиднониминов **9** была изучена в модельных реакциях с бензилазидом (Схема 6). Продукты циклизации **9** были получены с хорошими выходами.



	R	R'	η,%		R	R'	η,%
10a	Pr^i	Boc	77	**10g**	1-Ad	Boc	82
10b	Pr^i	COPh	74	**10i**	1-Piperidinyl	Boc	74
10d	Pr^i	Ts	68	**10m**	4-$MeOC_6H_4$	Boc	79

Схема 6.

При использовании 4-пропаргилтиопроизводного Молсидомина **9k** в реакции с 2-азидоэтиловым эфиром (S)-липоевой кислоты был получен конъюгат **11**, несущий NO-донорный фрагмент Молсидомина с антиоксидантным фрагментом липоевой кислоты (Схема 3), который, по нашему мнению, может нейтрализовать образующихся в результате метаболизма сиднонимина супероксидного анион-радикал и пероксинитрит, вызывающих окислительный стресс и в некоторых случаях гибель клеток.

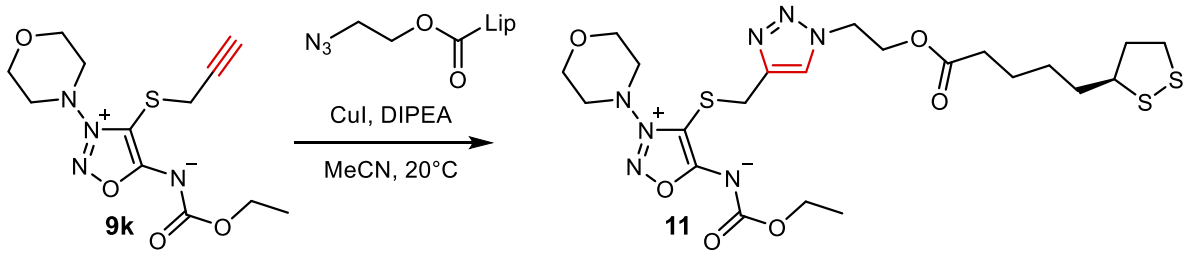
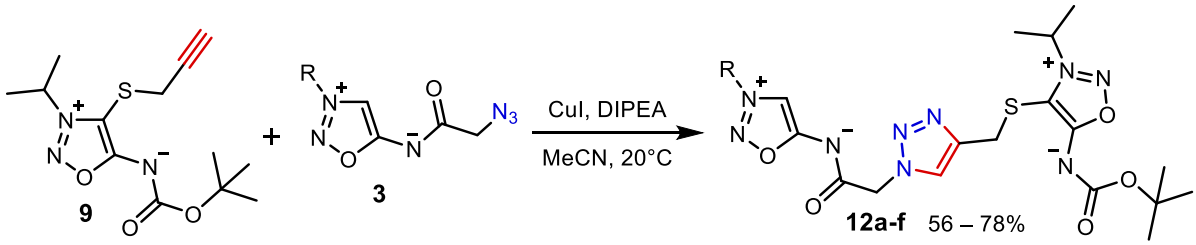


Схема 7.

1.3 Синтез триазолсодержащих биссиднониминов.

На следующем этапе работы сочетанием сиднониминов друг с другом были получены соответствующие триазолы, несущие два NO-донорных фрагмента (Схема 8).



R =						
	Me-	79%	**11a**	Me_2N-	73%	**11f**
	Et-	81%	**11b**	Ph-	74%	**11i**
	^{i}Pr-	82%	**11c**	4-MeO-C_6H_4-	69%	**11j**

Схема 8.

Биссиднонимин **11f** был охарактеризован методом РСА (Рисунок 11).

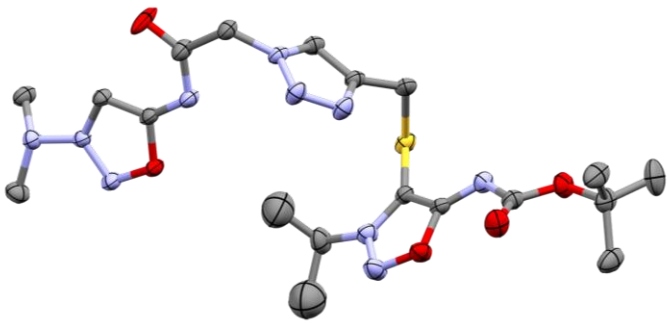


Рисунок 11. Молекулярное строение **11f**.

Данные биссиднонимины могут быть переведены в водорастворимую форму, что делает их более привлекательными для биомедицинского приложения (Схема 9).

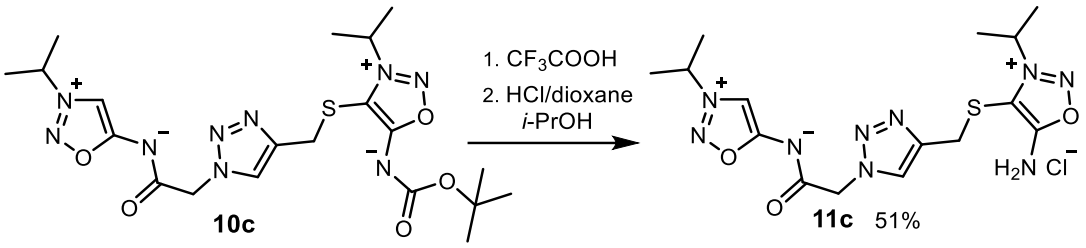


Схема 9.

Таким образом, разработанные нами подходы открывают путь для получение новых триазолсодержащих биологически активных соединений, и позволяют вводить фармакофорный сиднониминовый фрагмент в различные молекулярные каркасы и системы доставки лекарств.

Часть 2. Синтез [4,5]-бициклических сиднониминов.

Вторая часть работы посвящена синтезу бициклических сиднониминов. Несмотря на значительное разнообразие доступных для исследований сиднониминовых структур, известно лишь несколько примеров синтеза аннелированных сиднониминовых структур (Рисунок 12, 13).

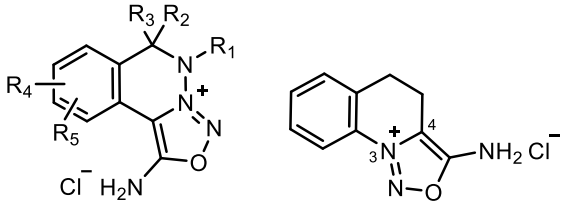


Рисунок 12. [3,4]-аннелированные сиднонимины.

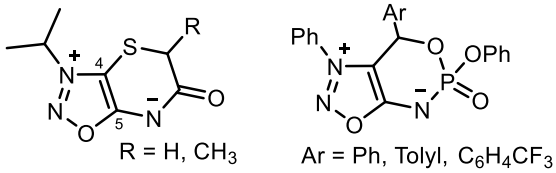


Рисунок 13. [4,5]-бициклические сиднонимины.

Введение гетероциклического соединения в конденсированные системы может существенным образом менять профиль его биологической активности. Поэтому была поставлена задача получения новых типов бициклических сиднониминов, в которых в мезомерной делокализации зарядов будут участвовать оба сопряжённых ароматических кольца.

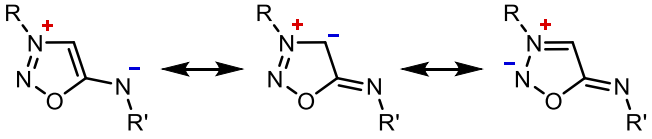


Схема 10. Перераспределение зарядов в «классических» сиднониминах.

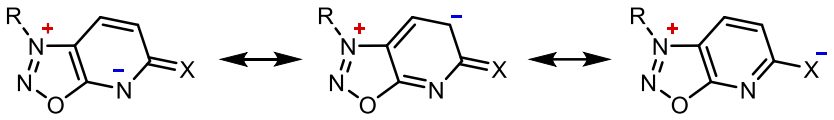


Схема 11. Новый тип сиднониминовых соединений.

2.1 Бициклические сиднонимины первого типа.

В рамках исследования было реализовано два подхода к синтезу бициклических сиднониминов.

Для получения сиднониминов первого типа было предложено использовать в качестве нуклеофильной компоненты при внутримолекулярной циклизации свободного N_6-экзоциклического атома азота. Бициклические сиднонимины с морфолиновым и параметоксифенильным заместителями были получены с хорошими выходами.

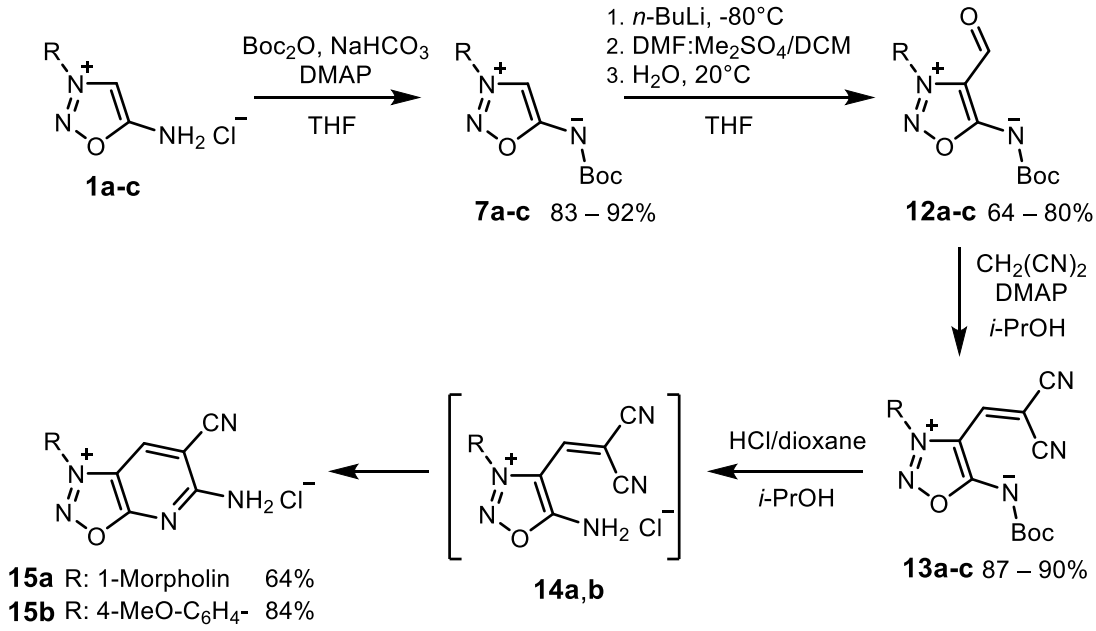


Схема 12.

Строение полученных бициклов было изучено методом РСА (Рисунок 14).

Рисунок 14. Молекулярное строение **15b**.

Однако в случае сиднонимина с изопропильным заместителем единственным продуктом реакции была выделена диазониевая соль (диазопиридинон). По всей видимости, образующийся бициклический сиднонимин в условиях реакции не

устойчив и элиминирует изопропильный заместитель в виде карбкатиона (Схема 13). Это вероятнее всего связано с увеличением поляризации C-N связи в результате перераспределения электронной плотности. Разрыв связи N-O и протонирование азота в пиридиновом фрагменте приводит к образованию соответствующего продукта.

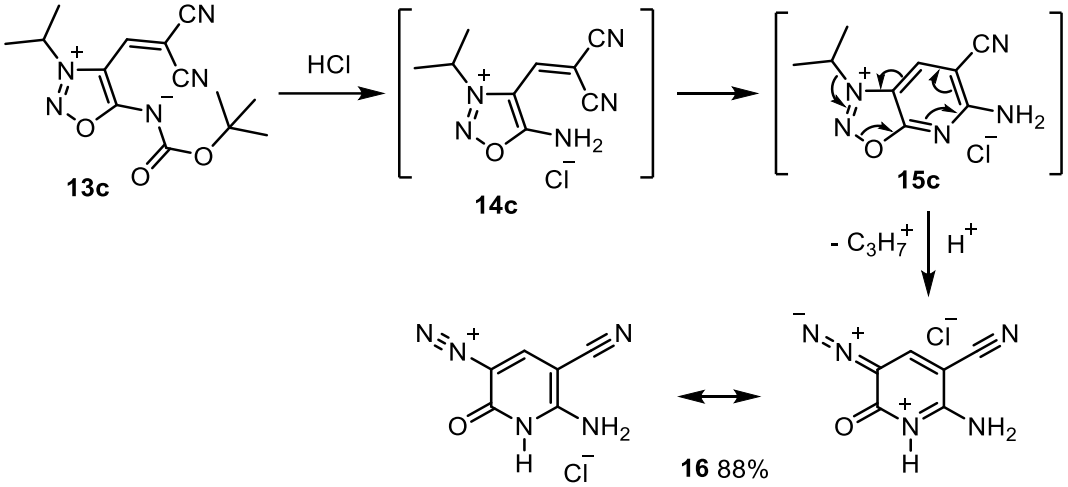


Схема 13.

Строение полученного соединения **16** было подтверждено методом РСА (Рисунок 15).

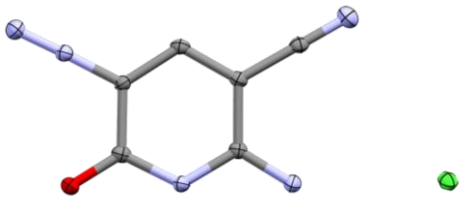


Рисунок 15. Молекулярное строение соли диазония **16**.

Возникшие затруднения в синтезе изопропильного бицикла удалось преодолеть проведением реакции снятия Boc-защиты в более мягких условиях (Схема 14).

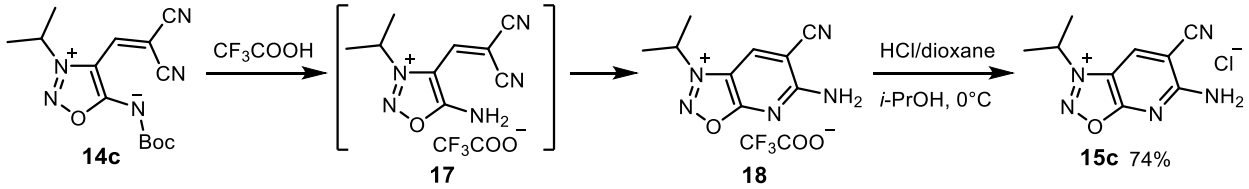
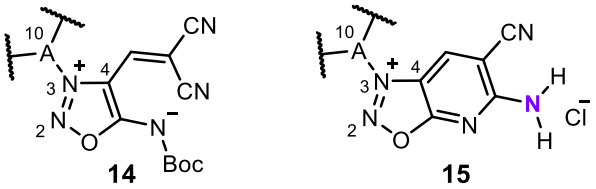


Схема 14.

Синтезированные бициклические структуры были выделены и охарактеризованы. Согласно данным ЯМР при циклизации дицианоэтенильных сиднониминов **14** происходит существенное смещение химических сдвигов атомов N2, A10 и C4 в область слабых полей (Таблица 1). Что на наш взгляд связано с «перетеканием» электронной плотности с пятичленного кольца мезоионного

фрагмента на экзоциклический атом азота и существенном вкладе в мезомерной делокализации зарядов данных биполярных структур (Схема 15).



Соединение	N_2	N_3	A_{10}	C_4
14a	–	280.0	124.5(C)	111.9
15a	–	275.0	124.6(C)	115.1
14b	–	299.1	112.3(N)	107.6
15b	–	297.6	128.4(N)	114.3
14c	366.4	291.7	58.5(C)	109.0
15c	384.6	290.4	62.2(C)	114.8

Таблица 1. Данные ЯМР исследований сиднониминов **14**, **15**.

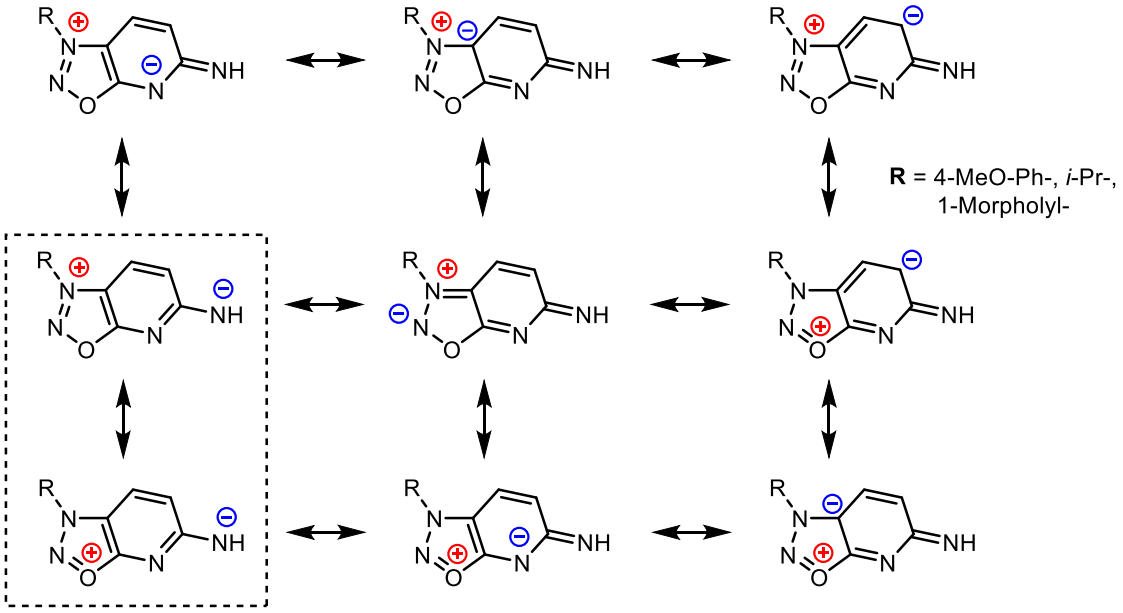


Схема 15. Мезомерная делокализация бетаиновых зарядов в бициклах первого типа.

2.2 Бициклические сиднонимины второго типа.

Второй подход основан на внутримолекулярной циклизации Кнёвенагеля-Дёбнера между метиленовой группой в α-положении N_6-ацильного заместителя и альдегидной группой в положении С4 оксадиазольного кольца (Схема 16).

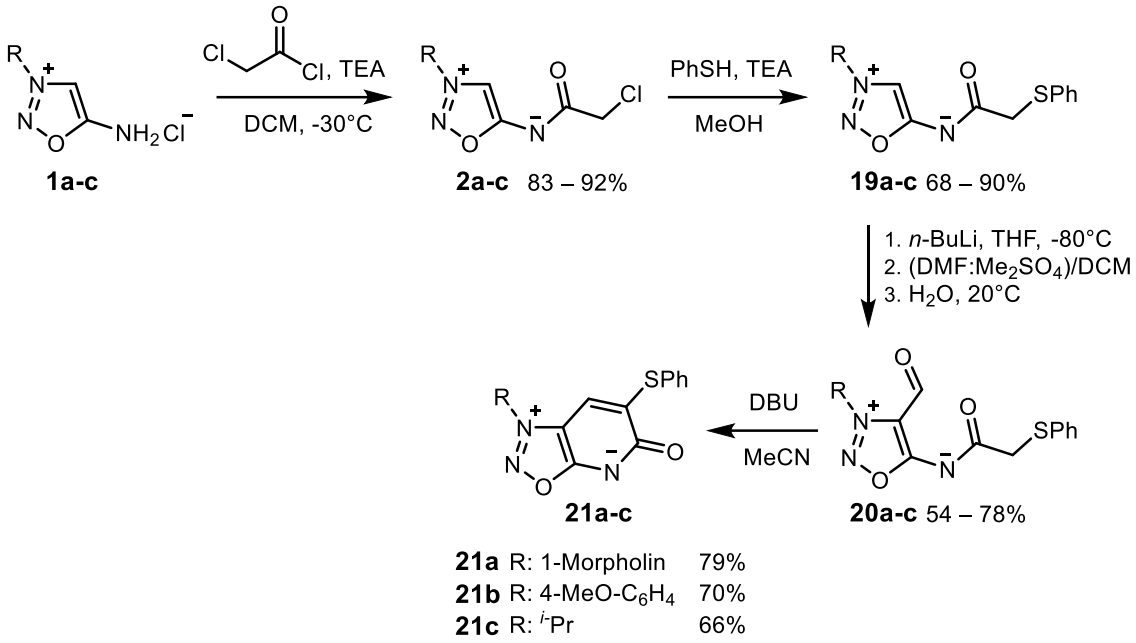


Схема 16.

Молекулярное строение бицикла **21a** представлено на рисунке 16.

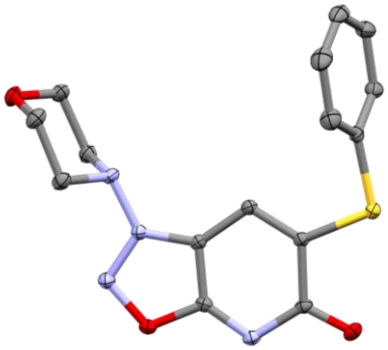
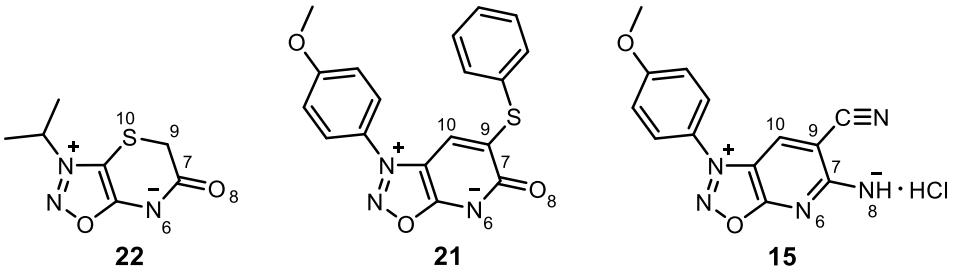


Рисунок 16. Молекулярное строение **21a**.

При проведении сравнительного анализа строения синтезированных бициклических соединений мы также можем отметить существенное удлинение связей C5-N6 и C9-C10 и укорочение связей N6-C7 и C7-C9 в бициклах **15** относительно других структур.



22	**21**	**15**
C(5)-N(6) – 1.306(15)	C(5)-N(6) – 1.299(2)	C(5)-N(6) – 1.310(4)
N(6)-C(7) – 1.378(15)	N(6)-C(7) – 1.381(2)	N(6)-C(7) – 1.357(3)
C(7)-O(8) – 1.220(14)	C(7)-O(8) – 1.237(2)	C(7)-N(8) – 1.324(4)
C(7)-C(9) – 1.531(17)	C(7)-C(9) – 1.497(2)	C(7)-C(9) – 1.447(4)
C(9)-S(10) – 1.828(12)	C(9)-C(10) – 1.364(2)	C(9)-C(10) – 1.378(4)

Таблица 2. Молекулярное строение **11f**.

Напротив, длины связей в амидном фрагменте бицикла второго типа практически совпадают с неконденсированным сиднонимином **22**. В связи с чем мы делаем вывод, что несмотря на необычное строение, бициклы **21** представляют собой классические сиднонимины.

Часть 3. Ферроценсодержащие сиднонимины.

Заключительной частью работы является разработка подходов к синтезу ферроценсодержащих сиднониминов.

Известно, что наличие ферроцена может существенно влиять на профиль биологической активности соединений. Улучшает их способность проникать через клеточные мембраны, повышает устойчивостью в биологических средах и снижает токсичность.

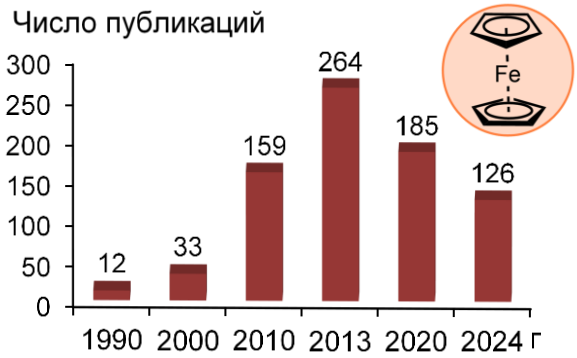


Рисунок 17. Публикационная активность по соединениям ферроцена.

Ежегодно публикуется значительное количество работ, посвященных синтезу ферроценсодержащих биологически активных соединений (Рисунок 17), некоторые из них обладают полезными свойствами для применения в с/х (Рисунок 18). Однако до недавнего времени мезоионные соединения с ферроценом известны не были.

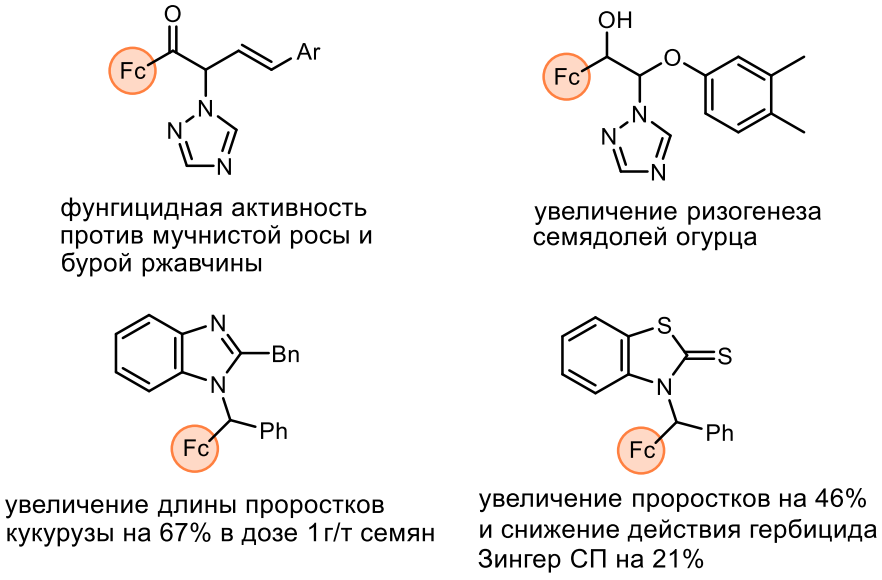


Рисунок 18. Пестицида и регуляторы роста растений на основе соединений ферроцена.

По нашему мнению, синтез ферроценсодержащих сиднониминов имеет не только фундаментальное значение, но и может быть полезен с практической точки зрения.

Введение ферроцена целесообразно осуществлять в уже сформированный сиднонимины, содержащие функциональные группы, способные реагировать с легкодоступными и высоко реакционноспособными соединениями ферроцена.

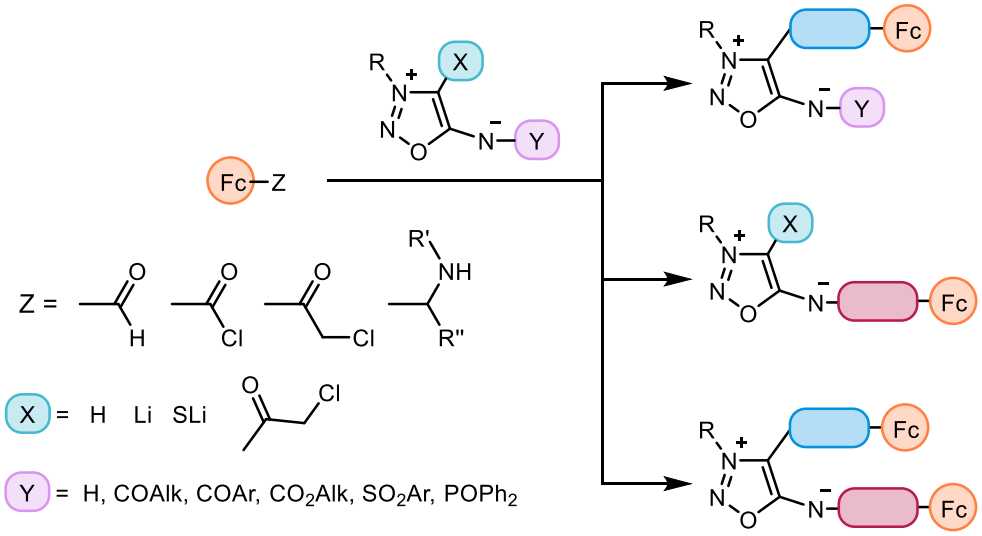
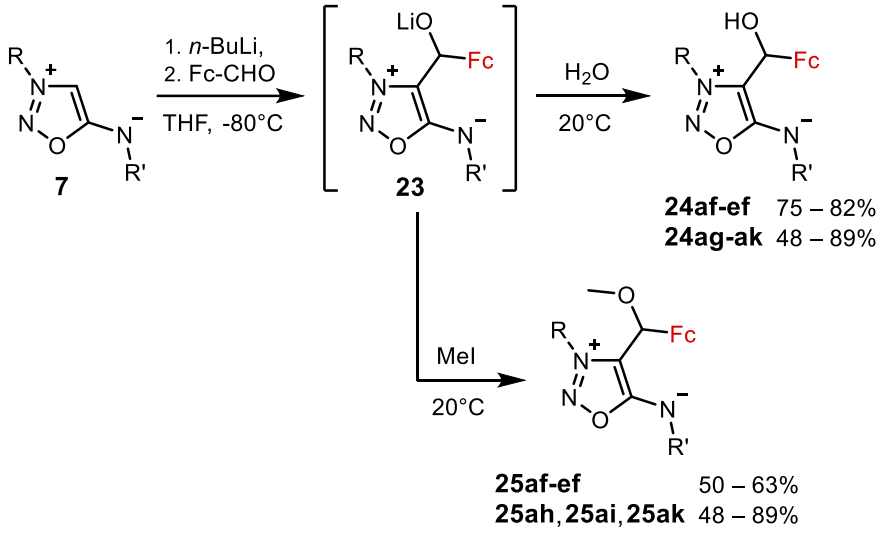


Схема 17.

3.1 4-(α-Гидрокси) и 4-(α-метокси)ферроценилметильные сиднонимины

Ключевой стадией функционализации мезоионных соединений является образование их литиевых интермедиатов под действием депротонирующих агентов. Согласно схеме 18, взаимодействие литиевого производного с ферроцен-карбоксальдегидом приводит к алкоголяту **23**, который далее гидролизуется до гидроксиферроценилметильного сиднонимина **24**, или под действием йодистого метила образует соответствующий эфир **25**.



	R	R'	η,%		R	R'	η,%
24a	Pr^i	COMe	53	**25h**	Pr^i	COMe	52
24b	Pr^i	Boc	82	**25i**	Pr^i	Boc	60
24c	Pr^i	$COCF_3$	69	**25j**	Pr^i	COPh	63
24d	Pr^i	COPh	89	**25k**	Pr^i	$POPh_2$	50
24e	Pr^i	Tos	75	**25l**	Ph	Boc	67
24f	Pr^i	$POPh_2$	48	**25m**	4-$MeOC_6H_4$	Boc	68
24g	Ph	Boc	80	**25m**	NMe_2	Boc	60
24g	4-MeO-C_6H_4	Boc	82	**25g**	1-Morpholin	Boc	55
24g	NMe_2	Boc	77				
24g	1-Morpholin	Boc	75				

Схема 18.

Молекулярное строение 4-(α-гидрокси)- и 4-(α-метокси)ферроценил-метильных сиднониминов **24f**, **25i** подтверждено методом РСА (Рисунок 19).

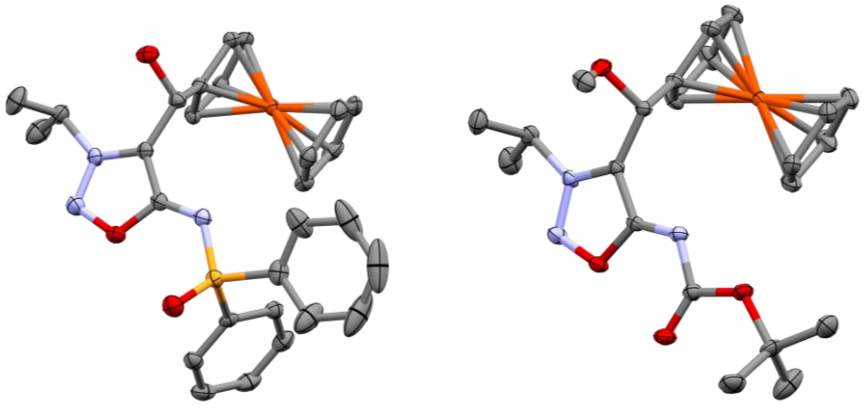
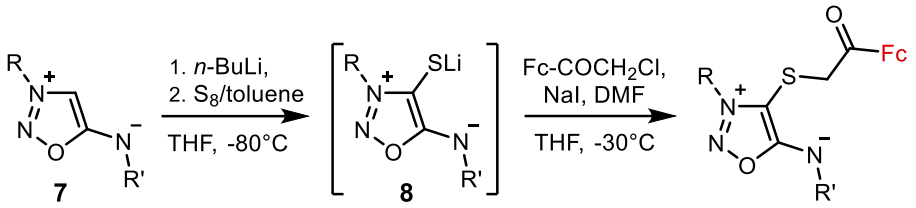


Рисунок 19. Молекулярное строение **24f**, **25i**.

3.2 Синтез 4-тио-(α-ферроценилацетил)-сиднониминов.

Ферроцен также может быть введён в тиосиднонимины через их литиевые интермедиаты. Согласно схеме 19 на первом этапе реакции образуются тиоляты, которые далее реагируют с хлорацетилферроценом с образованием целевых продуктов с хорошими выходами.



	R	R'	η,%		R	R'	η,%
26a	Pr^i	COMe	53	**26h**	Ph	Boc	52
26b	Pr^i	Boc	82	**26i**	4-$MeOC_6H_4$	Boc	60
26c	Pr^i	COPh	69	**26j**	NMe_2	Boc	63
26d	Pr^i	Tos	89	**26k**	1-Morpholin	Boc	50
26e	Pr^i	$POPh_2$	75	**26l**	1-Morpholin	CO_2Et	67

Схема 19.

3.3 Синтез ферроценильных N_6-аминоацетилсиднониминов.

Поиск эффективных соединений и изучение взаимосвязи структура – активность целесообразно проводить среди структур, содержащих ферроцен в разных положениях мезоионного гетероцикла. Поэтому на следующем этапе работы было осуществлено введение ферроцена в положение у экоциклического атома азота.

Ферроценильные N_6-аминоацетилсиднонимины **27** были получены с использованием α-хлорацетилсиднониминов **2** в реакции с ферроценметил-метиламином (Схема 20).

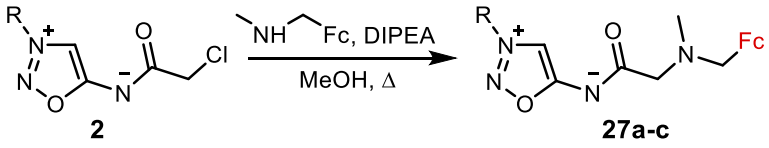
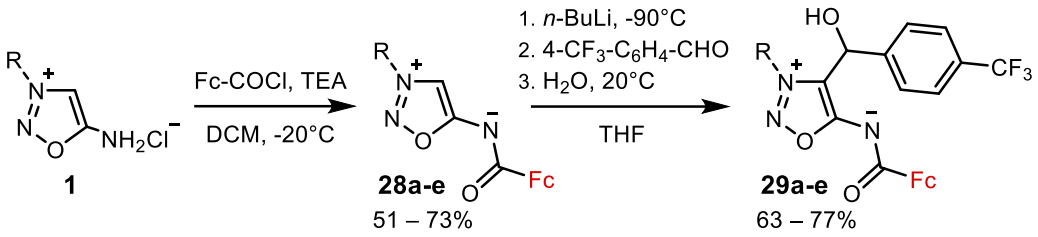


Схема 20.

3.4 N_6-Ферроценилкарбонилсиднонимины.

Прямым ацилированием гидрохлоридов сиднониминов **1** хлорангидридом ферроценкарбоновой кислоты были синтезированы N_6-ферроценилкарбонил-сиднонимины **28** (Схема 21).

Реакционная способность данных ферроценсодержащих гетероциклов **28** аналогична классическим незамещённым по положению С4 сиднониминам. Кинетическая кислотность протона в 4 положении оксадиазольного кольца в реакции с *n*-BuLi и замещённым бензальдегидом определяет ход процесса депротонирования, и в результате образуются соответствующие замещённые продукты **29** с хорошими выходами.



	R	η,%		R	η,%
28a	Pr^i	73	**29a**	Pr^i	77
28b	NMe_2	62	**29b**	NMe_2	73
28c	1-Morpholin	63	**29c**	1-Morpholin	64
28h	Ph	53	**29h**	Ph	75
28i	4-$MeOC_6H_4$	51	**29i**	4-$MeOC_6H_4$	63

Схема 21.

N_6-Ферроценилкарбонилсиднонимин был охарактеризован методов РСА (Рисунок 20).

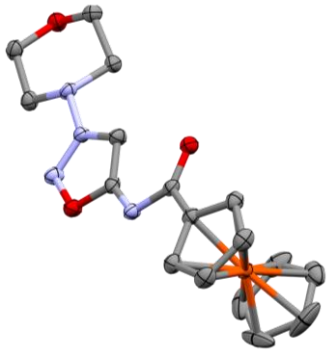


Рисунок 20. Молекулярное строение **28c**.

Положительный результат был получен и при использовании в этой реакции менее реакционноспособного электрофила – ферроценкарбоксальдегида (Схема 22, **31**). А также в реакции получения ферроценсодержащего тиодсиднонимина **32**. Таким образом могут быть синтезированы мезоионные соединения **31**, **32**, содержащие две молекулы ферроцена.

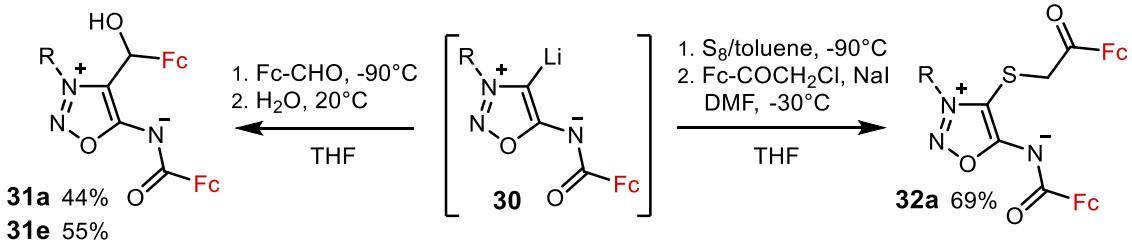


Схема 22.

Нами было показано, что незамещённые Li-органические сиднонимы **30** также могут быть формилированы с образованием **33** или преобразованы в тиоэфиры **34** (Схема 23).

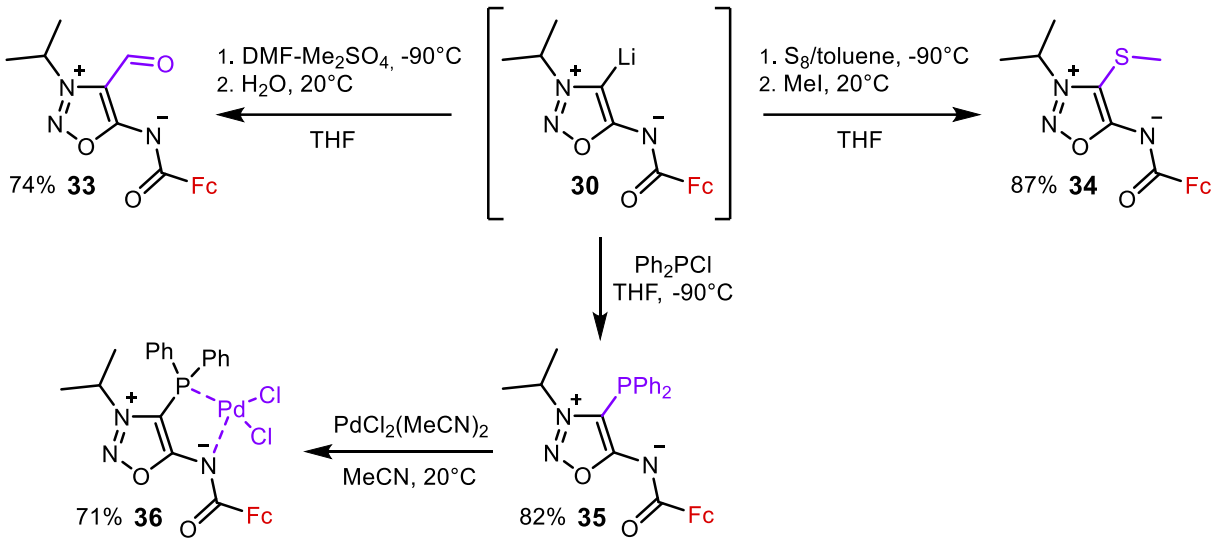


Схема 23.

Строение тиоэфира **34** представлено на рисунке 21.

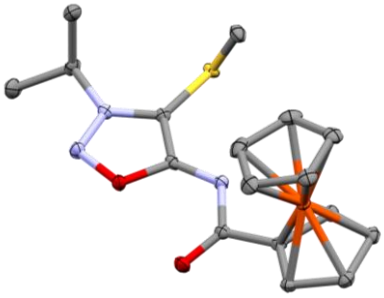


Рисунок 21. Молекулярное строение **34**.

Аналогичным образом протекает реакция с дифенилфосфин хлоридом, продукт **35** которой образует бидентантный комплекс **36** с хлоридом палладия.

Часть 4. Исследование биологической активности ферроценсодержащих сиднониминов в вегетационных испытаниях.

На базе нашей лаборатории были проведены серии вегетационных испытаний синтезированных ферроценсодержащих сиднониминов. На рисунке 22 приведены положительные эффекты стимуляции роста проростков кукурузы при обработке семян водными растворами соединений. Максимальный ростостимулирующий эффект составил 30% при дозе ферроценильного сиднонимина 0.5 г на тонну семян. Кроме того, ряд сиднониминов проявлял выраженную антидотную активность, снижая фитотоксичность гербицида Зингер СП на 15-22% (Рисунок 23).

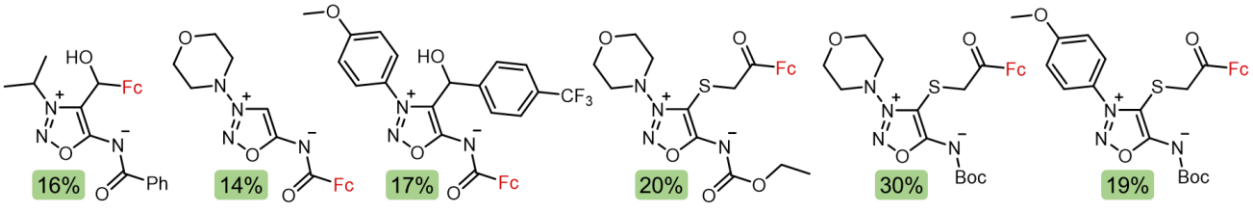


Рисунок 22. Ростостимулирующая активность ферроценильных сиднониминов на проростках семян кукурузы.

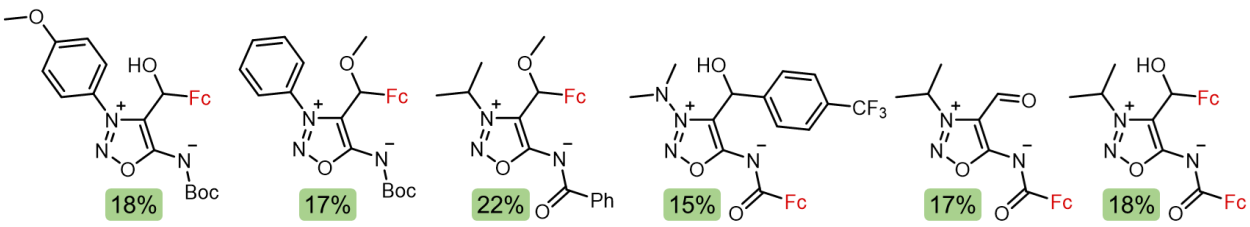


Рисунок 23. Антидотная активность к сельскохозяйственному гербициду Зингер СП.

В ходе трёхгодичных полевых испытаний, проведённых нашими коллегами из Института Фитопотологии (ФГБНУ ВНИИФ) было показано, что использование разработанных препаратов при предпосевной обработке семян приводит к увеличению зеленой массы кукурузы и массы початков (Рисунок 24).

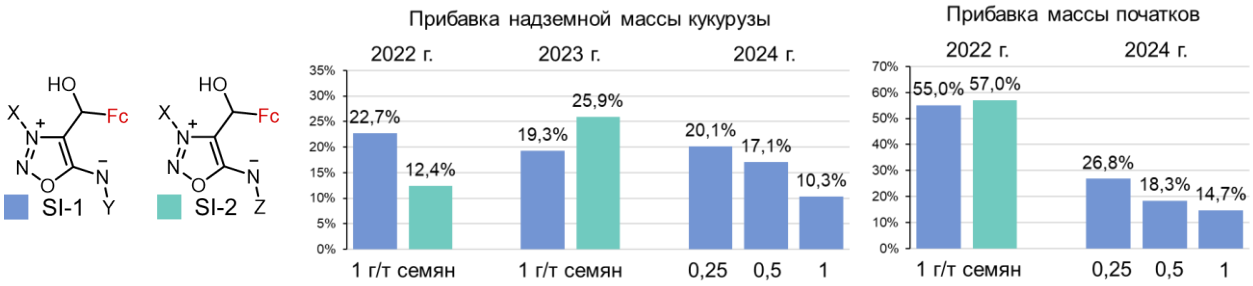


Рисунок 24. Полевые испытания ФГБНУ ВНИИФ 2022–2024 гг.

Исследования, проведённые в лаборатории искусственного климата, также свидетельствуют, что ферроценсодержащие сиднонимины положительно влияют на всхожесть семян различных с/х культур (пшеница, огурец, кукуруза) и энергию их прорастания (Рисунок 25).

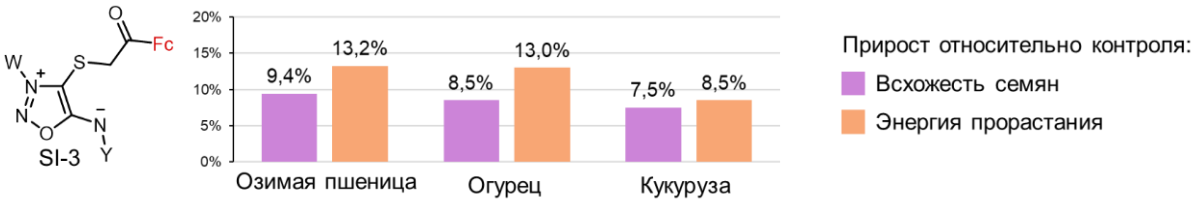


Рисунок 25. Испытания в лаборатории искусственного климата АО «Август» 2024 г.

Таким образом, в результате выполненной научно-исследовательской работы были разработаны новые синтетические подходы к функционализации сиднониминов, открывающие перспективы как для дальнейшего поиска биологически активных соединений фармакологического назначения, так и для создания новых агрохимических средств:

- Синтезированы новые сиднонимины с азидными и ацетиленовыми группами, а также их конъюгаты с биоактивными молекулами. Разработанные подходы открывают возможности для целенаправленной модификации мезоионного ядра и создания перспективных структур в поиске новых биологически активных соединений фармакологического профиля.

- Получены ранее недоступные [4,5]-аннелированные сиднонимины. Эти соединения представляют фундаментальный интерес для развития химии мезоионных систем и расширяют представления о возможностях структурной модификации сиднониминов.
- Впервые синтезированы ферроценсодержащие сиднонимины. Проведён скрининг их биологической активности, в результате которого выявлены соединения с выраженным ростостимулирующим действием и антидотными свойствами, что делает их перспективными для использования в агрохимии.