

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

На правах рукописи

КАЛГАНОВА
Наталья Владимировна

**НОВЫЕ ТИПЫ СИДНОНИМИНОВ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ,
ПЕРСПЕКТИВЫ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

1.4.3. – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
к.х.н., с.н.с. Черепанов И.А.

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
1. Введение.....	5
2. Обзор литературы.....	11
2.1 Строение и общая характеристика сиднониминов.....	11
2.2 Основные методы синтеза сиднониминов.....	12
2.3 Функционализация сиднониминов	15
2.4 Применение сиднониминов в металлокомплексном катализе	37
2.5 Сиднонимины в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.....	38
2.6 Биологическая активность сиднониминов	42
3. Обсуждение результатов.....	61
3.1 Функционализация сиднониминов для применения в реакциях азид- алкинового циклоприсоединения	62
3.2 Синтез [4,5]-бициклических сиднониминов	75
3.3 Синтез ферроценильных сиднониминов	88
3.4 Исследование биологической активности ферроценильных сиднониминов в вегетационных испытаниях	100
4. Экспериментальная часть.....	114
4.1 Материалы и методы.....	114
4.2 Общая методика получения N_6 -(α -хлорацетил)сиднониминов (5)	116
4.3 Общая методика получения N_6 -(α -азидоацетил)сиднониминов (6).....	117
4.4 Общая методика получения N_6 -(α -(4-R-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-1-ил)ацетил- сиднониминов (7, 8)	120
4.5 Общая методика получения 4-пропаргилтиосиднониминов (15)	125
4.6 Общая методика получения 4-(1-бензил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метилтио- сиднониминов (17)	130
4.7 Общая методика получения 3-изопропил-4-(1-(N_6 -ацетилсиднонимино))-1 <i>H</i> - 1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)- N_6 -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)сиднониминов (бис- сиднониминов) (24).....	133
4.8 Общая методика получения 4-формил- N_6 -(<i>трет</i> -бутоксикарбонил)- сиднониминов (36)	135
4.9 Общая методика получения 4-(2,2-дициановинил)- N_6 -(<i>трет</i> -бутокси- карбонил)сиднониминов (37).....	136
4.10 Методики получения гидрохлоридов (6-циано-1-[1,2,3]оксадиазоло[5,4- b]пиридин-1-ий-5-ил)амида (39).....	138

4.11 Общая методика получения N_6 -фенилтиоацетилсиднониминов (44)	140
4.12 Общая методика получения 4-формил- N_6 -фенилтиоацетилсиднониминов (45)	141
4.13 Общая методика получения 8,9-дидегидро-7-оксо-8-фенилтио[6,4-пропано]сиднониминов (46)	143
4.14 Общая методика получения 4-(α -гидроксиферроценилметил)-сиднониминов (49)	144
4.15 Общая методика получения 4-(α -метоксиферроценилметил)-сиднониминов (50)	148
4.16 Общая методика получения 4-(α -ферроценилацетил)тиосиднониминов (51)	152
4.17 Общая методика получения N_6 -(2-метил(ферроценилметил)амино)ацетилсиднониминов (52)	155
4.18 Общая методика получения N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминов (53)	156
4.19 Общая методика получения 4-(4-трифторметилфенил)гидроксиметил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминов (55)	158
4.20 Общая методика получения 4-(ферроценил)гидроксиметил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминов (56)	161
5. Выводы	165
6. Список литературы.....	167
7. Список публикаций автора по теме диссертации	186
8. Приложения	188

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CDI	карбонилдиимидазол
DBCO	дибензоциклооктин
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DFT	теория функционала плотности
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIC	<i>N,N'</i> -диизопропилкарбодиимид
DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
DMAD	диметилацетилендикарбоксилат
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
HMBC	гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия ЯМР
HMQC	гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия ЯМР
HOBT	1-гидроксibenзотриазол
LDA	диизопропиламид лития
LiHMDS	гексаметилдисилазид лития
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NCS	<i>N</i> -хлорсукцинимид
NIS	<i>N</i> -иодсукцинимид
RGD	аргинин-глицин-аспарагиновая кислота
SIN-1	3-морфолиносиднонимин
TCDI	тиокарбонилдиимидазол
TCNE	тетрацианоэтилен
TEMPO	4-гидрокси-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
ААЦ	азид-алкиновое циклоприсоединение
АФК	активные формы кислорода
н-АХР	никотиновый ацетилхолиновый рецептор
РСА	рентгеноструктурный анализ
СОД	супероксиддисмутаза
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Одним из приоритетных направлений современной органической и медицинской химии является разработка новых биологически активных соединений, обладающих высокой эффективностью и селективностью, а также безопасным профилем действия для применения в фармакологии и сельском хозяйстве.

Среди широкого спектра органических соединений особое место занимают мезоионные 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминиды, известные как сиднонимины. Интерес к данным соединениям обусловлен прежде всего их способностью в физиологических условиях выступать в качестве экзогенных доноров оксида азота NO, выполняющего функции нейромедиатора и регулятора сердечно-сосудистой и иммунной систем. Высвобождение NO лежит в основе вазодилатирующего, гипотензивного и антитромбоцитарного действия сиднониминов и определяет возможность их использования в качестве антиангинальных средств для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщается, что соединения данного класса оказывают влияние на работу центральной и периферической нервной системы, а также обладают противоопухолевой, антимикробной и антипаразитарной активностью.

В последние годы сиднонимины исследуются в качестве пестицидов и регуляторов роста растений. Среди них были обнаружены соединения с инсектицидной, гербицидной и ростостимулирующей активностью, а также вещества, повышающие устойчивость растений к неблагоприятным факторам окружающей среды.

Помимо биологической активности, сиднонимины представляют интерес для применения в металлокомплексном катализе, а также для синтеза других гетероциклических систем, в частности пиразолов. Перспективным направлением является использование сиднониминов в биоортогональных превращениях, включая создание расщепляемых линкеров для доставки фармакологически

активных веществ и молекулярных зондов, что определяет их потенциал в химической биологии.

Несмотря на значительные достижения в изучении химии сиднониминов, остаётся актуальной задача разработки методов их функционализации, открывающих новые возможности для целенаправленной модификации этих мезоионных структур и создания ранее недоступных соединений с перспективными фармакологическими и агрохимическими свойствами.

Цель и задачи исследования

Целью настоящей диссертационной работы является разработка препаративных методов получения новых производных сиднониминов, содержащих реакционноспособные функциональные группы, позволяющие их использовать для синтеза ранее недоступных мезоионных структур, а также конъюгатов с биологически значимыми фрагментами.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить задачи:

1. Разработать методы получения сиднониминов, содержащих азидные и терминальные ацетиленовые функциональные группы, и исследовать реакционную способность полученных соединений в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения.
2. Синтезировать новые конъюгаты сиднониминов с биологически активными соединениями, а также триазолсодержащие бис-сиднонимины.
3. Разработать методы получения бициклических мезоионных систем, конденсированных по ребру [4,5] сиднониминового цикла.
4. Разработать методы введения ферроценильного фрагмента в структуру сиднониминов и синтезировать ряд ферроценсодержащих соединений.
5. Провести исследование росторегулирующей активности полученных ферроценсодержащих сиднониминов и изучить влияние их строения на проявляемые свойства.

Научная новизна работы

В работе разработаны новые подходы к функционализации сиднониминов, расширяющие возможности направленной модификации данных мезоионных структур и получения на их основе ранее недоступных соединений с перспективными биологическими свойствами.

Впервые синтезированы N_6 - α -азидоацетилсиднонимины и 4-пропаргилтиосиднонимины, а также изучена их реакционная способность в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения. Синтетическая ценность полученных производных продемонстрирована на примере получения бифункциональных конъюгатов сиднониминов с фрагментами глюкозы, изокумарина и липоевой кислоты. Кроме того, сочетание азид- и алкинсодержащих производных позволило получить биссиднонимины, содержащие два NO-донорных мезоионных фрагмента.

Реализованы два подхода к синтезу [4,5]-аннелированных бициклических сиднониминных структур и изучены их физико-химические свойства. Показано, что в гидрохлоридах (6-циано-1-замещённых-[1,2,3]оксадиазоло[5,4-b]пиридин-1-ий-5-ил)амидов в мезомерной делокализации зарядов участвуют два сопряжённых гетероциклических фрагмента, что позволяет отнести данные соединения к принципиально новому типу мезоионных оксадиазолов.

Разработаны методы введения ферроценильных фрагментов в положение C_4 оксадиазольного кольца и к экзоциклическому атому азота N_6 сиднониминных структур, что позволило получить первые представители ферроценсодержащих мезоионных соединений. По результатам вегетационных экспериментов установлено, что синтезированные ферроценсодержащие сиднонимины обладают выраженной росто-регулирующей активностью, а также проявляют антидотный эффект в отношении действия гербицидов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в развитии представлений о синтетических возможностях и реакционной способности сиднониминных структур как одних из наиболее перспективных представителей мезоионных соединений. Полученные результаты расширяют фундаментальные знания о путях направленной

ной функционализации данных структур, включая получение конъюгатов с биологически активными молекулами, синтез ранее недоступных аннелированных систем и введение ферроценильных фрагментов в сиднониминовый остов.

Практическая значимость работы определяется получением новых производных сиднониминов, представляющих интерес для дальнейшего изучения в фармакологическом и агрохимическом направлениях. Конъюгаты сиднониминов с биологически активными фрагментами могут служить основой для разработки новых препаратов, сочетающих NO-донорные свойства с дополнительной функциональностью. Аннелированные мезоионные структуры вносят вклад в развитие химии данных систем и могут рассматриваться как прототипы новых классов биологически активных соединений. Особый интерес представляют ферроценсодержащие сиднонимины, для которых в вегетационных испытаниях выявлены ростостимулирующая и антидотная активность, что указывает на их потенциал для создания агрохимических средств, способных повышать устойчивость растений к стрессовым факторам и снижать фитотоксическое действие гербицидов.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой настоящего исследования является комплексный подход, включающий анализ литературных данных по методам синтеза и направленной модификации сиднониминов. Функционализация сиднониминов проводилась с использованием методов ацилирования, формилирования, конденсации и 1,3-диполярного циклоприсоединения, а также превращений с участием металлоорганических производных сиднониминов. Строение синтезированных соединений подтверждено методами ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{19}F и ^{31}P , масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного исследования. Росторегулирующая активность ферроценсодержащих сиднониминов изучена по стандартным методикам вегетационных испытаний на семенах кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ с использованием метсульфурон-метила – гербицида класса сульфонилмочевин.

Основные положения, выносимые на защиту

- Синтез азид- и пропаргилсодержащих сиднониминов и получение на их основе триазольных систем.
- Синтез [4,5]-бициклических сиднониминов.
- Синтез ферроценсодержащих сиднониминов.
- Результаты исследования росторегулирующей и антидотной активности ферроценсодержащих сиднониминов.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах диссертационного исследования: постановке задач, разработке методов синтеза, проведении синтетической работы, выделении полученных соединений и установлении их строения с использованием комплекса физико-химических методов анализа. Автор также участвовал в проведении вегетационных испытаний, обработке и анализе полученных результатов, подготовке научных публикаций и представлении результатов работы на всероссийских и международных конференциях.

Благодарности

Данная работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проекты № 22-23-00726 и № 22-26-00337. Автор выражает благодарность научному руководителю, к.х.н. И.А. Черепанову, а также сотрудникам лаборатории тонкого органического синтеза № 109 ИНЭОС РАН, в особенности д.х.н. С.К. Моисееву, д.х.н. А.Б. Колдобскому, к.х.н. Н.Г. Фроловой и к.х.н. Е.В. Шевалдиной, за помощь в постановке экспериментов, ценные замечания при интерпретации полученных результатов, а также за активное участие в научных обсуждениях и полезных дискуссиях в ходе выполнения работы. Автор также благодарит д.х.н. И.А. Годовикова за проведение ЯМР-исследований, к.х.н. А.Ф. Смольякова и д.х.н. А.А. Корлюкова за проведение рентгеноструктурных исследований, а также сотрудников отдела гербологии Института фитопатологии ФГБНУ ВНИИФ, к.т.н. В.А. Абубикерова и д.б.н. Ю.Я. Спиридонова, за проведение вегетационных испытаний и обсуждение их результатов.

Достоверность полученных результатов

Достоверность полученных в работе результатов обеспечивается надежным установлением состава и строения синтезированных соединений с использованием комплекса современных физико-химических методов исследования. Достоверность результатов вегетационных испытаний подтверждается сходимостью и воспроизводимостью данных, полученных в повторных экспериментах, а также использованием стандартных тест-объектов и общепринятых методик оценки росторегулирующей и антидотной активности.

Апробация работы

По материалам диссертации опубликовано 7 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК, и 7 тезисов докладов. Основные результаты работы были представлены на всероссийских и международных конференциях: XXIX Международный молодёжный научный форум «Ломоносов – 2022» (Москва, Россия, 2022), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, Россия, 2022), The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing» (Москва, Россия, 2022), VIII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Санкт-Петербург, Россия, 2023), International Conference «Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers – 2024» (Москва, Россия, 2024), IX Всероссийская молодёжная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, Россия, 2025).

Объём и структура работы

Диссертационная работа изложена на 191 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов. Работа содержит 85 схемы, 12 таблиц и 21 рисунок. Список литературы содержит 166 наименований, включая публикации автора.

Нумерация схем, рисунков и таблиц в разделах 2 «Обзор литературы» и 3 «Обсуждение результатов» выполнена отдельно. Нумерация соединений в разделах 2 и 3 также принята отдельной.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Структура и общая характеристика сиднониминов

Сиднонимины, или 1,2,3-оксадиазол-3-ий-5-аминиды, относятся к классу бетаинов и представляют собой мезоионные соединения, в которых электронная плотность делокализована на гетероциклическом кольце и ковалентно связанном экзоциклическом атоме азота N₆. Структура сиднониминов **1** не может быть удовлетворительно описана одной предельной ковалентной или ионной структурой и рассматривается как резонансные гибриды нескольких биполярных форм (Схема 1) [1, 2].

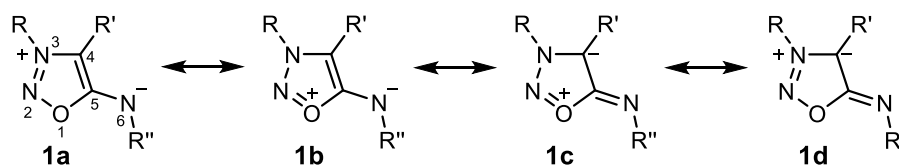


Схема 1. Резонансные структуры сиднониминов **1**.

Возможность существования сиднониминов была предсказана ещё в 1949 году в работе У. Бейкера, У.Д. Оллиса и В.Д. Пула [3], однако первые представители данного класса соединений были синтезированы в 1957 году двумя независимыми исследовательскими группами – Х. Като, М. Хашимото и М. Ота [4], а также П. Бруксом и Дж. Уокером [5]. Уже вскоре после открытия сиднонимины привлекли значительное внимание благодаря сочетанию необычного электронного строения и выраженной биологической активности.

Первоначально особый интерес к сиднониминам был обусловлен перспективами их использования в кардиоваскулярной фармакологии. Это связано прежде всего со способностью этих соединений выступать в качестве экзогенных доноров оксида азота NO – важного эндогенного регулятора и медиатора сердечно-сосудистой и нервной систем [6–8]. Высвобождение NO лежит в основе вазодилатирующего действия сиднониминов и определяет их фармакологический потенциал в качестве антиангинальных, антигипертензивных и антитромботических средств [8, 9]. Наиболее известным и клинически значимым представителем

данного класса соединений является молсидомин, который широко используется для профилактики и лечения стенокардии.

В дальнейшем область исследований сиднониминов существенно расширилась. Помимо соединений для кардиоваскулярной терапии, сиднонимины изучались как пролекарства для терапии глаукоматозной оптической нейропатии [10], психостимуляторы и антидепрессанты [11, 12], а также вещества с противомикробной и инсектицидной активностью [13–15]. Кроме того, было показано, что данные мезоионные соединения способны регулировать рост и развитие растений [16]. Такое разнообразие биологических эффектов позволяет рассматривать сиднонимины как перспективную платформу для направленной структурной модификации и поиска новых биологически активных соединений.

1.2 Основные методы синтеза сиднониминов

Классическим методом получения сиднониминов является кислотная циклизация *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилов [17, 18]. Данный подход был впервые реализован в 1957 году и до настоящего времени остаётся одним из основных путей построения сиднониминового цикла.

В общем виде синтез включает две ключевые стадии: нитрозирование исходного α -аминоацетонитрила **2** и последующую кислотную циклизацию образующегося *N*-нитрозосоединения **3** (Схема 2). На первой стадии применяют различные источники катиона нитрозония NO^+ . Первоначально для этой цели использовали нитрит натрия в кислой среде, однако позднее широкое распространение получили алкилнитриты, в частности этилнитрит и *трет*-бутилнитрит, позволяющие проводить реакцию в слабополярных и неполярных средах [19].

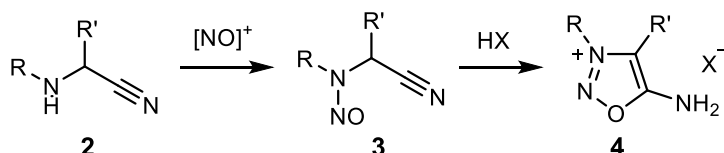


Схема 2. Синтез сиднониминов **4** из α -аминоацетонитрилов **2**.

Циклизацию *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилов **3** проводят в кислых условиях с использованием минеральных или карбоновых кислот, а также пикриновой

кислоты. Согласно предполагаемому механизму, на первой стадии процесса происходит протонирование *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрила **3** (Схема 3) [20]. Далее протонированный интермедиат **5** претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием иминоэфирдиазотата **6**. Завершение формирования сиднониминового цикла происходит либо через стадию образования свободного основания **7**, либо через дикатионный интермедиат **8**.

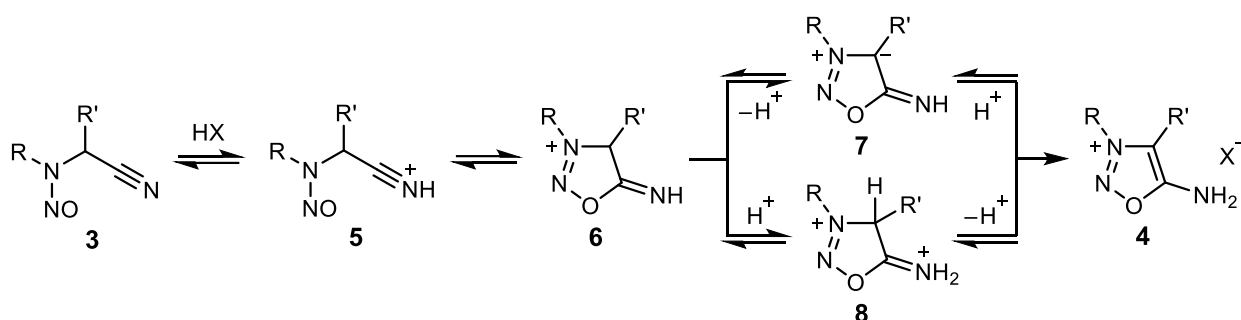


Схема 3. Механизм кислотной циклизации *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилов **3**.

Согласно данным, приведённым в работе У. Бейкера, У.Д. Оллиса и В.Д. Пула, скорость циклизации *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилов определяется природой заместителя у атома азота и возрастает с увеличением его электронодонорного индукционного эффекта и стерического объёма. Так, при замене метильного заместителя на адамантильный скорость циклизации увеличивается более чем в 1500 раз [3].

Следует отметить, что свободная форма сиднонимина находится в равновесии с *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилом **3**, причём для большинства соединений это равновесие существенно смещено в сторону более стабильной *N*-нитрозоформы. В связи с этим выделение нестабильного сиднонимина в виде свободного основания, как правило, затруднено [21]. Поэтому после завершения нитрозирования реакцию обычно обрабатывают кислотами Брёнстеда, что позволяет выделять продукты в виде соответствующих солей **4**.

На исход реакции существенное влияние оказывают соотношение реагентов, pH среды и температура [22, 23]. Повышение температуры может приводить к побочным процессам, включая денитрозирование *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилов **3** с элиминированием нитрозилгалогенидов, что снижает выход целевых

продуктов. В связи с этим циклизацию обычно проводят при пониженной температуре, а условия реакции подбирают с учётом природы субстрата и используемого протонирующего агента.

Развитием классического метода синтеза сиднониминов является использование тетрафторбората нитрозония в качестве нитрозирующего агента. В отличие от нитрита натрия и алкилнитритов, данный реагент служит непосредственным источником катиона NO^+ , что позволяет проводить нитрозирование α -аминоацетонитрилов и последующую циклизацию *in situ* без выделения промежуточных *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилов. Такой подход имеет важное практическое значение, поскольку исключает необходимость работы с потенциально опасными нитрозосоединениями. Метод отличается синтетической простотой, высокой эффективностью и совместим с широким кругом алифатических, ароматических и гетероароматических α -аминоацетонитрилов [24].

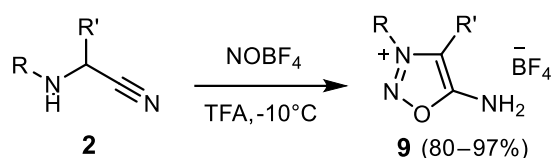


Схема 4. Синтез сиднониминов **9** с использованием тетрафторбората нитрозония.

Ещё одним современным подходом к синтезу сиднониминов является применение механохимических методов [25]. В этом случае как получение исходных α -аминоацетонитрилов, так и последующее формирование сиднониминового цикла проводят в шаровой мельнице, что позволяет существенно сократить или полностью исключить применение органических растворителей. Механохимический синтез сохраняет общую логику классического подхода и включает последовательное получение α -аминоацетонитрилов, их нитрозирование и кислотную циклизацию (Схема 5).

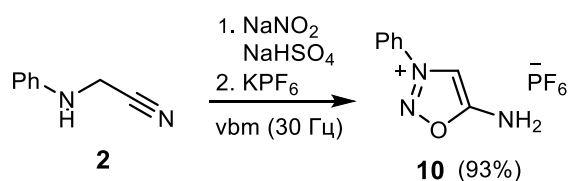
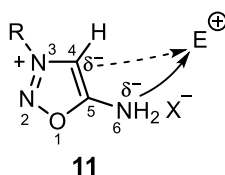


Схема 5. Механохимический синтез сиднониминов **10**.

Исходные α -аминоацетонитрилы **2** могут быть синтезированы непосредственно в шаровой мельнице (vibratory ball mill, vmb, 30 Гц) алкилированием первичных аминов бромацетонитрилом либо реакцией Штреккера. На следующей стадии нитрозирование проводят с использованием нитрита натрия в присутствии твёрдого протонирующего агента, например гидросульфата натрия. В этих условиях образующиеся *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилы далее циклизируются в соответствующие сиднонимины. Последующий обмен противоионов позволяет выделять продукты в виде гексафторфосфатных солей с помощью экстракции. Наличие слабокоординирующего гексафторфосфат-аниона может быть преимуществом при использовании сиднонимин в координационной химии, а также в синтезе соединений, чувствительных к нуклеофильным противоионам.

1.3 Функционализация сиднонимин

После формирования сиднониминового цикла дальнейшая модификация может осуществляться по двум основным реакционным центрам: атому углерода C₄ оксадиазольного кольца (при R'=H) и экзоциклическому атому азота N₆. Функционализация этих положений является важным направлением химии сиднонимин, поскольку позволяет существенно расширить структурное разнообразие доступных для изучения мезоионных систем [6, 26].



1.3.1 Функционализация сиднонимин по экзоциклическому атому азота N₆

Сиднонимины **11** в присутствии оснований, таких как триэтиламин и пиридин, взаимодействуют с различными электрофилами. Благодаря более выраженному нуклеофильному характеру атома N₆ реакции проходят селективно с образованием N₆-замещённых гетероциклов. Так, ацилирование хлорангидридами и ангидридами карбоновых кислот приводит к N₆-ацилсиднониминам **12** (Схема 6) [27]. Особую группу среди этих соединений составляют N₆- α -галогенацил-

сиднонимины **13**. Наличие подвижного атома галогена в α -положении ацильного заместителя позволяет использовать эти соединения в последующих реакциях с *N*- и *S*-нуклеофилами [28].

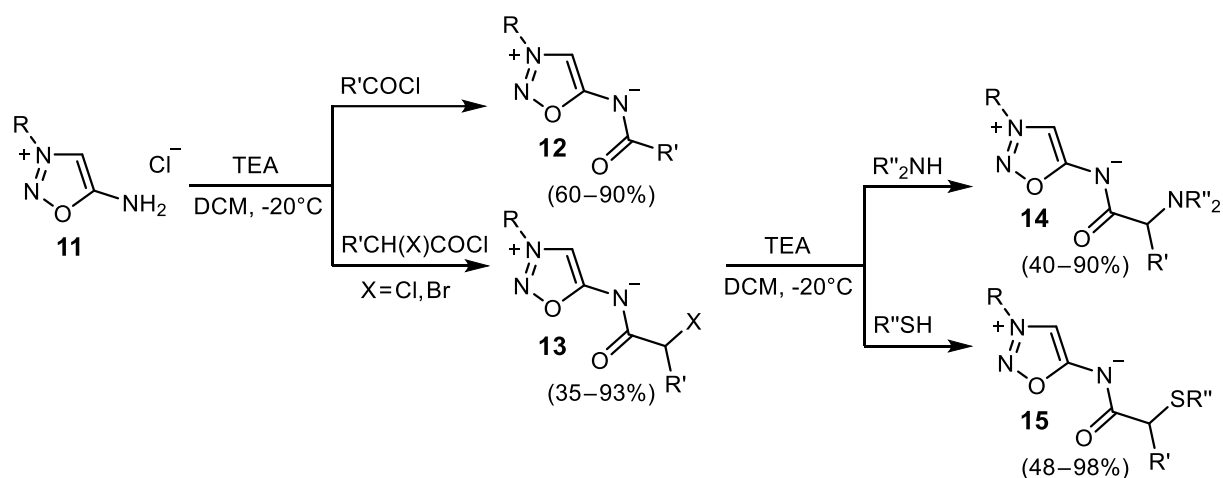


Схема 6. Ацилирование сиднониминов **11** по экзоциклическому атому азота N_6 и превращения N_6 - α -галогенацилпроизводных **13**.

Взаимодействием сиднониминов **11** с хлорформиатами могут быть получены карбаматы **16** (Схема 7) [29]. Аналогичным образом в реакцию вступают изоцианаты и изотиоцианаты с образованием соответственно мочевины **17** ($X=O$) и тиомочевины **17** ($X=S$). Кроме того, описано получение сульфонамидов **18** при взаимодействии сиднониминов с сульфонилхлоридами [30]. Реакции с хлоридами фосфиновых и фосфоновых кислот приводят к фосфориламидам **19** [31]. Отдельно следует отметить образование N_6 -дихлорфосфинов при нагревании гидрохлоридов сиднониминов с хлорокисью фосфора [32].

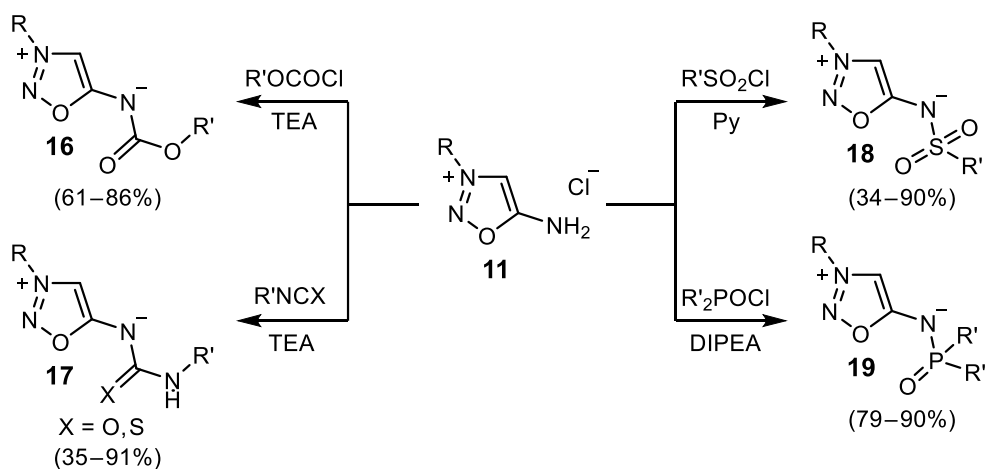


Схема 7. Получение карбаматов **16**, мочевины **17** ($X=O$), тиомочевины **17** ($X=S$), сульфонамидов **18** и фосфориламида **19** сиднониминов.

В работе Л. Е. Холодова и В. Г. Яшунского была показана возможность нитрозирования гидрохлоридов сиднониминов **11** нитритом натрия [4, 33]. Этим способом был получен широкий ряд N_6 -нитрозосиднониминов **20** с алкильными и арильными заместителями в мезоионном кольце. В ряде случаев реакция сопровождается образованием нитритов сиднониминов **21**, которые могут быть превращены в соответствующие N_6 -нитрозосиднонимины **20** при обработке уксусным ангидридом. Родственные N_6 -нитросиднонимины **22** также могут быть получены из азотнокислых солей **21** действием концентрированной серной кислоты [5].

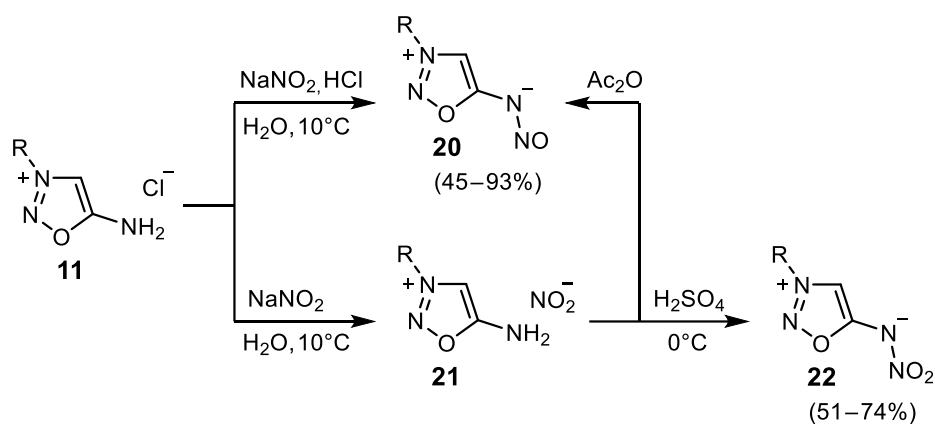


Схема 8. Нитрозирование и нитрование сиднониминов **11**.

Отдельное внимание среди методов N_6 -функционализации уделяется синтезу N_6 -*трет*-бутоксикарбонилсиднониминов **23**. Введение *трет*-бутоксикарбонильной группы, или Вос-группы, может повышать липофильность сиднониминового фрагмента и тем самым способствовать его проникновению через биологические мембраны. В ряде исследований было показано, что соединения данного типа обладают росторегулирующей активностью. Кроме того, наличие в их структуре лабильной Вос-группы используется для защиты атома N_6 при последовательных трансформациях мезоионного фрагмента. После проведения необходимых превращений Вос-группа может быть удалена в кислой среде с образованием соответствующих N_6 -незамещённых сиднониминов **25** (Схема 9) [34]. Такой подход является удобным инструментом для модификации сиднониминов и может быть использован при синтезе их конъюгатов с аминокислотными, пептидными и другими биологически значимыми фрагментами.

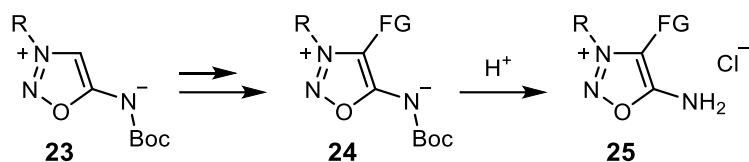


Схема 9. Функционализация сиднониминов **23** с последующим снятием Boc-защиты.

*N*₆-*трет*-бутоксикарбонилсиднонимины **23** получают взаимодействием гидрохлоридов сиднониминов **11** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом (Boc₂O) в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в качестве катализатора (Схема 10). В литературе описаны два варианта реализации данного метода. В первом случае реакцию проводят при кипячении в хлороформе в течение 3 ч, что позволяет получать целевые продукты с выходами 30–88% в зависимости от природы заместителя при атоме N₃ [34]. Второй вариант предполагает более мягкие условия: реакционную смесь выдерживают в тетрагидрофуране при комнатной температуре в течение нескольких дней в присутствии гидрокарбоната натрия, используемого для нейтрализации образующегося в ходе реакции хлористого водорода. Согласно экспериментальным данным, второй вариант обеспечивает более высокие выходы для соединений с алкильными и гетероалкильными заместителями при N₃; выходы для всех соединений составляют 61–86% [29].

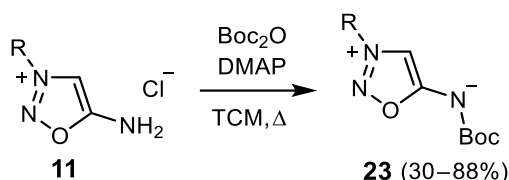


Схема 10. Синтез *N*₆-*трет*-бутоксикарбонилсиднониминов **23**.

Ещё один метод синтеза карбаматов сиднониминов основан на использовании активированных ацилоксиалкилкарбонатов (Схема 11). В этом подходе исходные соли сиднониминов **11** взаимодействуют с предварительно полученным *n*-нитрофенил-1-пивалоилоксиэтилкарбонатом **24** в пиридине в присутствии гидроксибензотриазола (HOBT). Реакция протекает по экзоциклическому атому азота N₆ с образованием соответствующих карбаматов сиднониминов **25** [35]. Использование HOBT способствует образованию более реакционноспособного промежуточного соединения и облегчает ацилирование сиднониминового

фрагмента, тогда как *n*-нитрофенольный остаток в структуре исходного карбоната **17** выступает в качестве уходящей группы.

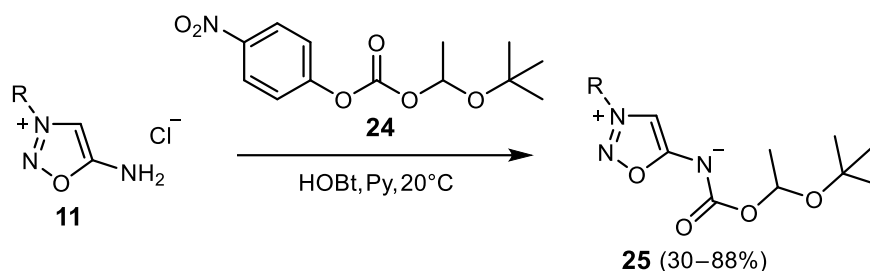


Схема 11. Синтез карбаматов сиднониминов **25** с использованием ацилоксиалкилкарбоната **24**.

Перспективным направлением N_6 -функционализации является использование N_6 -активированных сиднониминов, в которых заместитель при экзоциклическом атоме азота легко замещается под действием нуклеофилов. К таким соединениям относятся N_6 -(*n*-нитрофенокси)карбонилсиднонимины, а также N_6 -карбонил- и N_6 -тионилимидазолсиднонимины. Данные соединения служат удобными синтетическими предшественниками для получения широкого круга N_6 -замещённых сиднониминов, поскольку позволяют вводить фрагменты спиртов, аминов, аминокислот, углеводов и пептидов в мягких условиях [36].

N_6 -(*n*-нитрофенокси)карбонилсиднонимины **26** могут быть получены взаимодействием исходных сиднониминов **11** с *n*-нитрофенилхлорформиатом (Схема 12). Далее эти соединения вступают в реакции со спиртами и аминами с образованием соответствующих карбаматов **27** (X=O) и мочевин **27** (X=S) [18, 37]. Как и в случае активированных карбонатов, рассмотренных выше, *n*-нитрофенольный остаток выполняет роль хорошей уходящей группы, что облегчает нуклеофильное замещение при карбонильном атоме углерода.

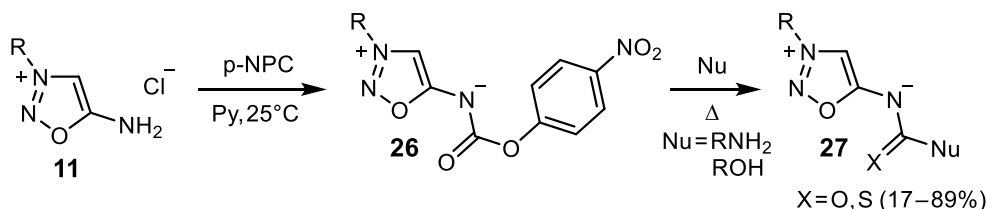


Схема 12. Синтез N_6 -(*n*-нитрофенокси)карбонилсиднониминов **26** и их реакции с нуклеофилами.

Использование N_6 -активированных сиднонимин **26** оказалось полезным для введения сиднониминового фрагмента в состав биомолекул и биологически значимых конъюгатов. В частности, были получены соединения с пуриновыми и меламинофенильными фрагментами, способные ингибировать транспорт аденозина у одноклеточного паразита *Trypanosoma equiperdum*, возбудителя случайной болезни [37]. Кроме того, были синтезированы конъюгаты 3-морфолиносиднонимина с антиоксидантными фрагментами δ -токоферола и тролокса [38]. Аналогичная стратегия применялась для введения сиднониминового фрагмента в аминокислоты и пептиды, в том числе RGD-конъюгаты, рассматриваемые как потенциальные системы адресной доставки NO [39, 40]. Также этот подход использовался для ковалентного связывания 3-морфолиносиднонимина с углеводными фрагментами, включая глюкозу, галактозу и N -ацетилнейраминую кислоту [41].

Альтернативный вариант данной стратегии основан на использовании N_6 -карбонил- и N_6 -тионилимидазолилсиднонимин. Метод включает поэтапную активацию карбонильного или тиокарбонильного фрагмента с последующим нуклеофильным замещением имидазольной группы. На первой стадии процесса исходные соли сиднонимин **11** обрабатывают карбонилдиимидазолом (CDI) или тиокарбонилдиимидазолом (TCDI), что приводит к образованию соответствующих N_6 -карбонил- или N_6 -тионилимидазолилсиднонимин **28** (Схема 13). Затем имидазольный фрагмент кватернизируют алкилированием иодистым метилом. В результате образуются метилимидазолиевые соли **29**, обладающие повышенной нуклеофугностью имидазольного остатка. Такие соли обычно не требуют дополнительной очистки и могут быть непосредственно введены в реакции с нуклеофилами в мягких условиях в присутствии триэтиламина в качестве основания [42, 43].

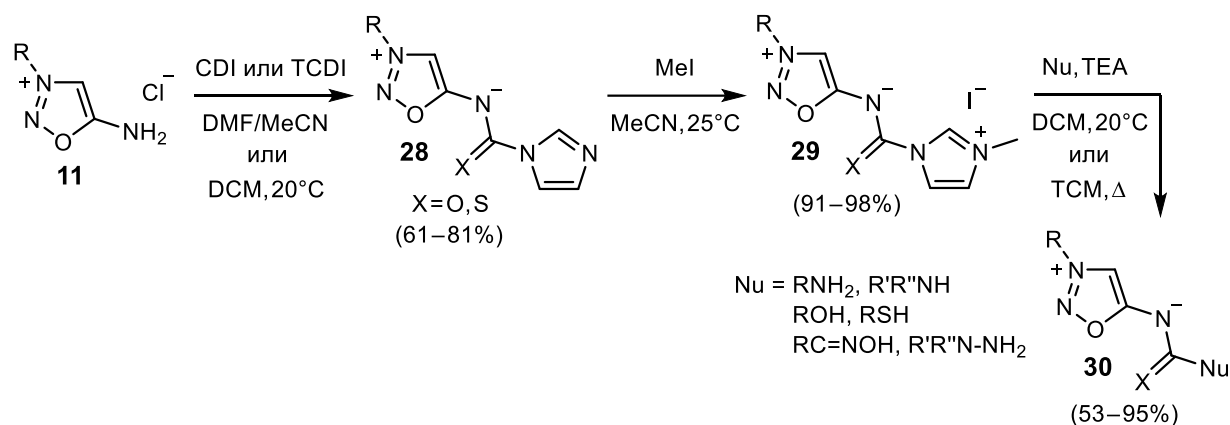


Схема 13. Получение *N*₆-карбонил- и *N*₆-тионилимидазолилсиднониминов **28**, их активация и последующие реакции с нуклеофилами.

Данная методология обеспечивает введение в структуру сиднонимина широкого круга функциональных фрагментов. С использованием первичных и вторичных аминов были получены мочевины и тиомочевины **30** (X=O или S соответственно), включая производные морфолина, *n*-бутиламина, анилина, дибензиламина, адамантиламина. Метод оказался совместим с аминокислотами, что позволило ввести в структуру сиднонимининов остатки пролина и глутаминовой кислоты. Кроме того, в реакциях со спиртами были синтезированы карбаматы, содержащие алифатические и ароматические, в частности, стероидные остатки. Использование тиолов приводило к образованию соответствующих тиокарбонатных соединений. Реакции с гидроксиламинами, гидразинами и оксимами позволили получить соответственно гидроксаматные, гидразидные и оксимкарбонатные сиднонимины. Кроме того, метод оказался применим для введения более сложных функциональных фрагментов, включая углеводные остатки, боронатные группы и другие биологически активные фрагменты [42, 43].

Принципиально важным направлением *N*₆-функционализации сиднонимининов является получение ранее недоступных *N*₆-алкилсиднонимининов. Ввиду низкой нуклеофильности экзоциклического атома азота *N*₆ прямое алкилирование сиднонимининов алкилйодидами или алкилтрифлатами оказалось неэффективным и преимущественно приводило к разложению исходных соединений. В качестве альтернативы в 2023 году был предложен метод восстановительного аминирования с использованием альдегидов в присутствии триацетоксиборогидрида натрия

и уксусной кислоты (Схема 14) [44]. Реакция протекает в 1,2-дихлорэтано (DCE) при комнатной температуре и позволяет получать *N*₆-алкилсиднонимины **31** с умеренными и хорошими выходами.

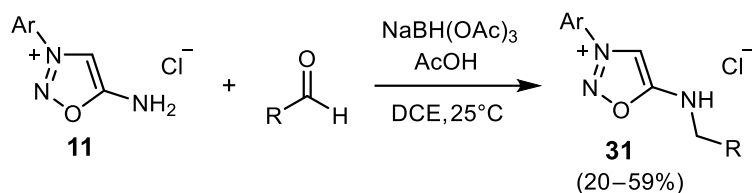


Схема 14. Синтез *N*₆-алкилсиднониминов **31** методом восстановительного аминирования.

Метод оказался совместим с широким кругом альдегидов и обеспечил введение в структуру сиднонимина бензильных и алкильных фрагментов, включая заместители, содержащие бром, трифторметильную, карбоксильную, гидроксильную, азидную, стирольную и углеводородные группы.

Несмотря на обширные возможности *N*₆-функционализации сиднониминнов, введение арильного заместителя в положение *N*₆ долгое время оставалось нерешённой задачей. В частности, попытки получения *N*₆-арилсиднониминнов прямым арилированием сиднониминнов с использованием реакции Бухвальда-Хартвига оказались безуспешными. Для решения этой проблемы группой под руководством Ф. Тарана был разработан синтетический подход, основная идея которого заключается во введении арильного заместителя до формирования мезоионной системы [44]. В качестве исходных соединений было предложено использовать легкодоступные *N*-арил-2-аминоацетамиды **32**.

Согласно разработанной стратегии, на первом этапе проводят нитрозирование *N*-арил-2-аминоацетамидов **32** *трет*-бутилнитритом (Схема 15). Образующиеся в результате реакции *N*-нитрозоаминоацетамиды **33** далее циклизуются под действием PCl₅ в соответствующие *N*₆-арилсиднонимины **34** с хорошими выходами. Данные эксперимента с использованием ¹⁸O-меченого субстрата показали отсутствие изотопной метки в продукте циклизации, что позволило предположить механизм реакции, включающий активацию амидной группы при взаимодействии с PCl₅ и последующую внутримолекулярную атаку атома

кислорода *N*-нитрозогруппы по нуклеофильному центру, приводящую к формированию сиднониминового цикла.

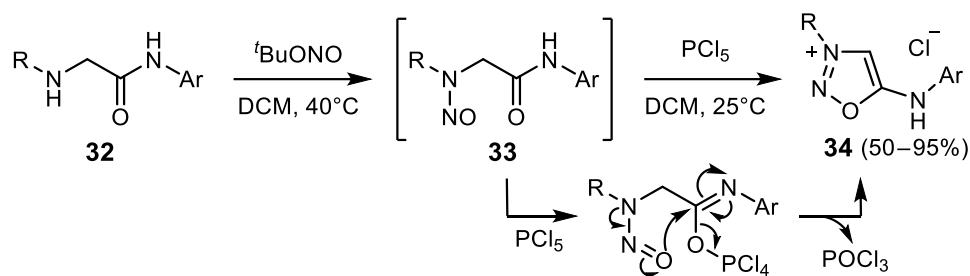


Схема 15. Синтез *N*₆-арилсиднониминов **34** из *N*-арил-2-аминоацетамидов **32**.

Таким образом, данный метод обеспечил доступ к ряду ранее недоступных *N*₆-арилсиднониминов. Однако его применение ограничено вариативностью исходных субстратов и устойчивостью образующихся *N*-нитрозоамидов в условиях циклизации, что стимулировало поиск дополнительных подходов к получению *N*₆-замещённых сиднониминов.

Более универсальным решением стало использование 1,2,3-оксадиазол-5-онов, более известных как сидноны, в качестве исходных соединений. Ранее было показано, что атом кислорода O₆ в сиднонах **35** может быть замещён под действием *S*-нуклеофилов с образованием сиднонметидов [45]. Ключевой стадией такого подхода является предварительная активация слабонуклеофильного атома кислорода O₆ под действием сильных электрофилов, таких как ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (Tf₂O). В работе группы Ф. Тарана было показано, что образующиеся таким образом O₆-трифлаты **36** легко вступают в реакции нуклеофильного ароматического замещения с первичными и вторичными аминами, что приводит к образованию соответствующих *N*₆-замещённых сиднониминов **37** (Схема 16) [46].

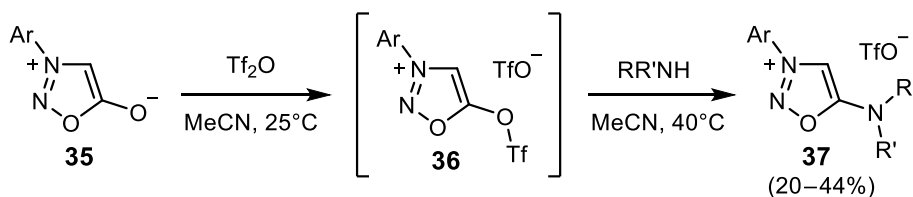


Схема 16. Получение *N*₆-замещённых сиднониминов **37** из сиднонов **35** через O₆-трифлаты **36**.

Метод оказался совместим как с алифатическими, так и с ароматическими аминами и позволил получать широкий круг сиднониминов, содержащих различные заместители при экзоциклическом атоме азота N₆. Важным преимуществом данного подхода является его совместимость с рядом функциональных групп, включая фенольные, азидные и карбаматные фрагменты, которые могут быть неустойчивы в условиях циклизации *N*-нитрозоамидов **32**. Кроме того, использование вторичных аминов позволило получить ранее недоступные сиднонимины с третичным экзоциклическим атомом азота N₆.

1.3.2 Функционализация сиднониминов по атому C₄ оксадиазольного кольца

Введение заместителя при экзоциклическом атоме азота N₆ открывает дополнительные возможности для последующей модификации сиднониминов [17, 26]. В частности, N₆-замещённые гетероциклы **12** вступают в реакции ароматического электрофильного замещения по атому углерода C₄ оксадиазольного кольца. Обработка бромом приводит к соответствующим 4-бромсиднониминам **38** (Схема 17). Наиболее гладко эта реакция протекает в эфире с использованием бикарбоната натрия [27, 47].

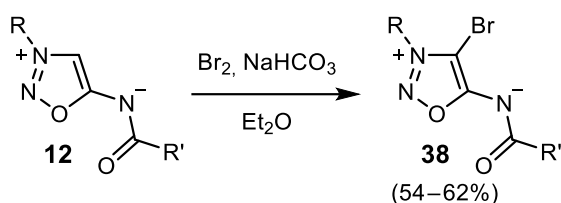


Схема 17. Бромирование сиднониминов **12** по положению C₄.

Следует отметить, что замещение в 3-алкилсиднониминах проходит легче, чем в случае их арильных аналогов. В тоже время, бромирование N₆-фенилкарбамоилсиднонимин **39** в первую очередь проходит по пара-положению бензольного кольца с образованием соответствующих соединений **40** (Схема 18). Увеличение количества брома приводит к замещению по C₄, а затем в орто-положение ароматического заместителя [17, 48].

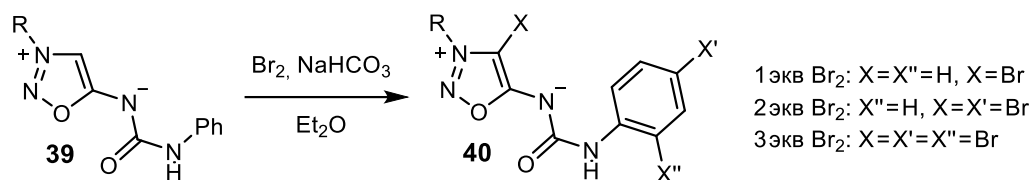


Схема 18. Бромирование N_6 -фенилкарбамоилсиднониминов **39**.

Другой подход основан на применении N -галогенсукцинимидов: обработка N -бромсукцинимидом (NBS) или N -иодсукцинимидом (NIS) в дихлорметане с добавлением уксусной кислоты приводит к образованию соответствующих 4-бром- и 4-иодсиднониминов **41** (Схема 19) [29, 49]. В то же время прямое хлорирование в аналогичных условиях с использованием N -хлорсукцинимидом (NCS) оказывается неэффективным и сопровождается образованием лишь следовых количеств 4-хлорсиднониминов [50]. Под действием хлора или сульфурилхлорида наблюдается разложение сиднониминового фрагмента [51]. Селективное введение атома хлора в положение C_4 было реализовано группой Ф. Тарана с использованием *трет*-бутилгипохлорита, что позволило получать 4-хлорсиднонимины **42** с хорошими выходами [52]. Следует отметить, что 4-фторсиднонимины к настоящему времени не описаны.

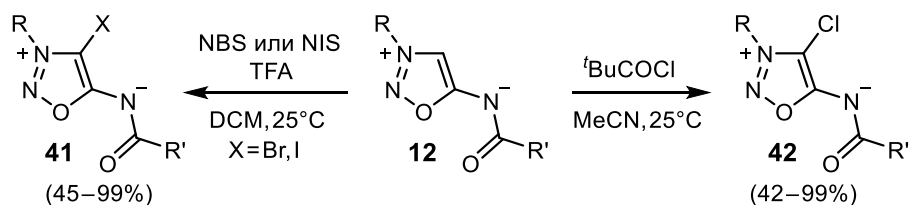


Схема 19. Галогенирование сиднониминов **12** с использованием N -галогенсукцинимидов и *трет*-бутилгипохлорита.

Сиднонимины, содержащие в положении C_4 атом брома или иода являются удобными предшественниками для дальнейшей функционализации мезоионного цикла. В частности, наличие атома галогена в положении C_4 позволяет использовать эти соединения в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания. В качестве примера можно привести использование галогенсодержащих 3-фенилсиднониминов **43** в реакции Сузуки-Мияуры со стирилбороновой кислотой, а также с терминальными ацетиленами в реакциях Соногаширы (Схема 20) [29, 53].

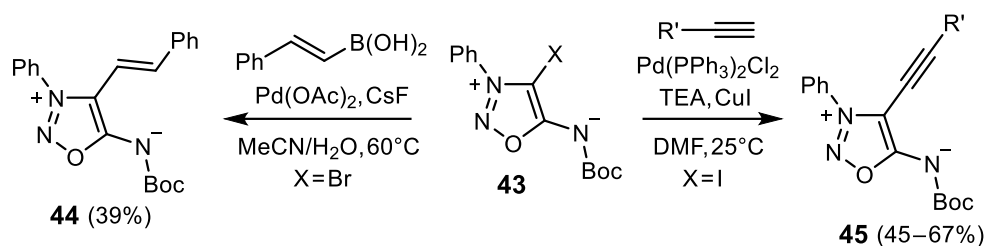


Схема 20. Функционализация 4-галогенсиднониминов в реакциях кросс-сочетания.

Попытки нитрования сиднониминов смесью азотной и уксусной кислот приводят к образованию азотнокислых солей [54]. В более жёстких условиях, на примере N_6 -фенилкарбамоилсиднониминов **39**, реакция протекает по ароматическим заместителям, не затрагивая положение C_4 оксадиазольного кольца. Сульфирование сиднониминов также не приводит к ожидаемому результату [51]. По мнению исследователей, такое реакционное поведение связано с возможностью протонирования экзоциклического атома азота N_6 в кислой среде, что приводит к дезактивации мезоионного фрагмента и препятствует электрофильному замещению. С этим согласуется способность N_6 -замещённых сиднониминов **46** образовывать соли **47** с сильными кислотами, а также их кватернизация при взаимодействии с сильными электрофилами, например иодистым метилом (Схема 21) [55].

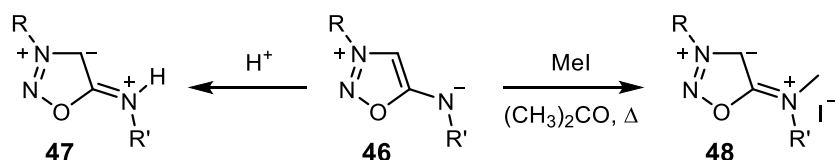


Схема 21. Солеобразование и кватернизация N_6 -замещённых сиднониминов **46**.

Получение 4-литийсиднониминов и их реакции с электрофилами

Другим важным направлением функционализации сиднониминов является использование их 4-литийорганических производных **49**. Впервые возможность проведения превращений с участием 4-литийсиднониминов была показана И.А. Черепановым и В.Н. Калининым [56, 57]. Эти интермедиаты образуются при депротонировании сиднониминов **46** сильными основаниями, прежде всего n -бутиллитием или амидами лития, такими как бис(триметилсилил)амид лития (LiHMDS) и диизопропиламид лития (LDA) (Схема 22) [58–60]. Следует отметить,

что альтернативный подход, основанный на литировании 4-бромсиднонимино **41**, не приводит к ожидаемому результату [61].

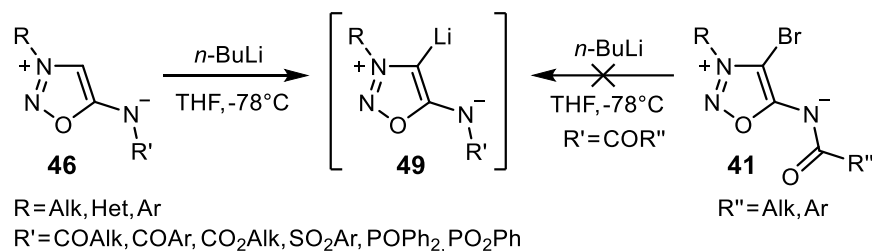


Схема 22. Получение 4-литийорганических производных сиднониминов **49**.

Реакцию металлирования проводят в тетрагидрофуране при пониженных температурах; образующиеся 4-литийсиднонимины **49** не выделяют в индивидуальном виде, а непосредственно вводят во взаимодействие с электрофильными реагентами. Получение таких интермедиатов может осложняться побочными процессами, в частности присоединением *n*-бутиллития к карбонильной группе *N*₆-ацилсиднониминов, а также разложением уже образовавшегося литийорганического производного.

4-Литийсиднонимины характеризуются низкой нуклеофильностью: в условиях реакции они не взаимодействуют с такими электрофилами, как метилиодид, аллилбромид и триметилхлорсилан, тогда как повышение температуры, как правило, приводит к их разложению [56]. Тем не менее литиевые интермедиаты **49** вступают в реакции с неенолизирующимися карбонильными соединениями, в том числе ароматическими и гетероароматическими альдегидами. Гидролиз соответствующих алколюатов **50** приводит к 4-(α -гидрокси)замещённым сиднониминам **51** (Схема 23) [60].

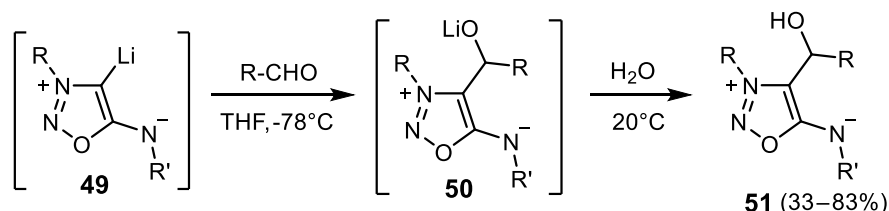


Схема 23. Взаимодействие 4-литийсиднониминов **49** с карбонильными соединениями.

Необычное направление реакции 4-литийсиднониминов с альдегидами было обнаружено группой В.Н. Калинина для *N*₆-фосфорилированных сиднониминов.

В случае соединений с алкильным заместителем при атоме N₃ взаимодействие с бензальдегидами приводит к обычным ациклическим 4-(α-гидроксиметил)-сиднониминам **52**. Однако для 3-фенилсиднониминов реакция может сопровождаться внутримолекулярной циклизацией: первоначально образующийся алкоголь **53** замещает одну из феноксигрупп при атоме фосфора с образованием бициклических структур **54**, аннелированных по ребру [4,5] оксадиазольного кольца (Схема 24). Направление процесса определяется главным образом электронными факторами и природой заместителя при атоме N₃. Снижение нуклеофильности алкоголята **53** препятствует циклизации и приводит к выделению ациклических спиртов **52**, тогда как 3-фенильный заместитель, сопряжённый с мезоионным кольцом, по всей видимости, стабилизирует переходное состояние внутримолекулярного замещения при атоме фосфора [31].

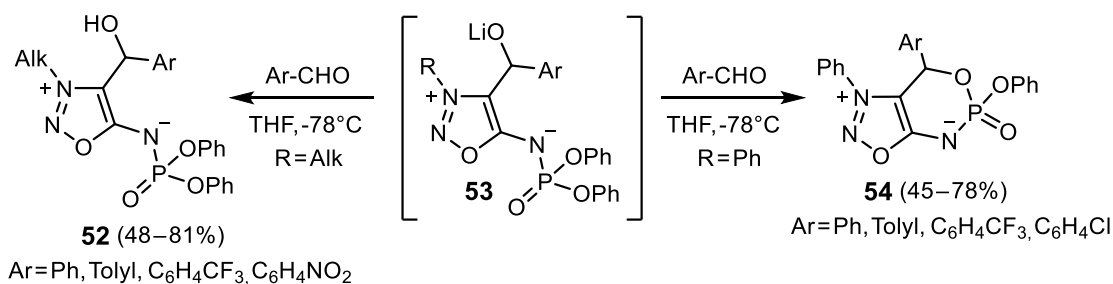


Схема 24. Превращения алкогольатов N₆-фосфорилированных сиднониминов **53**.

Особое место занимают реакции формилирования сиднониминов. Ранее было показано, что 4-литийсиднонимины **49** не взаимодействуют с ортоэфирами, а обработка диметилформамидом приводит к разложению исходных соединений. Проведение реакции Вильсмейера-Хаака с использованием оксалилхлорида также оказалось неэффективным. Впервые данное превращение было осуществлено группой В.Н. Калинина с использованием в качестве формилирующего реагента аддукта диметилформамида и диметилсульфата (DMF-DMS) [62]. В ходе реакции образуется интермедиат **55**, который устойчив к повторной атаке металлоорганического производного (Схема 25). Последующий гидролиз приводит к целевым 4-формилсиднониминам **56**.

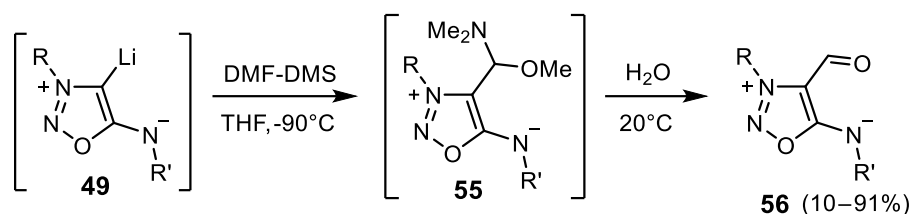


Схема 25. Формилирование 4-литийсиднониминов **49**.

Метод имеет общий характер и применим к сиднониминам, содержащим ацильные, алкоксикарбонильные, карбаматные, сульфонильные и фосфорильные группы при экзоциклическом атоме азота N₆. Природа заместителя при атоме N₃, как правило, не оказывает существенного влияния на протекание функционализации через 4-литийорганические интермедиаты. Исключение составляют субстраты, содержащие электронодонорные группы, способные к дополнительному взаимодействию с атомом лития. Так, для 3-(2-метоксиэтил)сиднониминотмечено снижение выходов, вероятно связанное с внутримолекулярной координацией лития атомом кислорода боковой цепи.

Наличие альдегидной группы делает 4-формилсиднонимины удобными предшественниками для дальнейшей модификации. В частности, для 3-изопропилсиднонимина **56** (R=*i*Pr) описано получение метиленмалонитрила **57** в реакции конденсации Кнёвенагеля, а также образование тиопирана **58** с использованием цианотиоацетамида (Схема 26) [63].

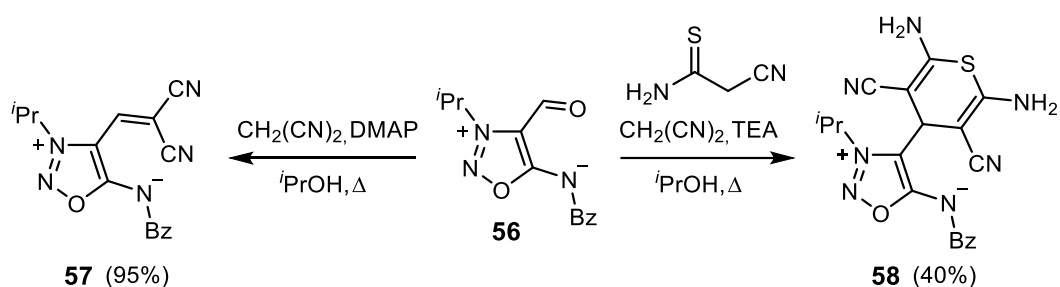


Схема 26. Превращения 4-формилсиднониминов **56** в метиленмалонитрилы **57** и тиопираны **58**.

В качестве электрофилов в реакциях с 4-литийсиднониминами могут выступать изоцианаты и изотиоцианаты. При этом направление превращения существенно зависит от природы заместителя при атоме N₃ (Схема 27). Так, 4-литийсиднонимин **49** с циклогексильным заместителем (R=Cy) реагирует с толилизотиоцианатом, толилизотиоцианатом и п-хлорфенилизотиоцианатом при

комнатной температуре с образованием ожидаемых амидов **59** ($X=O$) и тиамидов **59** ($X=S$). Напротив, 3-арилсиднонимины в аналогичных условиях претерпевают трансформации мезоионного цикла, сопровождающиеся его раскрытием и перегруппировками, что приводит к гидантоиновым производным **60**, а в ряде случаев также к триазолонам **61** [59].

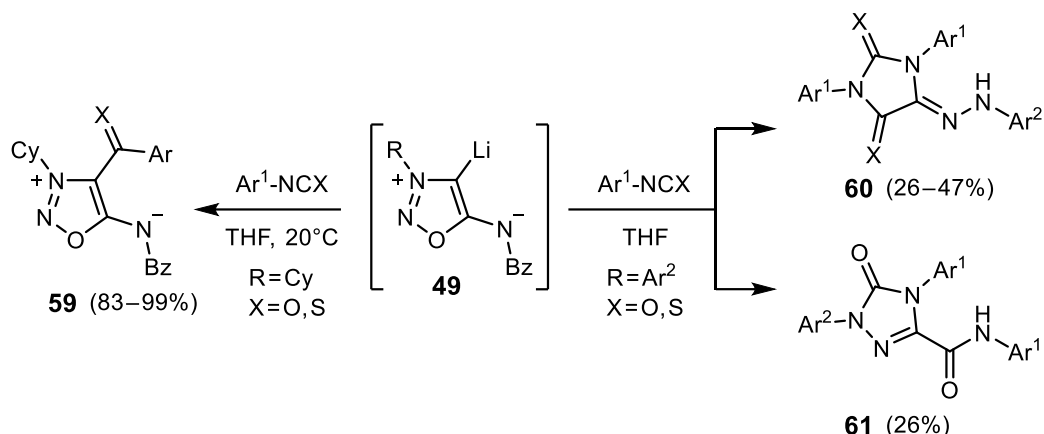


Схема 27. Реакции 4-литийсиднониминов **49** с изоцианатами и изотиоцианатами.

Отдельные примеры функционализации сиднониминов с использованием 4-литийорганических интермедиатов приведены в работе А. Шмидта и соавторов [64]. Взаимодействие 4-литийсиднониминов **49** с диизопропилазодикарбоксилатом (DIAD) приводит к образованию гидразинов **62** (Схема 28). Согласно данным ЯМР-спектроскопии, в растворе данные соединения существуют в виде таутомеров.

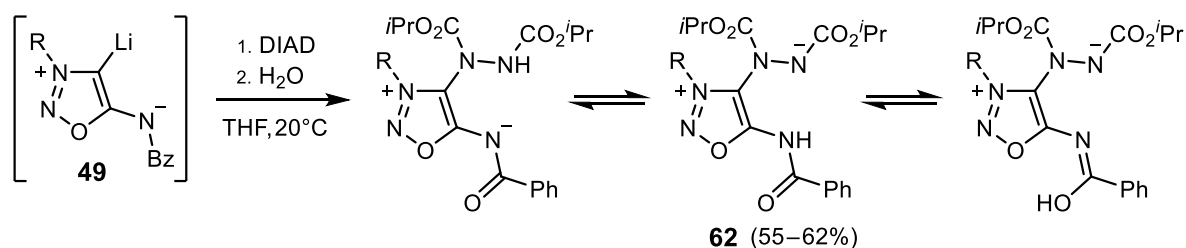


Схема 28. Взаимодействие 4-литийсиднониминов **49** с DIAD.

Иное направление реакции наблюдается при использовании тетрацианоэтилена (TCNE). Обработка 4-литийсиднониминов **49** TCNE приводит к образованию анионного интермедиата **63**, который претерпевает внутримолекулярную циклизацию, сопровождающуюся разрывом N–O-связи оксадиазольного цикла (Схема 29). Последующие превращения протекают с выделением дициана и

приводят к пиразолам **66**. Данная реакция является редким примером восстановительного 1,3-диполярного циклоприсоединения сиднониминов с сохранением заместителя при экзоциклическом атоме азота N₆.

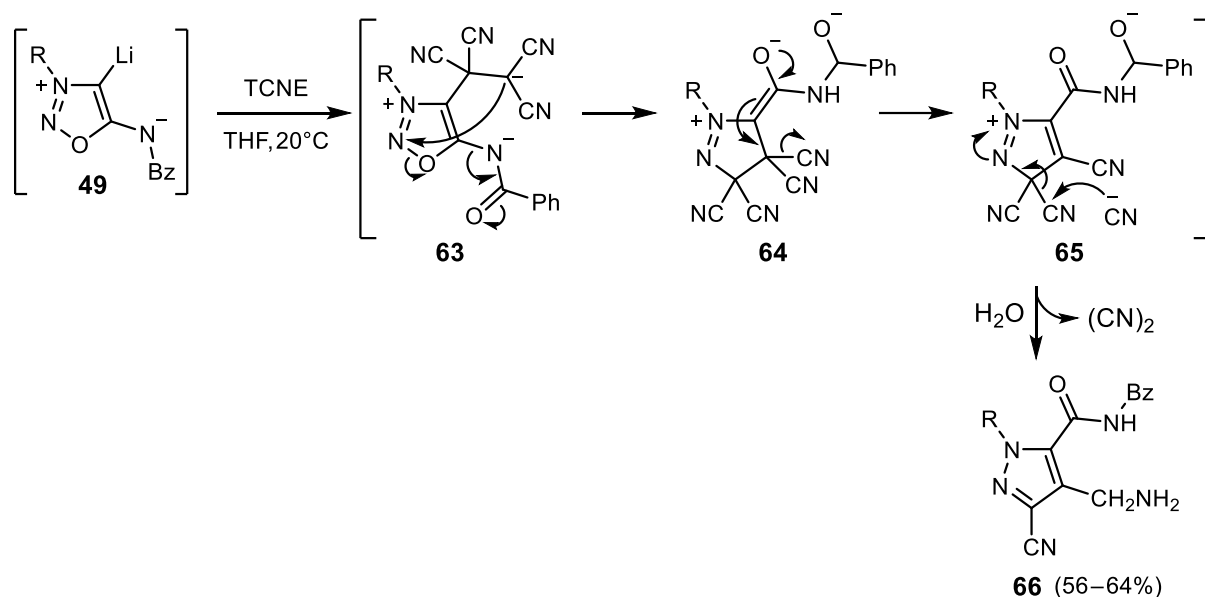


Схема 29. Взаимодействие 4-литийсиднониминов **49** с TCNE.

Напротив, при взаимодействии 4-литийсиднониминов **49** с *N,N*-диизопропилкарбодиимидом (DIC) после образования интермедиата **67** внутримолекулярная атака происходит по карбонильному центру бензоильного заместителя при атоме азота N₆, что приводит к раскрытию сиднониминового цикла и формированию бис-иминонитрилов **68** (Схема 30).

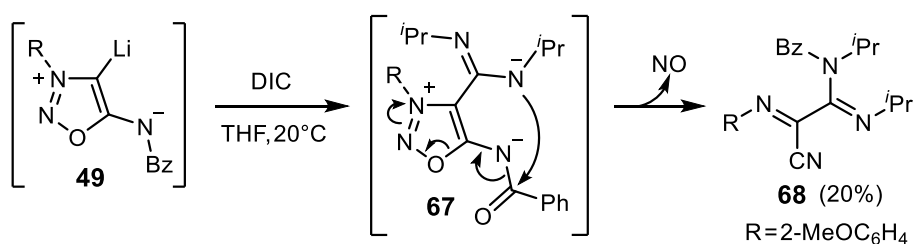


Схема 30. Реакция 4-литийсиднониминов **49** с DIC с раскрытием сиднониминового цикла.

Синтез элементоорганических производных сиднониминов

Важным направлением химии сиднониминов является получение их элементоорганических производных. Так, 4-литийорганические производные **49** сиднониминов вступают в реакцию с борорганическими соединениями. В результате образуются бетаиновые структуры **69**, в которых отрицательный заряд

локализован на ковалентно присоединённом атоме бора (Схема 31) [65]. Аналогичным образом протекает реакция с хлордифенилфосфином с образованием соответствующих фосфорсодержащих сиднониминов **70** [66].

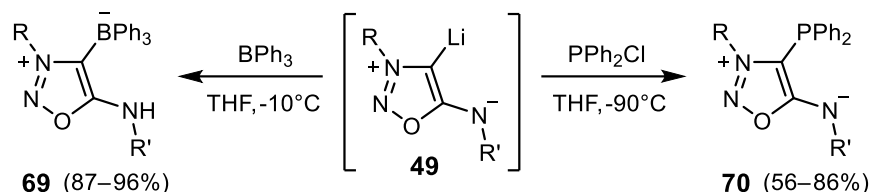


Схема 31. Синтез бор- и фосфорсодержащих производных сиднониминов, **69** и **70**.

Взаимодействие 4-литийорганических интермедиатов **49** с элементарной серой приводит к образованию литиевых тиолятов **71** [67]. Эти соединения отличаются высокой реакционной способностью и легко реагируют с алкил-, арил- и гетероарилгалогенидами с образованием соответствующих сульфидов **72**. Обработка тиолятов водой приводит к 4-тиолсиднониминам **73**, однако данные соединения характеризуются низкой устойчивостью и быстро разлагаются при выделении и хранении, что ограничивает их применение в синтезе (Схема 32).

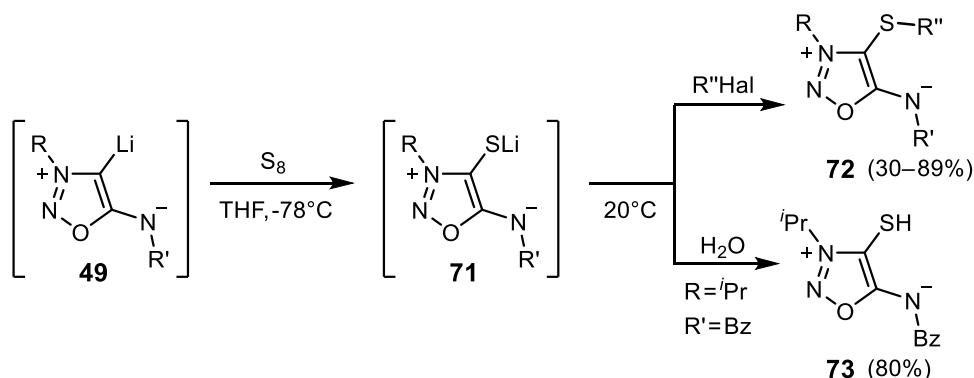


Схема 32. Синтез 4-тиопроизводных сиднониминов **72**, **73** через литиевые тиоляты **71**.

Необычное направление протекания реакции было обнаружено группой В.Н. Калинина при использовании *N*₆-α-галоацилсиднониминов **74**. Образующиеся в ходе реакции литиевые тиоляты **75** при отогревании реакционной смеси циклизируются за счёт внутримолекулярного замещения атома галогена в *N*₆-ацильном заместителе (Схема 33). В результате образуются бициклические тиосиднонимины **76** [68].

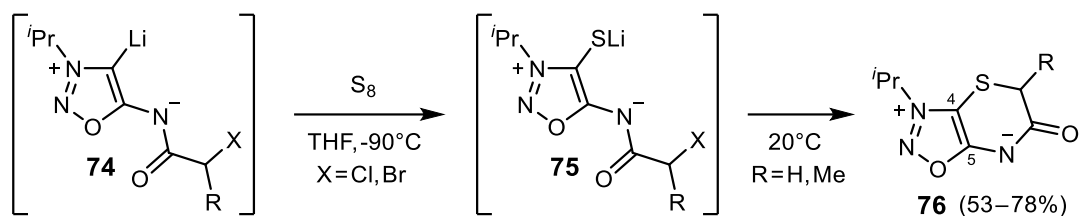


Схема 33. Внутримолекулярная циклизация литиевых тиолятов **75**.

В исследовании Т. Фриса показана возможность окисления сульфидов сиднониминов **72** до соответствующих сульфоксидов **77** под действием *m*-хлорпербензойной кислоты (mCPBA) (Схема 34) [65]. Кроме того, сообщалось о получении сульфона 3-изопропилсиднонимина **78** ($R = iPr$, $R' = Bz$) в присутствии трехкратного избытка mCPBA [69].

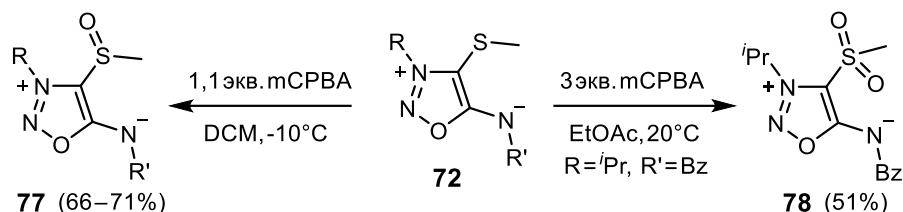


Схема 34. Окисление сульфидов сиднониминов **72** до сульфоксидов **77** и сульфонов **78**.

Наряду с серой, 4-литийсиднонимины **49** взаимодействуют с селеном с образованием металлоорганических селенолятов **79** (Схема 35). Последующее алкилирование иодистым метилом приводит к селенидам сиднониминов **80**. В настоящее время круг доступных для изучения селенсодержащих сиднониминов ограничен двумя примерами, синтезированными в работе Т. Фриса [58].

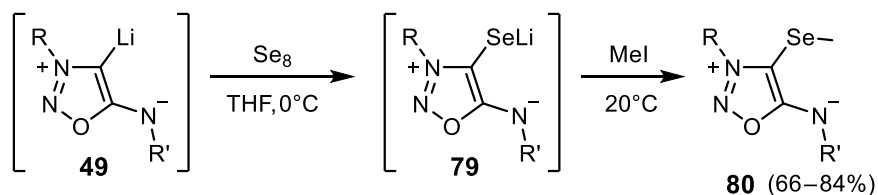


Схема 35. Синтез селенсодержащих производных сиднониминов **80**.

Металлокомплексные производные сиднониминов

Многообещающим направлением развития химии сиднониминов является использование их медьорганических производных. Впервые данные соединения были получены И.А.Черепановым и В.Н.Калининым в реакции переметаллирования 4-литийсиднониминов под действием бромид меди (I) (Схема 36) [56, 57].

В отличие от литиевых предшественников, купраты сиднониминов **81** характеризуются значительно большей термической устойчивостью, что позволяет использовать их в Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания с винилбромидом, иодбензолами и хлорангидридами карбоновых кислот.

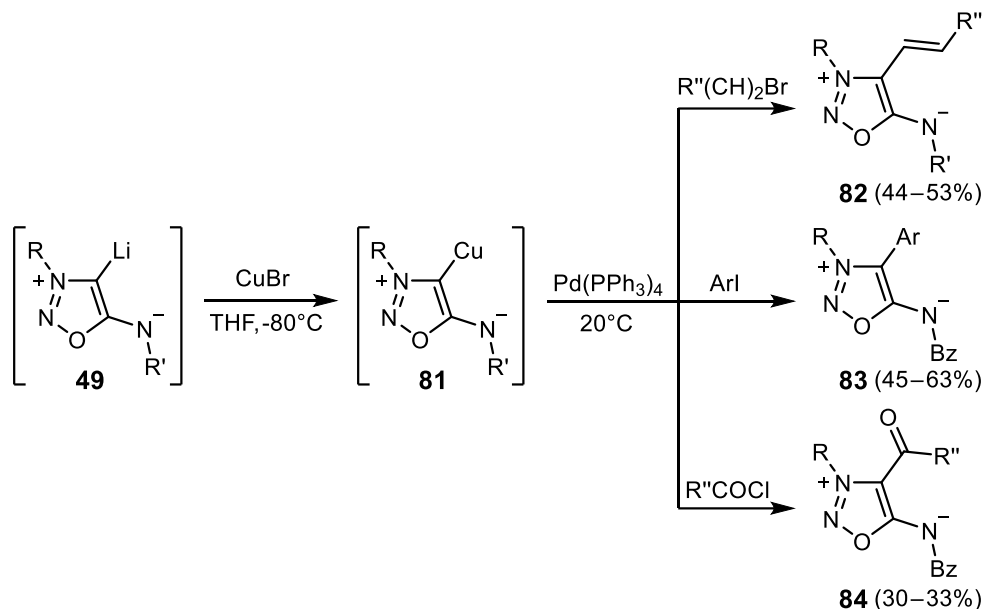


Схема 36. Реакции 4-медьорганических производных сиднониминов **81**.

Наряду с медьорганическими соединениями интерес представляют комплексы сиднониминов с палладием. Согласно современным представлениям, 4-литийорганические производные сиднониминов могут рассматриваться как анионные *N*-гетероциклические карбены **85**, способные выступать в качестве лигандов по отношению к переходным металлам. Так, 4-литийсиднонимин **49** образует палладиевые комплексы **86** (Схема 37) под действием дигалогенидов бис(трифенилфосфин)палладия(II) [58].

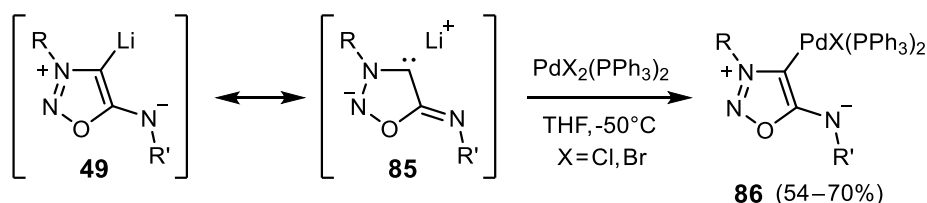


Схема 37. Синтез палладиевых комплексов сиднониминов **86**.

Сообщается также о получении палладиевых комплексов на основе 4-дифенилфосфинсиднониминов **87**. В этих соединениях сиднонимин выступает в качестве *P,N*-бидентатных лигандов: координация атома палладия

осуществляется одновременно через атом фосфора и экзоциклический атом азота N₆ с образованием пятичленного металлоцикла (Схема 38) [66]. Комплексообразование протекает независимо от природы заместителя при атоме N₆, что подчёркивает выраженную донорную способность экзоциклического атома азота. Несмотря на необычное строение, каталитическая активность таких комплексов к настоящему времени практически не изучена.

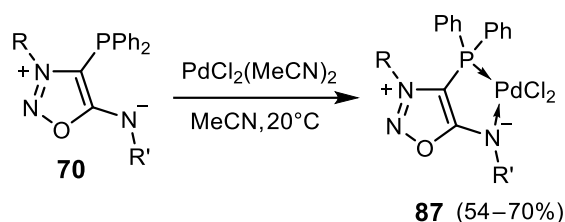


Схема 38. Синтез палладиевых комплексов **87** на основе 4-дифенилфосфинсиднониминов **70**.

В реакциях с хлоридом трифенилфосфинзолота(I) 4-литийсиднонимины **49** образуют комплексы **88** (Схема 39). В этих соединениях координация металла осуществляется через депротонированный центр мезоионного гетероцикла, что согласуется с карбеновой природой литийорганических интермедиатов. Такие комплексы отличаются высокой устойчивостью и могут быть выделены методом колоночной хроматографии [58].

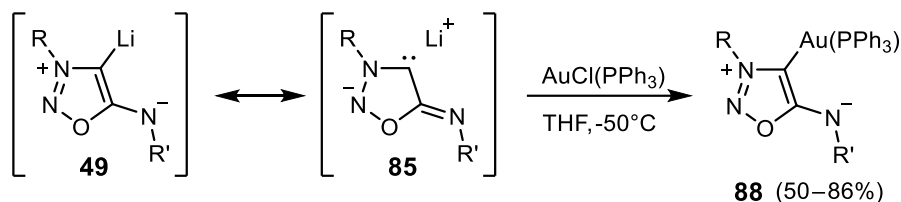


Схема 39. Синтез золотосодержащих комплексов сиднониминов **88**.

Другой тип комплексов с золотом получают через стадию образования 4-тиолятов **71** сиднониминов (Схема 40). В этом случае 4-литийсиднонимины **49** последовательно взаимодействуют с элементной серой и хлоридом трифенилфосфинзолота(I), что приводит к *S*-координированным комплексам золота **89**. По данным рентгеноструктурного анализа, соединения данного типа характеризуются почти линейной координацией атома золота между атомами серы и фосфора трифенилфосфинового лиганда. При этом координационная сфера золота дополнительно стабилизируется слабым внутримолекулярным взаимодействием с

экзоциклическим атомом азота N₆, что вызывает небольшое отклонение от идеальной линейной геометрии. В отличие от соединений **88**, такие *S*-координированные комплексы обладают несколько меньшей устойчивостью, однако остаются достаточно стабильными для выделения и очистки методом колоночной хроматографии [65].

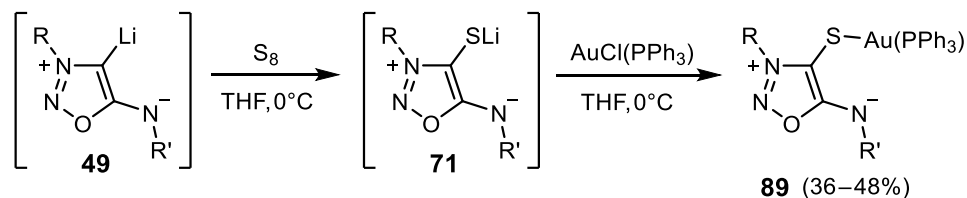


Схема 40. Синтез *S*-координированных комплексов золота **89**.

В литературе описан синтез комплексов ртути с использованием металлоорганических производных сиднониминов [65]. Так, 4-литийсиднонимины **49** и тиоляты **71** взаимодействуют с хлоридом ртути(II) с образованием соответствующих комплексов **90** и **91** (Схема 41).

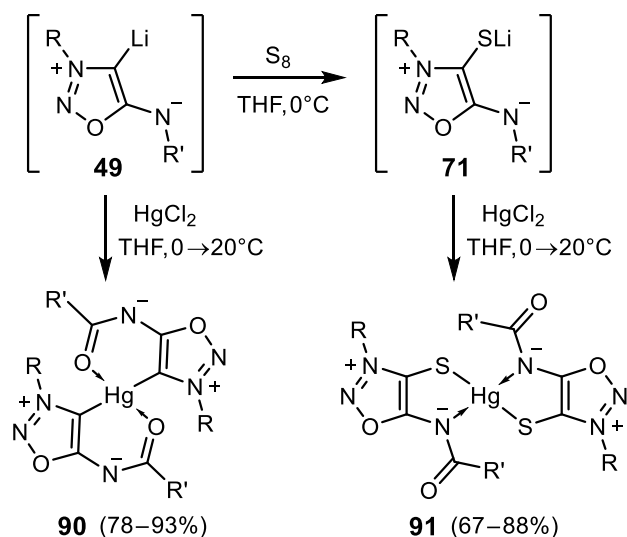


Схема 41. Синтез комплексов ртути **90**, **91** из литийорганических производных сиднониминов.

Следует отметить, что ртутьсодержащие производные могут быть также получены прямым меркурированием сиднониминов, незамещённых по положению C₄ (Схема 42) [4]. Исторически эти соединения **92** являются первыми представителями металлоорганических производных сиднониминов. Однако, несмотря на простоту синтеза и крайне высокую стабильность, они не получили широкого применения ввиду низкой реакционной способности.

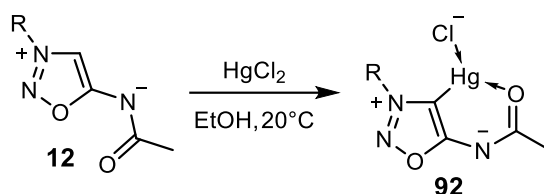


Схема 42. Меркурирование сиднониминов **12** с образованием комплексов **92**.

1.4 Применение сиднониминов в металлокомплексном катализе

Способность сиднониминов координировать атомы металлов открывает возможности для их использования в металлокомплексном катализе. Особый интерес представляют комплексы металлов, в которых сиднониминный остов выступает в качестве *N*-гетероциклического карбенового лиганда.

Наиболее подробно каталитические свойства были изучены для галогенидов бис(трифенилфосфин)палладия(II) **86**. Показано, что данные комплексы вступают в реакции Соногаширы–Хагихары, катализируя кросс-сочетание ароматических и гетероароматических бромидов с 3-метилбутинолом. В результате образуются соответствующие алкины **93** с умеренными и высокими выходами (Схема 44) [53, 58].

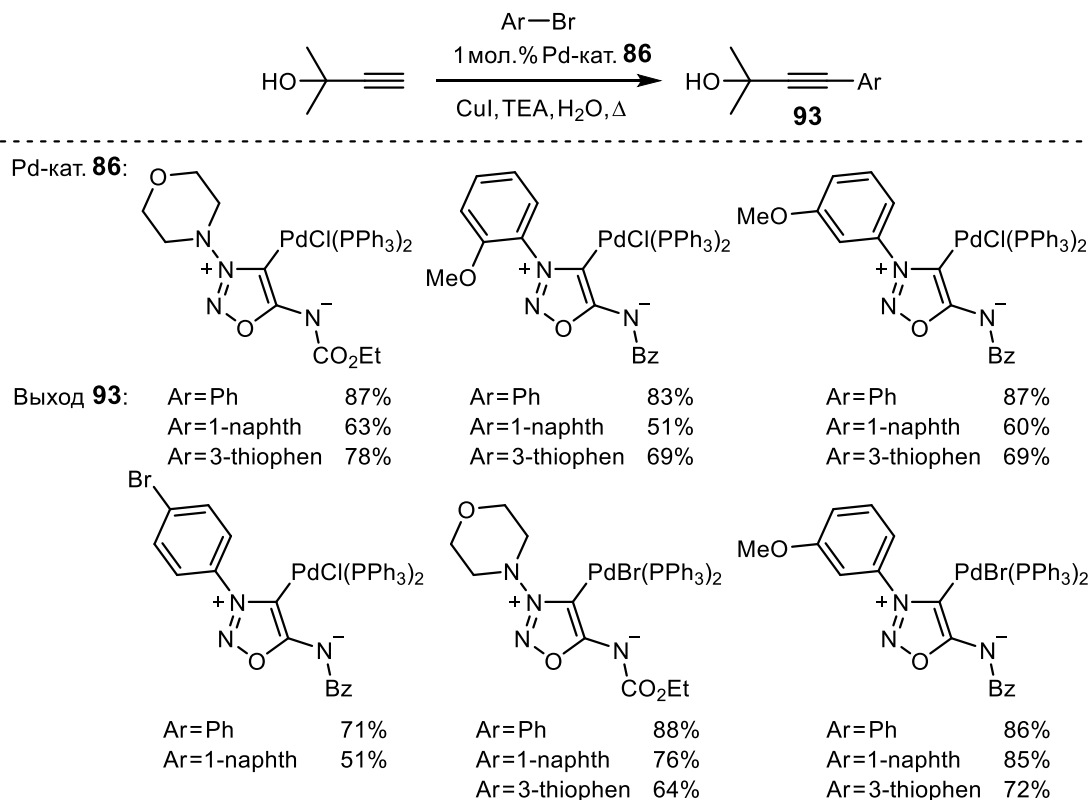


Схема 44. Реакции Соногаширы–Хагихары, катализируемые Pd-комплексами сиднониминов **86**.

Кроме того, каталитическая активность некоторых комплексов **86** была продемонстрирована в реакциях кросс-сочетания Сузуки–Мияуры. В качестве модельных субстратов использовали 2,5-дибром-3,4-динитротиофен и арилбороновые кислоты. В результате были получены соответствующие арилзамещённые тиофены **94**, причём выходы продуктов в ряде случаев были сопоставимы с данными, приведёнными для классических палладиевых катализаторов (Схема 45) [58].

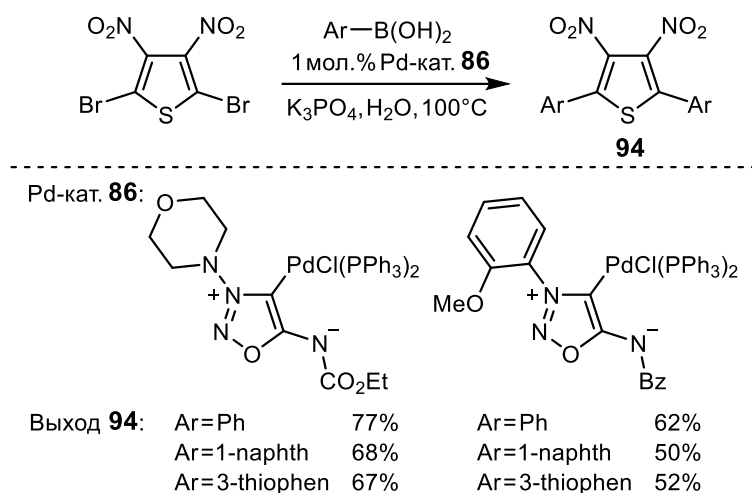


Схема 45. Реакции Сузуки–Мияуры, катализируемые Pd-комплексами сиднониминов **86**.

Несмотря на ограниченное число примеров, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что сиднонимины могут выступать эффективными лигандами каталитически активных комплексов переходных металлов. Возможность варьирования заместителей в сиднониминном фрагменте создаёт предпосылки для дальнейшей настройки электронных и стерических свойств таких лигандов и разработки новых каталитических систем на основе мезоионных гетероциклов.

1.5 Сиднонимины в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения

Диполярный характер сиднониминов определяет возможность их участия в реакциях, сопровождающихся глубокой трансформацией мезоионного цикла. Как было отмечено выше, при взаимодействии литиевых интермедиатов с изоцианатами и изотиоцианатами в ряде случаев происходит раскрытие и последующая перегруппировка сиднониминного фрагмента с образованием гидантоинов и триазолонов [59]. Кроме того, сиднонимины вступают в tandemные реакции

циклоприсоединения/ретро-Дильса–Альдера с неопределёнными диполярфилами, что открывает доступ к широкому разнообразию замещённых пиразолов [36, 70]. Данные превращения могут протекать при нагревании или в присутствии медного катализатора и сопровождаться как сохранением заместителя при N₆ в конечном продукте реакции, так и его полным элиминированием.

Впервые способность сиднониминов вступать в подобные превращения была показана В.Ф. Васильевой и В.Г. Яшунским на примере реакции с акрилонитрилом в качестве диполярфила [71]. Позднее К.Т. Поттсом и соавторами было описано взаимодействие сиднониминов с диметилowym эфиром ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD), протекающее при кипячении в ксилоле с образованием пиразольного продукта [72].

Так, при нагревании N₆-ацилсиднониминов **12** с избытком акрилонитрила происходит образование аддуктов **95**, которые самопроизвольно раскрываются с образованием соответствующих амидов пиразолинкарбоновой кислоты **96** (Схема 46). Напротив, взаимодействие с DMAD протекает с отщеплением замещённого изоцианата из аддукта **97**, что приводит к образованию пиразол-3,4-дикарбоксилатов **98**.

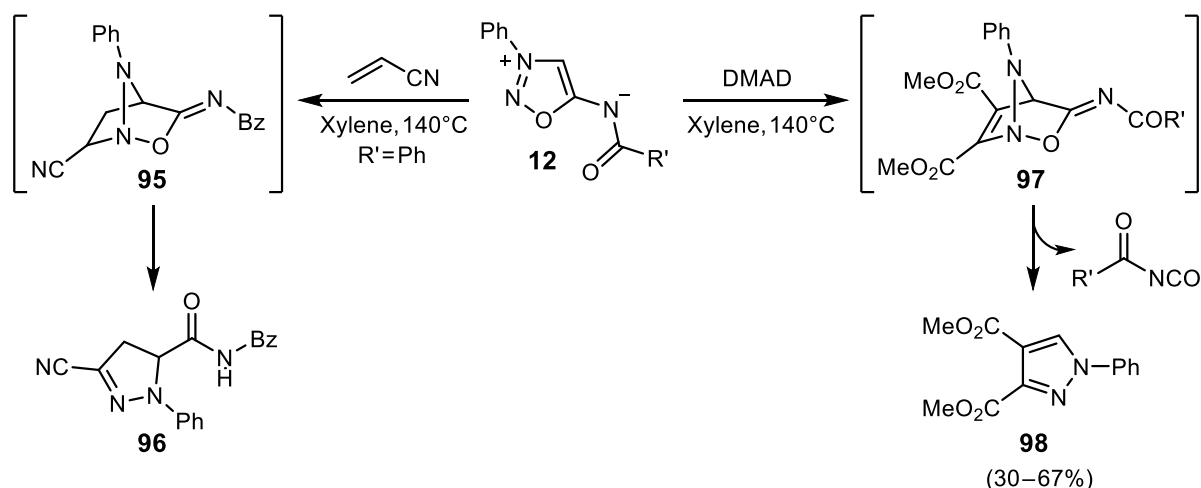


Схема 46. 1,3-Диполярное циклоприсоединение сиднониминов **12** при нагревании.

Возможность каталитического варианта данного превращения была впервые продемонстрирована на примере взаимодействия сиднонимина **99** с фенилбут-1-ином. В присутствии сульфата меди(II), аскорбата натрия и дисульфоната батофенантролина (BPS) в качестве лиганда протекает Cu(I)-катализируемое

[3+2]-циклоприсоединение с образованием соответствующего пиразола **100** и мочевины **101** (Схема 47). Следует отметить, что, несмотря на варьирование условий реакции, авторам не удалось существенно повысить выход целевого продукта [73].

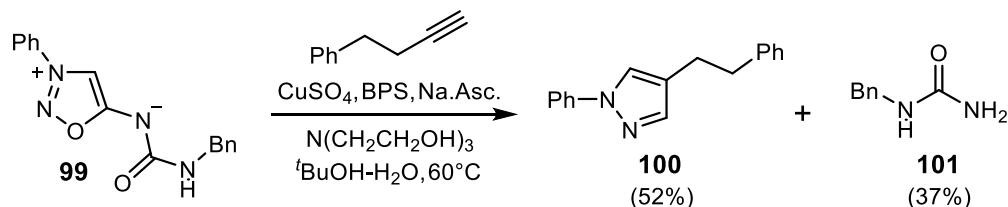


Схема 47. Cu(I)-катализируемое циклоприсоединение сиднониминов **99** к фенилбут-1-ину.

Наиболее значимым и интенсивно развивающимся в настоящее время направлением является использование сиднониминов в качестве 1,3-диполей в реакциях с напряжёнными циклоалкинами. В работе Ф. Тарана и соавторов было показано, что сиднонимины **46** взаимодействуют с циклооктинами **102** в мягких условиях с образованием циклоаддуктов **103** (Схема 48). Последующая фрагментация этих интермедиатов приводит к соответствующим пиразолам **104** с хорошими выходами [74]. Данное превращение получило название промотируемого напряжением циклоприсоединения сиднониминов, или SPSIC (Strained-promoted sydnonimine cycloaddition) [36].

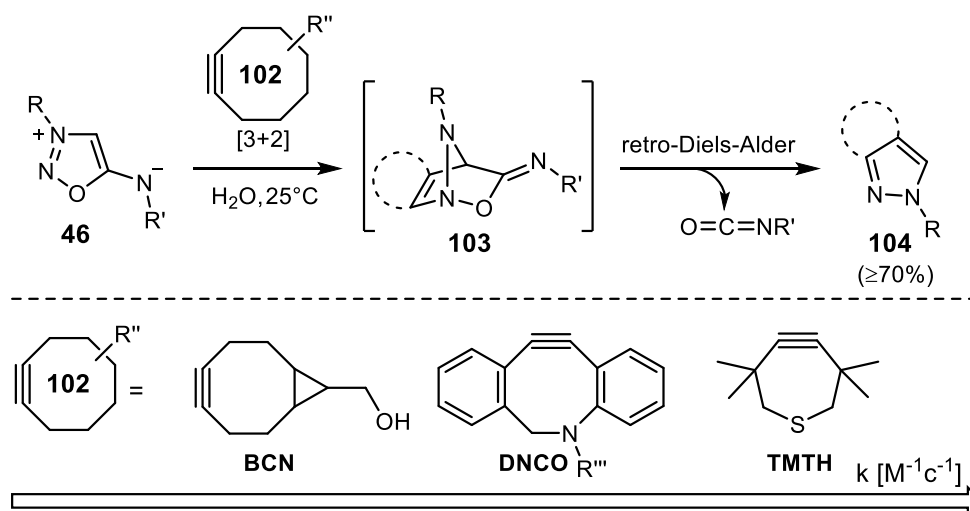


Схема 48. Циклоприсоединение сиднониминов **46** к циклооктинам.

Скорость протекания SPSIC в значительной степени зависит от строения исходных мезоионных соединений. Показано, что электроноакцепторные группы в арильном заместителе при N₃ и электронодонорные группы при N₆ облегчают

протекание данной реакции. Кроме того, наличие атома галогена при C₄ оксадиа- зольного цикла также благоприятно влияет на кинетику процесса. Среди многочисленных изученных сиднониминнов наиболее реакционноспособными в физиологических условиях оказались N₃,N₆-диарилсиднонимины. Напротив, N₆-алкилсиднонимины реагируют медленнее, что связывают с более высоким значением pK_a экзоциклического атома азота N₆ [29].

На скорость реакции также оказывает влияние структура напряжённого циклоалкина. Так, наиболее реакционноспособным среди изученных дипольро- филов является тетраметилтиоциклопептин (TMTH), однако на практике чаще используют более стабильный дибензоциклооктин (DBCO), сочетающий достаточную реакционную способность с удобством применения.

Важной особенностью SPSIC является возможность проведения процесса в воде без добавления оснований и катализаторов. Кроме того, реакция сохраняет эффективность в биологических средах, что делает её удобным инструментом для биоортогональных превращений. Сочетание ковалентного связывания с напря- жённым циклоалкином и одновременного высвобождения функционального фрагмента позволило рассматривать данную реакцию как перспективную стратегию click-and-release [44, 74].

В последние годы на основе циклоприсоединения сиднониминнов с напря- жёнными циклоалкинами были разработаны различные системы для химической биологии. В частности, описаны флуорогенные зонды, активируемые при взаимодействии с DBCO [46, 75, 76], пролекарства на основе сиднониминнов, способные высвобождать сульфонамидные, мочевиные и амидные лекарствен- ные фрагменты [30, 52], а также расщепляемые мицеллярные системы для направленного высвобождения красителей и противоопухолевых препаратов [77, 78]. Кроме того, данная стратегия была использована для внутриклеточного образования биологически активных мочевины и для усиления фототермической терапии опухолей с применением функционализированных золотых наночастиц [79, 80].

Таким образом, рассмотренные методы синтеза и функционализации сиднониминов демонстрируют широкие возможности направленной модификации данного класса мезоионных соединений. Изменение структуры по ключевым реакционным центрам позволяет получать разнообразные производные, представляющие интерес для применения в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения и металлокомплексном катализе. Вместе с тем особое значение имеет поиск биологически активных сиднониминов, обладающих полезными свойствами для применения в медицине и сельском хозяйстве.

1.6 Биологическая активность сиднониминов

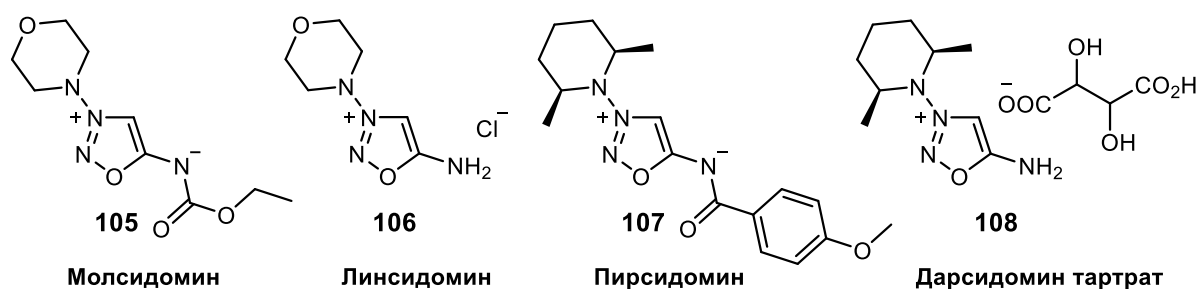
1.6.1 Сиднонимины как экзогенные доноры оксида азота

Вскоре после открытия было обнаружено, что сиднонимины обладают выраженным гипотензивным, вазодилатирующим и антитромбоцитарным действием. В 1960–1970-е годы значительное внимание уделялось изучению взаимосвязи между строением сиднониминов и проявляемой ими фармакологической активностью. Было показано, что как соли сиднониминов, так и их N_6 -замещённые производные проявляют гипотензивное и антиангинальное действие. Достаточно продолжительный эффект зафиксирован для 3-бензил-, 3-феноксипропилсиднониминов, а также соединений, содержащих N -замещённые пиперазиноалкильные заместители [81].

В качестве антиангинальных средств запатентованы гидрохлориды 3-циклобутил- и 3-циклопентилсиднониминов [82]. Однако наиболее выраженный эффект был выявлен для 3-аминосиднониминов, содержащих в положении N_3 диметиламино-, дибутиламино-, пиперидино-, (α -пипеколил)-, пирролидино-, морфолино- и N -метилпиперазиновые группы [23, 83]. Среди них вазодилатирующий эффект проявили как незамещённые по C_4 сиднонимины, так и 4-хлор-, 4-бром и 4-алкильные гетероциклы, а также дигидрохлориды 3,3'-(N,N -пиперазино)бис-сиднониминов [17, 50].

Наиболее перспективными соединениями оказались 3-амино- N_6 -ацилсиднонимины, содержащие бензоильную, циклогексанкарбонильную или этокси-

карбонильную группу [23, 50, 84–86]. В 1970 г. компанией Takeda в качестве антиангинального средства был зарегистрирован 3-морфолино-*N*₆-этоксикарбонилсиднонимин **105**, получивший название молсидомин [86]. С тех пор, это соединение стало широко использоваться в клинической практике для профилактики приступов стенокардии и лечения хронической сердечной недостаточности [87, 88]. К числу фармакологически значимых сиднониминов также были отнесены линсидомин **106** [89, 90], пирсидомин **107** и дарсидомин **108** [91–94].



Изучение метаболизма молсидомина и родственных ему соединений позволило отнести сиднонимины к экзогенным донорам оксида азота NO — универсальной сигнальной молекулы, участвующей в регуляции сосудистого тонуса, агрегации тромбоцитов, нейротрансмиссии, иммунного ответа и ряда других физиологических процессов [95–97].

Окончательная Схема активации молсидомина **105** была предложена Х.Боном и К.Шёнафингером (Схема 49) [90]. Согласно этому механизму, после попадания в организм молсидомин подвергается эстераза-опосредованному деацилированию в гепатоцитах с образованием SIN-1 **109**. Последний секретируется в кровь, где при физиологическом pH раскрывается до соответствующего *N*-аминосинтонитрила SIN-1A **110**. Дальнейшее окисление SIN-1A сопровождается высвобождением оксида азота и приводит к образованию конечного метаболита SIN-1C **111**.

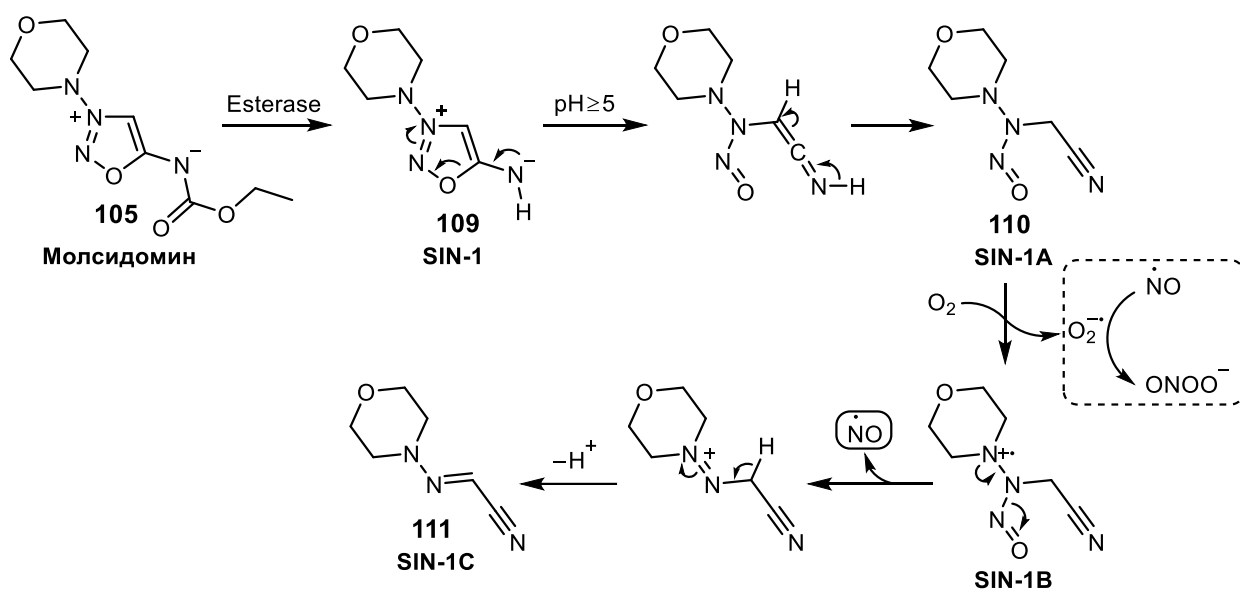


Схема 49. Механизм биоактивации молсидомина **105** и высвобождения NO.

Высвобождающийся NO активирует растворимую гуанилатциклазу – цитозольный фермент, катализирующий образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Повышение внутриклеточной концентрации цГМФ вызывает релаксацию гладкой мускулатуры сосудов и ингибирует агрегацию тромбоцитов.

Фармакологическое действие SIN-1C до конца не установлено. Исследователи предполагают, что он может проявлять иммуномодулирующую и специфическую метаболическую активность, а также снижать выраженность феномена невосстановленного коронарного кровотока и реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда. Кроме того, для SIN-1C был показан протекторный эффект на ранних стадиях диабетической нефропатии и печёочно-клеточной недостаточности [98, 99].

Позднее, наряду с классическим радикал-катионным механизмом, был предложен альтернативный анионный путь разложения SIN-1 (Схема 50) [100]. Согласно DFT-расчётам, он протекает через анионную форму SIN-1A **112** и нейтральный радикальный интермедиат **113** и характеризуется существенно меньшим энергетическим барьером. Такой механизм может быть реализован в

средах с низкой доступностью протонов, например в липидных мембранах, миелиновых структурах или в области гематоэнцефалического барьера.

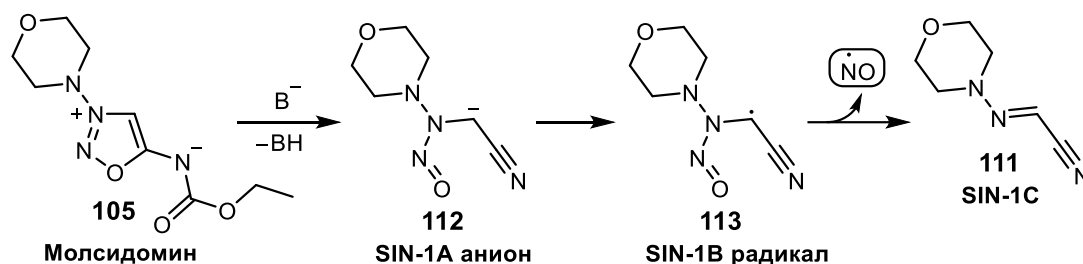
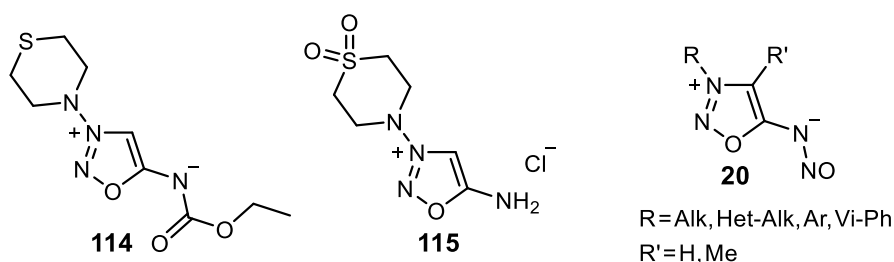


Схема 50. Альтернативный анионный путь разложения молсидомина **105**.

Важной особенностью сиднониминов является отсутствие тиол-зависимого механизма высвобождения оксида азота, характерного для ряда других NO-доноров, в том числе органических нитратов, S-нитрозотиолов и фуроксанов. Благодаря этому их действие не сопровождается выраженным расходом эндогенных тиолов, таких как L-цистеин и глутатион, а также SH-содержащих белков, что рассматривается как один из факторов, препятствующих развитию толерантности при длительном применении.

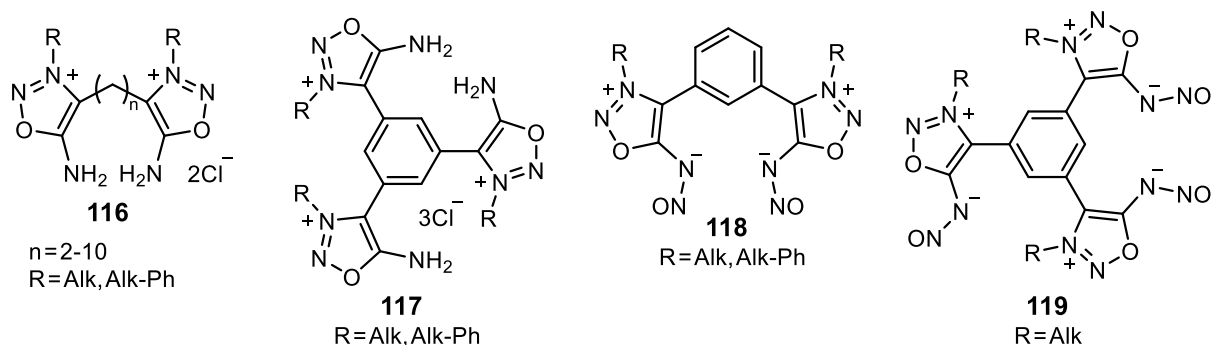
Наряду с вазодилатирующим и гипотензивным действием значимым проявлением NO-донорной активности сиднониминов является ингибирование агрегации тромбоцитов. В этом отношении интерес представляют тиазиновые аналоги молсидомина и линсидомина **114**, **115**, демонстрирующие выраженную антитромботическую активность. Исследователи отмечают пролонгированное действие сульфона **115** по сравнению с SIN-1 [101].



Выраженным фармакологическим действием обладают также N_6 -нитрозо-сиднонимины [102]. В работах К. Резе с соавторами была исследована антиагрегантная активность серии 3-моно- и 3,4-дизамещённых N_6 -нитрозо-сиднонимин **20** [103–105]. Согласно полученным данным, способность этих соединений

ингибировать коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов существенно зависит от природы заместителя при атоме N₃, а также от наличия и строения заместителя в положении C₄ оксадиазольного кольца. Установлено, что повышение липофильности молекулы в целом благоприятно сказывается на активности, что авторы связывают с более эффективным взаимодействием соединений с мембраной тромбоцитов. Наиболее выраженный эффект характерен для соединений **20**, содержащих гексильные, циклогексильные, фенилэтильные и стирильные фрагменты. При этом чрезмерное увеличение длины углеводородного заместителя, по-видимому, приводит к снижению антиагрегантного действия. Для ряда N₆-нитрозосиднониминов также показана антитромботическая активность *in vivo*, сопоставимая с действием молсидомина. В то же время отдельные представители этого ряда характеризуются более мягким началом и большей продолжительностью эффекта, что может рассматриваться как преимущество при терапии стенокардии.

Антиагрегантная активность описана также для олигомерных сиднониминных систем, содержащих два или три мезоионных фрагмента. Установлено, что среди 4,4'-алкилен-биссиднониминных соединений **116**, наибольший эффект характерен производных с этиленовыми и пропиленовыми мостиками, содержащих при атоме N₃ гексильные, октильные или фенилалкильные заместители [106]. В отличие от классических сиднониминных NO-доноров, активность этих соединений преимущественно обуславливается наличием двух основных иминогрупп и их способностью взаимодействовать с фосфолипидными компонентами мембраны тромбоцитов [107].



Среди гидрохлоридов 4,4',4''-трисиднониминов **117** наиболее выраженное антиагрегантное действие проявляет соединение с 3-изопропильным заместителем [108]. Однако, вопреки ожиданиям, его N_6 -этоксикарбильный аналог демонстрирует лишь незначительную антитромботическую активность в экспериментах *in vivo*, что авторы объясняют неблагоприятными фармакокинетическими факторами, в частности быстрые выведение хорошо растворимого трисиднонимина.

Отдельный интерес представляют бис- и трис- N_6 -нитрозосиднонимины **118**, **119**, антиагрегантная активность которых значительно превышает активность соответствующих гидрохлоридов. Для наиболее активных соединений с ароматическими мостиками и гексильными заместителями при атоме N_3 эффект проявляется уже в субмикромольном диапазоне концентраций [109].

Несмотря на фармакологическую значимость сиднониминов как NO-доноров, их применение ограничено, ввиду особенностей неферментативных превращений активных метаболитов. При окислительной деградации данных соединений высвобождение оксида азота сопровождается образованием супероксидного анион-радикала и продукта его взаимодействия с NO – пероксинитрита (Схема 49). Последующий распад пероксинитрита приводит к развитию оксидативного и нитрозативного стресса. Высвобождающиеся при этом высоко-реакционные радикальные частицы способны индуцировать ряд патологических процессов, включая пероксидирование липопротеинов низкой плотности, деградацию дезоксирибозы и ингибирование глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы.

Одним из подходов к решению данной проблемы является введение в структуру сиднониминов антиоксидантных фрагментов, способных снижать концентрацию активных форм кислорода (АФК). В качестве такого фрагмента в работе С. Ачарьи и соавторов был предложен нитроксидный радикал типа TEMPO. Полученные соединения **120** продемонстрировали NO-донорную активность, сопоставимую с SIN-1, а также цитопротекторные свойства в условиях H_2O_2 -индуцированного окислительного стресса [35].

активируемые конъюгаты 3-морфолинсиднонимина **124**, содержащие остатки глюкозы, галактозы или *N*-ацетилнейраминовой кислоты (Схема 52). Данные соединения отличаются повышенной стабильностью и растворимостью в водных средах. Наличие фрагмента *N*-ацетилнейраминовой кислоты позволяет рассматривать соединение как систему доставки реакционноспособных форм азота к вирусам гриппа, содержащих нейраминидазу [41].

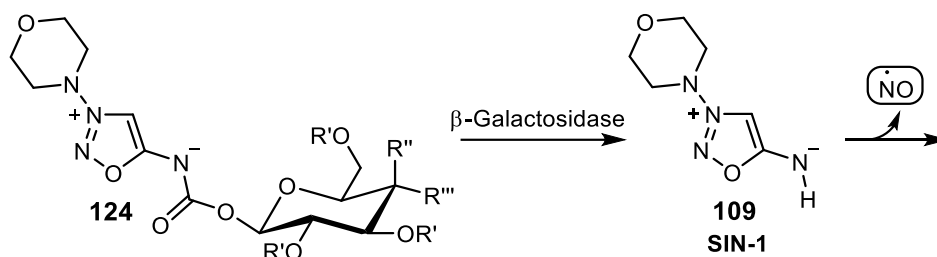


Схема 52. Гликозидаза-активируемые конъюгаты 3-морфолинсиднонимина **124**.

В работе П.Г. Ванга и соавторов сообщается о синтезе конъюгатов сиднонимининов **125** с цефалоспорином. Дизайн таких соединений основан на способности бактериальных β -лактамаз гидролизовать β -лактамное кольцо цефалоспорины, что позволяет рассматривать их как пролекарственные формы для локального высвобождения NO в области бактериальной инфекции (Схема 53) [110].

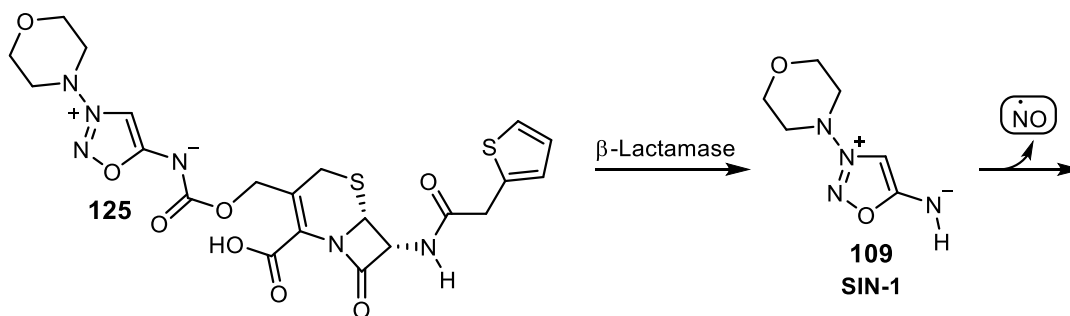
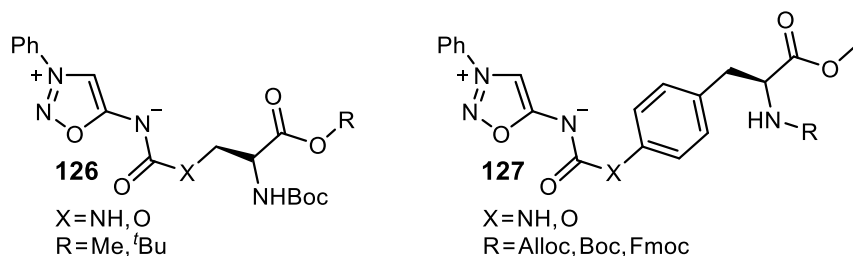


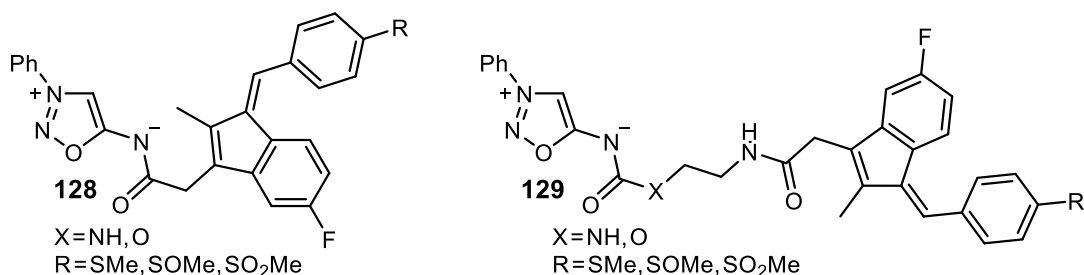
Схема 53. β -Лактамаза-активируемый конъюгат сиднонимина **125** с цефалоспорином.

Введение в структуру сиднонимининов остатков аминокислот позволяет использовать их в синтезе пептидов. Было показано, что высвобождение оксида азота из соединений **126** и **127** может осуществляться как неферментативно, так и в присутствии глутатиона [39]. Данный подход был использован для включения сиднонимининов в состав трипептида Arg-Gly-Asp (RGD-пептид), способного связываться с мембранными гликопротеинами опухолевых клеток. Полученные RGD-конъюгаты обладали NO-донорной активностью, и в ряде случаев демон-

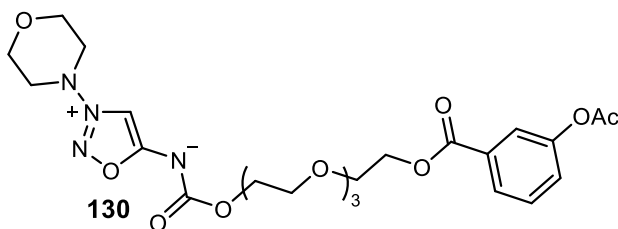
стрировали цитотоксическую активность в отношении клеточных линий аденокарциномы PC-3 и MCF7 [40].



Сиднонимины также были использованы для модификации известных лекарственных препаратов с целью усиления или расширения профиля их фармакологической активности. Так, наличие NO-донорного фрагмента в составе производных сулиндака **128** и **129** позволило существенно повысить его цитотоксическое действие в отношении опухолевых клеток PC3 [111].

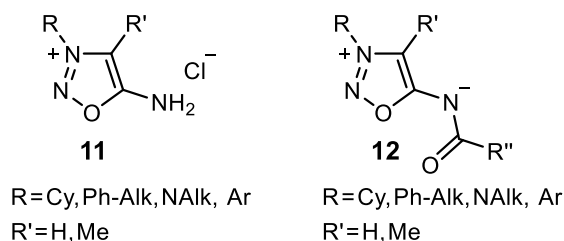


Аналогичный подход был использован для создания конъюгата **130** 3-морфолинсиднонимина и ацетилсалициловой кислоты. В экспериментах *ex vivo* соединение **130** проявило дозозависимый вазодилатирующий эффект, сопровождавшийся усилением коронарного потока, а также кардиопротекторное действие в модели ишемии-реперфузии миокарда [112].

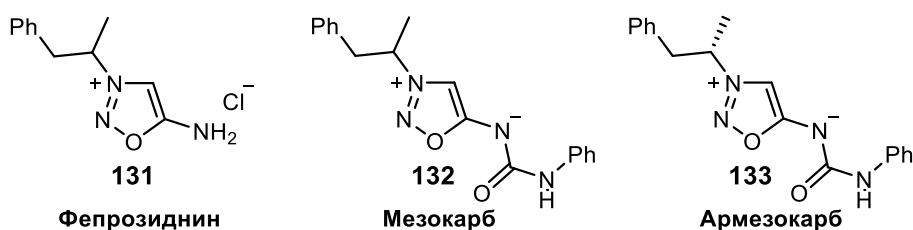


1.6.2 Психотропная активность сиднониминов

Среди сиднониминов были обнаружены соединения, оказывающие влияние на работу центральной и периферической нервной системы. К таким соединениям относятся гидрохлориды **11** некоторых 3-аминосиднониминов и их *N*₆-ацильные производные **12**, а также 3-циклогексил-, 3-фенилалкил- и 3-арилсиднонимины [11]. Одним из проявлений фармакологической активности этих соединений является ингибирование моноаминоксидазы (МАО) – фермента, участвующего в окислительном дезаминировании биогенных аминов. Показано, что соли сиднониминов тормозят дезаминирование тирамина, серотонина и других медиаторов нервного возбуждения, причём для большинства соединений ингибирование носит обратимый конкурентный характер. Учитывая роль оксида азота как нейромедиатора и регулятора нейрональной активности, нельзя исключать участие NO-донорного пути в реализации наблюдаемых психотропных эффектов, однако прямых доказательств существенного вклада данного процесса до настоящего времени представлено не было [12, 113].



Наиболее выраженная психотропная активность была обнаружена для 3-(β-фенилизопропил)сиднониминов [12]. Известными представителями этой группы соединений являются фепрозиднин **131** и его *N*₆-фенилкарбонильный аналог мезокарб **132**, разработанные советскими учёными в 1970-х годах и вошедшие в медицинскую практику как сиднофен и сиднокарб.



Несмотря на близкое строение, фепрозидин и мезокарб принадлежат к различным фармакологическим группам. Действие фепрозидина **131** связывают преимущественно с обратимым ингибированием МАО, приводящим к снижению скорости метаболической инактивации биогенных аминов и усилению моноаминергической передачи. Это определяет прежде всего его антидепрессивный эффект. Кроме того, для фепрозидина описаны периферические холинолитические свойства, а также влияние на адренергическую передачу, включающее усиление высвобождения норадреналина и повышение чувствительности α -адренорецепторов. Совокупность этих эффектов обуславливает сочетание антидепрессивного и умеренного психостимулирующего действия [12, 114].

В медицинской практике фепрозидин долгое время применяли при астено-депрессивных состояниях, патологической утомляемости, адинамии, апатии, депрессиях с явлениями заторможенности, а также при нарколепсии.

Мезокарб **132** отличается от фепрозидина более выраженным психостимулирующим действием и практически не обладает самостоятельной антидепрессивной активностью. Его фармакологический эффект связывают преимущественно с влиянием на катехоламинергическую передачу. В ранних исследованиях мезокарб рассматривали как непрямой симпатомиметик, способный усиливать высвобождение норадреналина из нейрональных депо и ингибировать его обратный захват. Более поздние данные позволили уточнить механизм его действия и показали, что ключевую роль играет дофаминергический компонент: мезокарб действует преимущественно как ингибитор обратного захвата дофамина за счёт взаимодействия с дофаминовым транспортером [115, 116].

В отличие от амфетамина, мезокарб не вызывает выраженного высвобождения дофамина и не является классическим субстратом дофаминового транспортера. Этим объясняют более постепенное развитие стимулирующего эффекта, меньшую выраженность эйфоризирующего действия, отсутствие типичного стереотипного поведения в экспериментальных моделях и более низкий аддиктивный потенциал по сравнению с традиционными амфетаминоподобными психостимуляторами [117]. В медицинской практике сиднокарб

применяли при астенических и астеноневротических состояниях, сопровождающихся вялостью, апатией, снижением работоспособности, повышенной утомляемостью и сонливостью. Кроме того, его использовали для коррекции астенических проявлений, возникающих на фоне применения нейролептиков, транквилизаторов и других средств, угнетающих центральную нервную систему.

Современное развитие исследований мезокарба связано с изучением его активного (*R*)-энантиомера, армезокарба **133**, известного также как MLR-1019. Выделение этого соединения позволило уточнить вклад стереохимии в реализацию дофаминергического действия мезокарба и рассматривать армезокарб как более селективный фармакологический вариант данного психостимулятора [116]. В 2010-х годах компания Melior Pharmaceuticals начала программу перепрофилирования армезокарба для терапии болезни Паркинсона, а позднее права на его разработку по данному направлению были переданы Adhera Therapeutics. Интерес к армезокарбу связан прежде всего с возможностью коррекции нарушений дофаминергической передачи при болезни Паркинсона. В доклинических моделях было показано, что армезокарб способен усиливать антипаркинсоническое действие леводопы и одновременно снижать выраженность леводопиндуцированной дискинезии [118]. Кроме того, обсуждается его потенциальное влияние на немоторные проявления заболевания, включая нарушения цикла сна и бодрствования, а также повышенную дневную сонливость [119].

Помимо фармакологического применения, сиднонимины представляют интерес как потенциальные биологически активные соединения для пищевой промышленности и сельского хозяйства. Сообщается, что данные гетероциклы обладают антимикробной и инсектицидной активностью, а также способны влиять на рост, развитие и стрессоустойчивость растений. Наиболее часто такие эффекты связывают с действием оксида азота NO, высвобождающегося при метаболизме сиднониминнов, однако в отдельных случаях предполагается также возможность специфического взаимодействия с биоминералами.

1.6.3 Противомикробная активность сиднониминов

Интерес к противомикробной активности сиднониминов обусловлен прежде всего известной ролью оксида азота в антимикробной защите. NO и родственные реакционноспособные формы азота способны участвовать в повреждении клеточных компонентов микроорганизмов, включая белки, липиды и нуклеиновые кислоты, а также нарушать процессы дыхания и редокс-гомеостаза [120]. В связи с этим NO-донорные соединения рассматриваются как потенциальные агенты, способные рост микроорганизмов, снижать их жизнеспособность или нарушать формирование устойчивых микробных сообществ.

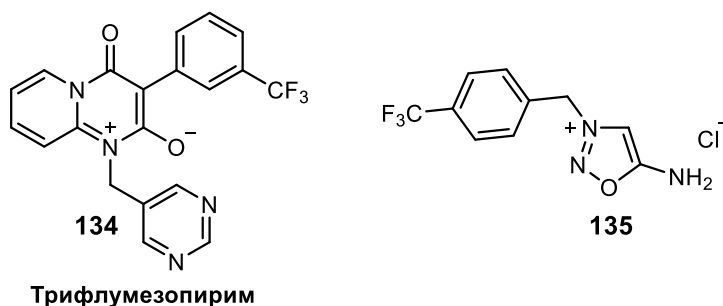
В работе С.Х. Феррейра и соавторов было показано, что прямое воздействие линсидомина **106** на дрожжевые грибы *C. albicans* приводит к снижению жизнеспособности микроорганизмов [14]. При этом добавление СОД существенно усиливало противомикробную активность линсидомина, что авторы объясняют нейтрализацией супероксидного радикала, образующегося при разложении соединения и ограничивающего доступность NO.

Сообщалось также, что сиднонимины могут влиять на биоплёнки. В работе М. Марвази и соавторов молсидомин вызывал диспергирование биоплёнок *S. enterica* и *E. coli* на пластиковых и стальных поверхностях [13]. Наиболее выраженный эффект наблюдался при обработке биоплёнок при комнатной температуре, однако активность соединения сохранялась и при 4°C, что представляет интерес для контроля микробной контаминации на охлаждаемых поверхностях.

1.6.4 Инсектицидная активность сиднониминов

Интерес к мезоионным инсектицидам связан с возможностью их взаимодействия с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами (н-АХР) насекомых, участвующими в передаче нервного импульса и регуляции работы нервной системы. При этом предполагаемый механизм действия данных соединений отличается от действия классических неоникотиноидов. Если неоникотиноиды обычно проявляют свойства агонистов н-АХР и вызывают стойкую активацию

нервной передачи, то для исследуемых соединений предполагается ингибирование рецепторных токов при связывании с ортостерическим сайтом рецептора. Такой механизм также приводит к нарушению холинергической передачи, однако не сопровождается типичной для неоникотиноидов выраженной нейровозбуждающей симптоматикой [121].



На основании данных о связывании известного мезоионного инсектицида трифлумезопирима **134**, была спроектирована и синтезирована серия сиднониминнов [15]. При моделировании было установлено, что существенное значение для проявления активности имеет область связывания вблизи бензильного фрагмента молекулы. Полученные производные были исследованы в отношении нескольких видов вредителей, включая *M.separata*, *P.xylostella*, *M.persicae* и *T.cinnabarinus*. Наиболее активное соединение **135** проявило выраженную инсектицидную действие против *M.separata*, превышающее активность трифлумезопирима и других мезоионных аналогов: при концентрации 500 мг/л летальность достигала 100%. В то же время введение заместителей при экзоциклическом атоме азота N₆ приводило к резкому снижению или практически полной потере активности, что указывает на важную роль размера молекулы и характера замещения при N₆ для эффективного взаимодействия с сайтом рецептора.

1.6.5 Сиднонимины как регуляторы роста растений и антидоты гербицидов

В последние годы сиднонимины активно исследуются как фитоэффе́кторы, оказывающие влияние на рост и развитие растений, а также на их устойчивость к неблагоприятным абиотическим факторам, таким как засуха, засоление почв, загрязнение тяжелыми металлами и гербицидами [16, 122]. Интерес к данному направлению во многом обусловлен NO-донорной активностью этих мезоионных

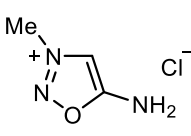
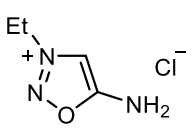
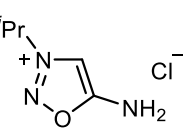
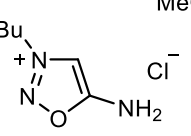
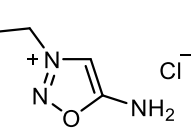
соединений. Известно, что оксид азота выполняет функции внутриклеточной сигнальной молекулы, участвующей в регуляции физиологических процессов на разных этапах жизненного цикла растений, включая прорастание семян, развитие корневой системы, цветение и созревание плодов, функционирование устьичного аппарата и фотосинтез [123, 124]. Особое значение NO имеет в регуляции редокс-гомеостаза и гормонального баланса, а также в формировании ответных реакций растений на действие стрессовых факторов [125, 126].

Кроме того, важную роль в адаптации растений играют активные формы кислорода. В условиях стресса образование АФК усиливается, что при избыточном накоплении приводит к окислительному повреждению белков, липидов и нуклеиновых кислот. Вместе с тем при контролируемом уровне АФК выступают как редокс-сигналы, регулирующие активность антиоксидантных ферментов, экспрессию защитных генов, работу ионных каналов и гормональные пути [127, 128]. Для сиднониминов это имеет особое значение, поскольку соединения данного класса являются не только донорами оксида азота, но и триггерами внутриклеточной генерации супероксид-анион-радикала. Образующиеся NO и АФК могут изменять редокс-состояние клетки, а также участвовать в *S*-нитрозилировании, нитровании и других посттрансляционных модификациях белков, влияющих на функционирование сигнальных и ферментативных систем [129].

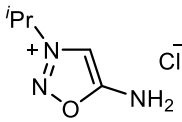
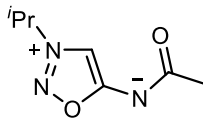
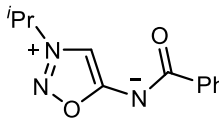
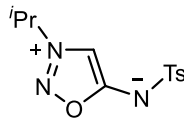
Таким образом, сиднонимины можно рассматривать как метаболотропные соединения, физиологический эффект которых реализуется через NO- и АФК-зависимую регуляцию клеточных процессов. При этом направленность и выраженность фитобиологического действия существенно зависят от строения молекулы. Варьирование заместителя в положении N₃, функционализация атома C₄, а также модификация экзоциклического атома азота N₆ могут изменять как интенсивность росторегулирующего эффекта, так и характер проявляемой активности.

Первые систематические исследования фитобиологической активности сиднониминов были направлены на изучение C₄-незамещённых производных, различающихся природой заместителя в положении N₃ и характером модифика-

ции экзоциклического атома азота N₆. В работе И.А. Черепанова и соавторов в качестве тест-объекта использовали семена кукурузы сорта Краснодарская 12, которые обрабатывали соединениями в дозах 1 г на тонну семян [130]. Было показано, что гидрохлориды 3-алкилсиднонимининов **136-140** проявляют ростстимулирующий эффект в отношении как проростков, так и корневой системы растений. При этом активность снижалась при удлинении алкильной цепи и появлении разветвления в заместителе при атоме N₃. Напротив, замена одного метиленового звена в бутильной цепи на атом кислорода приводила к существенному усилению ростстимулирующего действия, особенно в отношении корневой системы. Максимальное стимулирующее действие среди изученных соединений составляло 43% для роста проростков и 71% для корневой системы.

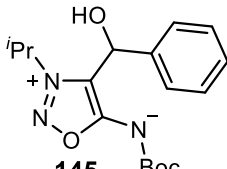
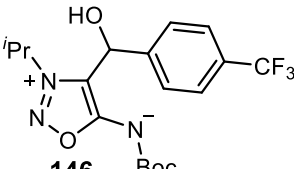
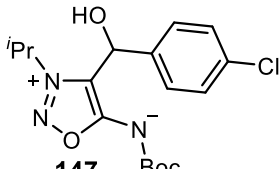
					
	136	137	138	139	140
Рост корней:	+67%	+48%	-23%	+11%	+71%
Рост ростков:	+43%	+40%	+9%	+27%	+37%

Наряду с гидрохлоридами были исследованы N₆-ацилированные сиднониминины **141–143**. Их активность оказалась более вариабельной и в значительной степени зависела от природы заместителя при экзоциклическом атоме азота. Так, для в случае 3-изопропилсиднонимина **138** введение ацетильной группы приводило к появлению выраженного стимулирующего действия в отношении как проростков, так и корневой системы. В то же время для N₆-бензоилсиднонимина **142** эффект сохранялся преимущественно в отношении проростков, тогда как действие на корневую систему практически исчезало. Ещё более заметное изменение профиля активности наблюдалось при введении тозилльной группы: для соединения **143** стимулирующий эффект в отношении проростков ослабевал, и, кроме того, отмечалось умеренное ингибирующее действие на корневую систему [130].

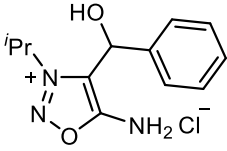
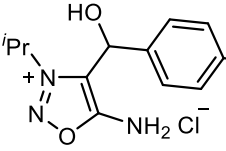
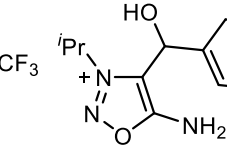
				
138	141	142	143	
Рост корней:	+9%	+57%	+1%	-19%
Рост ростков:	-23%	+27%	+27%	+20%

Отдельный интерес представляют *N*₆-*трет*-бутоксикарбонильные сиднонимины **23**, поскольку введение Вос-группы повышает липофильность молекулы и может влиять на способность соединений проникать через клеточные мембраны. Несмотря на ограниченное число изученных *C*₄-незамещённых производных этого типа, полученные данные указывают, что их активность определяется не только наличием Вос-группы, но и природой заместителя в положении N₃ [60].

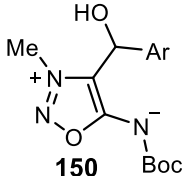
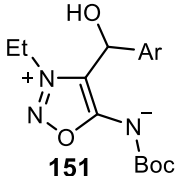
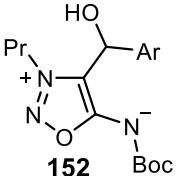
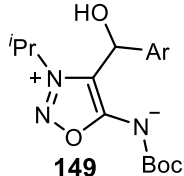
Более подробно были исследованы *N*₆-*трет*-бутоксикарбонильные сиднонимины **144–146**, а также их дебокированные аналоги **147–149**, содержащие α-арилгидроксиметильные заместители при атоме *C*₄. Было показано, что эти соединения проявляют дозозависимое росторегулирующее действие, причём характер этой зависимости существенно различается в зависимости от природы арильного заместителя. Так для производного **144** с фенильным заместителем эффект практически не зависел от дозы, тогда как для его *n*-трифторметилзамещённого аналога **145** максимальное стимулирующее действие наблюдалось при более высокой дозе. В случае *n*-хлорфенильного сиднонимина **146** профиль активности существенно отличался: соединение стимулировало рост кукурузы только при минимальной дозе, тогда как при её увеличении проявляло выраженное ингибирующее действие [131].

			
145	146	147	
Доза, г/т:	0,25 0,5 1,0	0,25 0,5 1,0	0,25 0,5 1,0
Изменение массы растений:	+40% +38% +36%	+26% +15% +49%	+25% -3% -75%

При переходе к соответствующим гидрохлоридам **147–149** в целом характер зависимости активности сохранялся. Соединения с фенильной и *p*-трифторметилфенильной группами **147** и **148**, соответственно, по-прежнему проявляли выраженное стимулирующее действие, тогда как *p*-хлорфенильное производное **149** практически не оказывало влияния на развитие растений.

	 147			 148			 149		
Доза, г/т:	0,25	0,5	1,0	0,25	0,5	1,0	0,25	0,5	1,0
Изменение массы растений:	+23%	+57%	+64%	+60%	+32%	+15%	+3%	-19%	+8%

В ряду *p*-хлорфенильных производных **149–152** замена изопропильной группы при N₃ приводила к снижению росторегулирующей активности. Напротив, при изучении антидотного эффекта в экспериментах в присутствии гербицида класса сульфонилмочевин 3-метилсидноним **150** в дозе 1 г на тонну семян практически полностью нивелировал фитотоксический эффект метсульфурон-метила.

Ar =	 150			 151			 152			 149		
Доза, г/т:	0,25	0,5	1,0	0,25	0,5	1,0	0,25	0,5	1,0	0,25	0,5	1,0
Изменение массы растений:	+14%	-3%	-6%	+6%	+17%	-6%	0%	+8%	0%	+25%	-3%	-75%

Антидотная активность была также показана для Вос-производного **146**, гидрохлорида **149** и его N₆-тозилного аналога. Согласно данным исследования, в присутствии метсульфурон-метила отдельные соединения проявляли не только свойства антагонистов гербицида, снижая его фитотоксическое действие, но и стимулировали развитие растений.

Таким образом, сиднонимы представляют интерес как биологически активные соединения, проявляющие широкий спектр эффектов в отношении различных

живых систем. Направленность и выраженность их действия зависят от совокупности структурных факторов, определяющих физико-химические свойства молекулы, её способность проникать через клеточные мембраны, особенности метаболизма и характер взаимодействия с биологическими мишенями. В связи с этим разработка методов функционализации сиднониминного фрагмента, открывающих доступ к структурно разнообразным мезоинным соединениям, является важной задачей, представляющей интерес как для органической, так и для медицинской и агрономической химии.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведённый анализ литературных данных показывает, что синтетический потенциал сиднониминов в значительной степени определяется возможностью их направленной модификации по двум ключевым реакционным центрам: экзоциклическому атому азота N_6 и атому углерода C_4 оксадиазольного кольца. Функционализация этих положений позволяет варьировать строение и свойства мезоионного фрагмента, а также использовать сиднонимины в качестве синтетических платформ для получения более сложных молекулярных систем.

Настоящая диссертационная работа посвящена разработке подходов к получению новых производных сиднониминов, перспективных для последующего изучения их свойств и возможного применения в медицинской химии и сельском хозяйстве. Одним из направлений исследования является синтез N_6 -азидоацетилсиднониминов и 4-пропаргилтиосиднониминов, содержащих функциональные группы, позволяющие использовать сиднониминный фрагмент в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения. Такой подход открывает доступ к новым триазолсодержащим системам, в том числе конъюгатам с биологически значимыми молекулами, а также бис-сиднониминам, содержащим два NO-донорных мезоионных фрагмента.

Другим направлением работы является разработка подходов к получению новых [4,5]-аннелированных мезоионных систем на основе последовательных превращений сиднониминов. Синтез таких соединений расширяет структурное разнообразие мезоионных гетероциклов и позволяет получить ранее недоступные каркасы для последующего изучения их физико-химических свойств и потенциальной биологической активности.

Отдельное внимание в работе уделено синтезу ферроценсодержащих сиднониминов. Мезоионные соединения, содержащие металлоценовые фрагменты, до настоящего времени остаются практически неизвестными, тогда как сочетание сиднониминового и ферроценильного фрагментов в одной молекуле может быть перспективным как для развития химии элементоорганических производных

мезоионных гетероциклов, так и для поиска соединений с полезными агрохимическими свойствами.

Таким образом, рассматриваемые направления объединены общей задачей расширения синтетических возможностей химии сиднониминов и получения новых типов мезоионных соединений, перспективных для дальнейшего исследования их реакционной способности, физико-химических характеристик и биологической активности.

2.1 Функционализация сиднониминов для применения в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения

Одним из наиболее эффективных подходов к созданию сложных биологически активных молекул является азид-алкиновое циклоприсоединение (ААЦ), позволяющее соединять исходные фрагменты через 1,2,3-триазольный линкер. Данная реакция относится к числу 1,3-диполярных циклоприсоединений, систематическое изучение которых было начато Р. Хьюсеном. Наибольшее распространение получил медь-катализируемый вариант этой реакции (Cu-ААЦ), протекающий в мягких условиях с высокой региоселективностью и совместимый с различными функциональными группами. Благодаря этим особенностям Cu-ААЦ стал одним из ключевых инструментов клик-химии и в настоящее время широко используется для синтеза биоконъюгатов, молекулярных зондов, агентов биомедицинской визуализации и соединений с потенциальной фармакологической активностью (Схема 1) [132, 133].

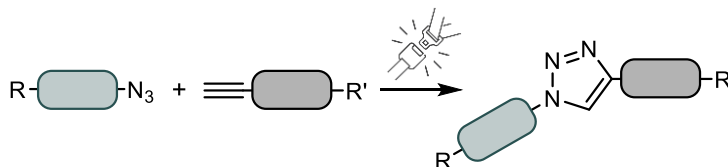


Схема 1. Cu(I)-катализируемое азид-алкиновое циклоприсоединение.

В последние годы значительное внимание уделяется применению сиднониминов в реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения, где соединения данного класса выступают в качестве мезоионных 1,3-диполей. Основной интерес в этой области связан с их взаимодействием с ацетиленовыми диполярофилами и

последующими превращениями образующихся циклоаддуктов, в том числе по типу ретро-реакции Дильса–Альдера. Такой подход открывает возможности для использования сиднониминов в синтезе новых гетероциклических систем, а также представляет интерес для химической биологии, в частности для разработки расщепляемых линкеров [46, 134].

В то же время процессы с участием сиднониминов, содержащих азидные или терминальные ацетиленовые функциональные группы, остаются малоизученными. Наличие таких реакционноспособных фрагментов позволяет рассматривать соединения данного класса не только как мезоионные 1,3-диполи, но и как азидные или алкиновые компоненты в реакциях Cu-ААЦ. Это существенно расширяет возможности направленной модификации сиднониминов и открывает доступ к новым триазолсодержащим производным, включающим фармакофорный мезоионный фрагмент.

2.1.1 Синтез N_6 - α -азидоацетилсиднониминов

Сиднонимины **1**, содержащие азидогруппу в заместителе при атоме N_3 оксадиазольного кольца, впервые были получены группой Ф.Тарана [29, 74]. Практическая ценность этих соединений связана с возможностью их использования для создания конъюгатов, в которых сиднониминовый фрагмент выполняет функцию расщепляемого линкера. После присоединения к алкинированным молекулам в реакции Cu-ААЦ такие системы способны к управляемой фрагментации при взаимодействии с циклооктинами в мягких условиях, что обеспечивает контролируемое высвобождение связанного фрагмента и/или обмен меток (Схема 2). Данный подход может быть использован для модификации биомолекул и последующего высвобождения или перемаркировки иммобилизованных биомолекул, что расширяет возможности исследования путей их трансформации и метаболизма, а также селективного выделения и идентификации [36, 43].

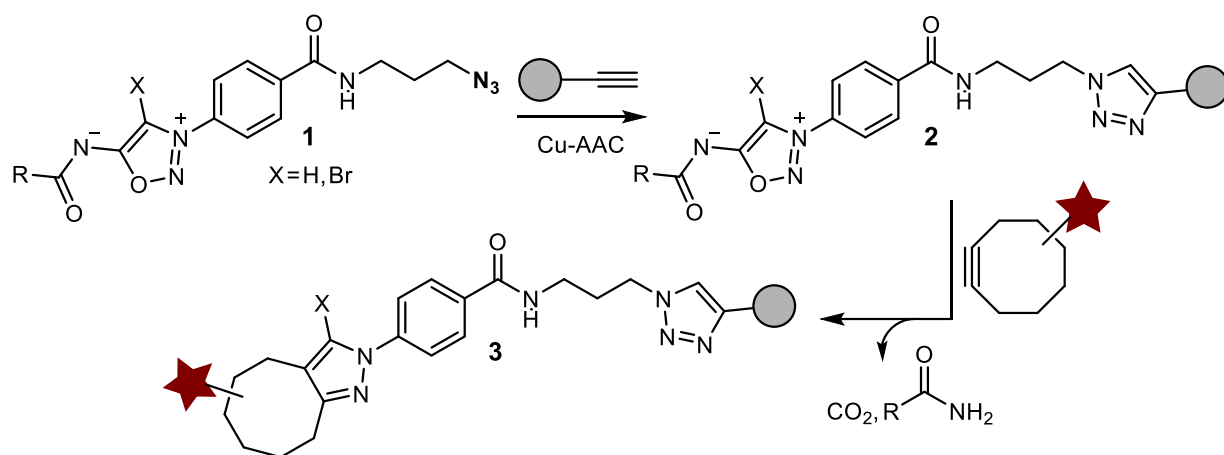


Схема 2. Применение азидосиднониминов **1** в реакциях Cu-ААЦ и последующих биоортогональных превращениях.

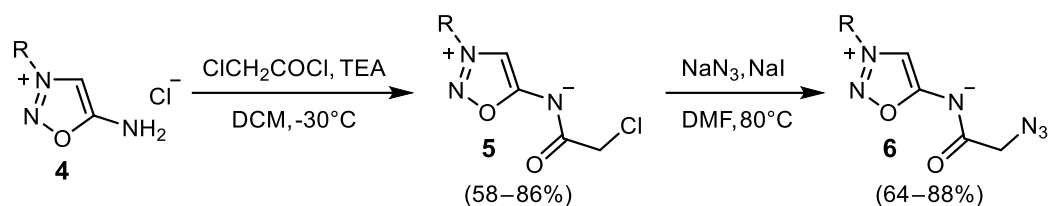
Успешное применение N_3 -азидосиднониминов в биоортогональных реакциях послужило стимулом для поиска новых синтетических подходов, позволяющих расширить круг доступных соединений. В настоящей работе была поставлена задача разработки удобного метода синтеза сиднониминов, содержащих азидогруппу в заместителе при экзоциклическом атоме азота N_6 .

Ранее в лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН было показано, что атом галогена в α -положении N_6 -ацильного заместителя сиднониминнов обладает высокой подвижностью и легко замещается под действием S - и N -нуклеофилов [28, 68]. С учётом этой особенности нуклеофильное замещение атома хлора на азидогруппу было выбрано в качестве синтетически обоснованного подхода к введению азидного фрагмента в структуру сиднониминнов.

Исходные гидрохлориды сиднониминнов **4** получали классическим методом кислотной циклизации N -нитрозо- α -аминоацетонитрилов. Последующая обработка солей **4** хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина приводила к соответствующим N_6 - α -хлорацетилсиднониминам **5**.

Для подбора условий введения азидогруппы была проведена серия экспериментов по нуклеофильному замещению атома хлора в соединениях **5** под действием азид-аниона. В результате установлено, что наилучшие результаты достигаются при проведении реакции в диметилформамиде в присутствии 30 мол.% иодида натрия при 80 °С. В этих условиях реакция завершается в

течение 1,5–2 ч с образованием целевых *N*₆-α-азидоацетилсиднониминов **6** с выходами 64–88% (Схема 3).

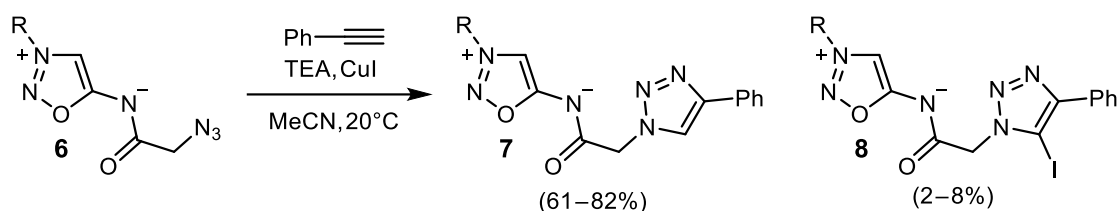


	R	η, %		R	η, %
6a	Me	88	6e	NMe ₂	69
6б	Et	80	6ж	1-Piperidin	65
6в	Pr ⁱ	77	6з	1-Morpholin	73
6г	Cy	82	6и	Ph	81
6д	1-Ad	64	6к	4-MeO-C ₆ H ₄	71

Схема 3. Синтез *N*₆-α-азидоацетилсиднониминов **6**.

Разработанный метод синтеза *N*₆-α-азидоацетилсиднониминов **6** имеет общий характер и эффективно протекает независимо от природы заместителя в положении N₃. Существенным преимуществом является возможность получения препаративных количеств азидофункционализированных сиднониминов **6** без использования хроматографической очистки. Соединения **6** представляют собой твёрдые вещества, устойчивые на воздухе при комнатной температуре.

Реакционную способность *N*₆-α-азидоацетилсиднониминов **6** изучали в модельных реакциях Cu-ААЦ с фенилацетиленом (Схема 4). Синтез соответствующих триазолов **7** проводили в ацетонитриле при комнатной температуре с использованием каталитических количеств (10 мол.%) иодида меди(I) и триэтиламина в качестве основания. В указанных условиях циклоприсоединение, как правило, завершается в течение 5–10 минут, за исключением случаев, связанных с низкой растворимостью исходного азида **6** в ацетонитриле.



	R	η, %		R	η, %
7a	Me	79	7e	NMe ₂	73
7б	Et	81	7ж	1-Piperidin	61
7в	Pr ⁱ	82	7з	1-Morpholin	70
7г	Cy	72	7и	Ph	74
7д	1-Ad	68	7к	4-MeOC ₆ H ₄	69

Схема 4. Взаимодействие *N*₆-α-азидоацетилсиднониминов **6** с фенилацетиленом в Cu-ААЦ.

Побочным процессом реакции является образование 5-иод-1,2,3-триазолов **8**, что ожидаемо для Cu-ААЦ, проводимых в присутствии иодида меди(I) как источника Cu(I) [135]. В ряде случаев продукты **8** удавалось выделить в индивидуальном виде; строение 3-адамантилзамещённого сиднонимина **8д** было установлено методом рентгеноструктурного исследования (Рисунок 1).

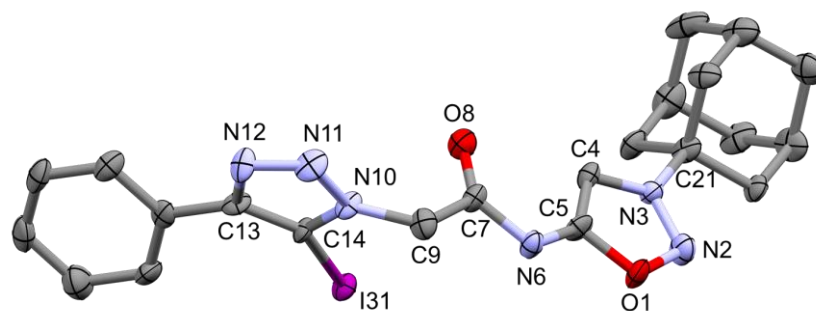


Рисунок 1. Молекулярная структура 5-иод-1,2,3-триазола **8д**.

Проведение реакции в инертной атмосфере и использование дегазированного растворителя позволяет снизить долю нежелательного продукта **8** до 2–8% и выделить целевые соединения **7** с хорошими выходами (61–82%).

Синтетическая ценность азидофункционализированных сиднониминов **6** была продемонстрирована в реакциях с алкинами биологически активных молекул (Схема 5). В результате были получены триазолсодержащие производные 3-морфолинсиднонимина **9** с фрагментами защищённой глюкозы (**9а**), изокумари-на (**9б**) и липоевой кислоты (**9в**).

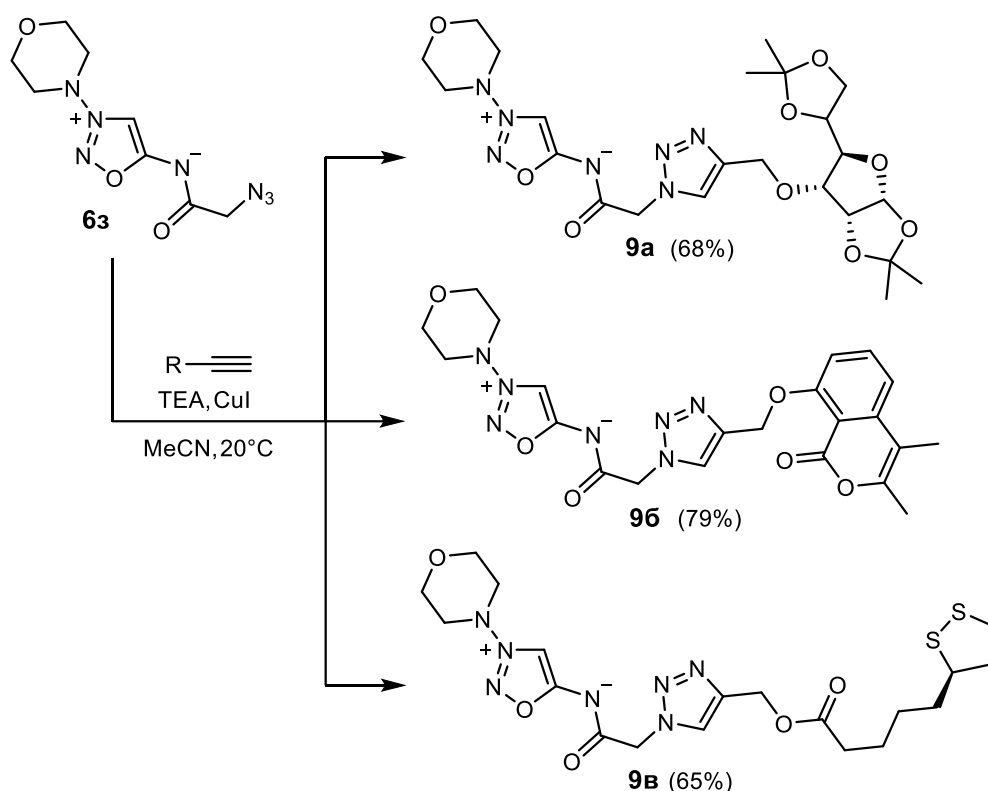


Схема 5. Синтез триазолсодержащих конъюгатов сиднониминов **9**.

Молекулярная структура соединения **9b** подтверждена методом рентгено-структурного исследования (Рисунок 2).

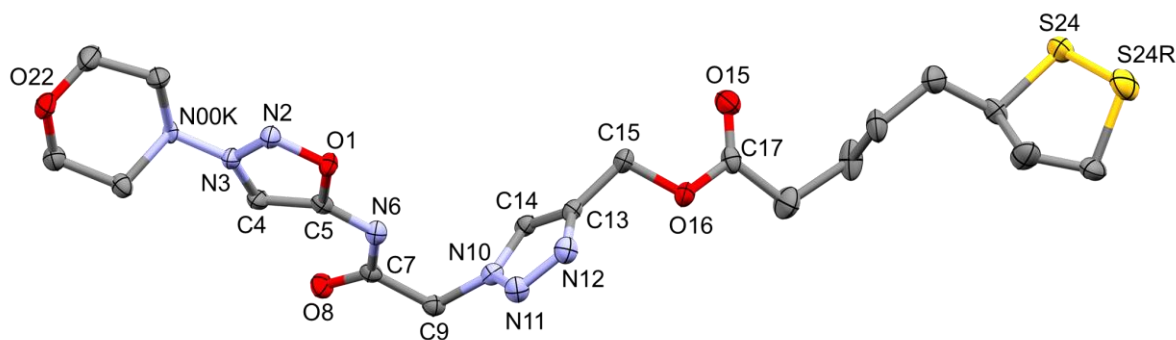
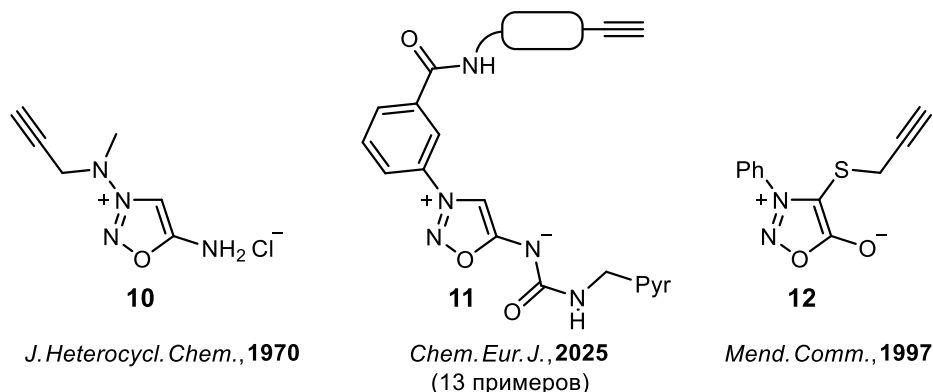


Рисунок 2. Молекулярная структура производного сиднонимина **9b**.

2.1.2 Синтез 4-пропаргилтиосиднониминов

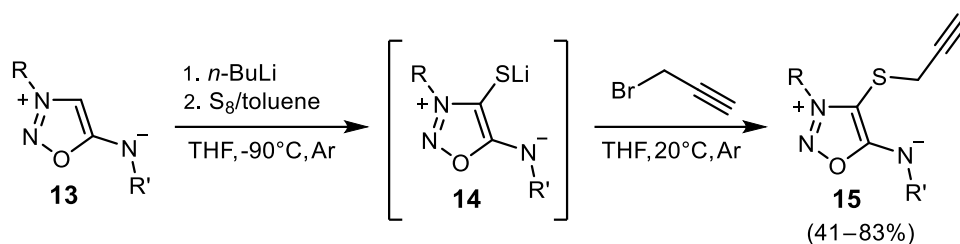
Впервые синтез сиднониминов, содержащих заместитель с терминальной ацетиленовой группой при атоме N₃ оксадиазольного кольца, был описан в 1970 году и ограничивался единственным примером [21]. В 2025 году круг доступных N₃-алкинилзамещённых сиднониминов был существенно расширен группой Ф. Тарана [136]. Вместе с тем сиднонимины, содержащие терминальную

ацетиленовую группу в заместителе при атоме С₄ или экзоциклическом атоме азота N₆, до настоящего времени оставались неизвестными.



Ранее в нашей лаборатории был разработан метод синтеза 4-пропаргилтиосиднона **12** [137]. Учитывая структурную близость сиднониминов к сиднонам и сходство их реакционной способности, было предложено адаптировать данный подход для введения заместителя в положение С₄ оксадиазольного кольца сиднониминов.

В соответствии с выбранной стратегией сиднонимины **13**, содержащие различные заместители при атомах N₃ и N₆, последовательно превращали в 4-литоорагнические производные, которые далее обрабатывали элементарной серой [67]. Известно, что образующиеся при этом тиоляты лития **14** обладают высокой нуклеофильностью и легко вступают в реакции с различными алкилгалогенидами [31, 68, 138]. В настоящей работе в качестве алкилирующего агента был выбран пропаргилбромид. После его добавления, реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 2–3 ч до завершения образования целевых 4-пропаргилтиосиднониминов **15** (Схема 6). Контроль полноты протекания реакции осуществляли методом ТСХ.



R	R'	η, %	R	R'	η, %		
15a	Pr ⁱ	Boc	83	15з	NMe ₂	Boc	65
15б	Pr ⁱ	COPh	77	15и	1-Piperidin	Boc	60
15в	Pr ⁱ	COFc	55	15к	1-Morpholin	Boc	61
15г	Pr ⁱ	Ts	67	15л	1-Morpholin	CO ₂ Et	70
15д	Pr ⁱ	POPh ₂	41	15м	Ph	Boc	55
15е	Cy	Boc	77	15н	4-MeOC ₆ H ₄	Boc	59
15ж	1-Ad	Boc	74				

Схема 6. Синтез 4-пропаргилтиосиднониминов **15**.

В ходе экспериментов было установлено, что реакция сопровождается образованием побочного продукта ацетилен-алленовой перегруппировки **16**, что затрудняет выделение и очистку целевых соединений **15**. Поскольку данное превращение протекает в присутствии основания (Схема 7), определяющим фактором оказалось количество *n*-BuLi, используемого на стадии депротонирования. Снижение количества *n*-BuLi до стехиометрического позволило уменьшить долю нежелательных алленов **16** без существенного снижения выходов целевых алкинов **15**.

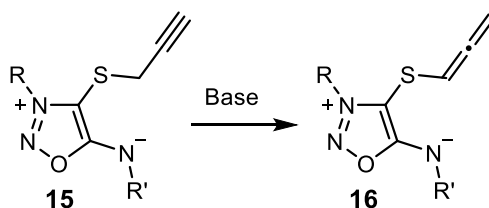


Схема 7. Образование побочного продукта ацетилен-алленовой перегруппировки **16**.

В оптимизированных условиях были получены 4-пропаргилтиосиднонимины **15** с выходами 41–83%. Эффективность реакции зависела от природы заместителей при атомах N₃ и N₆, влияющих на устойчивость промежуточных литийорганических производных и склонность субстратов к побочным превращениям. Соединения **15** представляют собой кристаллические вещества, устойчивые на воздухе и в условиях колоночной хроматографии. Молекулярная

структура производного **15д** подтверждена методом рентгеноструктурного исследования (Рисунок 3).

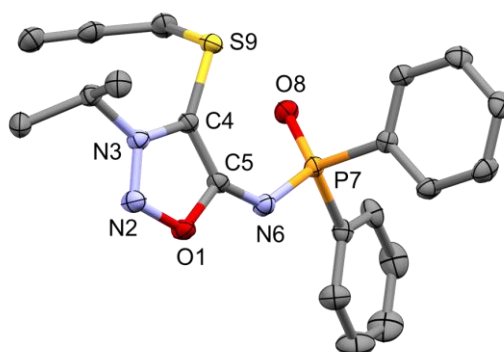
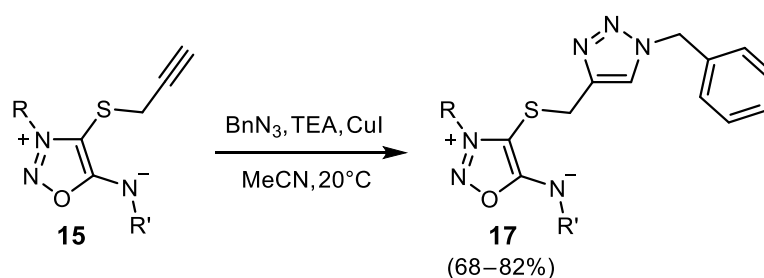


Рисунок 3. Молекулярная структура 4-пропаргилтиосиднонимина **15д**.

Реакционную способность 4-пропаргилтиосиднониминов **15** оценивали в модельных реакциях с бензилазидом в условиях Cu-ААЦ, аналогичных ранее использованным для *N*₆-α-азидоацетилсиднониминов **6** (Схема 8). Во всех изученных случаях циклоприсоединение протекало быстро и селективно с образованием соответствующих 1,2,3-триазолов **17** с хорошими выходами.



	R	R'	η, %		R	R'	η, %
17a	Pr ⁱ	Boc	77	17ж	1-Ad	Boc	82
17б	Pr ⁱ	COPh	74	17и	1-Piperidin	Boc	74
17г	Pr ⁱ	Ts	68	17н	4-MeOC ₆ H ₄	Boc	79

Схема 8. Взаимодействие 4-пропаргилтиосиднониминов **15** с бензилазидом в Cu-ААЦ.

В рамках настоящей работы был осуществлён синтез конъюгата молсидомина с липоевой кислотой. Для этого 4-пропаргилтиосиднонимин **15л** вводили в реакцию с 2-азидоэтиловым эфиром (*S*)-липоевой кислоты в условиях Cu-ААЦ (Схема 9). В результате было получено соединение **18**, в котором NO-донорный сиднониминный фрагмент связан с остатком липоевой кислоты через 1,2,3-триазольный линкер.

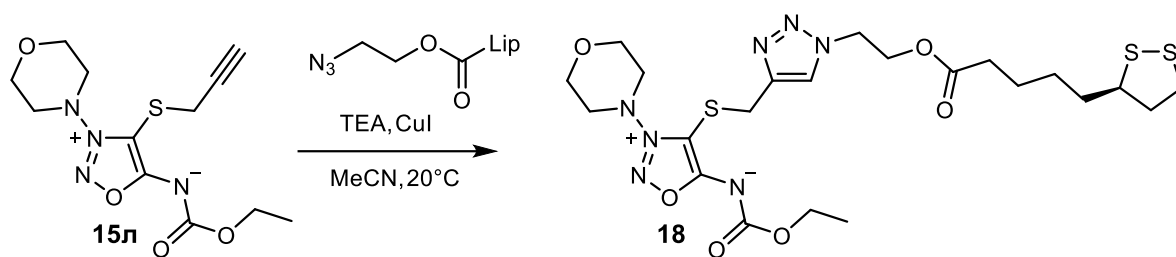


Схема 9. Синтез конъюгата молсидомина **18** с остатком липоевой кислоты.

Выбор липоевой кислоты в качестве биологически значимого фрагмента для данной реакции был обусловлен её выраженными антиоксидантными свойствами [139, 140]. Известно, что метаболизм сиднониминов, сопровождающийся высвобождением NO, может приводить к образованию активных форм кислорода и азота, включая супероксидный анион-радикал и пероксинитрит [9]. Накопление этих частиц связано с развитием оксидативного и нитрозативного стресса, что ограничивает практическое применение сиднониминов в фармакологии. В связи с этим сочетание сиднониминового и липоевого фрагментов в одной молекуле представляет интерес для создания гибридных NO-донорных соединений с дополнительной функциональностью.

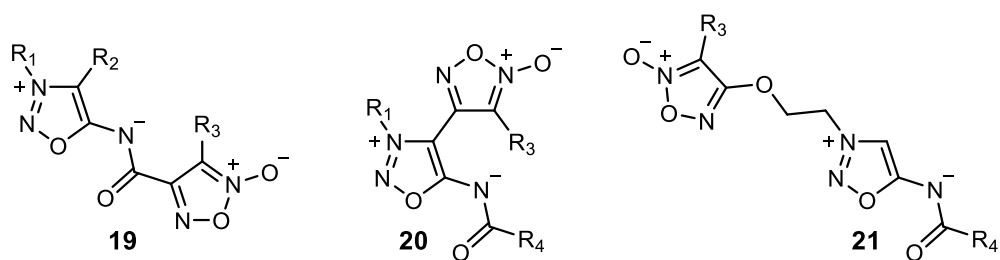
Кроме того, в рамках совместной работы с сотрудниками химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова и НИТУ МИСИС с использованием 4-пропаргилтиосиднониминов **15а**, **15в**, **15д** и **15л** были синтезированы триазол-содержащие конъюгаты с таргетным лигандом к простатспецифическому мембранному антигену. Полученные соединения были исследованы на цитотоксичность в отношении клеточных линий LNCaP и PC-3, а также на способность к генерации активных форм кислорода. Согласно данным исследования, свободные сиднонимины проявляли более выраженную цитотоксичность по сравнению с соответствующими конъюгатами.

Таким образом, разработанные методы синтеза *N*₆-α-азидоацетил-сиднонимин **6** и 4-пропаргилтиосиднонимин **15** открывают новые возможности для получения ранее недоступных триазолсодержащих соединений, в том числе конъюгатов с биологически активными молекулами и таргетными лигандами к белковым мишеням. Кроме того, наличие в структуре сиднонимин *N*₆-азидной

или терминальной ацетиленовой группы позволяет использовать их как взаимодействующие компоненты в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения, что создаёт основу для синтеза более сложных мезоионных систем.

2.1.3 Синтез триазолсодержащих бис-сиднониминов

Перспективным направлением развития химии сиднониминов является создание бифункциональных систем, объединяющих в одной молекуле два NO-донорных фрагмента. Такая модификация может приводить к изменению общей NO-донорной способности, эффективность и кинетика которой зависят от структурных особенностей обоих фрагментов, а также от природы соединяющего их линкера. Актуальность данного подхода подтверждается, в частности работой Л.Л. Ферштата, в которой были синтезированы фуроксанилсиднонимины **19–21**, содержащие фуроксановые и сиднониминные циклы. Для этих соединений была показана более высокая NO-донорная активность по сравнению с соответствующими моnogетероциклическими аналогами [24].



Бис-сиднонимины, содержащие два 1,2,3-оксадиазольных фрагмента, были впервые синтезированы ещё в 1961 году двумя независимыми исследовательскими группами под руководством В.Г. Яшунского и Г.У. Дэникера [22, 141]. Однако исследования их способности к высвобождению NO в ранних работах не проводились, и лишь в 1990-х годах в экспериментах *in vitro* было показано, что данные соединения ингибируют агрегацию тромбоцитов. По мнению авторов, важным фактором, определяющим антиагрегантную активность бис-сиднониминов, является способность к связыванию с отрицательно заряженными участками фосфолипидов мембран тромбоцитов, которая напрямую зависит от общей архитектуры мезоионной системы [108].

Известные методы синтеза бис-сиднониминов заключаются в циклизации *N*-нитрозопроизводных α -аминоацетонитрилов, получаемых из диальдегидов или алкил/арилдиаминов (Схема 10) [109, 142]. Характерной особенностью данных подходов является симметричное строение образующихся 3,3'- и 4,4'-бис-сиднониминов **22** и **23**, что существенно ограничивает возможности направленного варьирования структуры и изучения влияния строения соединений на профиль биологической активности.

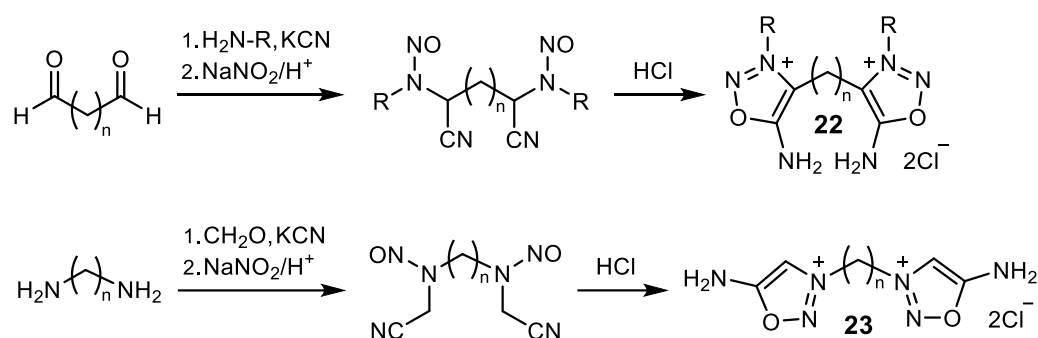
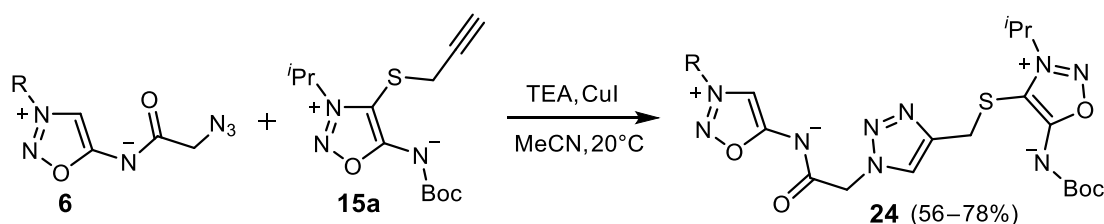


Схема 10. Известные подходы к синтезу бис-сиднониминов **22**, **23** [109, 142].

В настоящей работе путём сочетания полученных сиднониминов с азидными и терминальными ацетиленовыми группами в условиях Cu-ААЦ были синтезированы новые представители бис-сиднониминов **24**, в которых мезоионные фрагменты связаны через 1,2,3-триазольные мостики (Схема 11).



	R	η , %		R	η , %
24a	Me	79	24e	NMe ₂	73
24б	Et	81	24и	Ph	74
24в	Pr ⁱ	82	24к	4-MeOC ₆ H ₄	69

Схема 11. Синтез триазолсодержащих бис-сиднониминов **24**.

Молекулярная структура бис-сиднонимина **24в** подтверждена методом рентгеноструктурного исследования (Рисунок 4).

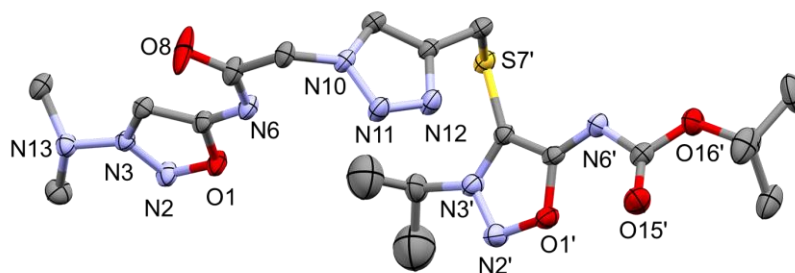


Рисунок 4. Молекулярная структура бис-сиднонимина **24в**.

Полученные бис-сиднонимины **24** представляют собой устойчивые кристаллические вещества, однако характеризуются низкой растворимостью в полярных растворителях, что может затруднять дальнейшее изучение их биологической активности. Одним из подходов к повышению растворимости таких соединений является получение их водорастворимых солевых форм путём снятия Boc-группы.

Так, дебокирование 3-изопропилзамещённого бис-сиднонимина **24в** позволило получить соответствующий гидрохлорид **25** с выходом 51% (Схема 12). Следует отметить, что наличие свободного экзоциклического атома азота в данном соединении создаёт дополнительные возможности для последующей модификации сиднониминового каркаса.

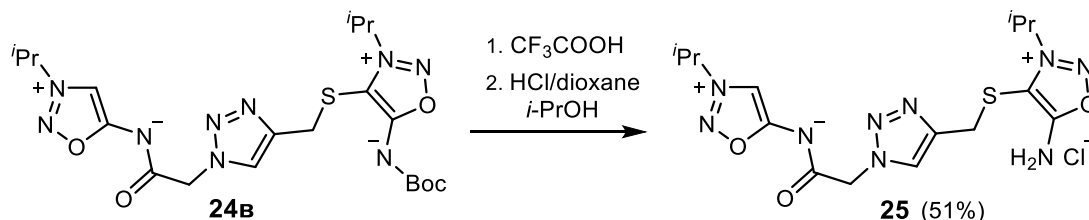


Схема 12. Получение гидрохлорида бис-сиднонимина **25**.

Таким образом, в рамках данного раздела разработаны и реализованы методы функционализации сиднониминов, расширяющие синтетические возможности химии мезоионных оксадиазольных систем. Впервые синтезированы *N*₆-α-азидоацетилсиднонимины **6** и 4-пропаргилтиосиднонимины **15**, а также изучена их реакционная способность в реакциях Cu-ААЦ.

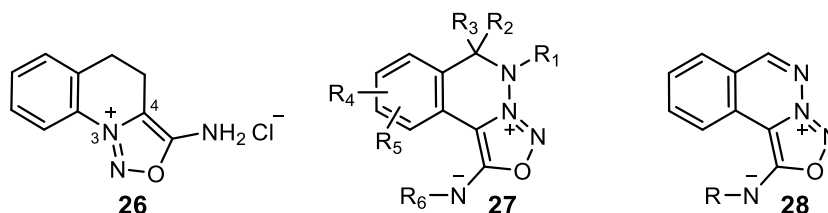
Показана возможность получения ранее недоступных триазолсодержащих бис-сиднониминов **24**, **25**, а также конъюгатов **9**, **18**, в которых мезоионный сиднониминный фрагмент связан с биологически активными молекулами.

Предложенные подходы могут быть использованы для введения сиднониминового фрагмента в различные молекулярные каркасы и создания новых гибридных структур, сочетающих NO-донорные свойства сиднониминов с дополнительной функциональностью биологически значимых фрагментов.

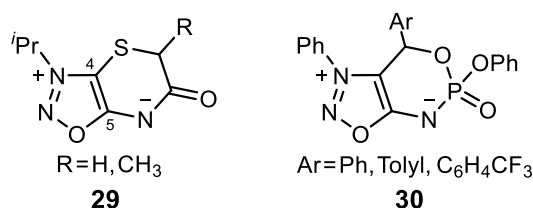
2.2 Синтез [4,5]-бициклических сиднониминов

Вторая часть диссертационного исследования посвящена разработке новых подходов к получению [4,5]-аннелированных мезоионных структур на основе сиднониминов.

Несмотря на значительное разнообразие мезоионных структур, аннелированные сиднонимины остаются малоизученными. Большинство известных структур данного типа (**26** – **28**), представляют собой системы, конденсированные по ребру [3,4] оксадиазольного кольца. Профиль биологической активности таких соединений, как правило, включает гипотензивное и вазодилатирующее действие, что характерно для классических моноциклических сиднониминов, таких как молсидомин и линсидомин.



Недавно группой И.А. Черепанова были синтезированы первые представители [4,5]-аннелированных бициклических сиднониминов (**29** и **30**). В предварительных исследованиях было показано, что соединения **29** проявляют высокую для сиднониминов цитотоксичность, вызывая гибель клеток линии НЕК293Т.



Структурные особенности мезоионных систем в значительной степени определяют их физико-химические и биологические свойства. В этой связи

особый интерес представляет синтез ранее неизвестных [4,5]-конденсированных бициклических сиднониминов **31**, в которых возможна мезомерная делокализация бетаиновых зарядов по двум сопряжённым ароматическим кольцам (Схема 13). Такое расширение π -сопряжённой системы может приводить к перераспределению электронной плотности и, как следствие, к изменению возможных путей биохимических превращений данных соединений.

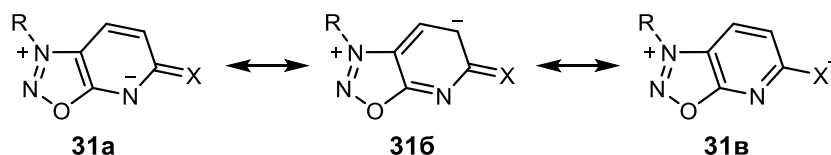


Схема 13. Резонансные структуры [4,5]-аннелированных бициклических сиднониминов **31**.

В отличие от моноциклических сиднониминов, метаболизм которых обычно сопровождается высвобождением NO, для новых бициклических структур можно предположить снижение вероятности протекания подобных процессов вследствие повышенной стабильности конденсированного пиридинового фрагмента. В связи с этим для данных соединений следует ожидать проявление биологической активности иного типа.

В рамках настоящей работы были разработаны два синтетических подхода к получению [4,5]-бициклических сиднониминов, что позволило заложить основу для дальнейшего исследования их структурных и функциональных особенностей.

2.2.1 Синтез гидрохлоридов 5-амино-6-циано-[1,2,3]оксадиазоло[5,4-b]-пиридин-1-иума

Первый синтетический подход предполагает использование свободного экзоциклического атома азота N₆ в качестве нуклеофильного центра в реакции внутримолекулярной циклизации. В соответствии с этим на начальном этапе проводили синтез и функционализацию N₆-*трет*-бутоксикарбонилсиднониминов **32**. Предполагалось, что последующее снятие Вос-защиты будет приводить к образованию соединений **34**, способных к внутримолекулярной циклизации за счёт нуклеофильной атаки атома N₆ по электрофильному центру заместителя в положении C₄ оксадиазольного кольца (Схема 14).

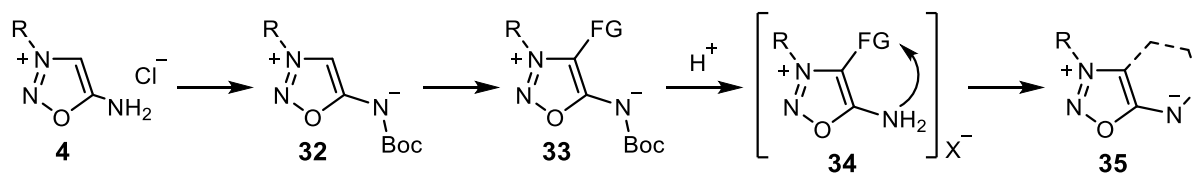
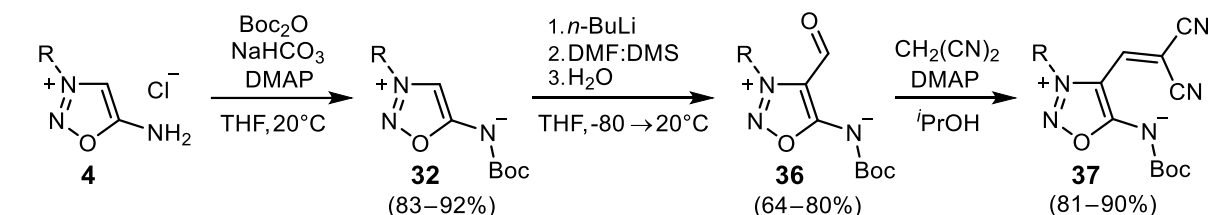


Схема 14. Первый подход к синтезу [4,5]-аннелированных бициклических сиднониминов.

Введение Вос-защиты осуществляли по ранее описанному методу взаимодействием гидрохлоридов сиднониминов **4** с ди-*трет*-бутилдикарбонатом в присутствии каталитического количества ДМАП (Схема 15) [29]. Образующиеся *N*₆-*трет*-бутоксикарбонилсиднонимины **32** далее формилировали по методу И.А. Черепанова с использованием аддукта диметилформамида и диметилсульфата. Этот метод хорошо зарекомендовал себя при синтезе 4-формилсиднониминов, содержащих различные заместители при экзоциклическом атоме азота N₆ [62]. Синтезированные таким образом альдегиды **36** вводили в реакцию конденсации Кнёвенагеля с малондинитрилом, что позволило получить 4-дициановинилсиднонимины **37** с хорошими выходами.



R	η, %	R	η, %	R	η, %
32a Pr ⁱ	92	36a Pr ⁱ	80	37a Pr ⁱ	90
32б 1-Morpholin	88	36б 1-Morpholin	79	37б 1-Morpholin	87
32в 4-MeOC ₆ H ₄	83	36в 4-MeOC ₆ H ₄	64	37в 4-MeOC ₆ H ₄	81

Схема 15. Синтез 4-дициановинил-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднониминов **37**.

На заключительном этапе проводили снятие Вос-защиты с 4-дициановинилсиднониминов **37** действием хлористого водорода. Образующиеся в условиях реакции гидрохлориды **38** самопроизвольно претерпевали внутримолекулярную циклизацию с формированием целевых бициклических соединений **39**.

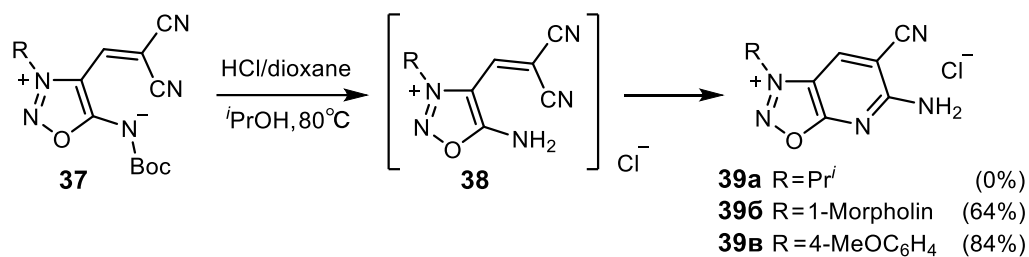


Схема 16. Синтез гидрохлоридов [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридинов **39**.

Строение полученных [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридинов **39b** и **39v** было подтверждено методом рентгеноструктурного исследования (Рисунок 5). Согласно данным РСА, протонирование бициклических сиднониминов **39** происходит по экзоциклическому атому азота, а не по атому азота пиридинового фрагмента. Это свидетельствует о повышенной электронной плотности на экзоциклическом атоме азота и указывает на существенный вклад крайней ионной структуры **31в** в описание электронного строения соединений **39**.

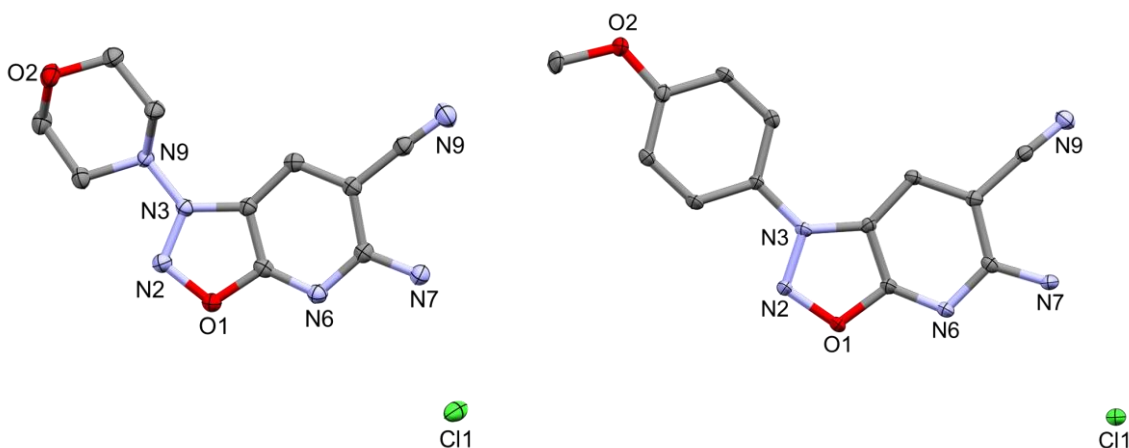


Рисунок 5. Молекулярная структура [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридинов **39b** и **39v**.

Бициклические соединения **39b** и **39v** устойчивы в твёрдом состоянии на воздухе при комнатной температуре. Их растворы в воде или ДМСО также сохраняли стабильность при 20°C в течение нескольких дней. Вместе с тем попытка удаления растворителя из сольвата **39b** с диоксаном путём нагревания образца в вакууме при 70°C привела к взрывному разложению вещества.

Неожиданный результат был получен при снятии Вос-защиты с 3-изопропил-4-дициановинилсиднонимина **37a** под действием хлористого водорода. В отличие от аналогичных превращений соединений **37b** и **37v**, в

данном случае единственным продуктом реакции было выделено диазониевое соединение **40** (Схема 17).

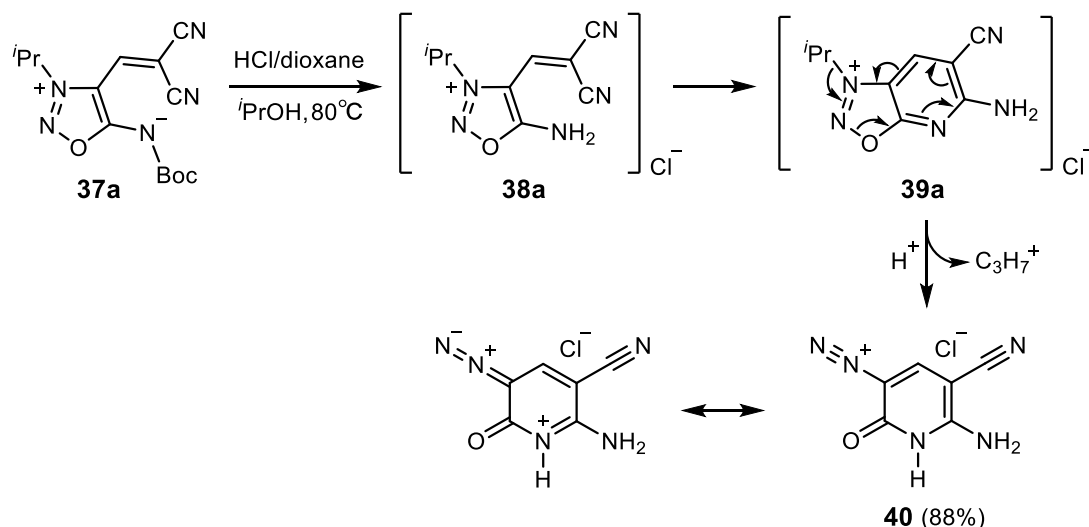


Схема 17. Образование диазониевого соединения **40** при снятии Вос-защиты с 3-изопропил-4-дициановинилсиднонимина **37a**.

Столь необычный результат можно объяснить следующим образом. По-видимому, после снятия Вос-защиты и образования соответствующего гидрохлорида **38a** первоначально протекает внутримолекулярная циклизация с образованием бициклического сиднониминового интермедиата **39a**. Однако, в отличие от соединений **39б** и **39в**, данный интермедиат оказывается неустойчивым в условиях реакции – в изопропанол в присутствии хлористого водорода при 80°C. Вероятно, перераспределение электронной плотности в бициклической системе приводит к усилению поляризации связи С–N между изопропильным заместителем и атомом азота N₃ оксадиазольного кольца. Это облегчает элиминирование изопропильного заместителя в виде изопропилкатиона. Последующий разрыв связи N₂–O₁ и протонирование атома азота пиридинового фрагмента приводят к формированию диазониевого соединения **40**. Следует отметить, что сходные пути распада сиднониминового фрагмента, сопровождающиеся элиминированием алкильного заместителя из положения N₃ оксадиазольного кольца в виде карбокатиона, ранее были описаны в литературе [143–145].

Получить соединение **40** в виде кристаллов, пригодных для рентгеноструктурного анализа, напрямую не удалось. Однако при выдерживании соединения

39a в изопропанольном растворе в присутствии небольшого количества HCl в течение 7 суток был выделен гемигидрохлорид diaзониевого соединения **40**, строение которого было установлено методом РСА (Рисунок 6).

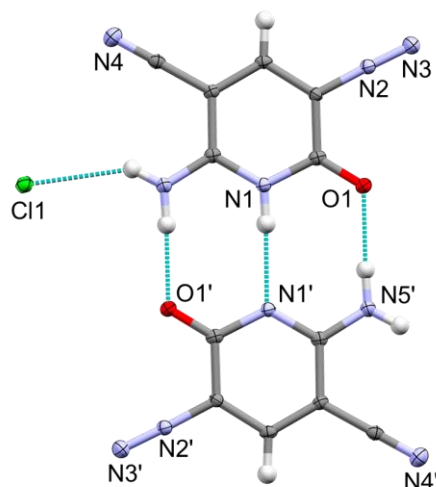


Рисунок 6. Молекулярная структура гемигидрохлорида diaзониевого соединения **40**.

Длина связи N₂–N₃ составила 1,1088(14) Å, что соответствует тройной связи и позволяет рассматривать соединение **40** как катион diaзония, а не как diaзопроизводное. Положение атома водорода H₁ оказалось разупорядоченным между двумя позициями N₁ и N₁[1–X,1–Y,1–Z] вблизи кристаллографического центра инверсии. На основании этих данных элементный состав соединения **40** был установлен как (C₆H₃N₅O)·(C₆H₄N₅O)·Cl.

Возникшие затруднения в синтезе бициклического сиднонимина **39a** удалось преодолеть заменой реагента для снятия Boc-защиты. В качестве альтернативы хлористому водороду была использована трифторуксусная кислота (ТФА). Обработка соединения **37a** избытком ТФА приводила к практически количественному удалению Boc-группы в течение нескольких минут с образованием соответствующего трифторацетата **41** (Схема 18). Далее соединение **41** спонтанно циклизовалось с образованием бициклического сиднонимина **42**.

Продукт **42** выделяли в аналитически чистом виде после удаления ТФА в вакууме, однако получить его кристаллы для изучения методом РСА не удалось. Тем не менее в спектрах ЯМР соединения **42** были зафиксированы все сигналы, характерные для [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридинов **37a** и **37б**.

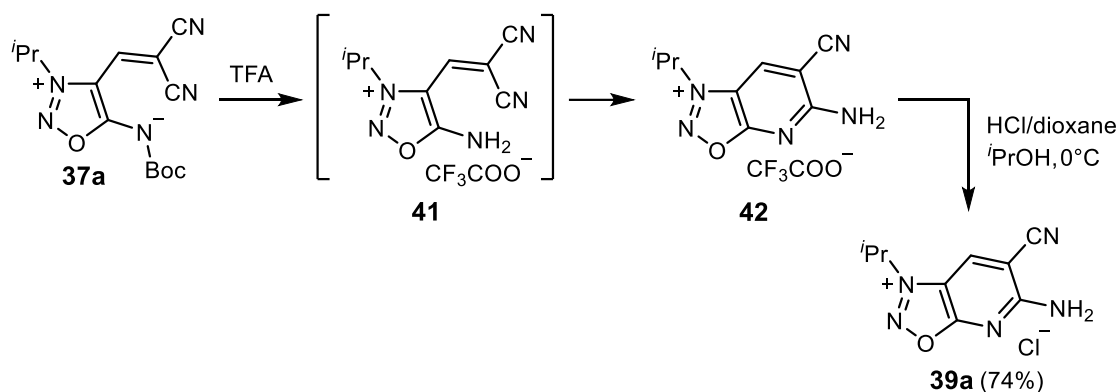


Схема 18. Синтез бициклического 3-изопропилсиднонимина **39a**.

Гидрохлорид **39a** был получен обработкой трифторацетата **42** избытком раствора хлористого водорода в диоксане при 0 °С (Схема 18). В твёрдом состоянии [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин **39a** сохраняет устойчивость, однако в растворах при комнатной температуре медленно разлагается. При кипячении раствора **43** в изопропанол в присутствии хлористого водорода в течение 15 мин образуется диазониевое соединение **40** с выходом 83% (Схема 19). Полученный результат согласуется с предложенным выше механизмом, представленным на Схеме 17.

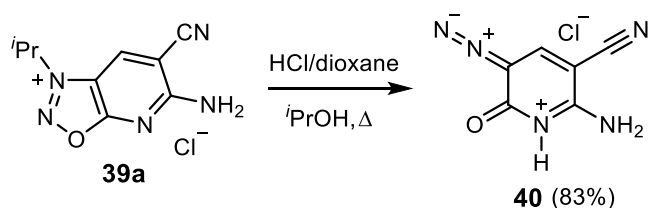


Схема 19. Превращение бициклического сиднонимина **43** до диазониевого соединения **40**

2.2.2 Синтез 5-оксо-6-(фенилтио)-5Н-[1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин-1-иум-4-идов

Второй синтетический подход основан на внутримолекулярной конденсации Кнёвенагеля–Дёбнера между метиленовой группой в α -положении N_6 -ацильного заместителя и альдегидной группой при C4 оксадиазольного кольца (Схема 20).

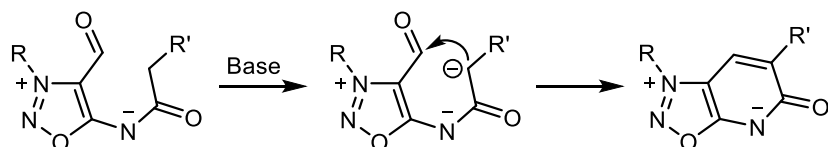


Схема 20. Второй подход к [4,5]-аннелированным бициклическим сиднониминам.

Ключевым условием реализации данной стратегии является наличие в структуре прекурсора метиленовой группы с высокой СН-кислотностью. В связи

с этим в качестве исходных соединений были выбраны N_6 - α -тиогликолевые сиднонимины. Ранее в нашей лаборатории было показано, что кислотность метиленовых протонов в таких соединениях достаточна для протекания внутримолекулярных превращений, в частности циклизации Торпа–Циглера с образованием α -аминотиенопиридинов [69]. В то же время попытки осуществить аналогичную циклизацию 4-формил- N_6 -ацетилсиднониминов не привели к положительному результату.

Разработанная синтетическая стратегия включает последовательное получение N_6 -фенилтиоацетилсиднониминов, их формилирование и последующую внутримолекулярную циклизацию образующихся 4-формилсиднониминов под действием основания (Схема 21). На первом этапе взаимодействием N_6 -хлор-ацетилсиднонимин **5** с тиофенолом были получены соответствующие N_6 -фенилтиоацетилсиднонимины **44**. Последующее формилирование соединений **44** с использованием аддукта диметилформаида и диметилсульфата приводило к 4-формил- N_6 -фенилтио-ацетилсиднониминам **45** с хорошими выходами.

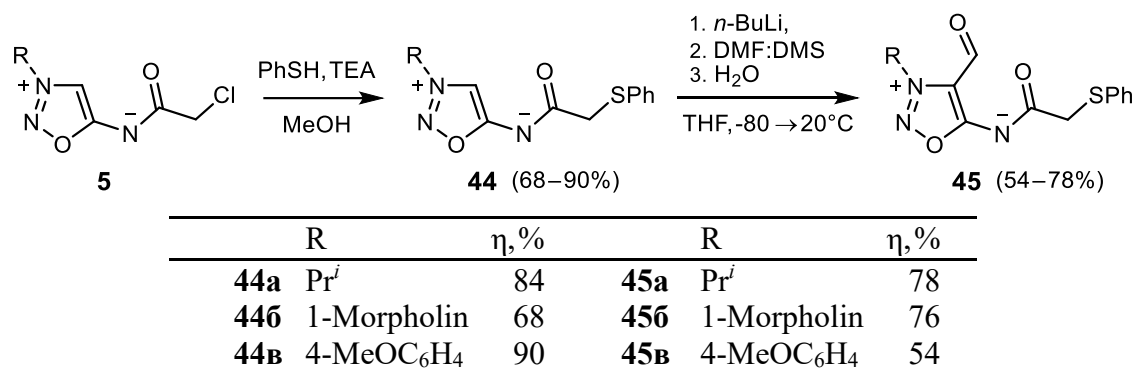


Схема 21. Синтез N_6 -фенилтиоацетилсиднониминов **44** и их 4-формилпроизводных **45**.

Внутримолекулярную конденсацию проводили в присутствии диазабициклоундецена (DBU) в качестве основания (Схема 22). Как и предполагалось, кислотность метиленовой группы в N_6 - α -тиогликолевом заместителе оказалась достаточной для реализации данного превращения, что позволило получить [4,5]-аннелированные сиднонимины **46**.

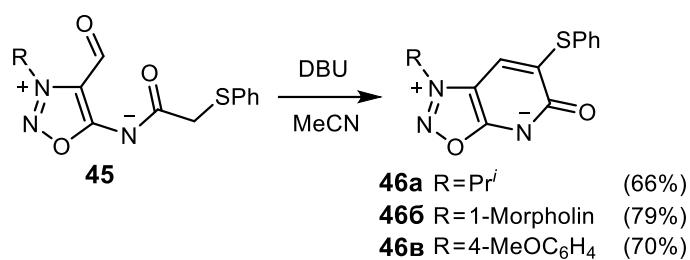


Схема 22. Синтез [1,2,3]оксадиазола[5,4-*b*]пиридинов **46**.

Бициклические соединения **46** представляют собой кристаллические вещества, устойчивые на воздухе при комнатной температуре. По сравнению с описанными выше бициклами **39** данные соединения менее склонны к разложению и сохраняют более высокую стабильность в растворах. Молекулярная структура соединения **46** подтверждена методом рентгеноструктурного исследования (Рисунок 7).

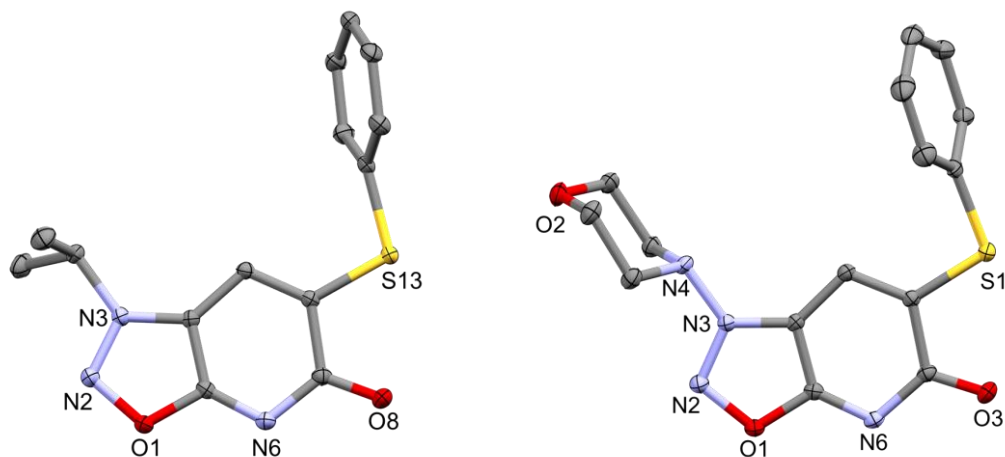


Рисунок 7. Молекулярная структура [1,2,3]оксадиазола[5,4-*b*]пиридинов **46a** и **46b**.

2.2.3 Исследование бициклических соединений методом ЯМР-спектроскопии

Для анализа электронного строения мезоионных бициклов **39** и **46**, а также их сопоставления с соответствующими исходными 4-дициановинилсиднониминами **37** и 4-формилсиднониминами **45** были проведены исследования методами ЯМР-спектроскопии на ядрах ¹H, ¹³C и ¹⁵N. Для всех соединений были зарегистрированы спектры ¹H, ¹³C, двумерные спектры ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMBC, а также ¹H–¹⁵N HMBC.

Для удобства обсуждения была использована единая нумерация атомов в соединениях **37**, **39**, **45** и **46**, не являющаяся систематической. Значения химиче-

ских сдвигов атомов N₂, N₃, C₄ и α-атомов заместителя при N₃ оксадиазольного фрагмента приведены в Таблицах 1 и 2.

Сопоставление спектральных данных исходных соединений **37** и **45** с соответствующими бициклическими производными **39** и **46** показывает, что близкое химическое окружение атомов N₂, N₃, C₄ и α-атомов заместителя при N₃ оксадиазольного фрагмента в целом сохраняется после циклизации. Следовательно, наблюдаемые изменения их химических сдвигов могут быть связаны главным образом с перераспределением электронной плотности и изменением характера делокализации зарядов при переходе от моноциклических сиднониминов **37** и **45** к бициклическим соединениям **39** и **46**.

Таблица 1. Значения химических сдвигов атомов ¹⁵N и ¹³C для исходных соединений **37** и продуктов их циклизации **39**; δ, м.д., ДМСО-d₆.

37

39

39a R=Prⁱ
39b R=1-Morpholin
39c R=4-MeOC₆H₄

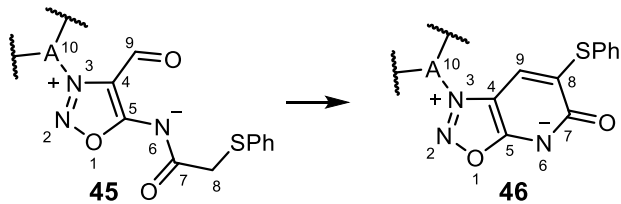
№ соединения	N ₂	N ₃	A ₁₀	C ₄
37a	366,4	291,7	58,5(C)	109,0
39a	384,6	290,4	62,2(C)	114,8
37б	—	299,1	112,3(N)	107,6
39б	—	298,0	128,4(N)	111,3
37в	—	280,0	124,5(C)	111,9
39в	—	276,3	124,6(C)	115,1

Анализ данных Таблицы 1 показывает, что при образовании бициклической системы **39** существенных изменений химических сдвигов атомов N₃ в спектрах ¹⁵N ЯМР не наблюдается. В то же время для атомов N₂, A₁₀ и C₄ при переходе от моноциклических 4-дициановинилсиднониминов **37** к бициклам **39** отмечается заметное смещение сигналов в слабое поле. Это может быть связано с перераспределением электронной плотности в мезоионной системе, в частности с уменьшением электронной плотности в оксадиазольном фрагменте и её смещением в сторону экзоциклического атома азота N₁₁. Такое изменение, вероятно,

отражает уменьшение вклада предельных мезомерных структур **31a** и **31b** в делокализацию бетаиновых зарядов бициклических гетероциклов **39**.

Значительное уменьшение электронной плотности вблизи атома C₁₀ в бициклическом соединении **39a** может объяснять пониженную устойчивость данного соединения. Вероятно, такое перераспределение электронной плотности облегчает элиминирование изопропильного заместителя либо в виде карбокатиона, либо в результате нуклеофильной атаки, например молекул воды или спиртового растворителя. Отсутствие аналогичного изменения химического сдвига A₁₀ при переходе от **37b** к **39b**, по-видимому, связано с более эффективной стабилизацией положительного заряда при атоме N₃ за счёт бензильного положения относительно электронно-обогащённого ароматического заместителя и сопряжения с участием всей π-системы, включая виниловое положение A₁₀.

Таблица 2. Значения химических сдвигов атомов ¹⁵N и ¹³C для исходных соединений **45** и продуктов их циклизации **46**; δ, м.д., DMSO-d₆.

 45 46 46a R=Prⁱ 46b R=1-Morpholin 46c R=4-MeOC₆H₄				
№ соединения	N ₂	N ₃	A ₁₀	C ₄
45a	366,4	295,2	60,4 (C)	111,9
46a	359,8	275,2	57,4 (C)	111,8
45b	—	301,1	120,1(N)	109,1
46b	—	—	111,7(N)	109,9
45c	—	279,9	125,5(C)	113,7
46c	—	262,2	124,8(C)	113,3

Согласно данным таблицы 2, при переходе от 4-формил-N₆-фенилтио-ацетилсиднониминов **45** к соответствующим бициклам **46** химические сдвиги атома C₄ изменяются незначительно. Это позволяет заключить, что формирование аннелированного пиридинового фрагмента в данной серии соединений не сопровождается существенным изменением электронной плотности вблизи C₄ оксадиазольного кольца.

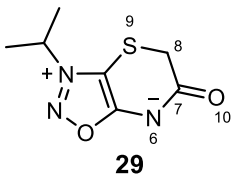
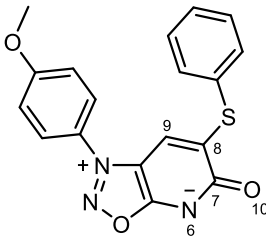
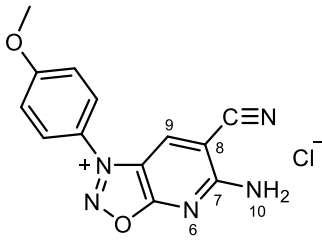
Более выраженные изменения наблюдаются для атомов N_3 и A_{10} . Для арил- и изопропилзамещённых производных отмечается смещение сигнала N_3 в сильное поле, что может свидетельствовать об увеличении электронной плотности на данном атоме азота при образовании бициклической системы. В случае изопропилзамещённой пары **45a** и **46a** одновременно наблюдается смещение в слабое поле сигнала N_2 , указывающее на перераспределение электронной плотности внутри оксадиазольного фрагмента.

Особенно важно, что в отличие от перехода от производных **37** к бициклам **39**, циклизация соединений **45** в бициклы **46** не сопровождается существенным смещением в слабое поле сигнала A_{10} . Напротив, для морфолин- и изопропилзамещённых производных данный сигнал смещается в сильное поле. Это свидетельствует об отсутствии выраженного снижения электронной плотности вблизи α -атома заместителя при N_3 и может объяснять более высокую устойчивость бициклических соединений **46** по сравнению с рассмотренными выше бициклами **39**.

2.2.4 Исследование бициклических соединений методом РСА

Для более детального анализа электронного строения полученных бициклических сиднониминнов был проведён сравнительный анализ геометрических параметров соединений **39** и **46**, а также ранее описанного [4,5]-аннелированного сиднонимина **29** ($R=H$) [68], в котором сопряжение оксадиазольного кольца со вторым циклом ограничено. Сопоставление длин связей в оксадиазольном фрагменте и аннелированном цикле позволяет оценить степень делокализации бетаиновых зарядов и вклад отдельных канонических структур в описание электронного строения данных мезоионных систем.

Таблица 3. Данные рентгеноструктурного исследования для соединений **29**, **39** и **46** (длины связей между атомами, Å).

 29		 46		 39	
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 ₁₀	1,220(14)	C ₇ –O ₁₀	1,237(2)	C ₇ –N ₁₀	1,324(4)
C ₇ –C ₈	1,531(17)	C ₇ –C ₈	1,497(2)	C ₇ –C ₈	1,447(4)
C ₈ –S ₉	1,828(12)	C ₈ –C ₉	1,364(2)	C ₈ –C ₉	1,378(4)

Из приведённых данных таблицы 3 следует, что геометрические параметры оксадиазольного фрагмента во всех трёх бициклических системах близки. Длины связей в экзоциклическом амидном фрагменте N₆–C₇–O₁₀ соединений **29** и **46** также практически совпадают, что позволяет рассматривать соединения **46** как структурно близкие к классическим сиднониминам.

Наиболее существенные различия наблюдаются при сравнении соединений **46** и **39**, то есть при переходе от бициклической системы с карбонильным фрагментом к пиридиновому производному, для которого возможно более протяжённое сопряжение. В соединении **39** по сравнению с соединением **46** отмечается удлинение связей C₅–N₆ и C₈–C₉ при одновременном укорочении связей N₆–C₇ и C₇–C₈. Такие изменения указывают на перераспределение электронной плотности в бициклической системе **39**, обусловленное сопряжением пиридинового фрагмента с оксадиазольным кольцом. Особенно показательным является укорочение связи N₆–C₇, которое может свидетельствовать об увеличении вклада канонической структуры **31в** с делокализацией заряда на экзоциклическом атоме азота N₁₀.

Таким образом, в данной части работы синтезированы два новых типа [4,5]-аннелированных бициклических сиднонимининов, различающихся строением конденсированного шестичленного цикла и характером сопряжения с мезоионным оксадиазольным фрагментом.

Первый тип соединений представлен бициклами **39**, содержащими аннелированный пиридиновый фрагмент. Для этих соединений показана возможность делокализации отрицательного заряда по пиридиновому кольцу, что позволяет рассматривать их как новый тип бициклических мезоионных систем. Кроме того, обнаружено необычное превращение производных с 3-изопропильным заместителем, приводящее к образованию диазопиридинона.

Второй тип соединений представлен бициклами **46**, содержащими карбонильный фрагмент в аннелированном шестичленном цикле. Несмотря на необычное строение, по характеру распределения электронной плотности эти соединения близки к классическим сиднониминам. В отличие от бициклов **39**, для соединений **46** не наблюдается выраженного перераспределения электронной плотности в сторону второго цикла, что согласуется с их более высокой устойчивостью в растворах.

Полученные результаты показывают, что строение аннелированного фрагмента в [4,5]-бициклических сиднониминах существенно влияет на характер делокализации бетаиновых зарядов, устойчивость соединений и возможные направления их превращений. Разработанные подходы расширяют синтетические возможности химии сиднониминнов и создают основу для дальнейшего изучения физико-химических и биологических свойств новых аннелированных мезоионных систем.

2.3 Синтез ферроценильных сиднониминнов

Заключительной частью работы является разработка подходов к синтезу ферроценильных сиднониминнов и исследование их биологической активности в вегетационных испытаниях.

Известно, что введение ферроценильного фрагмента в структуру биологически активных молекул может существенно влиять на их свойства, в том числе повышать устойчивость в биологических средах, изменять мембранную проницаемость и снижать токсичность [146]. В связи с этим ежегодно публикуется значительное число работ, посвящённых синтезу ферроценсодержащих биологи-

чески активных соединений (Рисунок 8), некоторые из которых проявляют свойства, представляющие интерес для применения в сельском хозяйстве [147–149].

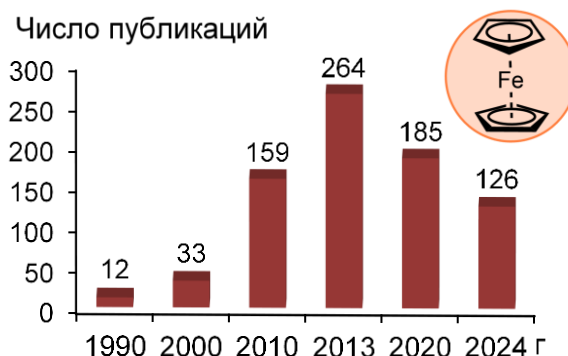


Рисунок 8. Динамика публикационной активности по соединениям ферроцена за 1990–2024 гг. по данным базы Scopus.

В то же время ферроценсодержащие мезоионные соединения до недавнего времени оставались неизвестными. Первые представители таких систем были синтезированы нашей исследовательской группой в 2022 году реакцией ферроцен-нилалкилирования 4-меркаптопроизводных сиднонов и сиднониминов [150]. Полученные соединения проявили росторегулирующую и антидотную активность по отношению к гербициду метсульфурон-метилу. Эти результаты показали, что дальнейшее расширение круга ферроценсодержащих сиднониминов представляет интерес как с фундаментальной точки зрения, так и для последующего изучения их биологической активности и потенциала практического применения.

Основным методом синтеза сиднониминов является циклизация замещённых *N*-нитрозо- α -аминоацетонитрилов под действием сильных кислот или их ангидридов [17, 18]. В указанных условиях ферроценовый фрагмент неустойчив, что затрудняет получение ферроцензамещённых производных данных гетероциклов с препаративными выходами. В связи с этим при разработке подходов предполагалось использование уже сформированных сиднонимин, содержащих реакционноспособные функциональные группы, способные взаимодействовать с легкодоступными соединениями ферроцена, такими как ферроценкарбоксальдегид,

ферроценоилхлорид, хлорацетилферроцен и замещённые *N*-ферроценилметил-амины (Схема 23).

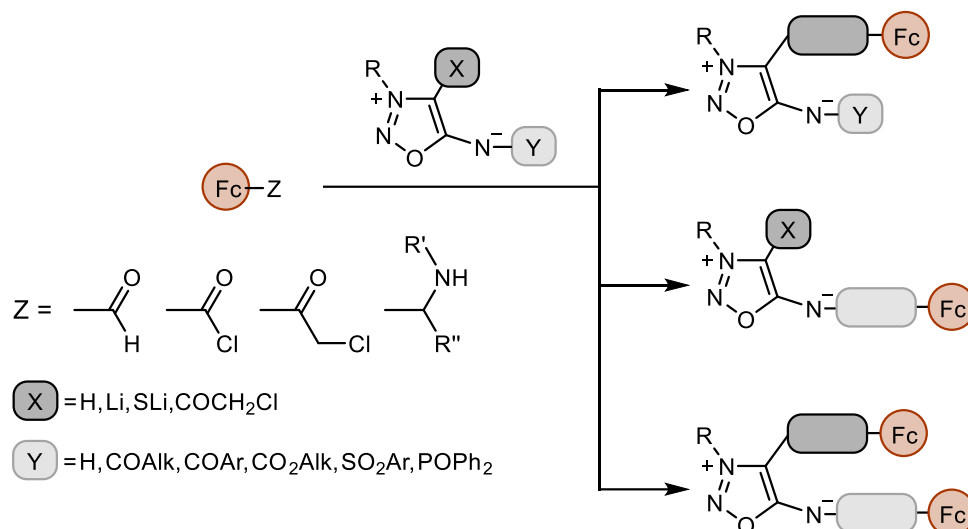


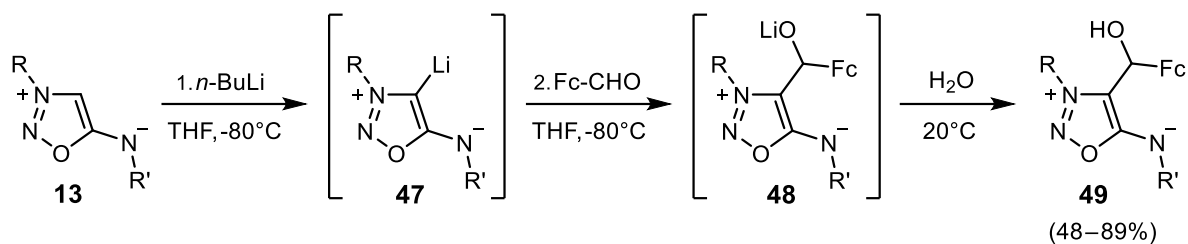
Схема 23. Общая стратегия синтеза ферроценсодержащих сиднониминов.

Введение ферроценильного заместителя может быть осуществлено как в положение C₄ оксадиазольного кольца с использованием металлоорганических производных сиднониминов, так и в положение N₆ – в реакциях нуклеофильного замещения атома галогена в *N*₆-α-хлорацетилсиднониминах, либо путём прямого ацилирования гидрохлоридов сиднониминов.

2.3.1 Синтез 4-(α-гидрокси/алкокси)ферроценилметилсиднониминов

Известно, что 4-литийорганические производные сиднониминов легко вступают в реакции с бензальдегидами с образованием соответствующих 4-(α-арилгидроксиметил)сиднониминов [60]. Учитывая сходство реакционной способности формильной группы в бензальдегидах и ферроценкарбоксальдегиде, можно было ожидать аналогичного протекания реакции и в последнем случае.

Согласно схеме 24, при взаимодействии 4-литийсиднониминов **47** с ферроценкарбоксальдегидом образуются литиевые алкоголяты **48**, которые гидролизуются до 4-(α-гидрокси)ферроценилметилсиднониминов **49**. Метод имеет общий характер и позволяет препаративно получать широкий спектр данных соединений с хорошими выходами.



	R	R'	η, %		R	R'	η, %
49a	Pr ⁱ	COMe	53	49e	Pr ⁱ	POPh ₂	48
49б	Pr ⁱ	Boc	82	49ж	NMe ₂	Boc	77
49в	Pr ⁱ	COCF ₃	69	49з	1-Morpholin	Boc	75
49г	Pr ⁱ	COPh	89	49и	Ph	Boc	80
49д	Pr ⁱ	Tos	75	49к	4-MeOC ₆ H ₄	Boc	82

Схема 24. Синтез 4-(α-гидроксиферроценилметил)сиднониминов **49**.

Метод одинаково хорошо применим для сиднониминов, содержащих практически любой заместитель в положении N₃ оксадиазольного кольца (алкильные, арильные, диалкиламино группы). Характер заместителя у атома азота N₆ не сильно влияет на выходы продукта, за исключением ацетильного **49a** и дифенилфосфинильного производного **49e**, 4-литиевые производные которых отличаются низкой устойчивостью [60]. В отличие от литиевых производных сиднониминов, содержащих трифторацетильный **47в** и бензоильный **47г** заместители у атома азота N₆, в производном **47a** может происходить процесс енолизации ацетильной группы, что снижает его стабильность.

4-(α-Гидроксиферроценилметильные) производные сиднониминов **49** представляют собой твёрдые, достаточно устойчивые на воздухе вещества, склонные к разложению при хроматографировании на SiO₂. Использование для хроматографического разделения Al₂O₃ оказалось неприменимым ввиду близких значений индексов удерживания исходных веществ и продуктов реакции.

Строение полученных ферроценилсодержащих сиднониминов **49** было подтверждено методами ¹H, ¹³C, ¹⁹F и ³¹P ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Структуры производных сиднонимина **49e** и **49к** были однозначно установлены методом рентгеноструктурного исследования (Рисунок 9).

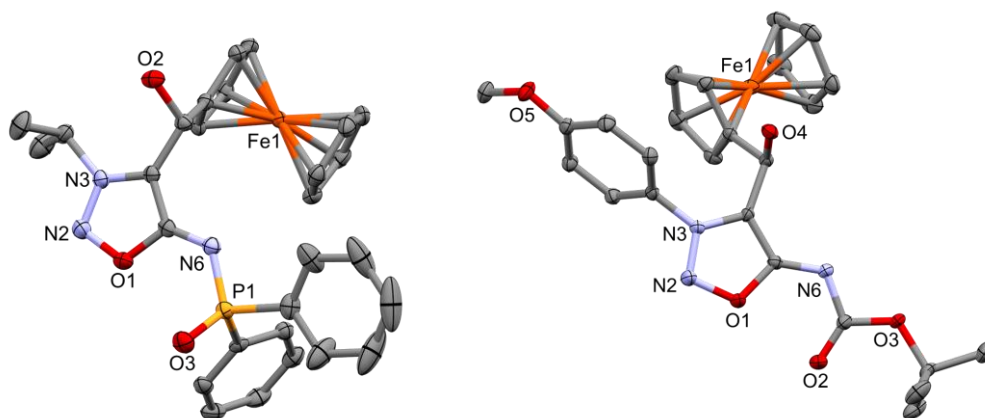
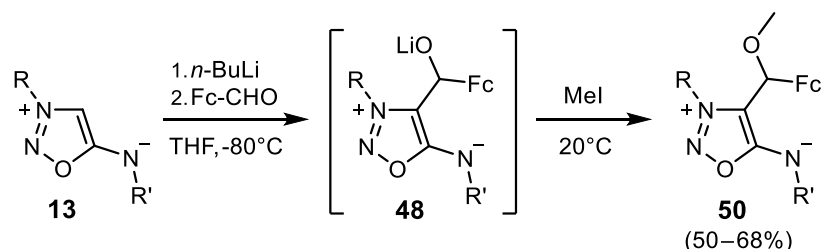


Рисунок 9. Молекулярная структура ферроценильных сиднониминов **49е** и **49к**.

Расширение спектра доступных ферроценосодержащих мезоионных гетероциклов представляет интерес как с точки зрения поиска новых биологически активных соединений, так и для установления связи между строением и свойствами. Ранее было показано, что 4-гидроксиметильные производные сиднониминов проявляют ростостимулирующую и антидотную активность [60, 131, 151]. Но до сих пор не были описаны аналогичные 4-алкоксиметильные производные и не было изучено влияние заместителя у атома кислорода в α -положении 4-алкильного заместителя на проявляемую активность.

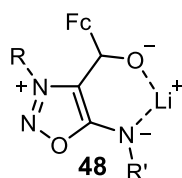
Нами исследована возможность алкилирования *in situ* ферроценосодержащих алкоголятов лития **48** под действием йодистого метила (Схема 25). Установлено, что данные алкоголяты легко алкилируются при комнатной температуре за 20–30 мин с образованием соответствующих метиловых эфиров **50** с хорошими выходами.



	R	R'	η , %		R	R'	η , %
50a	Pr ⁱ	COMe	52	50е	Pr ⁱ	POPh ₂	50
50б	Pr ⁱ	Boc	60	50ж	NMe ₂	Boc	60
50в	Pr ⁱ	COCF ₃	—	50з	1-Morpholin	Boc	55
50г	Pr ⁱ	COPh	63	50и	Ph	Boc	67
50д	Pr ⁱ	Tos	66	50к	4-MeOC ₆ H ₄	Boc	68

Схема 25. Синтез 4-(α -метоксиферроценилметил)сиднониминов **50**.

Наблюдаемая высокая реакционная способность может быть обусловлена особенностями строения сиднониминового фрагмента. Известно, что экзоциклический атом азота N₆ обладает выраженными основными и нуклеофильными свойствами: протонируется под действием сильных кислот, образуя истинные соли [22], алкилируется алкилгалогенидами [83] и участвует в комплексообразовании с переходными металлами, образуя хелатные комплексы [66]. В связи с этим можно предположить, что в алкоголятах лития **48** реализуется внутримолекулярная координация катиона лития с участием атома N₆, что приводит к существенному разделению ионной пары O⁻–Li⁺ и облегчает протекание процесса алкилирования по атому кислорода.



Все соединения **50**, за исключением **50в**, удалось выделить и охарактеризовать методами ¹H, ¹³C, ¹⁹F и ³¹P ЯМР спектроскопии и элементного анализа. Молекулярная структура сиднонимина **50б** была подтверждена методом рентгеноструктурного исследования (Рисунок 10).

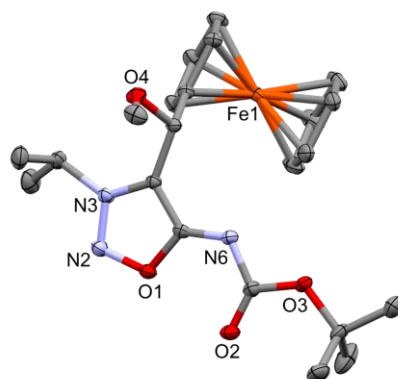
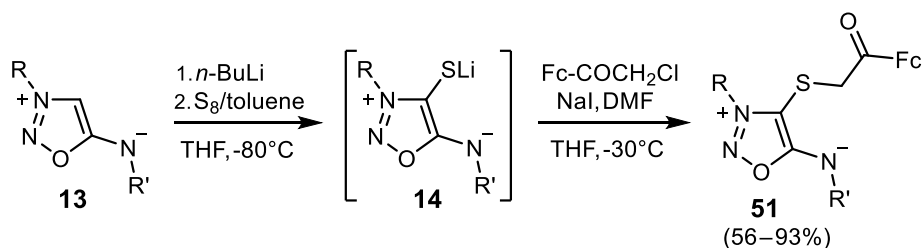


Рисунок 10. Молекулярная структура ферроценсодержащего сиднонимина **50б**.

2.3.2 Синтез 4-(α -ферроценилацетил)тиосиднониминов

Важным прекурсором для синтеза производных ферроцена является α -хлорацетилферроцен. Атом хлора в данном соединении обладает высокой реакционной способностью и может замещаться различными O- [152], C- [153], N- [154] и S-нуклеофилами [155, 156].

В настоящей работе α -хлорацетилферроцен был использован для ацилирования литиевых тиолятов сиднониминов с образованием 4-(α -ферроценилацетил)-тиосиднониминов (Схема 26). В исходных условиях реакция протекала в течение 24–48 часов и приводила к образованию целевых соединений с низкими выходами **51**. Установлено, что добавление к реакционной смеси ДМФА и иодида натрия позволяет сократить время реакции до нескольких часов и существенно повысить выходы продуктов. Вероятно, это связано с участием иодид-аниона в реакции галогенидного обмена с образованием более реакционноспособного иодпроизводного *in situ*, а также с полярной апротонной природой ДМФА, способствующей повышению нуклеофильности тиолят-аниона.



R	R'	η , %	R	R'	η , %
51a Pr ⁱ	COMe	53	51e Ph	Boc	52
51б Pr ⁱ	Boc	82	51ж 4-MeOC ₆ H ₄	Boc	60
51в Pr ⁱ	COPh	69	51з NMe ₂	Boc	63
51г Pr ⁱ	Tos	89	51и 1-Morpholin	Boc	50
51д Pr ⁱ	POPh ₂	75	51к 1-Morpholin	CO ₂ Et	67

Схема 26. Синтез 4-(α -ферроценилацетил)тиосиднониминов **51**.

Разработанный метод носит общий характер и обеспечивает получение 4-(α -ферроценилацетил)тиосиднониминов **51** с различными заместителями в сиднониминном фрагменте: алкильными, арильными и диалкиламино-группами в положении N₃ оксадиазольного кольца, а также алкил- и арилкарбонильными, алкоксикарбонильными, арилсульфонильными и дифенилфосфорильными заместителями у экзоциклического атома азота N₆.

2.3.3 Синтез ферроценильных N₆-аминоацетилсиднониминов

Поиск эффективных соединений и изучение взаимосвязи структура–активность целесообразно проводить среди структур, содержащих ферроценовый фрагмент в разных положениях мезоионного гетероцикла. В связи с этим на

следующем этапе работы была предпринята попытка введения ферроценильного заместителя при экзоциклическом атоме азота N₆.

Следует отметить, что функционализация сиднониминов по положению N₆ с введением ферроценильного фрагмента представляет собой синтетически сложную задачу. Попытки осуществить нуклеофильное замещение атома галогена в N₆-α-хлорацетилсиднониминах **5** с использованием ферроценилметилметиламина оказались малорезультативными: реакция протекала медленно, а в ряде случаев целевые продукты не удавалось выделить вследствие их недостаточной устойчивости в условиях колоночной хроматографии.

Тем не менее, в отдельных случаях удалось получить N₆-аминоацетилсиднонимины **52** с этильным, изопропильным и диметиламиновым заместителями при атоме N₃ с умеренными выходами (Схема 27).

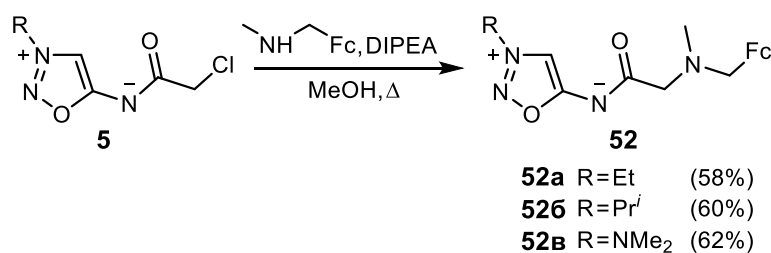


Схема 27. Синтез ферроценильных N₆-аминоацетилсиднониминов **52**.

2.3.4 Синтез N₆-ферроценилкарбонилсиднониминов

Прямое ацилирование гидроклоридов сиднониминов активированными производными ферроцена представляется наиболее рациональным подходом для введения ферроценильного заместителя в положение при экзоциклическом атоме азота N₆.

Общий метод синтеза N₆-ацилсиднониминов основан на взаимодействии солей сиднониминов с хлорангидридами карбоновых кислот [17]. С использованием данного подхода нами разработан удобный препаративный метод получения N₆-ферроценилкарбонилсиднониминов при взаимодействии гидроклоридов сиднониминов с доступным ферроценкарбонилхлоридом [157] (Схема 28). В результате были получены соединения **53**, содержащие алкильные, арильные и диалкиламино группы при атоме N₃ оксадиазольного кольца, с выходами 51–73%.

Метод позволяет получать многограммовые количества целевых соединений без использования колоночной хроматографии.

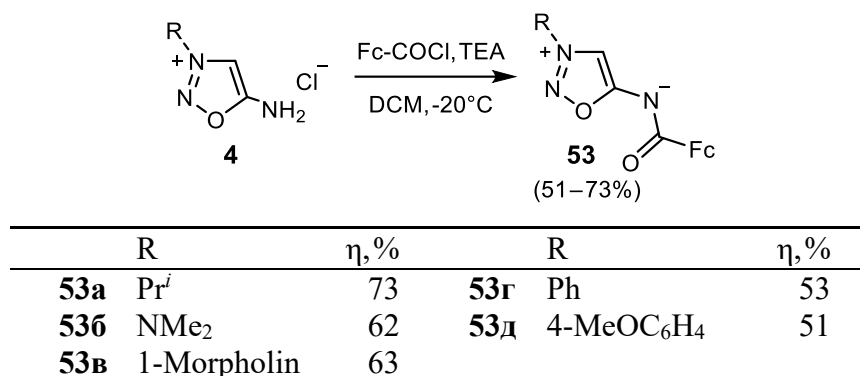


Схема 28. Синтез *N*₆-ферроценилкарбонилсиднониминов **53**.

Соединения **53** представляют собой тёмно-коричневые кристаллические вещества, устойчивые на воздухе и на SiO₂. Структура соединения **53в** установлена методом РСА (Рисунок 11). Показано, что цикlopentadiенильное кольцо, карбоксамидная группа и оксадиазольный цикл в молекуле **53в** расположены практически в одной плоскости, что обеспечивает эффективное сопряжение между мезоионным и ферроценильным фрагментами. При этом геометрические параметры ферроценкарбоксамидного фрагмента (длины связей, валентные углы) практически не отличаются от таковых в дифенилферроценоиламиде [158], а параметры оксадиазольного кольца близки к соответствующим значениям для аналогичных мезоионных систем без ферроценилкарбонильного заместителя [34].

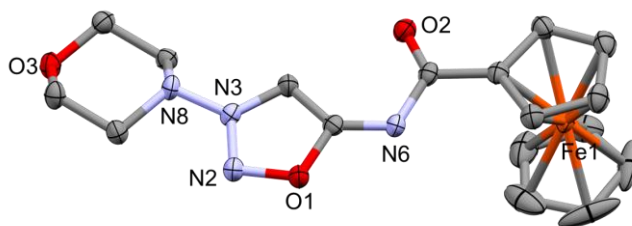
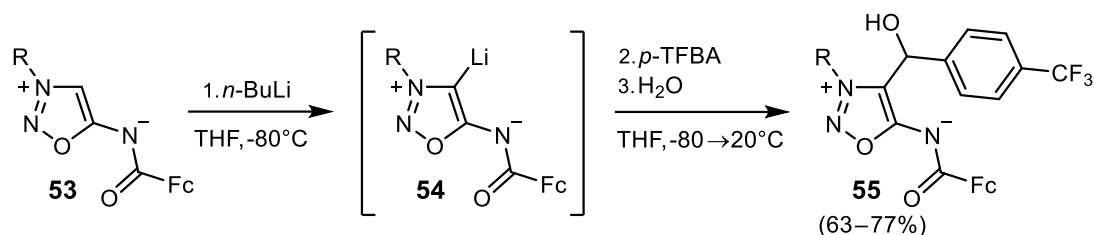


Рисунок 11. Молекулярная структура ферроценсодержащего сиднонимина **53в**.

В настоящей работе проведено исследование возможности депротонирования полученных *N*₆-ферроценилкарбонилсиднониминов под действием *n*-BuLi с образованием соответствующих литийорганических интермедиатов **54** (Схема 29). Для оценки селективности депротонирования и реакционной способности

образующихся интермедиатов в качестве модельного электрофила был использован *p*-трифторметилбензальдегид (*p*-TFBA).



	R	η , %		R	η , %
55a	Pr ⁱ	77	55r	Ph	73
55б	NMe ₂	75	55д	4-MeOC ₆ H ₄	64
55в	1-Morpholin	63			

Схема 29. Образование 4-литийсиднониминов **54** и их взаимодействие с *p*-TFBA.

Спирты **55** были получены с выходами, сопоставимыми с выходами аналогичных соединений, синтезированных из *N*₆-*трет*-бутоксикарбонил- и *N*₆-бензоилсиднониминов в реакциях депротонирования с последующим взаимодействием с ароматическими альдегидами [34, 60]. Следует отметить, что в выбранных условиях ферроценилкарбонильный фрагмент не подвергается действию *n*-BuLi, а депротонирование соединений **53** протекает региоселективно по положению C₄ оксадиазольного кольца.

Аналогичный подход с использованием ферроценкарбоксальдегида в качестве электрофила позволил получить производные **56**, содержащие два ферроценильных фрагмента (Схема 30).

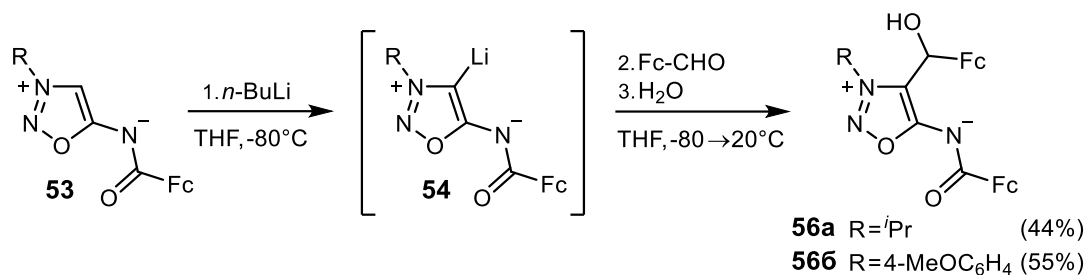


Схема 30. Синтез бис-ферроценсодержащих производных сиднониминов **56**.

Для демонстрации возможности дальнейшей модификации полученных *N*₆-ферроценилкарбонилсиднониминов с использованием описанных ранее методов были синтезированы 3-изопропильные производные **57–59**, содержащие тиометильную, формильную и дифенилфосфиновую группы (Схема 31).

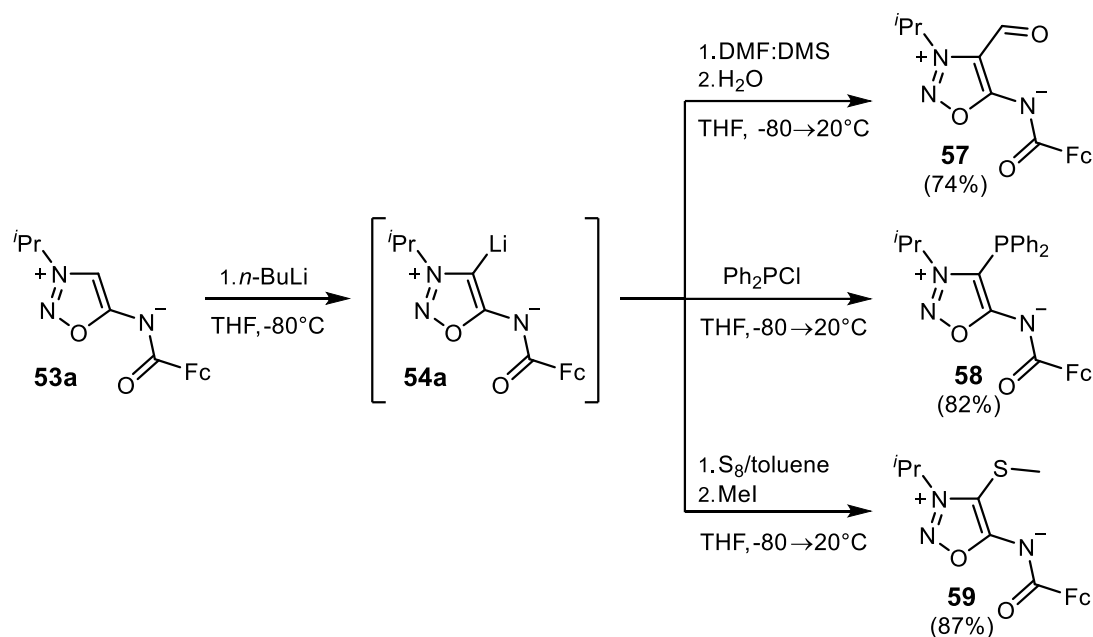


Схема 31. Функционализация *N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимина **53a** по положению C4.

Молекулярная структура соединения **59** однозначно установлена методом рентгеноструктурного анализа (Рисунок 12). Аналогично соединению **53в**, замещённое цикlopентадиенильное кольцо ферроцена, карбоксаимидная группа и оксадиазольный цикл сиднониминового фрагмента в молекуле **59** преимущественно расположены в одной плоскости.

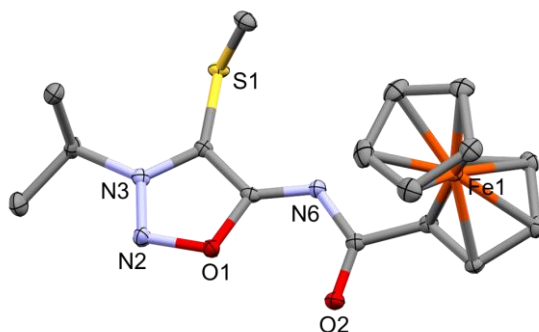


Рисунок 12. Молекулярная структура 4-тиометил-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимина **59**.

Использование литиевого тиолята позволило также осуществить алкилирование α-хлорацетилферроценом с образованием 4-(α-ферроценил)тиоацетилсиднонимина **61**, содержащего два ферроценильных фрагмента (Схема 32).

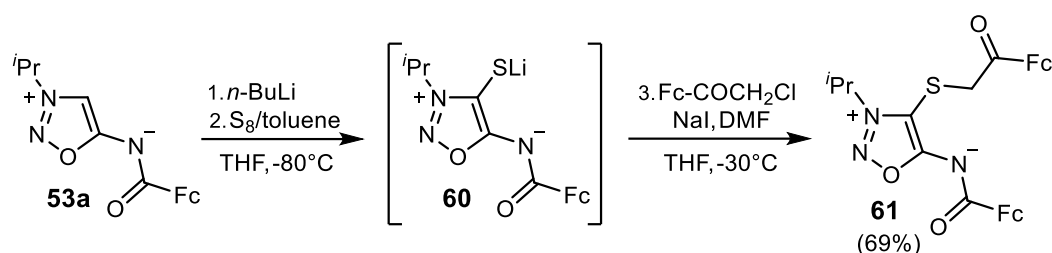


Схема 32. Синтез бис-ферроценсодержащего 4-тиоацетилсиднонимина **61**.

Таким образом, в рамках данного раздела разработаны подходы к синтезу ранее недоступных ферроценсодержащих сиднонимининов. Показано, что использование предварительно сформированных сиднонимининовых структур позволяет эффективно вводить ферроценильные фрагменты в состав мезоионной системы и избегать ограничений, связанных с нестабильностью ферроценсодержащих прекурсоров в условиях классической циклизации.

На основе 4-литийпроизводных сиднонимининов получены 4-(α -гидрокси-ферроценил)метильные производные, соответствующие метоксипроизводные, а также соединения, содержащие тиацилферроценильный фрагмент в положении C₄. Установлено, что данные превращения протекают с сохранением высокой реакционной способности сиднонимининовых интермедиатов и позволяют направленно варьировать строение заместителя при атоме C₄. Кроме того, разработан эффективный способ введения ферроценильного фрагмента при экзоциклическом атоме азота N₆ путём ацилирования гидрохлоридов сиднонимининов ферроценкарбонилхлоридом. Полученные N₆-ферроценилкарбонилсиднониминины сохраняют способность к дальнейшей C₄-функционализации, что было продемонстрировано на примере их депротонирования с последующим взаимодействием с альдегидами, а также введения тиометильной, формильной и дифенилфосфиновой групп.

Полученные результаты демонстрируют возможность направленного введения ферроценильных фрагментов в различные положения сиднонимининового остова и существенно расширяют круг доступных элементоорганических мезоионных соединений данного типа. Синтезированные ферроценсодержащие сиднониминины представляют интерес для дальнейшего изучения их биологической активности и установления взаимосвязи «структура – активность».

2.4 Исследование биологической активности ферроценильных сиднониминнов в вегетационных испытаниях

2.4.1 Методика первичного скрининга росторегулирующей и антидотной активности

В последние годы активно ведутся поиски новых высокоэффективных сельскохозяйственных пестицидов. Особое внимание уделяется исследованию селективных регуляторов роста растений, способных стимулировать рост и развитие растений, стрессовых адаптогенов, повышающих устойчивость культур от негативных изменений окружающей среды, а также антидотов, защищающих культурные растения от сельскохозяйственных гербицидов.

Несмотря на то, что сиднонимины позиционируются как физиологически активные вещества, влияющие на функционирование сердечно-сосудистой и/или нервной системы, в последние годы накапливается всё больше данных об их воздействии на вегетацию растений. В систематическом обзоре М.А. Черевацкой и соавторов впервые обобщены результаты исследований, посвящённых росторегулирующей и антидотной активности сиднониминнов [16].

Анализ имеющихся данных показывает, что наблюдаемые эффекты существенно зависят как от структуры сиднониминнов, так и от их дозировки. При этом важную роль играют как природа заместителей в оксадиазольном кольце, так и их сочетание в конкретной молекуле. Вместе с тем механизмы действия сиднониминнов на процессы жизнедеятельности растений до настоящего времени остаются недостаточно изученными и не имеют однозначной интерпретации. Это ограничивает возможности применения предсказательных подходов при поиске наиболее эффективных соединений и делает актуальными дальнейшие исследования в данном направлении.

В рамках настоящей работы было проведено исследование синтезированных ферроценсодержащих сиднониминнов на наличие росторегулирующей активности и антидотного действия по отношению к широко распространённому в сельском хозяйстве гербициду класса сульфонилмочевин – метсульфурон-метилу. Изучение биологической активности проводилось в вегетационных опытах на семенах

кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ с использованием стандартных методик, позволяющих сопоставлять влияние исследуемых соединений на рост и развитие растений, а также их способность снижать фитотоксическое действие гербицида.

Семена кукурузы обрабатывали водными растворами испытуемых соединений **4-5** с концентрацией $1,0-3,0 \cdot 10^{-6}$ М из расчёта 0,5 г на тонну семян, что при предпосевной обработке семян примерно соответствует расходу 1 г вещества на 25–40 га посевной площади. При изучении антидотной активности дополнительно использовали водный раствор препарата «Зингер, СП» (60% метсульфурон-метил, CAS 74223-64-6) с концентрацией $1,7 \cdot 10^{-7}$ М из расчёта 0,1 г гербицида на тонну семян. Контрольные опыты проводили с семенами, обработанными дистиллированной водой, а также с семенами, обработанными водным раствором гербицида. Каждый эксперимент выполняли в семикратной повторности.

Проращивание семян осуществляли в термостатированных условиях при температуре 20°C в течение 96 часов. На рисунке 13 для наглядности представлены опытные образцы семян кукурузы, обработанных соединением **51и** в дозах 0,02; 0,1; 0,5; 2,5 и 12,5 г на тонну семян.

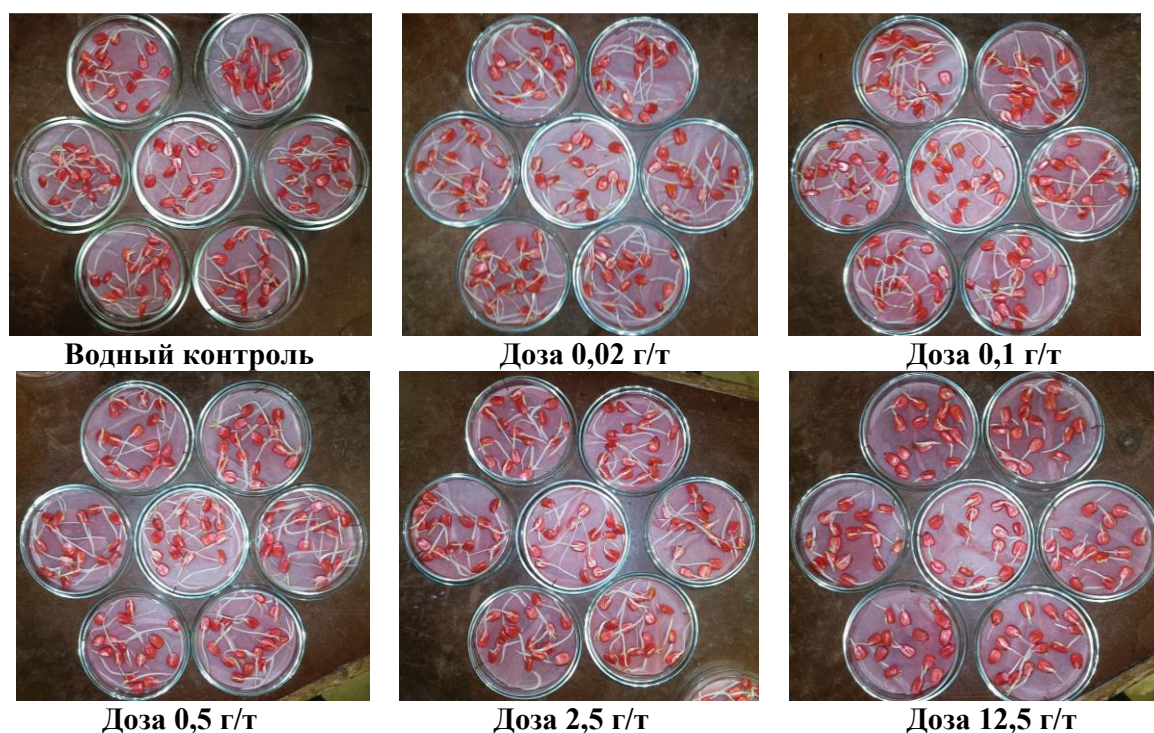


Рисунок 13. Семьна кукурузы, обработанные соединением **51и** в дозах 0,02; 0,1; 0,5; 2,5 и 12,5 г на тонну семян, после 3 суток проращивания при температуре 20°C.

По завершении эксперимента отдельно определяли суммарную длину или массу корней и проростков. Полученные результаты сопоставляли с данными водного контроля, значения которого принимали за 100%.

Для корректной оценки антидотной активности испытуемых соединений необходимо исключить вклад их ростостимулирующего эффекта в компенсацию гербицидного действия метсульфурон-метила. С этой целью было проведено сопоставление экспериментальных значений росторегулирующего эффекта для комбинаций ферроценсодержащих соединений с метсульфурон-метилом с величинами, рассчитанными по формуле 1 [159]:

$$E = (x \times y) : 100, \quad (1)$$

где E – ожидаемое значение роста в присутствии двух активных веществ X и Y , выраженное в процентах от контроля; x – экспериментальное значение роста в присутствии вещества X ; y – экспериментальное значение роста в присутствии вещества Y (в процентах от контроля).

Формула (1) предполагает, что два вещества действуют на растения независимо друг от друга. Существенное отклонение экспериментального значения ($E_{\text{эксп}}$) от расчётного ($E_{\text{расч}}$) указывает на наличие влияния одного вещества на активность другого. Небольшие значения разности $\Delta E = E_{\text{эксп}} - E_{\text{расч}}$ указывают на независимое проявление росторегулирующих свойств исследуемых производных и гербицида, при котором суммарный эффект их комбинации соответствует ожидаемому. Значительные расхождения значений $E_{\text{эксп}}$ и $E_{\text{расч}}$ свидетельствуют о наличии антагонизма или синергизма между соединением и гербицидом: положительная разница указывает на антидотный эффект исследуемого вещества по отношению к гербициду, отрицательная – либо на антагонизм гербицида в отношении соединения, либо на усиление гербицидного эффекта при содействии обоих компонентов.

Для наглядности в основном тексте диссертации результаты вегетационных экспериментов представлены в графическом виде, тогда как полные численные данные приведены в таблицах приложений.

2.4.2 Исследование активности 4-(α -гидрокси/алкокси)ферроценилметил-сиднониминов

На рисунках 14 и 15 в графическом виде представлены экспериментальные данные, характеризующие влияние соединений **49** и **50**, а также гербицида «Зингер, СП», выраженные в процентах относительно водного контроля. Показатель $E_{\text{эксп}}$ характеризует экспериментально определённый эффект совместного действия соединения и гербицида.

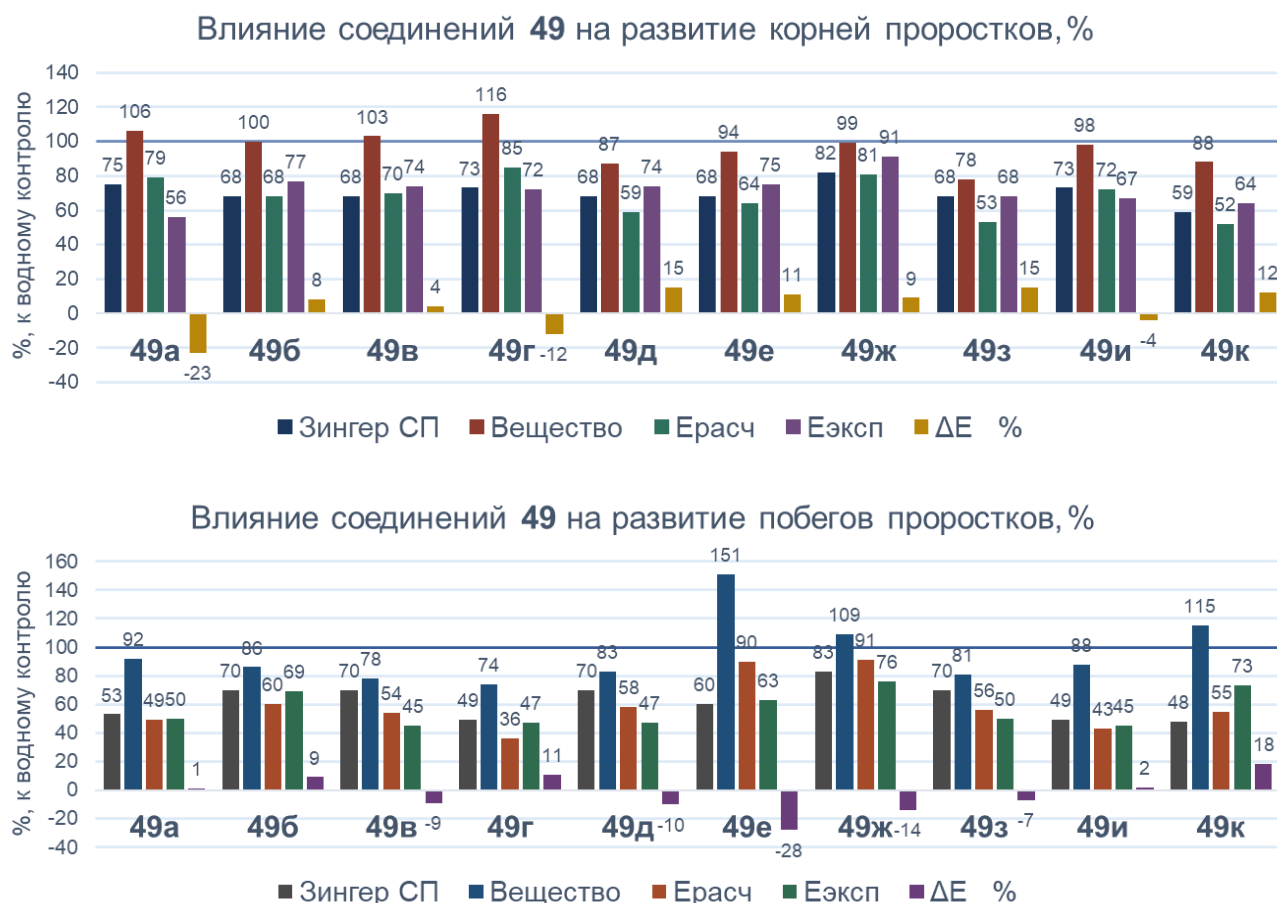


Рисунок 14. Росторегулирующая и антидотная активность соединений **49**, гербицида «Зингер, СП» и их совместного воздействие на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Исходя из полученных данных следует, что ферроценильные сиднонимины проявляют широкий спектр биологической активности. Гидроксиметильные производные **49д**, **49з**, **49к**, и метоксиметильное производное **50б** негативно влияют на развитие корней, снижая степень их прорастания на 12–22%. В то же время производное **49г** проявляет разнонаправленное действие, подавляя развитие

проростка на 26% и одновременно стимулируя рост корней на 16%. Особый интерес представляет дифенилфосфинильное производное **49е**, которое практически не влияет на развитие корней, но значительно стимулирует рост проростков (на 51%). Для остальных соединений наблюдаемые эффекты не превышают величину экспериментальной погрешности.

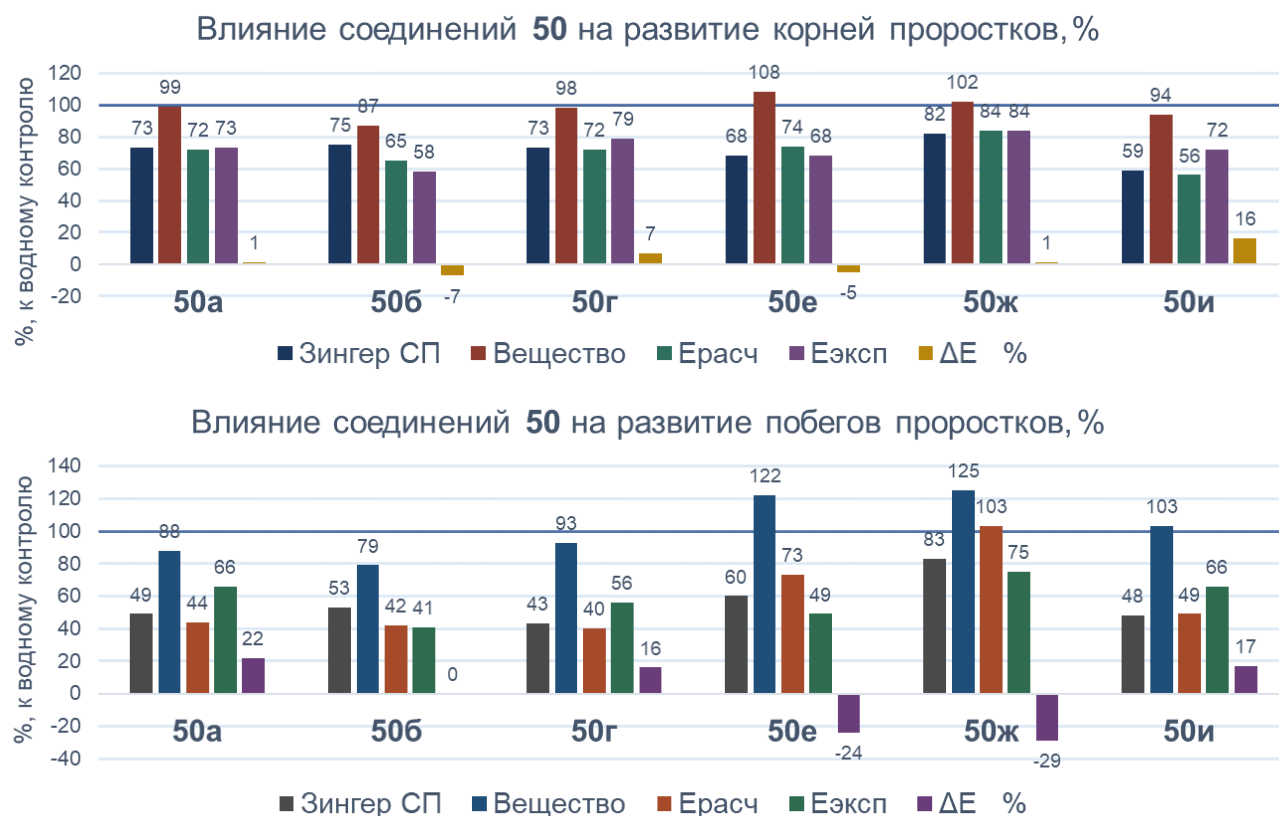


Рисунок 15. Росторегулирующая и антидотная активность соединений **50**, гербицида «Зингер, СП» и их совместного воздействие на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

При изучении совместного воздействия исследуемых соединений **49**, **50** с гербицидом «Зингер, СП» можно отметить, что для ряда производных наблюдаются существенные отклонения между экспериментальными ($E_{\text{эксп}}$) и расчётными ($E_{\text{расч}}$) значениями, что указывает на наличие взаимодействия между компонентами. Характер этого взаимодействия определяется структурой соединений. Так, для производных **49е**, **50е** и **50ж**, проявляющих тенденцию к стимуляции роста проростка, наблюдается существенное подавление данного эффекта в присутствии гербицида, в результате чего экспериментальные значения $E_{\text{эксп}}$ оказываются

значительно ниже расчётных $E_{\text{расч}}$. Производное **49а**, не обладающее выраженной росторегулирующей активностью, усиливает действие гербицида.

Антидотную активность проявляют производные **49д**, **49з** и **50е**, ослабляя ингибирующее действие гербицида на рост корней (на 15–16%), а также производные **49к** и **50а**, существенно снижающие его влияние на развитие проростков (на 18–25%).

2.4.3 Полевые испытания 4-(α -гидрокси)ферроценилметилсиднониминов

Дополнительное подтверждение биологической активности соединений данной серии было получено в полевых испытаниях, проведённых в 2022–2024 гг. на базе ФГБНУ ВНИИФ в Московской области, Одинцовском районе. Исследования проводили для соединений **49б** и **49д**. Предпосевную обработку семян осуществляли на лабораторном протравливателе «Неге 11». Гербицид «Визион, ВДГ» в дозе 0,3 кг/га вносили однократно в фазе 5–6 листьев культуры путём сплошного наземного опрыскивания с использованием опрыскивателя ОРШ-2 конструкции ВНИИФ. Учёт урожая надземной массы растений кукурузы проводили вручную с четырёх учётных площадок площадью 1,4 м² каждая. Статистическую обработку данных выполняли методом дисперсионного анализа.

Полученные результаты, характеризующие изменение урожая надземной зелёной массы кукурузы и массы початков, приведены на Рисунке 16.

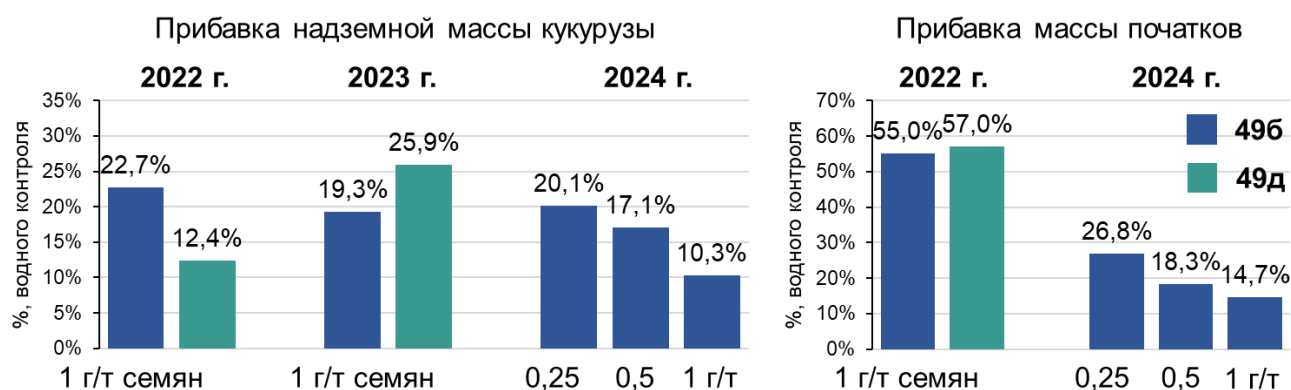


Рисунок 16. Сравнительная эффективность соединений **49б** и **49д** на посевах кукурузы гибрида ЛГ-30215 (Московская обл., Одинцовский р-н, ВНИИФ, учёт урожая 2022–2024 гг.).

Установлено, что в условиях гербицидного фона оба соединения способствуют увеличению урожайности кукурузы. В 2022 г. при обработке соединением **49б** урожайность надземной массы кукурузы составила 72,9 т/га, что соответствует прибавке 27,7% относительно гербицидного контроля, тогда как для **49д** данный показатель достигал 64,2 т/га (прибавка 12,4%). Аналогичная тенденция наблюдалась и по массе початков, где оба соединения обеспечивали увеличение урожайности более чем на 50% по сравнению с контролем.

В вегетационный сезон 2023 г. рострегулирующий эффект сохранялся и усиливался. Для соединения **49б** прибавка урожая надземной массы составила 19,3%, тогда как для **49д** – 25,9%, что свидетельствует о высокой воспроизводимости биологического эффекта в различные годы полевых испытаний.

Наиболее полные данные были получены в 2024 г., когда дополнительно оценивали дозозависимый эффект соединения **49б**. Установлено, что при снижении дозы до 0,25 г/т наблюдается максимальный рострегулирующий эффект: прибавка урожайности надземной массы достигает 20,1%, а массы початков – 26,8%. При увеличении дозы до 1 г/т эффект снижается до 10,3% и 14,7% соответственно, что указывает на наличие оптимума биологического действия в области низких доз.

Таким образом, результаты трёхлетних полевых испытаний подтверждают, что соединения **49б** и **49д** обладают выраженной и воспроизводимой рострегулирующей активностью в условиях реального агрофитоценоза. При этом соединение **49б** демонстрирует стабильный уровень биологической эффективности и выраженную дозозависимость с максимумом действия при низкой дозе. Полученные данные согласуются с результатами лабораторных вегетационных испытаний и подтверждают перспективность соединений данной серии в качестве регуляторов роста растений.

2.4.4 Исследование активности 4-(α -ферроценилацетил)тиосиднониминов

На рисунке 17 представлены экспериментальные данные вегетационных испытаний для соединений **51** и **61** в дозе 0,5 г/т семян, а также их совместного действия с гербицидов «Зингер, СП» в дозировке 0,1 г/т семян.

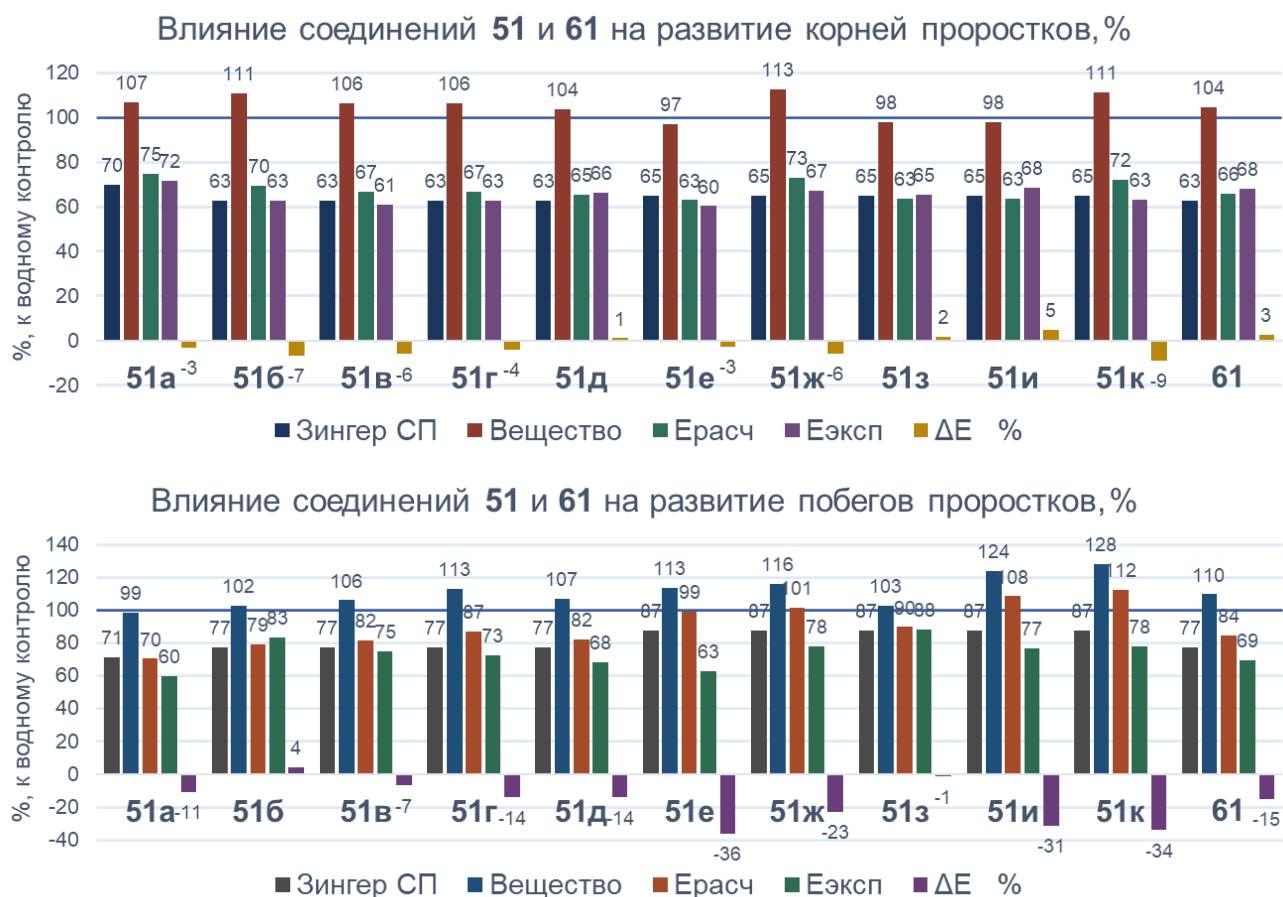


Рисунок 17. Росторегулирующая и антидотная активность соединений **51** и **61**, гербицида «Зингер, СП» и их совместного воздействие на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Согласно полученным данным, ряд исследованных производных проявляет выраженную ростостимулирующую активность. Статистически значимый стимулирующий эффект наблюдается для соединений **51б**, **51в**, **51ж**, **51и** и **51к**. При этом производные **51ж** и **51к** стимулируют развитие как корней, так и побегов проростков.

Анализ результатов совместного применения с гербицидом показывает, что в большинстве случаев соединения данной серии не проявляют выраженного антидотного действия. Более того, ряд соединений **51е**, **51ж**, **51и** и **61**, обладаю-

щих ростостимулирующей активностью, в присутствии гербицида утрачивают стимулирующий эффект и в отдельных случаях усиливают его ингибирующее действие, что свидетельствует о проявлении синергизма с гербицидом.

Зависимость ростостимулирующего эффекта от дозы ферроценсодержащих соединений **51ж**, **51и** и **51к** была изучена в диапазоне 0,02–12,5 г на тонну семян. Полученные результаты представлены на рисунке 18.

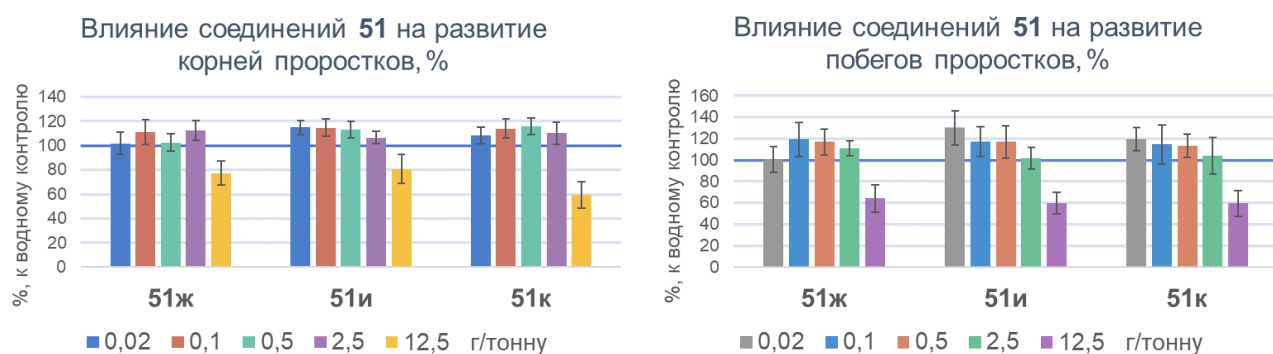


Рисунок 18. Росторегулирующая активность соединений **51ж**, **51и** и **51к** в дозе 0,02; 0,1; 0,5; 2,5 и 12,5 г на тонну семян кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Зависимость ростостимулирующего эффекта от дозы для соединений **51ж**, **51и** и **51к** показывает, что все исследованные соединения характеризуются выраженной дозозависимой активностью. При низких дозах 0,02–0,5 г/т соединения проявляют стимулирующее действие на рост корней и проростков. Повышение дозы до 2,5 г/т, как правило, приводит к снижению стимулирующего эффекта, тогда как при высоких дозах 12,5 г/т для всех соединений наблюдается выраженное ингибирующее действие.

2.4.5 Исследование активности соединения **51и** в ЛИК КУБГАУ

Дополнительные испытания соединения **51и** были проведены в ФГБОУ ВО «Кубанский государственный аграрный университет им. И.Т. Трубилина» (КУБГАУ) на различных сельскохозяйственных культурах: озимой пшенице сорта Алексеич, кукурузе гибрида ДКС 4014 и огурце сорта Пальчик. Семена обрабатывали растворами испытуемого соединения в диапазоне концентраций 0,05–0,00005%; экспозиция замачивания составляла 1 ч для семян озимой пшеницы и кукурузы и 2 ч для семян огурца. В качестве контроля использовали замачивание

семян в воде. Оценку энергии прорастания и всхожести проводили в соответствии с ГОСТ 12038-84; дополнительно определяли показатели силы роста проростков, включая массу корешков и побегов. Статистическую обработку данных выполняли методом дисперсионного анализа.

Полученные результаты свидетельствуют о выраженной росторегулирующей активности данного соединения. Как показано на Рисунке 19, обработка **51и** приводит к увеличению всхожести и энергии прорастания для всех исследованных культур. Наибольший эффект наблюдается для огурца, где прирост всхожести и энергии прорастания достигает 22% и 18% соответственно. Несколько меньший, но также выраженный эффект отмечен для озимой пшеницы – 17% и 15%%, а также для кукурузы – 12% и 9%.

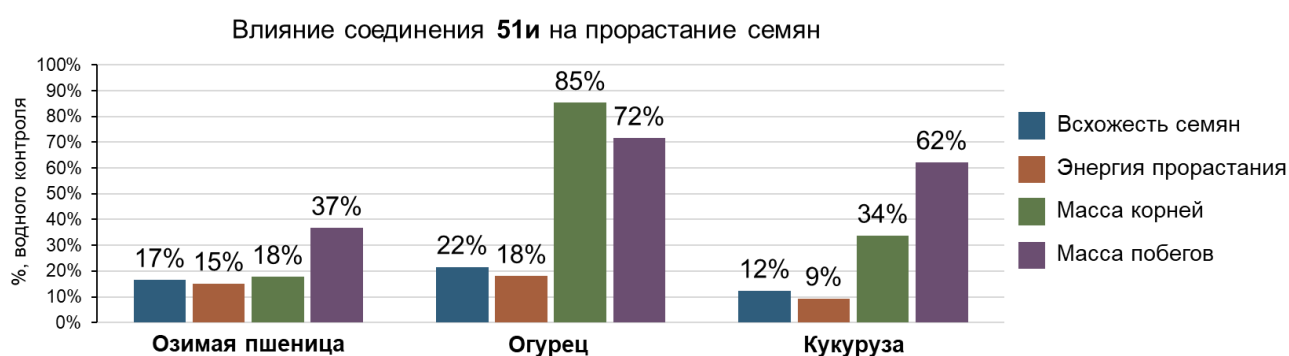


Рисунок 19. Росторегулирующая активность соединения **51и** при предпосевной обработке семян озимой пшеницы, огурца и кукурузы.

Установлено, что **51и** оказывает комплексное влияние на посевные качества семян, включая повышение всхожести, энергии прорастания и силы роста проростков. Эффект носит дозозависимый характер и наиболее выражен в области низких концентраций: для озимой пшеницы оптимальной является концентрация 0,001%, тогда как для огурца и кукурузы – 0,0005%.

Для отдельных культур выявлены различия в характере действия соединения. Для озимой пшеницы наиболее выраженное влияние наблюдается в отношении показателей прорастания, для огурца – в отношении роста и накопления биомассы проростков, а для кукурузы – в отношении развития корневой системы.

Полученные данные согласуются с результатами настоящей работы, в которых соединение **51и** проявило выраженную ростостимулирующую активность. Независимые испытания подтверждают воспроизводимость биологического эффекта данного соединения на различных сельскохозяйственных культурах. В отличие от ряда других производных серии **51**, соединение **51и** сохраняет росторегулирующее действие и не проявляет тенденции к усилению фитотоксичности гербицида.

Таким образом, соединение **51и** относится к числу наиболее активных представителей серии 4-(α -ферроценилацетил)тиосиднониминов и характеризуется выраженным, дозозависимым и воспроизводимым стимулирующим действием на рост растений. Это определяет его перспективность для дальнейшего изучения в качестве регулятора роста.

2.4.6 Исследование активности ферроценильных *N*₆-аминоацетилсиднониминов

Данные вегетационных испытаний для **52** в дозе 0,5 г/т семян, а также результаты их совместного применения с гербицидом «Зингер, СП» в дозе 0,1 г/т семян приведены на Рисунке 20.

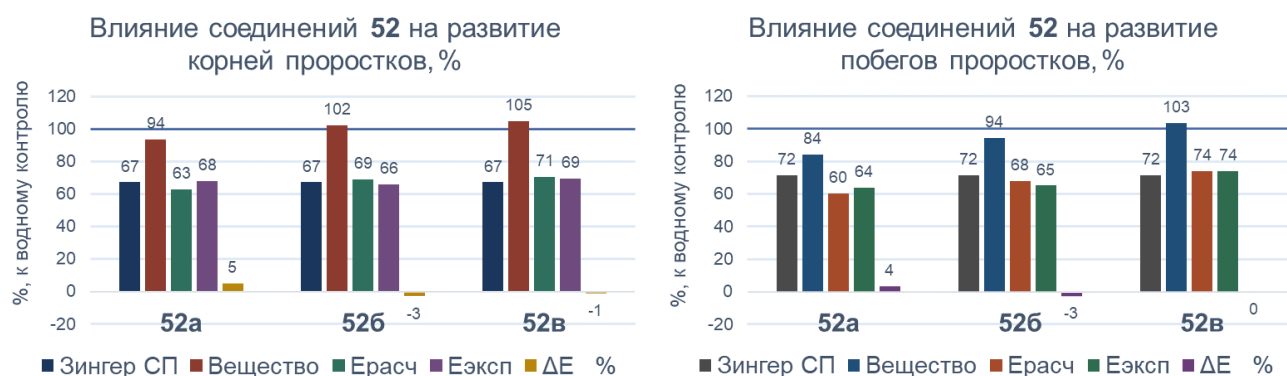


Рисунок 20. Росторегулирующая и антидотная активность соединений **52**, гербицида «Зингер, СП», а также их совместное влияние на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Анализ представленных данных показывает, что исследованные соединения в целом характеризуются низкой росторегулирующей и антидотной активностью. В большинстве случаев изменения массы корней и побегов проростков не

превышают величины экспериментальной погрешности, что свидетельствует об отсутствии выраженного влияния данных соединений на процессы прорастания семян. Исключение составляет соединение **52a**, для которого наблюдается ингибирующее действие на развитие побегов проростков, что может указывать на проявление гербицидоподобного эффекта при используемой дозе.

2.4.7 Исследование активности N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминов

На рисунке 21 представлены экспериментальные данные, характеризующие влияние N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминов **53**, **55**, **56–59** в дозе 0,5 г/т семян, гербицида «Зингер, СП» в дозе 0,1 г/т, а также их совместного применения на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ. Значения приведены в процентах относительно водного контроля.

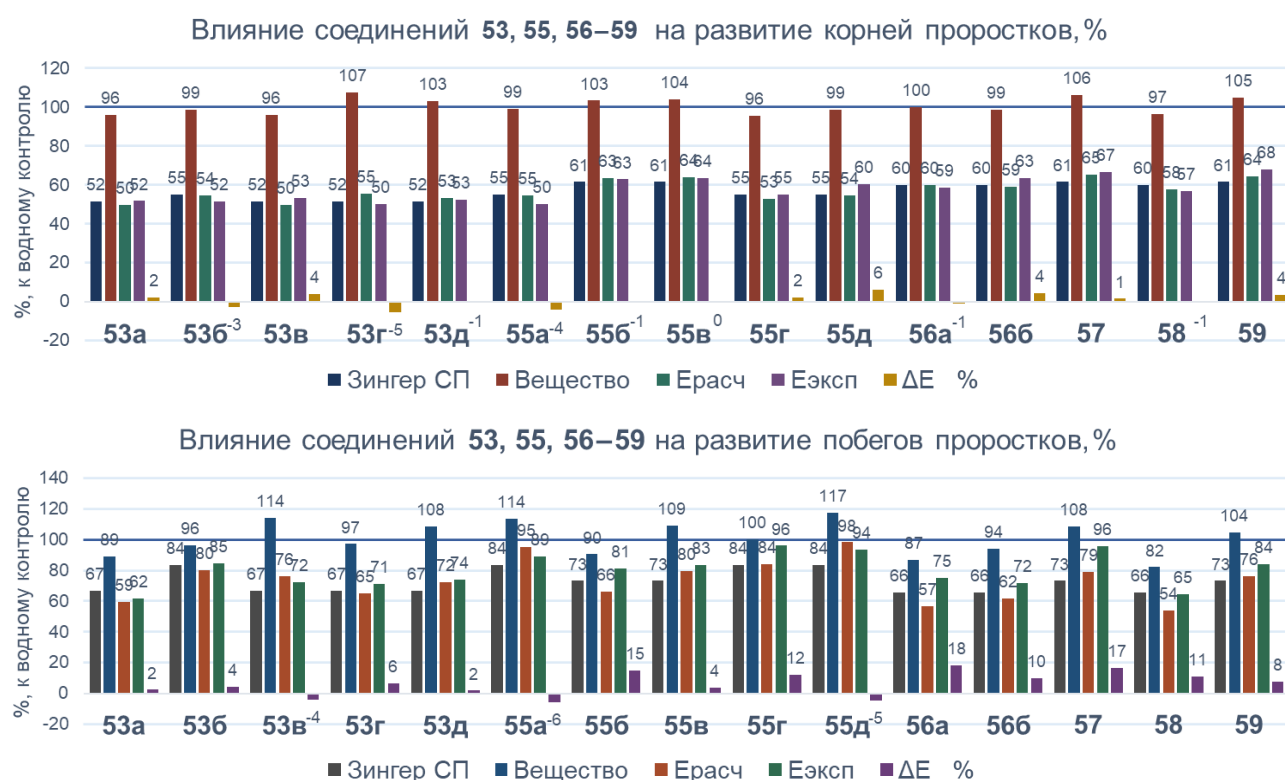


Рисунок 21. Росторегулирующая и антидотная активность N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминов **53**, **55**, **56–59**, гербицида «Зингер, СП», а также их совместное влияние на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

В целом N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминины не проявляют выраженной ростостимулирующей активности. В большинстве случаев наблюдаемые изменения массы корней и побегов проростков не превышают величины экспери-

ментальной погрешности. Статистически значимый стимулирующий эффект зафиксирован для соединений **53в** и **55д**, обработка семян которыми приводит к увеличению массы побегов проростков на $14(\pm 8)$ и $17(\pm 9)\%$ соответственно.

При совместном применении с гербицидом «Зингер, СП» для ряда соединений наблюдается снижение его ингибирующего действия на развитие проростков. Наиболее выраженный антидотный эффект выявлен для соединений **55б**, **56а** и **57**, уменьшающих негативное влияние гербицида на массу побегов проростков на $15(\pm 12)$, $18(\pm 12)$ и $17(\pm 15)\%$ соответственно.

Таким образом, в отличие от ранее рассмотренных ферроценсодержащих производных, для N_6 -ферроценилкарбонилсиднониминов характерно сочетание слабой собственной ростостимулирующей активности с проявлением умеренного антидотного действия у отдельных представителей серии.

2.4.8 Исследование активности соединения 59 в ЛИК ФГБНУ ВНИИФ

Соединение **59**, демонстрирующее умеренную антидотную активность в лабораторных вегетационных испытаниях ($\Delta E = +4\%$ для корней и $+8\%$ для побегов проростков), было дополнительно исследовано в лаборатории искусственного климата ФГБНУ ВНИИФ на семенах кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ. Испытания проводили при предпосевной обработке семян соединением **59** в дозе $1,0$ г/т как индивидуально, так и в сочетании с гербицидом «Зингер, СП» в дозе 2 г/га.

Установлено, что при индивидуальном применении соединения **59** наблюдается увеличение надземной массы растений примерно на 11% относительно контроля, что свидетельствует о наличии росторегулирующей активности в условиях вегетационного опыта. При совместном применении с гербицидом снижение надземной массы растений составляет 47% , тогда как в гербицидном контроле этот показатель достигает 58% . Следовательно, соединение **59** уменьшает фитотоксическое действие гербицида примерно на 11% , проявляя умеренный антидотный эффект.

Различия между результатами лабораторных и вегетационных экспериментов могут быть обусловлены стадией развития растений, на которой проводилась оценка биологической активности. В лабораторных опытах действие соединений изучали на этапе прорастания семян в течение 4 суток, когда преобладают процессы гидратации, активации ферментов и мобилизации запасных веществ. Вегетационные испытания охватывают более длительный период развития растений, включающий формирование корневой системы и активный рост надземной массы, сопровождающиеся более сложными физиолого-биохимическими процессами, такими как фотосинтез, гормональная регуляция и стресс-ответ.

В связи с этим можно предположить, что соединение **59** реализует свою биологическую активность преимущественно на более поздних этапах онтогенеза растений. Это может объяснять отсутствие выраженного эффекта в краткосрочных лабораторных опытах и его проявление в условиях вегетационного эксперимента. Дополнительным фактором может являться участие ферроценильного фрагмента в редокс-процессах и антиоксидантной защите, роль которых возрастает по мере развития растения и усиления метаболической активности.

Таким образом, в рамках настоящего исследования проведена оценка росторегулирующей и антидотной активности синтезированных ферроценсодержащих сиднониминнов в вегетационных испытаниях на кукурузе, а также в дополнительных полевых и независимых лабораторных исследованиях для наиболее активных представителей. Полученные результаты подтверждают выраженную зависимость росторегулирующего и антидотного действия ферроценсодержащих сиднониминнов от структуры соединений. На характер проявляемой активности влияют природа линкера между ферроценильным и сиднониминным фрагментами, используемая доза, а также стадия развития растений, вид и сорт культуры. Выявленные закономерности позволяют рассматривать соединения данного ряда как перспективные объекты для дальнейшего изучения их биологической активности и оценки возможности практического применения в качестве регуляторов роста растений и антидотов гербицидов.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Материалы и методы

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker Avance 400 (400 МГц для ^1H , 100 МГц для ^{13}C , 161,96 МГц для ^{31}P), Bruker Avance III HD 500 (500 МГц для ^1H , 126 МГц для ^{13}C , 50,68 МГц для ^{15}N), Bruker Avance II+ 600 (600,22 МГц для ^1H , 150,93 МГц для ^{13}C) и Bruker WM-400 (400 МГц для ^1H , 100,62 МГц для ^{13}C , 376 МГц для ^{19}F , 161,96 МГц для ^{31}P) при 298 К с использованием стандартных импульсных последовательностей из библиотеки Bruker. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C выполнено с помощью двумерных экспериментов ^1H – ^{13}C HMQC и ^1H – ^{13}C HMBC. Химические сдвиги (δ) приведены в м.д. относительно ТМС; внутренним стандартом служил сигнал остаточного растворителя (CDCl_3 : δ 7,28 м.д. для ^1H и 77,0 м.д. для ^{13}C ; $\text{DMSO}-d_6$: δ 2,50 м.д. для ^1H и 39,5 м.д. для ^{13}C). В спектрах ^{19}F внутренним стандартом служил CFCl_3 , в спектрах ^{31}P – H_3PO_4 ; шкала ^{15}N отсчитана от NH_3 (аппаратная шкала Bruker), спектры ^{15}N получены как проекции из инверсных экспериментов ^1H – ^{15}N HMBC. Данные приведены в виде: химический сдвиг (δ), мультиплетность (с – синглет, д – дублет, т – триплет, кв – квартет, септ – септет, уш – уширенный сигнал, м – мультиплет), КССВ (J , Гц).

Масс-спектры регистрировали на приборе Shimadzu LCMS-2020 с электро-распылительной ионизацией (ESI, режимы положительных и отрицательных ионов, одиночный квадруполь; температура линии десольватации/нагревательного блока 250/400 °С, газ-распылитель и осушающий газ – азот, подвижная фаза – ацетонитрил, скорость потока 0,4 мл/мин, диапазон сканирования m/z 200–1500). Элементный анализ (кроме Fe) выполнен на анализаторе Carlo Erba CE-1106; содержание Fe определяли методом рентгенофлуоресцентного анализа (РФА) на спектрометре ВРА-30. Температуры плавления определены в капилляре на приборе Electrothermal 1002 MEL-TEMP и не корректировались.

Монокристалльные рентгеноструктурные исследования соединений выполнены в Центре исследования строения молекул ИНЭОС РАН на дифрактометре

Bruker SMART APEX II с программным обеспечением APEX3 (излучение MoK_α , ω - и ϕ -сканирование). Интегрирование интенсивностей проводили в программе SAINT; масштабирование, введение эмпирической поправки на поглощение и подготовку файлов для решения и уточнения структуры – в программе SADABS. Структуры решены прямым (dual-space) методом и уточнены в анизотропном приближении для неводородных атомов по $F^2(hkl)$. Атомы водорода метильных, метиленовых и ароматических фрагментов рассчитаны геометрически и уточнены с использованием ограничений. Структуры решены с помощью программы ShelXT и уточнены в программе ShelXL; молекулярная графика выполнена в программе OLEX2. Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных и доступны на сайте <https://www.ccdc.cam.ac.uk/structures>.

Реакции с металлоорганическими соединениями проводили в атмосфере сухого аргона в абсолютных растворителях (ТГФ перегоняли над бензофенон-кетилем натрия); для реакций с *n*-BuLi использовали стандартную технику Шленка. Ход реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Merck silica gel 60 F₂₅₄, ALUGRAM Xtra SIL G/UV₂₅₄ (Macherey-Nagel), Sorbfil (Россия) и Silufol UV-254 (Чехия); пятна проявляли в УФ-свете (254 нм) и в парах иода. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле (Qingdao Haiyang 60–100 меш; SiO₂ 30–70 меш) или на окиси алюминия (активность II по Брокману). Все коммерческие реактивы (ABCR, Aldrich, Merck и др.) использовали без дополнительной очистки.

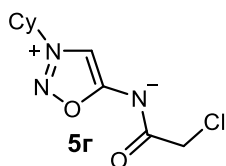
Исходные гидрохлориды сиднониминов **4** получали по методикам [19, 21]. *N*₆-замещённые сиднонимины получали по описанным ранее методам [29–31]. Синтез *N*₆- α -хлорацетилсиднониминов **5** проводили по ранее описанной методике [28]. Соединения **32a**, **32б**, **32в** и **36a** получали по описанным в литературе методикам [34] и [60] соответственно. Пропаргиловый эфир диацетон-*D*-глюкозы синтезировали из *D*-глюкозы по описанным методикам [160]. Незамещённый изокумарин (8-гидрокси-3,4-диметил-1*H*-2-бензопиран-1-он) был синтезирован В.Б. Харитоновым [161] и предоставлен для дальнейшей модификации по

методике [162]. Пропаргиловый эфир липоевой кислоты получали по методике [163]. 2-Азидоэтиловый эфир (*S*)-липоевой кислоты синтезировали по методике, описанной в работе [164]. Ферроценкарбоновую кислоту и её хлорангидрид получали по методикам [165, 166].

3.2 Общая методика получения *N*₆-(α -хлорацетил)сиднониминов (5)

Раствор ТЭА (8,5 ммоль) в 10 мл хлористого метилена прибавляли по каплям к суспензии гидрохлорида сиднонимина **4** (3,7 ммоль) и хлорацетилхлорида (4,4 ммоль) в 20 мл хлористого метилена при -30°C . Реакционную смесь перемешивали при той же температуре 1 ч, затем давали нагреться до комнатной температуры. Прибавляли 2 мл воды и пропускали через слой Al_2O_3 (2×3 см), промывая ДХМ. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток кристаллизовали из смеси ИПС : ПЭ.

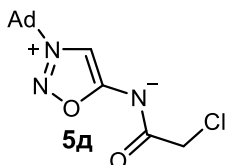
3-Циклогексил-*N*₆-(α -хлорацетил)сиднонимин (5г)



Выход 86%, белые кристаллы, т.пл. $154\text{--}155^{\circ}\text{C}$.

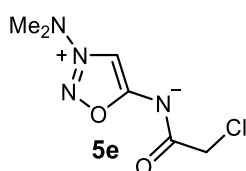
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,10 (с, 1H, H4); 4,72–4,51 (м, 1H, *цикло*-(CH_2)₅CH); 4,23 (с, 2H, CH_2Cl); 2,38–2,20 (м, 2H); 2,09–1,95 (м, 2H); 1,94–1,75 (м, 3H); 1,61–1,42 (м, 2H); 1,41–1,19 (м, 1H, *цикло*-(CH_2)₅CH). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 174,9; 173,9; 104,7; 64,9; 46,8; 32,3; 24,6; 24,5. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{O}_2$, %: C 49,29; H 5,79; Cl 14,55; N 17,24. Найдено, %: C 49,41; H 5,62; Cl 14,60; N 17,13.

3-(1-Адамантил)-*N*₆-(α -хлорацетил)сиднонимин (5д)



Выход 70%, белые кристаллы, т.пл. $183\text{--}184^{\circ}\text{C}$.

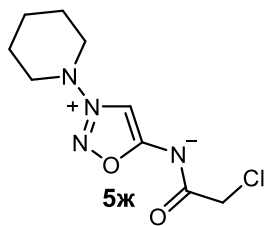
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,08 (с, 1H, H4); 4,23 (с, 2H, CH_2Cl); 2,36 (уш.с, 3H); 2,33–2,25 (м, 6H); 1,82 (м, 6H, Ad). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 175,0; 174,0; 103,2; 67,8; 46,8; 41,9; 35,2; 29,3. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$, %: C 56,85; H 6,13; Cl 11,99; N 14,21. Найдено, %: C 57,03; H 6,31; Cl 12,11; N 14,07.



3-Диметиламино-*N*₆-(α -хлорацетил)сиднонимин (5e)

Выход 78%, белые кристаллы, т.пл. 83–84 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,03 (с, 1H, H4); 4,20 (с, 2H, CH₂); 3,26 (с, 6H, N(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 174,9; 173,1; 100,7; 46,7; 45,3. Вычислено для C₆H₉ClN₄O₂, %: C 35,22; H 4,43; Cl 17,33; N 27,38. Найдено, %: C 35,03; H 4,68; Cl 17,39; N 27,51.



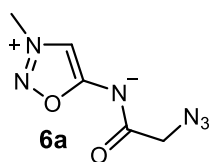
3-(1-Пиперидино)-*N*₆-(α -хлорацетил)сиднонимин (5ж)

Выход 82%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 77–79 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,02 (с, 1H, H4); 4,22 (с, 2H, CH₂Cl); 3,53–3,44 (м, 4H, CH₂NCH₂); 1,94–1,85 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂); 1,68–1,59 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 174,9; 173,1; 101,6; 55,8; 46,7; 24,6; 22,7. Вычислено для C₉H₁₃ClN₄O₂, %: C 44,18; H 5,36; Cl 14,49; N 22,90. Найдено, %: C 44,26; H 5,43; Cl 14,38; N 22,82.

3.3 Общая методика получения *N*₆-(α -азидоацетил)сиднонимин (6)

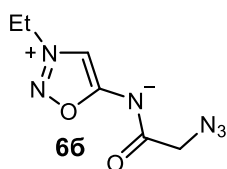
Смесь *N*₆- α -хлорацетилсиднонимина **5** (1,5 ммоль), азид натрия (1,8 ммоль) и иодида натрия (0,4 ммоль) в 10 мл ДМФА нагревали при 80 °С в течение 1–2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и удаляли ДМФА при пониженном давлении. Остаток обрабатывали насыщенным раствором хлорида натрия и трижды экстрагировали ЭА порциями по 20 мл. Объединённые органические слои сушили Na₂SO₄, пропускали через слой Al₂O₃ (2×3 см), промывая ЭА. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт кристаллизовали из смеси толуол/ПЭ.



3-Метил-*N*₆-(α -азидоацетил)сиднонимин (6a)

Выход 88%, белые кристаллы, т.пл. 143–144 °С.

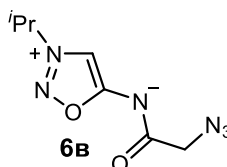
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ , м.д.: 8,38 (с, 1H, H4); 4,30 (с, 3H, CH₃); 3,93 (с, 2H, CH₂N₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, DMSO-d₆), δ , м.д.: 175,4; 173,4; 108,6; 54,2; 40,1. Вычислено для C₅H₆N₆O₂, %: C 32,97; H 3,32; N 46,14. Найдено, %: C 33,09; H 3,40; N 46,23.



3-Этил-*N*₆-(α -азидоацетил)сиднонимин (6б)

Выход 80%, белые кристаллы, т.пл. 48–49°C.

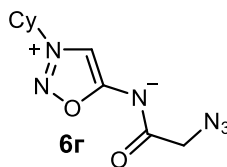
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,19 (с, 1H, H₄); 4,61 (кв, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH₃CH₂); 3,99 (с, 2H, CH₂N₃); 1,72 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H, CH₃CH₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 176,3; 173,9; 106,1; 54,9; 49,3; 14,1. Вычислено для C₆H₈N₆O₂, %: C 36,74; H 4,11; N 42,84. Найдено, %: C 36,61; H 4,23; N 42,97.



3-Изопропил-*N*₆-(α -азидоацетил)сиднонимин (6в)

Выход 77%, белые кристаллы, т.пл. 56–57°C.

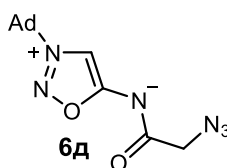
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,09 (с, 1H, H₄); 4,95 (септ, $J = 6,8$ Гц, 1H, (CH₃)₂CH); 3,96 (с, 2H, CH₂N₃); 1,71 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H, (CH₃)₂CH). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 176,4; 173,8; 104,2; 58,6; 54,8; 21,9. Вычислено для C₇H₁₀N₆O₂, %: C 40,00; H 4,80; N 39,98. Найдено, %: C 39,89; H 4,65; N 40,06.



3-Циклогексил-*N*₆-(α -азидоацетил)сиднонимин (6г)

Выход 82%, белые кристаллы, т.пл. 86–87°C.

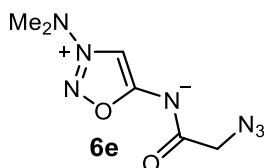
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,07 (с, 1H, H₄); 4,62–4,50 (м, 1H, цикло-(CH₂)₅CH); 3,98 (с, 2H, CH₂N₃); 2,36–2,24 (м, 2H); 2,06–1,96 (м, 2H); 1,94–1,76 (м, 3H); 1,58–1,42 (м, 2H); 1,39–1,23 (м, 1H, цикло-(CH₂)₅CH). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 176,4; 173,8; 104,4; 64,9; 54,8; 32,3; 24,6; 24,5. Вычислено для C₁₀H₁₄N₆O₂, %: C 47,99; H 5,64; N 33,58. Найдено, %: C 48,04; H 5,71; N 33,47.



3-(1-Адамантил)-*N*₆-(α -азидоацетил)сиднонимин (6д)

Выход 64%, белые кристаллы, т.пл. 177–178°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,10 (с, 1H, H₄); 3,99 (с, 2H, CH₂N₃); 2,37 (уш.с, 3H); 2,34–2,26 (м, 6H); 1,91–1,74 (м, 6H, 1-Ad). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 176,4; 173,8; 103,2; 67,8; 54,7; 41,9; 35,2; 29,3. Вычислено для C₁₄H₁₈N₆O₂, %: C 55,62; H 6,00; N 27,80. Найдено, %: C 55,69; H 6,13; N 27,74.

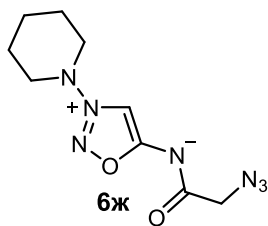


3-Диметиламино-*N*₆-(α -азидоацетил)сиднонимин (6е)

Выход 69%, желтовато-белые кристаллы, т.пл. 99–101°C.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,03 (с, 1H, H₄); 3,95 (с, 2H, CH₂N₃); 3,26 (с, 6H, N(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 176,3; 172,8;

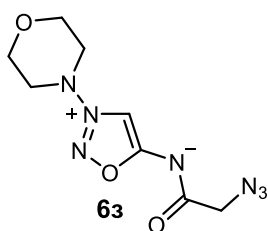
100,6; 54,7; 45,3. Вычислено для $C_6H_9N_7O_2$, %: С 34,12; Н 4,30; N 46,43. Найдено, %: С 34,01; Н 4,39; N 46,52.



3-(1-Пиперидино)-*N*₆-(α-азидоацетил)сиднонимин (6ж)

Выход 65%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 83–84 °С.

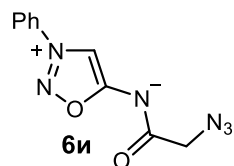
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 8,55 (с, 1H, H4); 3,91 (с, 2H, CH_2N_3); 3,58–3,51 (м, 4H, CH_2NCH_2); 1,81–1,73 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 1,58–1,50 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 175,3; 172,6; 102,0; 54,9; 54,2; 24,6; 22,7. Вычислено для $C_9H_{13}N_7O_2$, %: С 43,02; Н 5,22; N 39,02. Найдено, %: С 43,11; Н 5,34; N 38,89.



3-(1-Морфолино)-*N*₆-(α-азидоацетил)сиднонимин (6з)

Выход 73%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 132–133 °С.

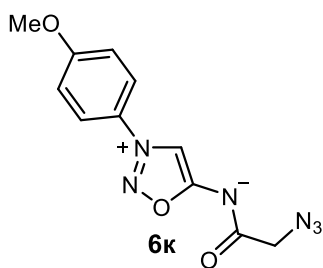
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,11 (с, 1H, H4); 4,02–3,95 (м, 2H, CH_2N_3 + 4H, CH_2OCH_2); 3,61–3,54 (м, 4H, CH_2NCH_2). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 176,5; 173,0; 101,0; 65,4; 54,8; 54,6. Вычислено для $C_8H_{11}N_7O_3$, %: С 37,95; Н 4,38; N 38,72. Найдено, %: С 38,07; Н 4,53; N 38,79.



3-Фенил-*N*₆-(α-азидоацетил)сиднонимин (6и)

Выход 81%, светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 98–100 °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,51 (с, 1H, H4); 7,91–7,82 (м, 2H, *o*- C_6H_5); 7,78–7,66 (м, 3H, *m,n*- C_6H_5); 4,01 (с, 2H, CH_2N_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 176,5; 173,9; 133,7; 133,5; 130,7; 121,6; 104,8; 54,8. Вычислено для $C_{10}H_8N_6O_2$, %: С 49,18; Н 3,30; N 34,41. Найдено, %: С 49,23; Н 3,19; N 34,52.



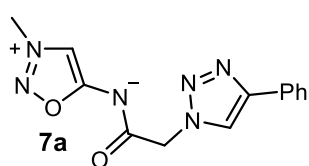
3-(4-Метоксифенил)-*N*₆-(α-азидоацетил)сиднонимин (6к)

Выход 71%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 128–129 °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,43 (с, 1H, H4); 7,82–7,75 (м, 2H); 7,18–7,10 (м, 2H, $CH_3OC_6H_4$); 4,02 (с, 2H, CH_2N_3); 3,93 (с, 3H, $CH_3OC_6H_4$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 176,5; 173,8; 163,3; 126,4; 123,0; 115,7; 104,3; 56,0; 54,8. Вычислено для $C_{11}H_{10}N_6O_3$, %: С 48,18; Н 3,68; N 30,65. Найдено, %: С 48,14; Н 3,59; N 30,74.

3.4 Общая методика получения *N*₆-(α -(4-*R*-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднониминов (7, 8)

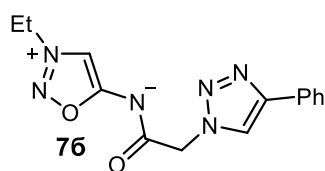
Раствор соединения **6** (1 ммоль), ТЭА (0,2 ммоль) и CuI (0,1 ммоль) в 3 мл ацетонитрила дегазировали перемешиванием в токе аргона в течение 5 мин. Прибавляли соответствующий алкин (1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь ещё 5–10 мин. По завершении реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТХМ и пропускали через слой SiO₂ (2×3 см), промывая ЭА : ТХМ. Продукт кристаллизовали из смеси толуол : ПЭ.



3-Метил-*N*₆- α -(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7а)

Выход 79%, белые кристаллы, т.пл. 197–198 °С.

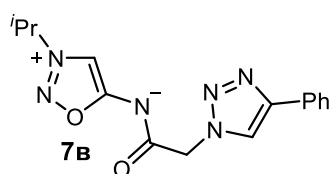
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 8,53 (с, 1H, H4); 8,31 (с, 1H, C₂HN₃); 7,92–7,83 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,50–7,42 (м, 2H); 7,38–7,30 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 5,26 (с, 2H, COCH₂); 4,30 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 173,6; 173,4; 146,5; 131,4; 129,4; 128,2; 125,5; 123,3; 108,7; 55,5; 40,2. Вычислено для C₁₃H₁₂N₆O₂, %: C 54,93; H 4,25; N 29,56. Найдено, %: C 55,04; H 4,11; N 29,74.



3-Этил-*N*₆- α -(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7б)

Выход 81%, желтовато-белые кристаллы, т.пл. 191–193 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 8,54 (с, 1H, H4); 8,40 (с, 1H, C₂HN₃); 7,92–7,83 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,50–7,43 (м, 2H); 7,38–7,30 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 5,27 (с, 2H, COCH₂); 4,65 (кв, *J* = 7,3 Гц, 2H, CH₂CH₃); 1,54 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 173,7; 173,4; 146,5; 131,4; 129,4; 128,2; 125,5; 123,3; 107,3; 55,6; 49,7; 14,1. Вычислено для C₁₄H₁₄N₆O₂, %: C 56,37; H 4,73; N 28,17. Найдено, %: C 56,39; H 4,65; N 28,25.

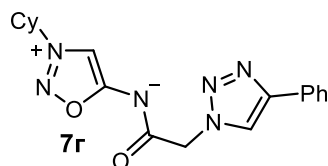


3-Изопропил-*N*₆- α -(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7в)

Выход 82%, желтовато-белые кристаллы, т.пл. 125–126 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 8,04 (с, 1H, H4); 7,95 (с,

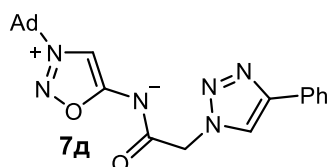
1H, C₂HN₃); 7,86–7,81 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,45–7,35 (м, 2H); 7,34–7,24 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 5,30 (с, 2H, COCH₂); 4,82 (септ, *J* = 6,7 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 1,63 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 173,9; 173,8; 147,7; 130,8; 128,8; 128,0; 125,7; 121,4; 104,7; 58,9; 55,6; 21,8. Вычислено для C₁₅H₁₆N₆O₂, %: C 57,68; H 5,16; N 26,91. Найдено, %: C 57,61; H 5,30; N 27,04.



3-Циклогексил-*N*₆-α-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7г)

Выход 72%, желтовато-белые кристаллы, т.пл. 164–165 °С.

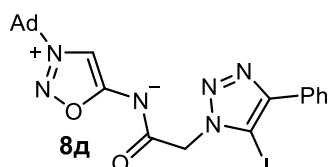
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 8,53 (с, 1H, H₄); 8,43 (с, 1H, C₂HN₃); 7,92–7,83 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,51–7,42 (м, 2H); 7,38–7,30 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 5,26 (с, 2H, COCH₂); 4,87–4,77 (м, 1H, *цикло*-(CH₂)₅CH); 2,24–2,14 (м, 2H); 1,93–1,79 (м, 4H); 1,68–1,60 (м, 1H); 1,47–1,35 (м, 2H); 1,31–1,22 (м, 1H, *цикло*-(CH₂)₅CH). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 173,6; 173,4; 146,5; 131,4; 129,4; 128,2; 125,5; 123,3; 106,2; 64,7; 55,6; 31,6; 24,6; 24,5. Вычислено для C₁₈H₂₀N₆O₂, %: C 61,35; H 5,72; N 23,85. Найдено, %: C 61,27; H 5,86; N 23,89.



3-(1-Адамантил)-*N*₆-α-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7д)

Выход 68%, белые кристаллы, т.пл. 173–174 °С.

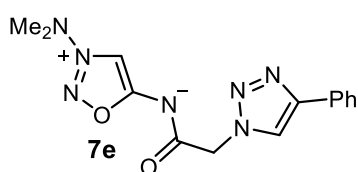
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,06 (с, 1H, H₄); 7,97 (с, 1H, C₂HN₃); 7,90–7,85 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,46–7,39 (м, 2H); 7,36–7,30 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 5,33 (с, 2H, COCH₂); 2,35 (уш.с, 3H); 2,29–2,24 (м, 6H); 1,88–1,74 (м, 6H, 1-Ad). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 173,9; 173,9; 147,7; 131,0; 128,7; 127,9; 125,8; 121,3; 103,4; 68,0; 55,6; 41,9; 35,2; 29,3. Вычислено для C₂₂H₂₄N₆O₂, %: C 65,33; H 5,98; N 20,78. Найдено, %: C 65,25; H 6,07; N 20,92.



3-(1-Адамантил)-*N*₆-α-(5-иод-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (8д)

Соединение **8д** выделяли колоночной хроматографией маточного раствора на силикагеле (элюент – ТХМ:ЭА, 9:1) с последующей кристаллизацией из смеси толуол:ПЭ. Продукт получали в виде сольвата, содержащего две молекулы **8д** на молекулу толуола. Выход 6%, белые

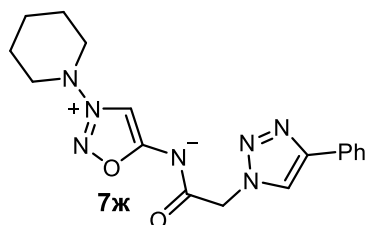
кристаллы, т.пл. 194–196 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,09 (с, 1H, H4); 8,03–7,97 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,52–7,46 (м, 2H); 7,43–7,39 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 7,29–7,24 (м, 2H); 7,22–7,15 (м, 3H, $\frac{1}{2}\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$); 5,43 (с, 2H, COCH₂); 2,37 (с, 3H, $\frac{1}{2}\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$); 2,36 (уш.с, 3H); 2,31–2,26 (м, 6H); 1,88–1,76 (м, 6H, 1-Ad). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173,9; 173,3; 149,7; 137,9 (тол.); 130,6; 129,1 (тол.); 128,5; 128,4; 128,2 (тол.); 127,6; 125,3 (тол.); 103,5; 78,1; 67,9; 56,0; 41,9; 35,2; 29,3; 21,5 (тол.). Вычислено для (C₂₉H₃₂I₂N₆O₂ + $\frac{1}{2}\text{C}_7\text{H}_8$), %: С 53,13; Н 4,72; I 22,02; N 14,58. Найдено, %: С 53,30; Н 4,86; I 21,89; N 14,45.



3-Диметиламино-*N*₆-α-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7е)

Выход 73 %, желтовато-белые кристаллы, т.пл. 146–148 °С.

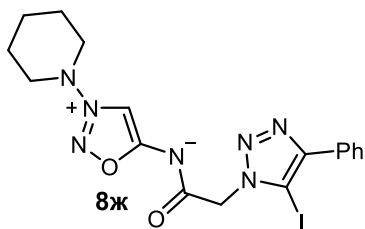
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 8,53 (с, 1H, H4); 8,44 (с, 1H, C₂HN₃); 7,90–7,84 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,49–7,43 (м, 2H); 7,37–7,31 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 5,26 (с, 2H, COCH₂); 3,25 (с, 6H, N(CH₃)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 173,2; 172,6; 146,5; 131,4; 129,4; 128,2; 125,5; 123,3; 101,0; 55,5; 44,8. Вычислено для C₁₄H₁₅N₇O₂, %: С 53,67; Н 4,83; N 31,29. Найдено, %: С 53,58; Н 4,74; N 31,36.



3-(1-Пиперидино)-*N*₆-α-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7ж)

Выход 61 %, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 172–173 °С. ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,98 (с, 1H, H4);

7,96 (с, 1H, C₂HN₃); 7,89–7,84 (м, 2H, *o*-C₆H₅); 7,44–7,39 (м, 2H); 7,34–7,29 (м, 1H, *m,n*-C₆H₅); 5,31 (с, 2H, COCH₂); 3,48–3,44 (м, 4H, CH₂NCH₂); 1,90–1,85 (м, 4H, CH₂CH₂CH₂); 1,65–1,59 (м, 2H, CH₂CH₂CH₂). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173,8; 173,0; 147,7; 131,0; 128,7; 127,9; 125,8; 121,3; 101,6; 55,7; 55,5; 24,5; 22,7. Вычислено для C₁₇H₁₉N₇O₂, %: С 57,78; Н 5,42; N 27,75. Найдено, %: С 57,80; Н 5,31; N 27,81.

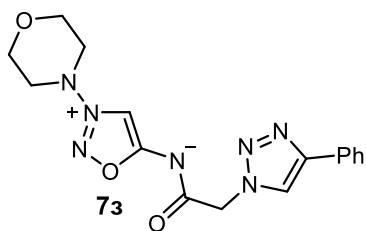


3-(1-Пиперидино)-*N*₆-α-(5-иод-4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (8ж)

Соединение **8ж** выделяли колоночной хроматографией маточного раствора на силикагеле (элюент – ТХМ:ЭА,

9:1) с последующей кристаллизацией из смеси толуол:ПЭ. Выход 8%, белые кристаллы, т.пл. 186–187 °С. ¹Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 8,51 (с, 1Н, Н4); 7,93–7,90 (м, 2Н, *o*-C₆H₅); 7,55–7,51 (м, 2Н); 7,45–7,41 (м, 1Н, *m,n*-C₆H₅); 5,28 (с, 2Н, COCH₂); 3,56–3,52 (м, 4Н, CH₂NCH₂); 1,78–1,73 (м, 4Н, CH₂CH₂CH₂); 1,54–1,49 (м, 2Н, CH₂CH₂CH₂). ¹³С ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 172,8; 172,4; 148,7; 131,2; 129,2; 128,7; 127,2; 102,2; 83,2; 56,2; 54,9; 24,6; 22,7.

Масс-спектр высокого разрешения (HRMS, ESI), *m/z*: вычислено для C₁₇H₁₈IN₇O₂ [M+H]⁺ 480,0645; найдено 480,0649.

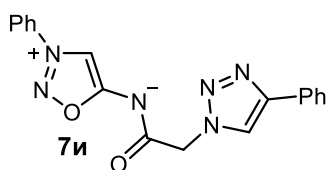


3-(1-Морфолино)-*N*₆-α-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7з)

Выход 70%, желтовато-белые кристаллы, т.пл. 166–168 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 8,55 (с, 1Н, Н4); 8,53 (с, 1Н, C₂HN₃); 7,90–7,84 (м, 2Н, *o*-C₆H₅); 7,48–7,43 (м,

2Н); 7,37–7,30 (м, 1Н, *m,n*-C₆H₅); 5,27 (с, 2Н, COCH₂); 3,87–3,83 (м, 4Н, CH₂OCH₂); 3,63–3,58 (м, 4Н, CH₂NCH₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 173,3; 172,8; 146,5; 131,4; 129,4; 128,2; 125,5; 123,3; 101,5; 65,2; 55,5; 53,8. Вычислено для C₁₆H₁₇N₇O₃, %: С 54,08; Н 4,82; N 27,59. Найдено, %: С 53,94; Н 4,90; N 27,64.

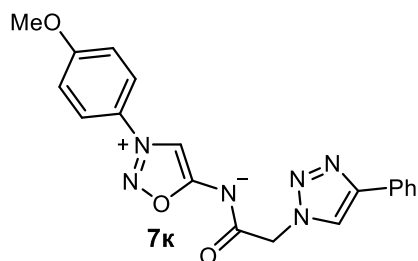


3-Фенил-*N*₆-α-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7и)

Выход 74%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 180–181 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 8,90 (с, 1Н, Н4); 8,56 (с, 1Н, C₂HN₃); 8,11–8,05 (м, 2Н, N3-(*o*-C₆H₅)); 7,91–7,85 (м, 2Н, (C₂HN₃)C₆H₅); 7,80–7,70 (м, 3Н, N3-(*m,n*-C₆H₅)); 7,49–7,43 (м, 2Н); 7,37–7,31 (м, 1Н, (C₂HN₃)C₆H₅); 5,33 (с, 2Н, COCH₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 173,9; 173,5; 146,5; 134,0; 133,6; 131,4; 130,7; 129,4; 128,2; 125,5; 123,3; 122,9; 106,6; 55,6.

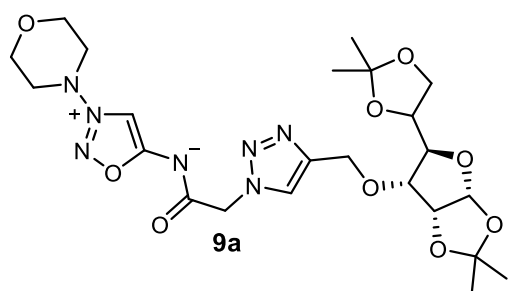
Вычислено для $C_{18}H_{14}N_6O_2$, %: С 62,42; Н 4,07; N 24,27. Найдено, %: С 62,31; Н 4,25; N 24,20.



3-(*n*-Метоксифенил)-*N*₆-α-(4-фенил-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (7к)

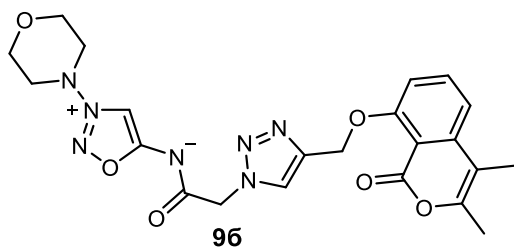
Выделен сольват, содержащий две молекулы **7к** на молекулу толуола. Выход 69%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 185–186 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,39 (с, 1Н, Н₄); 7,99 (с, 1Н, С₂HN₃); 7,92–7,87 (м, 2Н, *o*-C₆H₅); 7,78–7,73 (м, 2Н, CH₃OC₆H₄); 7,46–7,41 (м, 2Н); 7,37–7,31 (м, 1Н, *m,n*-C₆H₅); 7,30–7,25 (м, 2Н); 7,22–7,17 (м, 3Н, ½C₆H₅CH₃); 7,15–7,10 (м, 2Н, CH₃OC₆H₄); 5,37 (с, 2Н, COCH₂); 3,94 (с, 3Н, CH₃OC₆H₄); 2,38 (с, 3Н, ½CH₃C₆H₅). ¹³С ЯМР (101 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м.д.: 173,7; 173,4; 163,0; 146,5; 131,4; 129,4; 128,2; 126,9; 125,5; 124,4; 123,3; 115,7; 106,0; 56,5; 55,6. Вычислено для C₁₉H₁₆N₆O₃, %: С 60,63; Н 4,29; N 22,33. Найдено, %: С 60,52; Н 4,33; N 22,27.



3-(1-Морфолино)-*N*₆-α-(4-(((3*aR*,5*R*,6*R*,6*aR*)-5-(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2,2-диметилтетрагидрофурано[2,3-*d*][1,3]диоксол-6-ил)окси-метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (9а)

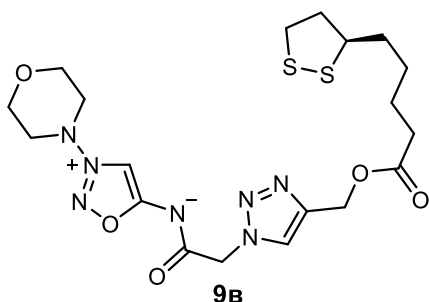
Выход 68%, жёлтое масло. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,01 (с, 1Н, Н₄); 7,76 (с, 1Н, С₂HN₃); 5,88 (д, *J* = 3,7 Гц, 1Н, Sug); 5,35–5,16 (м, 2Н, (C=O)CH₂); 4,92–4,75 (м, 2Н, (С₂HN₃)CH₂O); 4,62 (д, *J* = 3,7 Гц, 1Н); 4,36–4,30 (м, 1Н); 4,16–4,12 (м, 1Н); 4,11–4,06 (м, 2Н, Sug); 4,02–3,94 (м, 1Н, Sug + 4Н, CH₂OCH₂); 3,61–3,49 (м, 4Н, CH₂NCH₂); 1,49 (с, 3Н); 1,42 (с, 3Н); 1,35 (с, 3Н); 1,31 (с, 3Н, Sug). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 173,9; 173,1; 144,7; 137,8 (тол.); 129,0 (тол.); 128,2 (тол.); 125,3 (тол.); 124,1; 111,8; 109,0; 105,3; 101,0; 82,6; 81,8; 81,1; 72,5; 67,3; 65,3; 64,2; 55,4; 54,6; 29,7; 26,8; 26,2; 25,5; 21,5 (тол.). Масс-спектр высокого разрешения (HRMS, ESI), *m/z*: вычислено для C₂₃H₃₃N₇O₉ [M+H]⁺ 497,1515; найдено 497,1517.



3-(1-Морфолино)-*N*₆-α-(4-(((3,4-диметил-1-оксо-1*H*-изохромен-8-ил)окси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетилсиднонимин (96)

Выход 79%, жёлтые кристаллы, т.пл. 171–172 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 8,53 (с, 1H, H4); 8,19 (с, 1H, C₂HN₃); 7,81–7,74 (м, 1H); 7,39–7,34 (м, 1H); 7,16–7,12 (м, 1H, C₆H₃); 5,34 (с, 2H, (C=O)CH₂); 5,25 (с, 2H, (C₂HN₃)CH₂O); 3,87–3,82 (м, 4H, CH₂OCH₂); 3,63–3,58 (м, 4H, CH₂NCH₂); 2,23 (с, 3H); 2,09 (с, 3H, 2CH₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 173,3; 172,8; 160,4; 158,1; 150,9; 142,7; 141,3; 136,5; 126,4; 115,4; 112,0; 109,1; 107,2; 101,5; 65,2; 62,9; 55,4; 53,8; 17,5; 12,9. Вычислено для C₂₂H₂₃N₇O₆, %: С 54,88; Н 4,82; N 20,36. Найдено, %: С 54,92; Н 4,65; N 20,48.



3-(1-Морфолино)-*N*₆-α-(4-((*R*)-*O*-(5-(1,2-дитиолан-3-ил)пентаноил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)-ацетилсиднонимин (9b)

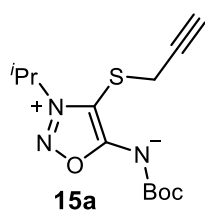
Выход 65%, белые кристаллы, т.пл. 86–88 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,02 (с, 1H, H4); 7,76 (с, 1H, C₂HN₃); 5,26 (с, 2H); 5,25 (с, 2H, COCH₂ + CO₂CH₂); 4,04–3,94 (м, 4H, CH₂OCH₂); 3,61–3,52 (м, 4H, CH₂NCH₂ + 1H, Lip); 3,21–3,07 (м, 2H); 2,50–2,40 (м, 1H); 2,38–2,31 (м, 2H); 1,92–1,86 (м, 1H); 1,73–1,60 (м, 4H); 1,51–1,37 (м, 2H, Lip). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 173,7; 173,3; 173,1; 142,7; 125,3; 101,1; 65,4; 57,7; 56,3; 55,4; 54,6; 40,2; 38,5; 34,6; 33,9; 28,7; 24,6. Вычислено для C₁₉H₂₇N₇O₅S₂, %: С 45,86; Н 5,47; N 19,70; S 12,89. Найдено, %: С 45,92; Н 5,61; N 19,81; S 12,84.

3.5 Общая методика получения 4-пропаргилтиосиднонимин (15)

К раствору *N*₆-замещённого сиднонимина **13** (2 ммоль) в абсолютном ТГФ (60 мл) в атмосфере аргона последовательно с интервалом 10 мин при –80 °С прибавляли раствор *n*-BuLi в гексане (2,7 М, 2 ммоль) и раствор серы в толуоле (0,0078 М, 2 ммоль). Реакционную смесь отогревали до –20 °С, прибавляли пропаргилбромид (2,4 ммоль) и перемешивали 20 мин при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении; остаток очищали

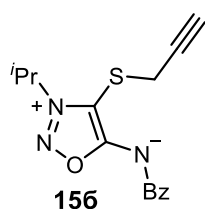
колоночной хроматографией на SiO₂ (2×20 см), элюент – ЭА:ДХМ от 1:10 до 1:1). Продукт **3** кристаллизовали из смеси толуол: ПЭ (1:3).



3-Изопропил-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (15а)

Выход 83 %, бежевые кристаллы, т.пл. 148–149 °С.

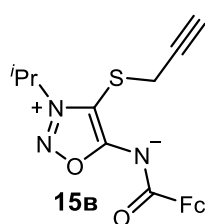
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5,32 (септ, *J* = 6,8 Гц, 1Н, CH(CH₃)₂); 3,58 (д, *J* = 2,5 Гц, 2Н, SCH₂); 2,26 (уш.т, *J* = 2,5 Гц, 1Н, C≡CH); 1,66 (д, *J* = 6,8 Гц, 6Н, CH(CH₃)₂); 1,53 (с, 9Н, C(CH₃)₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167,0; 158,9; 103,6; 79,4; 79,2; 72,9; 56,7; 28,2; 22,6; 21,9. Вычислено для C₁₃H₁₉N₃O₃S, %: С 52,51; Н 6,44; N 14,13; S 10,78. Найдено, %: С 52,39; Н 6,51; N 14,03; S 10,82.



3-Изопропил-4-пропаргилтио-*N*₆-бензоилсиднонимин (15б)

Выход 77 %, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 99–101 °С.

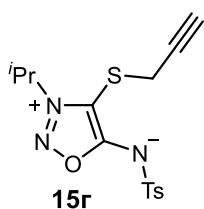
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,33–8,24 (м, 2Н, *o*-C₆H₅); 7,53–7,40 (м, 3Н, *m,n*-C₆H₅); 5,35 (септ, *J* = 6,7 Гц, 1Н, CH(CH₃)₂); 3,79 (д, *J* = 2,5 Гц, 2Н, SCH₂); 2,28 (т, *J* = 2,5 Гц, 1Н, C≡CH); 1,71 (д, *J* = 6,8 Гц, 6Н, CH(CH₃)₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 172,9; 167,9; 137,1; 131,6; 129,7; 128,0; 105,7; 79,1; 73,0; 57,0; 22,05; 21,96. Вычислено для C₁₅H₁₅N₃O₂S, %: С 59,78; Н 5,02; N 13,94; S 10,64. Найдено, %: С 59,82; Н 5,13; N 14,05; S 10,75.



3-Изопропил-4-пропаргилтио-*N*₆-ферроценилкарбонил-сиднонимин (15в)

Выход 55 %, тёмно-оранжевые кристаллы, т.пл. 148–149 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5,32 (септ, *J* = 6,7 Гц, 1Н, CH(CH₃)₂); 4,94 (с, 2Н); 4,39 (с, 2Н); 4,21 (с, 5Н, Fc); 3,87 (д, *J* = 2,6 Гц, 2Н, SCH₂); 2,30–2,26 (м, 1Н, C≡CH); 1,72 (д, *J* = 6,7 Гц, 6Н, CH(CH₃)₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 178,1; 165,8; 104,4; 79,5; 79,2; 72,9; 70,9; 70,6; 69,7; 56,7; 21,9; 21,5. Вычислено для C₁₉H₁₉FeN₃O₂S, %: С 55,76; Н 4,68; Fe 13,64; N 10,27; S 7,83. Найдено, %: С 55,93; Н 4,84; Fe 13,60; N 10,40; S 7,81.

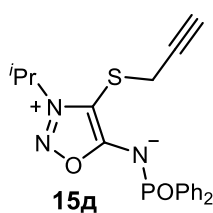


3-Изопропил-4-пропаргилтио-*N*₆-тозилсиднонимин (15г)

Выход 67%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 166–167 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,98 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H); 7,29 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H, C₆H₄CH₃); 5,28 (септ, *J* = 6,8 Гц, 1H, CH(CH₃)₂);

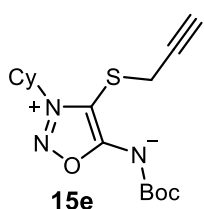
3,61 (д, *J* = 2,6 Гц, 2H, SCH₂); 2,41 (с, 3H, C₆H₄CH₃); 2,26 (т, *J* = 2,6 Гц, 1H, C≡CH); 1,66 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 164,6; 142,7; 139,4; 129,2; 127,2; 104,8; 78,6; 73,4; 57,6; 22,4; 21,9; 21,6. Вычислено для C₁₅H₁₇N₃O₃S₂, %: C 51,26; H 4,88; N 11,96; S 18,24. Найдено, %: C 51,13; H 5,02; N 12,07; S 18,29.



3-Изопропил-4-пропаргилтио-*N*₆-дифенилфосфинилсиднонимин (15д)

Выделен сольват, содержащий две молекулы **15д** на молекулу толуола. Выход 41%, коричневые кристаллы, т.пл. 135–137 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,99–7,91 (м, 4H, 2 *o*-C₆H₅); 7,46–7,38 (м, 6H, 2 *m,n*-C₆H₅); 7,28–7,23 (м, 2H); 7,23–7,13 (м, 3H, ½ тол.); 5,23 (септ, *J* = 6,8 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 3,67 (д, *J* = 2,5 Гц, 2H, SCH₂); 2,37 (с, 3H, ½ тол.); 2,25 (т, *J* = 2,6 Гц, 1H, C≡CH); 1,62 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 165,7 (д, *J* = 2,3 Гц); 137,9 (тол.); 136,4 (д, *J* = 130,8 Гц); 131,4 (д, *J* = 9,8 Гц); 130,8 (д, *J* = 2,9 Гц); 129,0 (тол.); 128,2 (тол.); 128,1 (д, *J* = 12,7 Гц); 125,3 (тол.); 103,2 (д, *J* = 13,4 Гц); 79,2; 73,0; 56,9; 22,5; 21,8; 21,5 (тол.). ³¹P ЯМР (121 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 16,0. Вычислено для C₂₀H₂₀N₃O₂PS + ½ C₇H₈, %: C 63,64; H 5,45; N 9,47; P 6,98; S 7,23. Найдено, %: C 63,59; H 5,61; N 9,41; P 7,06; S 7,20.

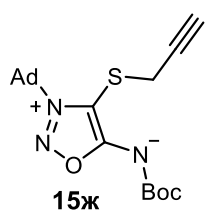


3-Циклогексил-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (15е)

Выход 77%, коричневые кристаллы, т.пл. 137–138 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5,02–4,89 (м, 1H, цикло-(CH₂)₅CH); 3,56 (д, *J* = 2,6 Гц, 2H, SCH₂); 2,26 (т, *J* = 2,6 Гц, 1H, C≡CH); 2,19–2,10 (м, 2H); 2,02–1,89 (м, 4H); 1,82–1,74 (м, 1H, цикло-(CH₂)₅CH); 1,52 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1,49–1,40 (м, 2H); 1,39–1,28 (м, 1H, цикло-(CH₂)₅CH). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167,1; 158,9; 103,8; 79,4; 79,2; 72,8; 63,0; 32,4; 28,2; 25,0; 24,6; 22,8.

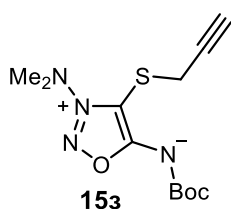
Вычислено для $C_{16}H_{23}N_3O_3S$, %: С 56,95; Н 6,87; N 12,45; S 9,50. Найдено, %: С 57,06; Н 6,69; N 12,54; S 9,38.



3-(1-Адамантил)-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (15ж)

Выход 74%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 154–155 °С.

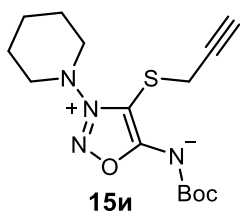
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 3,83 (д, $J = 2,6$ Гц, 2H, SCH_2); 2,57–2,46 (м, 6H); 2,35–2,29 (м, 3H, 1-Ad); 2,21 (т, $J = 2,6$ Гц, 1H, $C\equiv CH$); 1,83–1,76 (м, 6H, 1-Ad); 1,52 (с, 9H, $C(CH_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167,8; 158,9; 103,5; 79,0; 78,5; 73,1; 71,1; 40,7; 35,4; 29,6; 28,2; 21,2. Вычислено для $C_{20}H_{27}N_3O_3S$, %: С 61,67; Н 6,99; N 10,79; S 8,23. Найдено, %: С 61,73; Н 7,13; N 10,91; S 8,27.



3-Диметиламино-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (15з)

Выход 65%, коричневые кристаллы, т.пл. 121–123 °С.

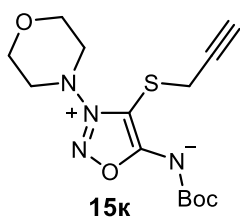
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 3,77–3,62 (м, 2H, SCH_2); 3,26–3,09 (м, 6H, $N(CH_3)_2$); 2,32–2,18 (м, 1H, $C\equiv CH$); 1,53 (с, 9H, $C(CH_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 166,7; 158,5; 102,9; 79,5; 78,6; 73,0; 46,9; 28,2; 21,6. Вычислено для $C_{12}H_{18}N_4O_3S$, %: С 48,31; Н 6,08; N 18,78; S 10,75. Найдено, %: С 48,36; Н 6,26; N 18,71; S 10,82.



3-(1-Пиперидино)-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (15и)

Выход 60%, коричневые кристаллы, т.пл. 133–134 °С.

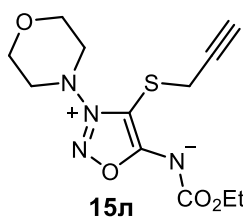
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 3,68 (д, $J = 2,7$ Гц, 2H, SCH_2); 3,48–3,37 (м, 4H, CH_2NCH_2); 2,22 (т, $J = 2,6$ Гц, 1H, $C\equiv CH$); 1,93–1,84 (м, 4H, $CH_2CH_2CH_2$); 1,67–1,59 (м, 2H, $CH_2CH_2CH_2$); 1,53 (с, 9H, $C(CH_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 166,8; 158,7; 103,0; 79,3; 78,6; 72,8; 56,8; 28,2; 25,3; 22,9; 21,7. Вычислено для $C_{15}H_{22}N_4O_3S$, %: С 53,24; Н 6,55; N 16,56; S 9,47. Найдено, %: С 53,41; Н 6,39; N 16,61; S 9,49.



3-(1-Морфолино)-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (15к)

Выход 61 %, коричневые кристаллы, т.пл. 126–127 °С.

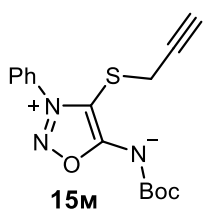
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4,01–3,93 (м, 4Н, CH₂OCH₂); 3,71 (д, *J* = 2,6 Гц, 2Н, SCH₂); 3,58–3,50 (м, 4Н, CH₂NCH₂); 2,24 (т, *J* = 2,6 Гц, 1Н, C≡CH); 1,53 (с, 9Н, C(CH₃)₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 166,5; 158,5; 102,9; 79,6; 78,7; 73,0; 66,0; 55,6; 28,2; 21,7. Вычислено для C₁₄H₂₀N₄O₄S, %: С 49,40; Н 5,92; N 16,46; S 9,42. Найдено, %: С 49,48; Н 6,08; N 16,52; S 9,36.



3-(1-Морфолино)-4-пропаргилтио-*N*₆-этоксикарбонил-сиднонимин (15л)

Выход 70 %, коричневые кристаллы, т.пл. 107–109 °С.

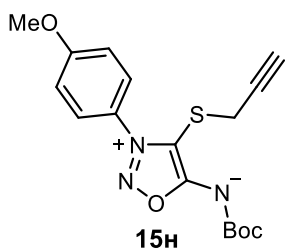
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4,17 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2Н, CH₂CH₃); 4,00–3,83 (м, 4Н, CH₂OCH₂); 3,71 (д, *J* = 2,6 Гц, 2Н, SCH₂); 3,58–3,41 (м, 4Н, CH₂NCH₂); 2,23 (т, *J* = 2,6 Гц, 1Н, C≡CH); 1,29 (т, *J* = 7,1 Гц, 3Н, CH₂CH₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167,0; 159,1; 103,4; 78,6; 73,1; 66,0; 61,4; 55,6; 21,5; 14,5. Вычислено для C₁₂H₁₆N₄O₄S, %: С 46,15; Н 5,16; N 17,94; S 10,26. Найдено, %: С 46,24; Н 5,01; N 18,09; S 10,34.



3-Фенил-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (15м)

Выход 55 %, коричневые кристаллы, т.пл. 125–126 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,75–7,60 (м, 5Н, C₆H₅); 3,62 (д, *J* = 2,7 Гц, 2Н, SCH₂); 2,17 (т, *J* = 2,6 Гц, 1Н, C≡CH); 1,57 (с, 9Н, C(CH₃)₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 166,6; 158,7; 132,9; 132,6; 129,7; 125,7; 107,1; 79,7; 78,6; 73,3; 28,2; 21,9. Вычислено для C₁₆H₁₇N₃O₃S, %: С 57,99; Н 5,17; N 12,68; S 9,67. Найдено, %: С 57,83; Н 5,01; N 12,81; S 9,84.



3-(4-Метоксифенил)-4-пропаргилтио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (15н)

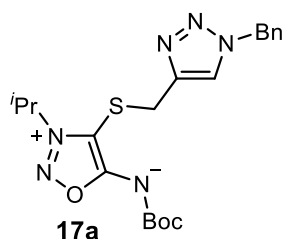
Выход 59 %, коричневые кристаллы, т.пл. 126–128 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,59 (д, *J* = 9,1 Гц, 2Н); 7,08 (д, *J* = 9,1 Гц, 2Н, CH₃OC₆H₄); 3,91 (с, 3Н, CH₃OC₆H₄); 3,60 (д, *J* = 2,6 Гц, 2Н, SCH₂); 2,16 (т, *J* = 2,6 Гц, 1Н, C≡CH); 1,55 (с, 9Н, C(CH₃)₃).

^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166,7; 162,6; 158,8; 127,1; 125,4; 114,8; 106,9; 79,5; 78,6; 73,2; 55,9; 28,2; 21,9. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, %: С 56,50; Н 5,30; N 11,63; S 8,87. Найдено, %: С 56,59; Н 5,53; N 11,57; S 8,91.

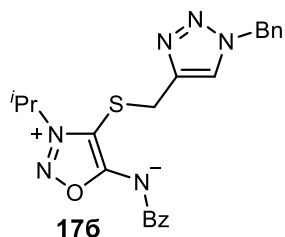
3.6 Общая методика получения 4-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтиосиднониминов (17)

Раствор соединения **6** (1 ммоль), ТЭА (0,2 ммоль) и CuI (0,1 ммоль) в 3 мл ацетонитрила дегазировали перемешиванием в токе аргона в течение 5 мин. Прибавляли пропаргилтиосиднонимин **15** (1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь ещё 5–10 мин. По завершении реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТХМ и пропускали через слой SiO_2 (2×3 см), элюент – ЭА : ТХМ. Продукт кристаллизовали из смеси толуол : ПЭ.



3-Изопропил-4-((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (17а)

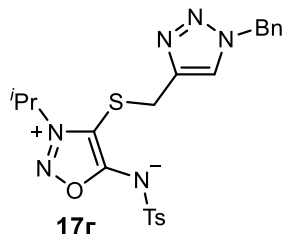
Выделен в виде сольвата, содержащего две молекулы **17а** на молекулу МТБЭ. Выход 77%, серо-жёлтые кристаллы, т.пл. 67–68°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,46–7,33 (м, 4Н, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 + \text{C}_2\text{HN}_3$); 7,27–7,19 (м, 2Н, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,44 (с, 2Н, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,99–4,83 (м, 1Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,16 (с, 2Н, SCH_2); 3,21 (с, 3Н, $\frac{1}{2}\text{MTBE}$); 1,54 (с, 9Н, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1,34 (д, $J = 6,5$ Гц, 6Н, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,19 (с, 9Н, $\frac{1}{2}\text{MTBE}$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167,3; 158,9; 143,2; 134,3; 129,2; 128,9; 128,1; 122,9; 104,3; 79,3; 77,3; 72,8 (МТБЭ); 56,6; 54,3; 49,5 (МТБЭ); 28,2; 27,0 (МТБЭ); 21,3. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} + \frac{1}{2}\text{C}_5\text{H}_{12}\text{O}$, %: С 56,94; Н 6,80; N 17,71; S 6,76. Найдено, %: С 57,08; Н 6,91; N 17,62; S 6,78.



3-Изопропил-4-((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-бензоилсиднонимин (17б)

Выход 74%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 65–66°C. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,31 (д, $J = 7,6$ Гц, 2Н); 7,57–7,42 (м, 3Н + C_2HN_3); 7,42–7,31 (м, 4Н); 7,25–7,15 (м, 2Н); 5,38 (с, 2Н); 4,97 (септ, $J = 6,8$ Гц, 1Н); 4,35 (с, 2Н); 1,38 (д, $J = 6,8$ Гц, 6Н). ^{13}C ЯМР

(101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 172,8; 168,3; 143,0; 137,2; 134,3; 131,6; 129,6; 129,2; 128,9; 128,1; 128,0; 123,0; 106,5; 56,8; 54,3; 27,5; 21,3. Вычислено для C₂₂H₂₂N₆O₂S, %: С 60,81; Н 5,10; N 19,34; S 7,38. Найдено, %: С 60,76; Н 4,98; N 19,21; S 7,29.

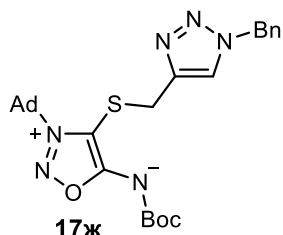


3-Изопропил-4-((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-тозилсиднонимин (17г)

Выход 68%, бежевые кристаллы, т.пл. 142–143 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,98 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H); 7,48 (с, 1H, C₂HN₃); 7,42–7,34 (м, 3H); 7,32–7,21 (м, 4H); 5,41 (с, 2H); 4,90 (септ, *J* = 6,2 Гц, 1H); 4,23 (с, 2H); 2,40 (с, 3H); 1,31 (д, *J* = 6,7 Гц, 6H).

¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 164,8; 142,7; 142,4; 139,5; 134,5; 129,3; 129,2; 128,8; 128,2; 127,2; 123,5; 105,7; 57,5; 54,3; 27,6; 21,6; 21,2. Вычислено для C₂₂H₂₄N₆O₃S₂, %: С 54,53; Н 4,99; N 17,34; S 13,23. Найдено, %: С 54,62; Н 5,12; N 17,26; S 13,27.

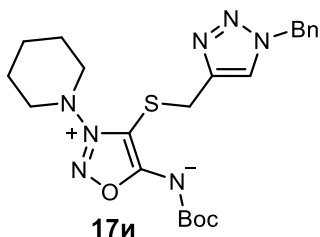


3-(1-Адамантил)-4-((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (17ж)

Выход 82%, бежевые кристаллы, т.пл. 148–149 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,38 (д, *J* = 18,0 Гц, 4H, CH₂C₆H₅ + C₂HN₃); 7,27 (д, *J* = 4,8 Гц, 2H, CH₂C₆H₅); 5,42 (с, 2H, CH₂C₆H₅); 4,36 (с, 2H, SCH₂); 2,15 (с, 3H); 2,06 (с, 6H); 1,65 (уш.кв, *J* = 13,1 Гц, 6H, 1-Ad); 1,54 (с, 9H, C(CH₃)₃).

¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167,9; 159,0; 142,8; 134,7; 129,2; 128,8; 128,2; 122,8; 104,3; 79,1; 70,8; 54,2; 39,9; 35,2; 29,4; 28,3; 27,2. Вычислено для C₂₇H₃₄N₆O₃S, %: С 62,05; Н 6,56; N 16,08; S 6,13. Найдено, %: С 61,92; Н 6,73; N 16,13; S 6,06.

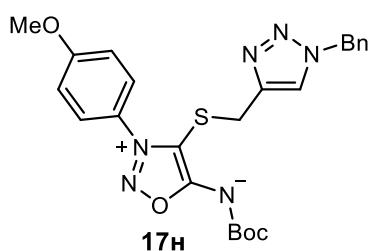


3-(1-Пиперидино)-4-((1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (17и)

Выделен в виде сольвата двух молекул **17и** на одну молекулу толуола. Выход 74%, серые кристаллы, т.пл. 81–82 °С.

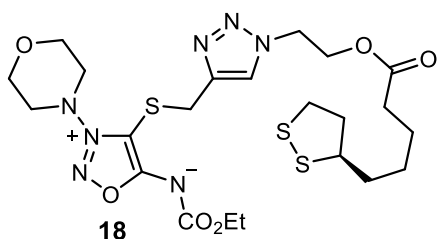
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,54 (с, 1H, C₂HN₃); 7,43–7,35 (м, 3H, CH₂C₆H₅); 7,33–7,11 (м, 2H, CH₂C₆H₅ + 5H, ½тол); 5,46 (с, 2H,

$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 4,23 (с, 2H, SCH_2); 3,22–3,06 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2,37 (с, 3H, $\frac{1}{2}\text{тол}$); 1,83–1,70 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1,54 (с, 11H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3 + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167,1; 158,6; 143,5; 137,9 (тол.); 134,5; 129,2; 129,0 (тол.); 128,8; 128,23 (тол.); 128,17; 125,3 (тол.); 122,8; 103,5; 79,3; 56,2; 54,3; 28,3; 27,9; 25,2; 22,9; 21,5 (тол.). Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_7\text{O}_3\text{S} + \frac{1}{2}\text{C}_7\text{H}_8$, %: С 59,17; Н 6,43; N 18,94; S 6,19. Найдено, %: С 59,07; Н 6,55; N 19,03; S 6,25.



3-(4-Метоксифенил)-4-((1-бензил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-N₆-(трет-бутоксикарбонил)сиднонимин (17н)

Выделен сольват на одну молекулу ДХМ. Выход 79%, белые кристаллы, т.пл. 71–72 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,43 (с, 1H, C_2HN_3); 7,40–7,32 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4 + \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,26–7,18 (м, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 7,02–6,92 (м, 2H, C_6H_4); 5,45 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,31 (с, 2H, DCM); 4,12 (с, 2H, SCH_2); 3,89 (с, 3H, OCH_3); 1,57 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 166,9; 162,4; 158,8; 143,1; 134,5; 129,2; 128,9; 128,1; 126,6; 125,2; 122,9; 114,7; 107,6; 79,5; 55,8; 54,2; 53,5 (ДХМ); 28,3; 28,1. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S} + \text{CH}_2\text{Cl}_2$, %: С 51,82; Н 4,87; Cl 12,23; N 14,50; S 5,53. Найдено, %: С 51,95; Н 4,93; Cl 12,11; N 14,62; S 5,69.



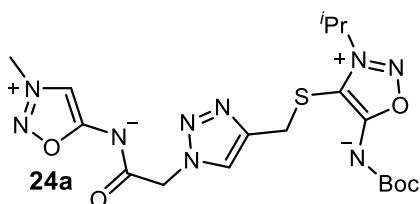
3-(1-Морфолино)-4-((1-(2-((5-(1,2-дитиолан-3-ил)-пентаноил)окси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-метилтио)-N₆-этоксикарбонилсиднонимин (18)

Раствор соединения **15л** (1 ммоль), ТЭА (0,2 ммоль) и CuI (0,1 ммоль) в 3 мл ацетонитрила дегазировали перемешиванием в токе аргона в течение 5 мин. Прибавляли 2-азидоэтиловый эфир (*S*)-липовой кислоты (1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь ещё 10 мин. По завершении реакции (контроль ТСХ) растворитель упаривали при пониженном давлении; остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (2×15 см) (элюент – ЭА : ДХМ от 1:10 до 1:1). Выход 66%, жёлтое масло. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,65 (с, 1H, $\text{C}_2\text{HN}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,56 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H, $\text{C}_2\text{HN}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,43 (т, $J = 5,1$ Гц, 2H, $\text{C}_2\text{HN}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 4,28 (с, 2H, SCH_2); 4,19 (кв, $J = 7,1$ Гц, 2H, CH_2CH_3); 3,98–3,84 (м, 4H, CH_2OCH_2); 3,60–3,52 (м, 1H, Lip);

3,46–3,32 (м, 4H, CH₂NCH₂); 3,24–3,05 (м, 2H); 2,52–2,41 (м, 1H); 2,33 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H); 1,94–1,85 (м, 1H); 1,73–1,59 (м, 4H); 1,50–1,40 (м, 2H, Lip); 1,32 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 172,9; 167,5; 159,2; 143,0; 123,6; 103,9; 66,0; 62,1; 61,4; 56,3; 55,1; 49,3; 40,2; 38,5; 34,5; 33,6; 29,7; 28,6; 27,7; 24,4. Вычислено для C₂₂H₃₃N₇O₆S₃, %: С 44,96; Н 5,66; N 16,68; S 16,36. Найдено, %: С 45,07; Н 5,74; N 16,62; S 16,45.

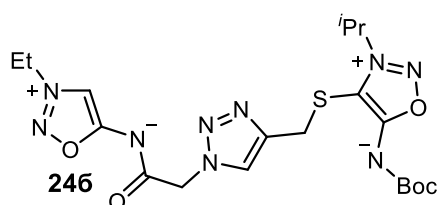
3.7 Общая методика получения 3-изопропил-4-(1-(*N*₆-ацетилсиднонимино))-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (бис-сиднонимин) (24)

Раствор соединения **15** (1 ммоль), ТЭА (0,2 ммоль) и CuI (0,1 ммоль) в 3 мл ацетонитрила дегазировали перемешиванием в токе аргона в течение 5 мин. Прибавляли бензилазид (1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь ещё 5–10 мин. По завершении реакции (контроль ТСХ) растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в ТХМ и пропускали через слой SiO₂ (2×3 см), элюент – смесь ЭА : ТХМ. Продукт кристаллизовали из смеси толуол : ПЭ.



3-Изопропил-4-(1-(3-метил-*N*₆-ацетилсиднонимино))-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (24а)

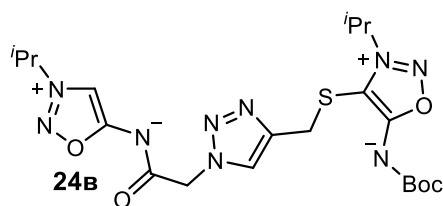
Выход 79%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 121–122 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (с, 1H, C₂HN₂O); 7,54 (с, 1H, C₂HN₃); 5,16 (с, 2H, COCH₂); 4,89 (септ, $J = 6,9$ Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,28 (с, 3H, NCH₃); 4,17 (с, 2H, SCH₂); 1,51 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1,43 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 174,1; 173,3; 167,6; 159,0; 142,7; 124,5; 107,8; 104,5; 79,1; 56,7; 55,4; 39,7; 28,3; 28,2; 21,4. Вычислено для C₁₈H₂₅N₉O₅S, %: С 45,09; Н 5,26; N 26,29; S 6,69. Найдено, %: С 45,21; Н 5,34; N 26,17; S 6,78.



3-Изопропил-4-(1-(3-этил-*N*₆-ацетилсиднонимино))-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (24б)

Выход 81%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 93–95 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (с, 1H, C₂HN₂O); 7,56 (с, 1H, C₂HN₃); 5,16

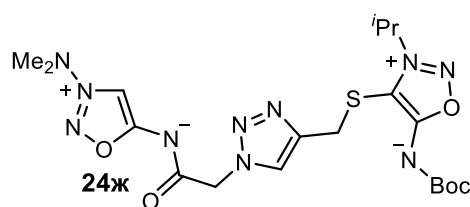
(с, 2H, COCH₂); 4,94 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,57 (кв, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH₂CH₃); 4,21 (с, 2H, SCH₂); 1,72 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H, CH₂CH₃); 1,52 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1,43 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 174,1; 173,3; 167,7; 158,9; 142,7; 124,7; 106,2; 104,6; 79,2; 56,8; 55,4; 49,4; 28,5; 28,2; 21,4; 14,1. Вычислено для C₁₉H₂₇N₉O₅S, %: С 46,24; Н 5,51; N 25,54; S 6,50. Найдено, %: С 46,36; Н 5,43; N 25,67; S 6,58.



3-Изопропил-4-(1-(3-изопропил-*N*₆-ацетил-сиднонимино))-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (24в)

Выход 82%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 105–106 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (с, 1H,

C₂HN₂O); 7,52 (с, 1H, C₂HN₃); 5,14 (с, 2H, COCH₂); 4,91 (септ, $J = 6,7$ Гц, 2H, 2(CH(CH₃)₂)); 4,16 (с, 2H, SCH₂); 1,70 (д, $J = 6,9$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂); 1,50 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1,41 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 174,0; 173,4; 167,5; 159,0; 142,7; 124,5; 104,4 (C2); 79,1; 58,7; 56,6; 55,4; 28,3; 28,2; 21,9; 21,4. Вычислено для C₂₀H₂₉N₉O₅S, %: С 47,33; Н 5,76; N 24,84; S 6,32. Найдено, %: С 47,18; Н 5,84; N 24,96; S 6,41.

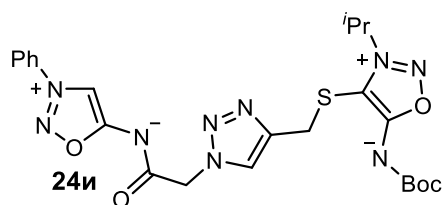


3-Изопропил-4-(1-(3-диметиламино-*N*₆-ацетил-сиднонимино))-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (24ж)

Выход 73%, коричневые кристаллы, т.пл. 80–81 °С.

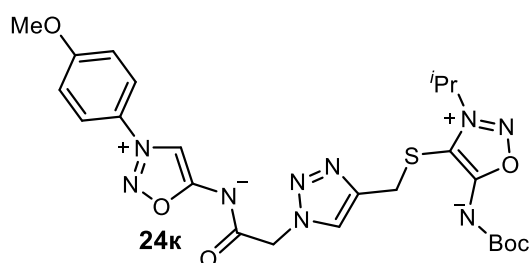
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,96 (с, 1H, C₂HN₂O);

7,55 (с, 1H, C₂HN₃); 5,16 (с, 2H, COCH₂); 4,92 (септ, $J = 6,5$ Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,20 (с, 2H, SCH₂); 3,28 (с, 6H, N(CH₃)₂); 1,52 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1,43 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 173,2; 173,0; 167,7; 159,0; 142,6; 124,6; 104,5; 100,8; 79,2; 56,7; 55,4; 45,3; 28,4; 28,2; 21,4. Вычислено для C₁₉H₂₈N₁₀O₅S, %: С 44,87; Н 5,55; N 27,54; S 6,30. Найдено, %: С 44,99; Н 5,47; N 27,41; S 6,22.



3-Изопропил-4-(1-(3-фенил-*N*₆-ацетил-сиднонимино))-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (24и)

Выход 74%, тёмно-коричневые кристаллы, т.пл. 78–80 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (с, 1H, C₂HN₂O); 8,01–7,85 (м, 5H, C₆H₅); 7,59 (с, 1H, C₂HN₃); 5,21 (с, 2H, COCH₂); 4,95 (септ, *J* = 6,7 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,21 (с, 2H, SCH₂); 3,93 (с, 3H); 1,54 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 173,8; 173,1; 167,6; 160,2; 149,4; 135,8; 132,5; 131,1; 124,7; 120,9; 110,5; 107,8; 98,1; 56,2; 55,2; 28,4; 28,2; 21,4. Вычислено для C₂₃H₂₇N₉O₅S, %: C 51,01; H 5,03; N 23,28; S 5,92. Найдено, %: C 51,14; H 4,95; N 23,39; S 6,03.



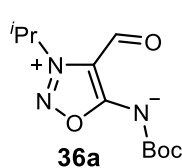
3-Изопропил-4-(1-(3-(4-метоксифенил)-*N*₆-ацетилсиднонимино))-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилтио)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (24к)

Выход 69%, коричневые кристаллы, т.пл. 101–103 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,36 (с, 1H, C₂HN₂O); 7,79 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H, *m*-C₆H₄); 7,56 (с, 1H, C₂HN₃); 7,13 (д, *J* = 8,4 Гц, 2H, *o*-C₆H₄); 5,21 (с, 2H, COCH₂); 4,95 (септ, *J* = 6,7 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,21 (с, 2H, SCH₂); 3,93 (с, 3H, OCH₃); 1,54 (с, 9H, C(CH₃)₃); 1,44 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 173,9; 173,4; 167,7; 163,3; 159,1; 142,6; 129,0; 128,2; 126,3; 124,6; 123,1; 115,7; 104,6; 56,7; 56,0; 55,4; 28,3; 28,3; 21,4. Вычислено для C₂₄H₂₉N₉O₆S, %: C 50,43; H 5,11; N 22,05; S 5,61. Найдено, %: C 50,29; H 5,20; N 22,17; S 5,72.

3.8 Общая методика получения 4-формил-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (36)

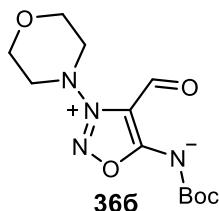
К раствору *N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимина **32** (3,43 ммоль) в 25 мл ТГФ при –80 °С прибавляли 1,9 М раствор *n*-BuLi (3,77 ммоль) в гексане. Смесь перемешивали при –80 °С 10 мин и прибавляли раствор метилсульфата 1-метокси-*N,N*-диметилметанамина (4,11 ммоль) в 5 мл ДХМ. Реакционную смесь перемешивали 20 мин, затем добавляли 1 мл насыщенного раствора

бикарбоната натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент – ТХМ:ЭА, 5:1). Продукт кристаллизовали из смеси толуол : ПЭ.



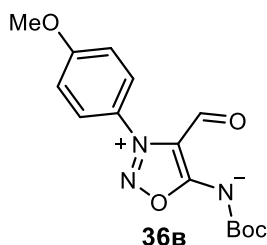
4-Формил-3-изопропил-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (36а)

Выход 80%, белые кристаллы, т.пл 34–35 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 9.81 (с, 1Н, С_НО); 5.59 (г, 1Н, С_Н(СН₃)₂); 1.67 (д, 6Н, С_Н(СН₃)₂); 1.53 (с, 9Н, С(СН₃)₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃, δ, м. д.): 176,8; 165,7; 157,9; 109,5; 80,5; 59,8; 28,0; 21,3. Вычислено для C₁₁H₁₇N₃O₄, %: С 51,76; Н 6,71; N 16,46. Найдено, %: С 51,89; Н 6,62; N 16,55.



4-Формил-3-морфолино-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (36б)

Выход 79%, белые кристаллы, т.пл. 139–140 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 9,72 (с, 1Н, С_НО); 4,04–3,91 (м, 4Н, О(СН₂)₂); 3,56–3,54 (м, 4Н, N(СН₂)₂); 1,53 (с, 9Н, С(СН₃)₃). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 174,2; 157,5; 106,6; 80,7; 65,6; 55,4; 28,0. Вычислено для C₁₂H₁₈N₄O₅, %: С 48,32; Н 6,08; N 18,78. Найдено, %: С 48,13; Н 6,35; N 19,0.



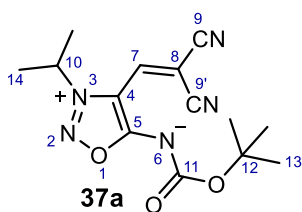
4-Формил-3-(4-метоксифенил)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)-сиднонимин (36в)

Выход 67%, светло-жёлтого кристаллы, т.пл. 119–120 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 9,80 (с, 1Н, С_НО); 7,55 (д, *J* = 8,9 Гц, 2Н); 7,09 (д, *J* = 8,9 Гц, 2Н, С₆Н₄); 3,92 (с, 3Н, ОСН₃); 1,57 (с, 9Н, С(СН₃)₃). ¹³С ЯМР (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 175,2; 165,1; 163,2; 157,8; 126,4; 125,1; 114,9; 110,4; 55,9; 28,1. Вычислено для C₁₅H₁₇N₃O₅, %: С 56,42; Н 5,37; N 13,16. Найдено, %: С 56,31; Н 5,70; N 13,30.

3.9 Общая методика получения 4-(2,2-дициановинил)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (37)

К раствору 4-формил-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимина **36** (1,18 ммоль) в 10 ИПС прибавляли малонитрил (1,23 ммоль) и 0,01 мл уксусной

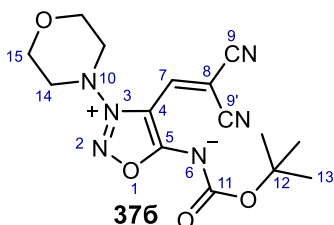
кислоты. Смесь перемешивали при 20 °С 15 мин; выпавший осадок **37** отфильтровывали, промывали холодным ИПС и сушили в вакууме.



4-(2,2-Дициановинил)-3-изопропил-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (37а**)**

Выход 90%, ярко-жёлтые кристаллы, т.пл. 147–148 °С (разл.).

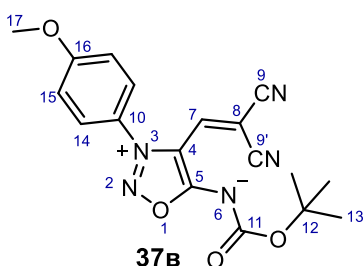
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 8,29 (с, 1H, CHC(CN)₂); 5,30 (септ, *J* = 6,4 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 1,59 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H, CH(CH₃)₂); 1,44 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 158,8 (5); 156,9 (11); 139,5 (7); 115,7 (9, 9'); 112,7 (9, 9'); 109,0 (4); 79,8 (12); 78,7 (8); 58,5 (10); 28,2 (13); 21,5 (14). ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 366,4 (2); 291,7 (3). Вычислено для C₁₄H₁₇N₅O₃, %: C 55,44; H 5,65; N 23,09. Найдено, %: C 55,61; H 5,58; N 23,12.



4-(2,2-Дициановинил)-3-морфолино-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (37б**)**

Выход 97%, ярко-жёлтые кристаллы, т.пл. 163–164 °С (разл.).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7,99 (с, 1H, CHC(CN)₂); 3,93–3,83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3,47–3,40 (м, 4H, N(CH₂)₂); 1,45 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 157,7 (5); 156,7 (11); 138,6 (7); 115,7 (9, 9'); 113,0 (9, 9'); 107,6 (4); 80,2 (12); 78,1 (8); 65,8 (15); 56,2 (14); 28,19 (13). ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 299,1 (3); 112,3 (10). Вычислено для C₁₅H₁₈N₆O₄, %: C 52,02; H 5,24; N 24,27. Найдено, %: C 51,09; H 5,50; N 24,00.



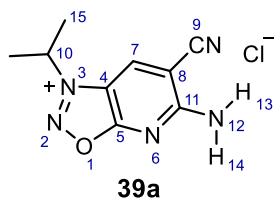
4-(2,2-Дициановинил)-3-(4-метоксифенил)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (37в**)**

Выход 80%, ярко-жёлтые кристаллы, т.пл. 139–140 °С (разл.). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 7,80 (д, *J* =

8,9 Гц, 2H, *o*-C₆H₄); 7,70 (с, 1H, CHC(CN)₂); 7,28 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H, *m*-C₆H₄); 3,90 (с, 3H, OCH₃); 1,48 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 163,3 (16); 158,6 (5); 157,0 (11); 140,0 (7); 128,0 (14); 124,5 (10); 116,0 (15); 115,4 (9, 9'); 112,9 (9, 9'); 111,9 (4); 80,0 (13); 79,4 (8); 56,5 (17); 28,2 (13). ¹⁵N ЯМР (51 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.д.: 280,0 (3). Вычислено для $C_{18}H_{17}N_5O_4$, %: С 58,85; Н 4,66; N 19,06. Найдено, %: С 58,53; Н 4,80; N 19,32.

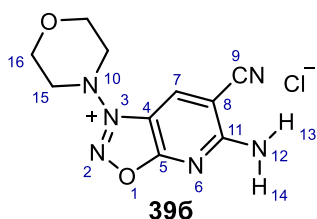
3.10 Методики получения гидрохлоридов (6-циано-1-[1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин-1-ий-5-ил)амида (39)



Гидрохлорид (6-циано-1-изопропил[1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин-1-ий-5-ил)амида (39а)

Соединение **37а** (0,2 г, 0,66 ммоль) прибавляли небольшими порциями к 5 мл трифторуксусной кислоты и перемешивали 5 мин при 20°C. Низкокипящие компоненты удаляли в вакууме при 20°C; трифторацетат (6-циано-1-изопропил[1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин-1-ий-5-ил)амида **42** получали в виде жёлтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) для **42**, δ , м.д.: 14,28 (уш.с, Н, H_2O и CF_3COOH); 9,71 (уш.с, 1Н, (13)); 9,50 (с, 1Н, C_5HN); 9,17 (уш.с, 1Н, (14)); 5,65 (септ, $J = 6,6$ Гц, 1Н, $CH(CH_3)_2$); 1,77 (д, $J = 6,6$ Гц, 6Н, $CH(CH_3)_2$); ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 168,5; 162,2; 158,9 (кв, $J = 37,8$ Гц); 135,5; 115,7 (кв, $J = 289,5$ Гц); 114,4; 114,2; 99,4; 62,1; 21,1. Далее соединение **42** растворяли в 5 мл ИПС, охлаждали до 0°C и прибавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,83 мл, 3,30 ммоль). Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ИПС и сушили в вакууме. Получали 0,144 г сольвата, содержащего две молекулы соединения **39а** на молекулу диоксана в виде жёлтоватого кристаллического вещества (выход 78 %), т.пл. 113–114°C (с разл.).

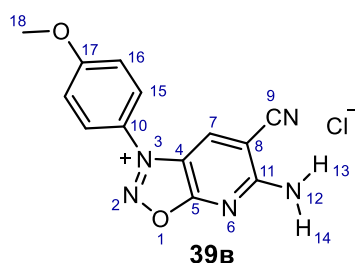
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 9,86 (с, 1Н, C_5HN); 9,81 (уш.с, 1Н, (13)); 9,17 (уш.с, 1Н, (14)); 5,87 (септ, $J = 6,5$ Гц, 1Н, $CH(CH_3)_2$); 3,55 (с, 4Н, $\frac{1}{2}$ диоксана); 1,77 (д, 6Н, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 168,4 (11); 162,1 (5); 136,1 (7); 114,8 (4); 114,3 (9); 99,1 (8); 66,8 (диоксан); 62,2 (10); 21,3 (15). ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 384,6 (2); 290,4 (3); 206,5 (6); 114,4 (12). Вычислено для $C_{12}H_{15}ClN_6O_3$, %: С 46,90; Н 4,29; Cl 12,58; N 24,86. Найдено, %: С 46,95; Н 4,11; Cl 12,30; N 24,68.



Гидрохлорид (6-циано-1-морфолино[1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин-1-ий-5-ил)амида (**39б**)

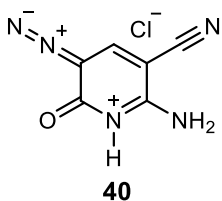
Осторожно! Вещество может взрываться при нагревании.

К суспензии соединения **37б** (0,2 г; 0,58 ммоль) в 10 мл ИПС прибавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,43 мл; 1,73 ммоль). Смесь кипятили 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ИПС и сушили в вакууме. Получали 0,145 г сольвата, содержащего две молекулы соединения **37б** на молекулу диоксана в виде жёлтого кристаллического вещества (выход 77%), т.пл. 115–116°C (разл.). ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 9,78 (с, 1H, C₅HN); 9,71 (уш.с, 1H, (13)); 9,28 (уш.с, 1H, (14)); 4,01–3,91 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3,87–3,80 (м, 4H, N(CH₂)₂); 3,56 (с, 4H, ½ диоксана). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 167,4 (11); 162,0 (5); 135,4 (7); 114,3 (9); 111,3 (4); 97,9 (8); 66,8 (диоксан); 65,3 (16); 55,1 (16). ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 298,0 (3); 208,2 (6); 128,4 (10); 113,3 (12). Вычислено для C₁₂H₁₅ClN₆O₃, %: C 44,11; H 4,63; Cl 10,85; N 25,72. Найдено, %: C 43,95; H 4,34; Cl 10,99; N 25,52.



Гидрохлорид (6-циано-1-(4-метоксифенил)[1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридин-1-ий-5-ил)амида (**39в**)

Соединение **39в** синтезировали по методике для **39б** из соединения **37в** (0,2 г; 0,54 ммоль) и 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,41 мл, 1,63 ммоль). Получали 0,106 г соединения **39в** в виде тёмно-коричневых кристаллов (выход 64%), т.пл. 140–141°C (с разл.). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 9,93 (уш.с, 1H, (13)); 9,49 (с, 1H, C₅HN); 9,28 (уш.с, 1H, (14)); 8,13 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H, *o*-C₆H₄); 7,39 (д, *J* = 9,2 Гц, 2H, *m*-C₆H₄); 3,96 (с, 3H, OCH₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 168,3 (11); 164,4 (17); 162,0 (5); 136,1 (7); 126,8 (15); 124,6 (10); 116,6 (16); 115,1 (4); 114,2 (9); 100,1 (8); 56,9 (18). ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 276,3 (3); 206,6 (6); 115,6 (12). Вычислено для C₁₃H₁₀ClN₅O₂, %: C 51,41; H 3,32; Cl 11,67; N 23,06. Найдено, %: C 51,51; H 3,23; Cl 11,44; N 23,04.

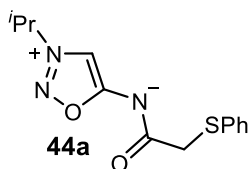


Хлорид 6-амино-5-циано-3-диазо-2-оксо-2,3-дигидропиридин-1-ия (40)

Метод А. К суспензии гидрохлорида **39a** (0,2 г; 0,83 ммоль) в 10 мл ИПС прибавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,50 мл; 1,98 ммоль). Смесь кипятили 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ИПС и сушили в вакууме. Получали 0,115 г соединения **13** в виде серого кристаллического вещества (выход 88%), т.пл. 250–251 °С (разл.). **Метод В.** К суспензии соединения **37a** (0,2 г; 0,66 ммоль) в 10 мл ИПС прибавляли 4 М раствор хлороводорода в диоксане (0,62 мл, 3,50 ммоль). Смесь кипятили 10 мин и охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали ИПС и сушили в вакууме. Получали 0,136 г соединения **13** в виде серого кристаллического вещества (выход 83%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 9,73 (уш.с, 2Н, NH₂); 9,02 (с, 1Н, C₅H-NH); 8,60 (уш.с, 1Н, C₅H-NH). ¹³С ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆), δ, м.д.: 159,2; 157,7; 150,5; 113,7; 85,3; 81,8. Вычислено для C₆H₄ClN₅O, %: С 36,47; Н 2,04; Cl 17,97; N 35,45. Найдено, %: С 36,61; Н 2,13; Cl 17,88; N 35,49.

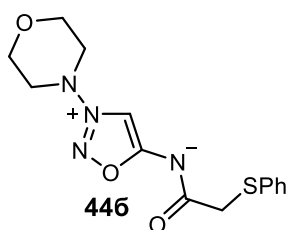
3.11 Общая методика получения N₆-фенилтиоацетилсиднонимин (44)

Смесь исходного соединения **5** (4 ммоль), тиофенола (4,2 ммоль) и ТЭА (4,4 ммоль) в метаноле перемешивали 15 мин. Растворитель удаляли в вакууме, остаток обрабатывали водой и экстрагировали ЭА. Объединённые органические вытяжки пропускали через слой SiO₂ и упаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси ИПС : ПЭ.



3-Изопропил-N₆-фенилтиоацетилсиднонимин (44a)

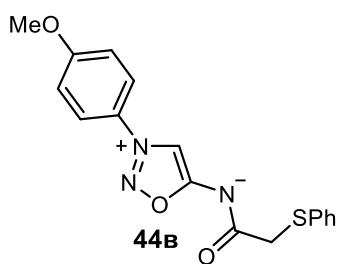
Выход 84%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 70–71 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,12 (с, 1Н, C₂HN₂O); 7,36 (м, J = 7,3 Гц, 4Н, C₆H₅); 4,95 (септ, J = 6,8 Гц, 1Н, CH(CH₃)₂); 3,89 (с, 2Н, SCH₂); 1,67 (д, 6Н, CH(CH₃)₂). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 177,5; 173,9; 137,0; 128,8; 127,9; 125,5; 104,4; 58,5; 41,3; 21,9. Вычислено для C₁₃H₁₅N₃O₂S, %: С 56,30; Н 5,45; N 15,15; S 11,56. Найдено, %: С 56,42; Н 5,36; N 15,24; S 11,65.



3-Морфолино-*N*₆-фенилтиоацетилсиднонимин (44б)

Выход 90%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 140–142 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,05 (с, 1H, C₂HN₂O); 7,37 (м, *J* = 9 Гц, 4H, C₆H₅); 3,97–3,90 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3,87 (с, 2H, SCH₂); 3,52 (м, 4H, N(CH₂)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 177,5; 173,1; 137,0; 128,8; 128,1; 125,6; 101,0; 65,4; 54,6; 41,3. Вычислено для C₁₅H₁₆N₄O₄S, %: C 51,72; H 4,63; N 16,08; S 9,20. Найдено, %: C 51,59; H 4,72; N 15,97; S 9,11.



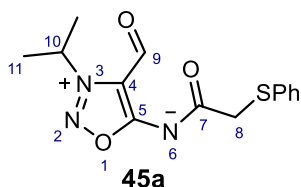
3-(4-Метоксифенил)-*N*₆-фенилтиоацетилсиднонимин (44в)

Выход 68%, коричневые кристаллы, т.пл. 120–121 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,39 (с, 1H, C₂HN₂O); 7,74 (д, *J* = 8,8 Гц, 2H, *o*-C₆H₄); 7,37 (д, *J* = 7,6 Гц, 2H) и 7,23 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H, C₆H₅); 7,13 – 7,03 (м, 1H, C₆H₅ + *m*-C₆H₄); 3,90 (с, 2H, SCH₂); 3,89 (с, 3H, OCH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 177,5; 173,8; 163,1; 137,0; 128,8; 128,1; 126,4; 125,6; 123,0; 115,6; 104,4; 56,0; 41,3. Вычислено для C₁₇H₁₅N₃O₃S, %: C 59,81; H 4,43; N 12,31; S 9,39. Найдено, %: C 59,94; H 4,35; N 12,42; S 9,48.

3.12 Общая методика получения 4-формил-*N*₆-фенилтиоацетилсиднонимин (45)

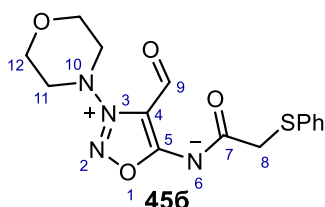
К раствору *N*₆-фенилтиоацетилсиднонимина **44** (2 ммоль) в абсолютном ТГФ в атмосфере аргона при –80 °С прибавляли 2,2 М раствор *n*-BuLi в гексане (2,2 ммоль). Смесь перемешивали при –80 °С в течение 10 мин, затем прибавляли 2,2 М раствор метилсульфата 1-метокси-*N,N*-диметилметанамина в ДХМ (2,4 ммоль). Охлаждение снимали и после достижения комнатной температуры к реакционной смеси прибавляли 1 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь сушили над сульфатом натрия при перемешивании, фильтровали через слой Al₂O₃ (2×3 см), промывая смесью ТХМ:ЭА (5:1), после чего растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO₂ (элюент – ТХМ:ЭА, 5:1). Продукт кристаллизовали из ИПС:ПЭ.



3-Изопропил-4-формил-*N*₆-фенилтиоацетилсиднонимин (45a)

Выход 78%, желтовато-белые кристаллы, т.пл. 90–92 °С.

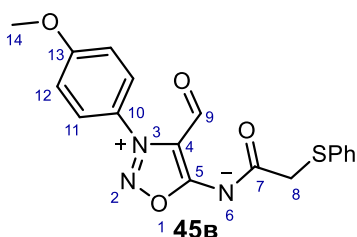
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 9,74 (с, 1H, CHO); 7,48–7,01 (м, 5H, C₆H₅); 5,75–5,34 (септ, 1H, CH(CH₃)₂); 3,92 (с, 2H, SCH₂); 1,60 (д, *J* = 6,6 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 177,5 (9); 176,2 (7); 167,2 (5); 137,0 (*u*-C₆H₅); 129,4 (*m*-C₆H₅); 128,1 (*o*-C₆H₅); 126,0 (*n*-C₆H₅); 111,9 (4); 60,4 (10); 40,9 (8); 21,2 (11). Спектр ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 364,8 (2); 295,2 (3); 188,4 (6). Вычислено для C₁₄H₁₅N₃O₃S, %: C 55,07; H 4,95; N 13,76; S 10,50. Найдено, %: C 55,19; H 5,04; N 13,68; S 10,58.



3-Морфолино-4-формил-*N*₆-фенилтиоацетилсиднонимин (45b)

Выход 78%, белые кристаллы, т.пл. 115–116 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 9,66 (с, 1H, CHO); 7,37 (д, *J* = 7,7 Гц, 2H, *o*-C₆H₅); 7,30 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H, *m*-C₆H₅); 7,17 (т, *J* = 7,3 Гц, 1H, *n*-C₆H₅); 3,92 (с, 2H, SCH₂); 3,90–3,83 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3,59–3,47 (м, 4H, N(CH₂)₂). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 176,1 (7); 175,3 (9); 165,2 (5); 136,9 (*u*-C₆H₅); 129,4 (*m*-C₆H₅); 128,1 (*o*-C₆H₅); 126,0 (*n*-C₆H₅); 109,1 (4); 65,6 (12); 55,7 (11); 40,8 (8). ¹⁵N ЯМР (51 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 301,1 (3); 192,9 (6); 120,1 (10). Вычислено для C₁₅H₁₆N₄O₄S, %: C 51,72; H 4,63; N 16,08; S 9,20. Найдено, %: C 51,84; H 4,55; N 16,17; S 9,29.



3-(*n*-Метоксифенил)-4-формил-*N*₆-фенилтиоацетилсиднонимин (45b)

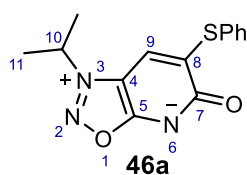
Выход 54%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 89–91 °С.

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 9,63 (с, 1H, CHO); 7,80 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H, *m*-C₆H₄); 7,40 (д, *J* = 7,1 Гц, 2H, *o*-C₆H₅); 7,32 (т, *J* = 7,8 Гц, 2H, *m*-C₆H₅); 7,23 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H, *o*-C₆H₄); 7,18 (т, *J* = 7,4 Гц, 1H, *n*-C₆H₅); 3,96 (с, 2H, SCH₂); 3,89 (с, 3H, OCH₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 176,32 и 176,30 (7 и 9); 165,6 (5); 162,9 (13); 137,0 (*u*-C₆H₅); 129,4 (*m*-C₆H₅); 128,1 (*o*-C₆H₅); 127,7 (12); 126,0 (*n*-C₆H₅); 125,5 (10); 115,3 (11);

113,7 (4); 56,4 (14); 40,9 (8). ^{15}N ЯМР (51 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 279,9 (3); 190,6 (6). Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$, %: С 58,53; Н 4,09; N 11,38; S 8,68. Найдено, %: С 58,41; Н 4,18; N 11,47; S 8,76.

3.13 Общая методика получения 8,9-дидегидро-7-оксо-8-фенилтио[6,4-пропано]сиднониминов (46)

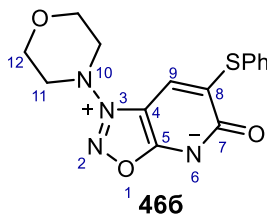
Смесь соединения **45** с 10% DBU в ацетонитриле перемешивали в течение 1 ч. Выпавший осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом.



3-Изопропил-8,9-дидегидро-7-оксо-8-фенилтио[6,4-пропано]-сиднонимин (45a)

Выход 66%, серые кристаллы, т.пл. 180–181°C (разл.).

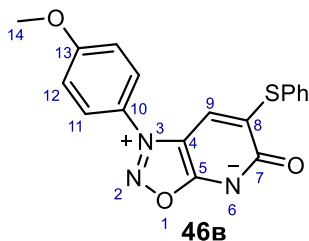
^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 7,66–7,49 (м, 5H, C_6H_5); 6,86 (с, 1H, C_5HN); 5,23 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,53 (д, $J = 6,6$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 170,2 (7); 167,2 (5); 140,7 (8); 135,2 (*m*- C_6H_5); 130,7 (*o*- C_6H_5); 130,5 (*u*- C_6H_5); 130,2 (*n*- C_6H_5); 111,8 (4); 111,6 (9); 57,4 (10); 21,4 (11). ^{15}N ЯМР (51 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 359,8 (2), 275,2 (3). Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, %: С 58,52; Н 4,56; N 14,62; S 11,16. Найдено, %: С 58,65; Н 4,48; N 14,71; S 11,25.



3-Морфолино-8,9-дидегидро-7-оксо-8-фенилтио[6,4-пропано]-сиднонимин (46b)

Выход 70%, тёмно-серые кристаллы, т.пл. 170–172°C (разл.).

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 7,65–7,53 (м, 5H, C_6H_5); 6,63 (с, 1H, C_5HN); 3,80–3,73 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3,45–3,39 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$). ^{13}C ЯМР (126 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 170,3 (7); 167,1 (5); 141,2 (8); 135,1 (*m*- C_6H_5); 130,8 (*o*- C_6H_5); 130,4 (*u*- C_6H_5); 130,3 (*n*- C_6H_5); 110,8 (9); 109,9 (4); 65,7 (12); 55,6 (11). ^{15}N ЯМР (51 МГц, DMCO-d_6), δ , м.д.: 111,7 (10). Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$, %: С 54,54; Н 4,27; N 16,96; S 9,70. Найдено, %: С 54,41; Н 4,36; N 16,85; S 9,79.

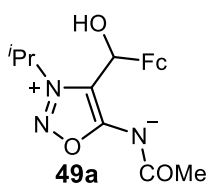


3-(*n*-Метоксифенил)-8,9-дидегидро-7-оксо-8-фенилтио-[6,4-пропано]сиднонимин (46в)

Выход 79%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 219–220 °С (разл.). ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7,83–7,66 (м, 2H, *m*-C₆H₄); 7,63–7,47 (м, 5H, C₆H₅); 7,27–7,15 (м, 2H, *o*-C₆H₄); 6,46 (с, 1H, C₅HN); 3,86 (с, 3H, OCH₃). ^{13}C ЯМР (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 170,3 (7); 167,0 (5); 162,9 (13); 142,4 (8); 135,4 (*m*-C₆H₅); 130,8 (*o*-C₆H₅); 130,5 (*u*-C₆H₅); 130,1 (*n*-C₆H₅); 126,2 (12); 124,8 (10); 116,1 (11); 113,3 (4); 110,9 (9); 56,5 (14). ^{15}N ЯМР (51 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 262,2 (3). Вычислено для C₁₈H₁₃N₃O₃S, %: С 61,53; Н 3,73; N 11,96; S 9,12. Найдено, %: С 61,66; Н 3,65; N 12,05; S 9,21.

3.14 Общая методика получения 4-(α -гидроксиферроценилметил)-сиднонимин (49)

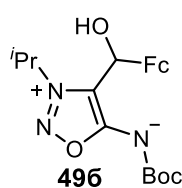
К раствору соединения **13** (0,5 ммоль) в 30 мл ТГФ при –90 °С прибавляли 2,2 М раствор *n*-BuLi (0,55 ммоль) в гексане. Смесь перемешивали 5 мин и прибавляли раствор ферроценкарбоксальдегида (0,55 ммоль) в 5 мл ТГФ. Охлаждение снимали и по достижении комнатной температуры прибавляли 1 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, сухой остаток растворяли в смеси ТХМ:ЭА (1:1) и пропускали через слой Al₂O₃ (2×3 см), после чего вновь упаривали. Продукт хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (30×2 см), элюент – ПЭ:ТХМ (5:1), и кристаллизовали из смеси толуол:ПЭ.



3-Изопропил-4-(α -гидроксиферроценилметил)-*N*₆-ацетил-сиднонимин (49а)

Выход 53%, оранжево-жёлтые кристаллы, т.пл. 142–144 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 6,21–6,15 (м, 2H, CH-OH); 5,17 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,59–4,54 (м, 1H, C₅H₄); 4,24 (с, 5H, C₅H₅); 4,22–4,20 (м, 1H); 4,17–4,15 (м, 1H); 4,04–4,01 (м, 1H, C₅H₄); 2,23 (с, 3H, COCH₃); 1,68 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H); 1,46 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H, CH(CH₃)₂). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 179,0; 168,2; 118,3; 87,6; 69,3; 68,5; 68,1; 66,9; 66,1; 62,6; 57,4; 27,1; 22,5; 21,7.

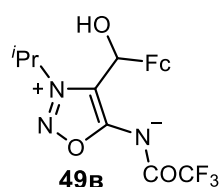
Вычислено для $C_{18}H_{21}FeN_3O_3$, %: С 56,41; Н 5,52; Fe 14,57; N 10,96. Найдено, %: С 56,25; Н 5,66; Fe 14,31; N 11,07.



3-Изопропил-4-(α-гидроксиферроценилметил)-N₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (49б)

Выход 82 %, оранжево-жёлтые кристаллы, т.пл. 170–170,5 °С (разл.).

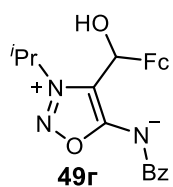
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 6,14 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H, $CH-OH$); 5,08 (септ, $J = 6,5$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,77 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H, $CH-OH$); 4,55–4,53 (м, 1H, C_5H_4); 4,23 (с, 5H, C_5H_5); 4,21–4,17 (м, 2H); 4,14–4,12 (м, 1H, C_5H_4); 1,63 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$); 1,55 (с, 9H, $C(CH_3)_3$); 1,37 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167,7; 159,6; 116,0; 87,9; 79,0; 69,2; 68,7; 67,8; 66,4; 66,4; 62,5; 56,9; 28,3; 22,6; 21,6. Вычислено для $C_{21}H_{27}FeN_3O_4$, %: С 57,16; Н 6,17; Fe 12,65; N 9,52. Найдено, %: С 57,24; Н 6,30; Fe 12,78; N 9,59.



3-Изопропил-4-(α-гидроксиферроценилметил)-N₆-трифтор-ацетилсиднонимин (49в)

Выход 69 %, оранжево-жёлтые кристаллы, т.пл. 147–148 °С (разл.).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 6,23 (д, $J = 4,7$ Гц, 1H, $CH-OH$); 5,36 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,76–4,71 (м, 1H, $CH-OH$); 4,57–4,54 (м, 1H, C_5H_4); 4,26 (с, 5H, C_5H_5); 4,25–4,23 (м, 1H); 4,21–4,19 (м, 1H); 4,05–4,02 (м, 1H, C_5H_4); 1,73 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H); 1,52 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 169,0; 162,4 (кв, $J = 36,0$ Гц); 120,7; 117,1 (кв, $J = 286,9$ Гц); 86,8; 69,4; 68,8; 68,5; 66,4; 66,2; 62,8; 58,7; 22,7; 21,8. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: –75,4. Вычислено для $C_{18}H_{18}F_3FeN_3O_3$, %: С 49,45; Н 4,15; F 13,04; Fe 12,77; N 9,61. Найдено, %: С 49,52; Н 4,39; F 12,86; Fe 13,05; N 9,66.

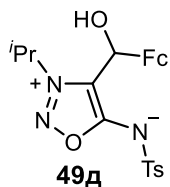


3-Изопропил-4-(α-гидроксиферроценилметил)-N₆-бензоил-сиднонимин (49г)

Выход 89 %, тёмно-оранжевые кристаллы, т.пл. 157–158 °С (разл.).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,26–8,22 (м, 2H); 7,56–7,49 (м, 1H); 7,46–7,40 (м, 2H, C_6H_5); 6,05 (д, $J = 4,40$, 1H); 6,01 (д, $J = 4,40$, 1H, $CH-OH$); 5,33 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,59–4,55 (м, 1H, C_5H_4); 4,19–4,14 (м, 1H, C_5H_4 + 5H, C_5H_5); 4,11–4,08 (м, 1H); 4,02–4,00 (м, 1H, C_5H_4); 1,77 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H); 1,47

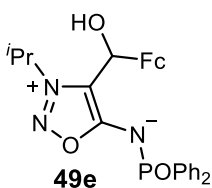
(д, $J = 6,8$ Гц, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 173,2; 167,8; 137,4; 131,4; 129,7; 128,0; 119,1; 87,4; 69,3; 68,3; 68,0; 66,6; 66,1; 62,8; 57,2; 22,5; 21,8. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{FeN}_3\text{O}_3$, %: С 62,04; Н 5,21; Fe 12,54; N 9,44. Найдено, %: С 61,85; Н 5,18; Fe 12,89; N 9,31.



3-Изопропил-4-(α -гидроксиферроценилметил)- N_6 -тозил-сиднонимин (49д)

Выход 75%, оранжевые кристаллы, т.пл. 167–168°C (разл.).

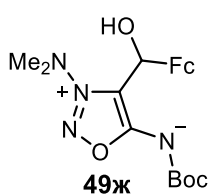
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,00–7,93 (м, 2H); 7,31–7,25 (м, 2H, C_6H_4); 6,09 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H, CH-OH); 5,32 (септ, $J = 6,6$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,53–4,47 (м, 1H, C_5H_4); 4,44 (д, $J = 3,9$ Гц, 1H, CH-OH); 4,27 (с, 5H, C_5H_5); 4,23–4,17 (м, 1H); 4,19–4,12 (м, 1H); 4,09–4,03 (м, 1H, C_5H_4); 2,41 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$); 1,62 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H); 1,38 (д, $J = 6,7$ Гц, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 163,3; 142,5; 139,8; 129,3; 127,1; 116,3; 87,7; 69,3; 68,5; 68,2; 66,4; 65,9; 62,5; 57,6; 22,5; 22,0; 21,6. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{FeN}_3\text{O}_4\text{S}$, %: С 55,77; Н 5,09; Fe 11,27; N 8,48; S 6,47. Найдено, %: С 56,02; Н 4,84; Fe 11,36; N 8,64; S 6,41.



3-Изопропил-4-(α -гидроксиферроценилметил)- N_6 -дифенилфосфинилсиднонимин (49е)

Выход 48%, жёлто-оранжевые кристаллы, т.пл. 138–139°C.

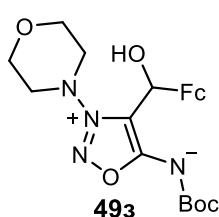
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,09–8,01 (м, 2H); 7,91–7,82 (м, 2H, C_6H_5); 7,54–7,35 (м, 6H, $\text{C}_6\text{H}_5 + 1\text{H}$, CH-OH); 5,99 (д, $J = 4,8$ Гц, 1H, CH-OH); 5,20 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,60–4,57 (м, 1H, C_5H_4); 4,13–4,10 (м, 1H, $\text{C}_5\text{H}_4 + 5\text{H}$, C_5H_5); 4,05–4,03 (м, 1H); 3,93–3,89 (м, 1H, C_5H_4); 1,60 (д, $J = 6,7$ Гц, 1H); 1,29 (д, $J = 6,7$ Гц, 2H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 165,4; 137,1 (д, $J = 34,8$ Гц); 135,7 (д, $J = 26,8$ Гц); 131,5 (д, $J = 9,6$ Гц); 131,3 (д, $J = 9,9$ Гц); 130,9 (д, $J = 2,8$ Гц); 130,7 (д, $J = 2,8$ Гц); 128,4 (д, $J = 12,7$ Гц); 128,1 (д, $J = 12,7$ Гц); 116,4 (д, $J = 11,4$ Гц); 88,8; 69,2; 68,0; 67,5; 66,6; 65,7; 62,1; 56,6; 22,5; 21,5. ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 16,7. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{FeN}_3\text{O}_3\text{P}$, %: С 62,12; Н 5,21; Fe 10,32; N 7,76; P 5,72. Найдено, %: С 61,95; Н 5,17; Fe 10,25; N 7,54; P 5,89.



3-Диметиламино-4-(α-гидроксиферроценилметил)-N₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (49ж)

Выход 77%, оранжевые кристаллы, т.пл. 143–144 °С.

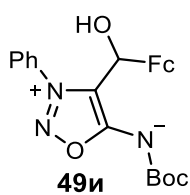
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 6,07 (д, *J* = 10,0 Гц, 1H, CH-OH); 5,92 (д, *J* = 9,6 Гц, 1H, CH-OH); 4,53–4,50 (м, 1H, C₅H₄); 4,17–4,13 (м, 1H, C₅H₄ + 5H, C₅H₅); 4,12–4,09 (м, 2H, C₅H₄); 3,17 (с, 6H, N(CH₃)₂); 1,42 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 169,0; 159,6; 114,5; 87,6; 79,4; 68,7; 68,2; 68,0; 67,5; 66,2; 63,0; 47,3; 28,1. Вычислено для C₂₀H₂₆FeN₄O₄, %: C 54,31; H 5,93; Fe 12,63; N 12,67. Найдено, %: C 54,29; H 6,11; Fe 12,52; N 12,83.



3-(1-Морфолино)-4-(α-гидроксиферроценилметил)-N₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (49з)

Выход 75%, оранжевые кристаллы, т.пл. 165–167 °С (разл.).

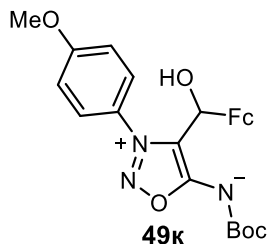
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5,98 (д, *J* = 8,9 Гц, 1H, CH-OH); 5,71 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H, CH-OH); 4,58–4,54 (м, 1H); 4,20–4,17 (м, 1H, C₅H₄); 4,16 (с, 5H, C₅H₅); 4,12–4,08 (м, 2H, C₅H₄); 3,95–3,86 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3,49–3,37 (м, 4H, N(CH₂)₂); 1,45 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 169,0; 160,0; 114,5; 87,4; 79,6; 68,9; 68,1; 68,1; 67,6; 66,2; 66,1; 63,0; 55,9; 28,2. Вычислено для C₂₂H₂₈FeN₄O₅, %: C 54,56; H 5,83; Fe 11,53; N 11,57. Найдено, %: C 54,74; H 5,90; Fe 11,44; N 11,57.



3-Фенил-4-(α-гидроксиферроценилметил)-N₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (49и)

Выход 80%, жёлтые кристаллы, т.пл. 164–165,5 °С (разл.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,73–7,66 (м, 1H); 7,65–7,55 (м, 4H, C₆H₅); 5,81–5,74 (м, 1H, CH-OH); 5,63–5,56 (м, 1H, CH-OH); 4,13–4,09 (м, 1H, C₅H₄); 4,06–3,98 (м, 1H, C₅H₄ + 5H, C₅H₅); 3,99–3,94 (м, 2H, C₅H₄); 1,49 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 168,8; 159,7; 132,8 (2C); 130,0; 125,5; 118,1; 87,2; 79,5; 68,8; 68,0; 67,8; 67,1; 66,2; 63,4; 28,2. Вычислено для C₂₄H₂₅FeN₃O₄, %: C 60,65; H 5,30; Fe 11,75; N 8,84. Найдено, %: C 60,61; H 5,15; Fe 11,60; N 8,92.



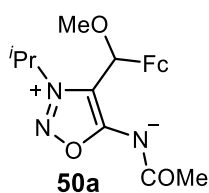
3-(4-Метоксифенил)-4-(α-гидроксиферроценилметил)-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (49к)

Выход 82%, оранжевые кристаллы, т.пл. 149–151 °С (разл.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,53 (д, *J* = 9,02, 2H); 7,08 (д, *J* = 8,95, 2H, C₆H₄); 5,77–5,68 (м, 2H, CH-OH); 4,20–4,18 (м, 1H, C₅H₄); 4,04–4,00 (м, 2H, C₅H₄ + 5H, C₅H₅); 4,00–3,98 (м, 1H, C₅H₄); 3,92 (с, 3H, CH₃O); 1,48 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 169,0; 162,7; 159,8; 126,8; 125,2; 118,0; 115,1; 87,4; 79,4; 68,8; 68,0; 67,8; 67,3; 66,2; 63,6; 55,9; 28,2. Вычислено для C₂₅H₂₇FeN₃O₅, %: C 59,42; H 5,39; Fe 11,05; N 8,32. Найдено, %: C 59,35; H 5,15; Fe 10,84; N 8,38.

3.15 Общая методика получения 4-(α-метоксиферроценилметил)-сиднонимин (50)

К раствору сиднонимина **13** (0,5 ммоль) в 30 мл ТГФ при –90 °С прибавляли 2,2 М раствор *n*-BuLi (0,55 ммоль) в гексане. Смесь перемешивали 5 мин и прибавляли раствор ферроценкарбоксальдегида (0,55 ммоль) в 5 мл ТГФ. Охлаждение снимали и по достижении –20 °С прибавляли йодистый метил (1 ммоль). Через 30 мин растворитель упаривали в вакууме, сухой остаток растворяли в смеси ТХМ : ЭА (1:1) и пропускали через слой Al₂O₃ (2×3 см), после чего вновь упаривали в вакууме. Продукт хроматографировали на колонке с Al₂O₃ (30×2 см), элюент – смесь ПЭ : ТХМ (5:1), и кристаллизовали из смеси толуол : ПЭ.

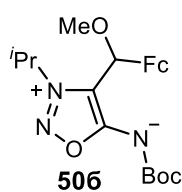


3-Изопропил-4-(α-метоксиферроценилметил)-*N*₆-ацетил-сиднонимин (50а)

Выход 52%, жёлто-коричневые кристаллы, т.пл. 143–144 °С (разл.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 5,93 (с, 1H, CH-OCH₃); 5,18 (септ, *J* = 6,6 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,54–4,50 (м, 1H, C₅H₄); 4,28 (м, 5H, C₅H₅); 4,27–4,25 (м, 1H); 4,19–4,17 (м, 1H); 3,95–3,92 (м, 1H, C₅H₄); 3,54 (с, 3H, CH-OCH₃); 2,30 (с, 3H, COCH₃); 1,61 (д, *J* = 6,6 Гц, 3H); 1,46 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 178,9; 167,4; 114,3; 85,4; 72,0; 69,4; 68,6; 68,3;

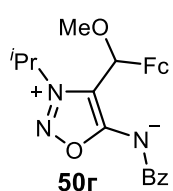
67,4; 65,9; 58,1; 57,3; 27,5; 22,9; 21,6. Вычислено для $C_{19}H_{23}FeN_3O_3$, %: C 57,45; H 5,84; Fe 14,06; N 10,58. Найдено, %: C 57,46; H 5,98; Fe 14,17; N 10,39.



3-Изопропил-4-(α -метоксиферроценилметил)- N_6 -(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (50б)

Выход 60%, тёмно-коричневые кристаллы, т.пл. 137–139 °С (разл.).

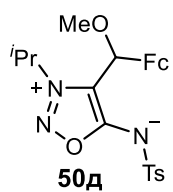
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 5,75 (с, 1H, $CH-OCH_3$); 5,12 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,44–4,41 (м, 1H, C_5H_4); 4,23 (с, 5H, C_5H_5); 4,21–4,18 (м, 1H); 4,16–4,13 (м, 1H); 4,01–3,98 (м, 1H, C_5H_4); 3,47 (с, 3H, $CH-OCH_3$); 1,56 (с, 9H, $C(CH_3)_3$); 1,55 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H); 1,35 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 167,5; 159,4; 113,2; 85,8; 78,8; 71,4; 69,3; 68,4; 68,1; 66,8; 66,0; 57,8; 56,7; 28,4; 22,7; 21,6. Вычислено для $C_{22}H_{29}FeN_3O_4$, %: C 58,03; H 6,42; Fe 12,26; N 9,23. Найдено, %: C 58,26; H 6,42; Fe 12,34; N 9,20.



3-Изопропил-4-(α -метоксиферроценилметил)- N_6 -бензоилсиднонимин (50г)

Выход 63%, оранжевые кристаллы, т.пл. 105–106 °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,40–8,32 (м, 2H); 7,52–7,42 (м, 3H, C_6H_5); 6,04 (с, 1H, $CH-OCH_3$); 5,17 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,55–4,52 (м, 1H, C_5H_4); 4,25–4,22 (м, 1H, $C_5H_4 + 5H$, C_5H_5); 4,17–4,15 (м, 1H); 4,01–3,98 (м, 1H, C_5H_4); 3,55 (с, 3H, $CH-OCH_3$); 1,61 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H); 1,45 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 172,5; 168,5; 137,8; 131,2; 129,5; 127,9; 115,1; 85,4; 72,3; 69,4; 68,5; 68,4; 67,4; 65,8; 58,2; 57,3; 22,8; 21,6. Вычислено для $C_{24}H_{25}FeN_3O_3$, %: C 62,76; H 5,49; Fe 12,16; N 9,15. Найдено, %: C 62,86; H 5,44; Fe 11,95; N 9,11.

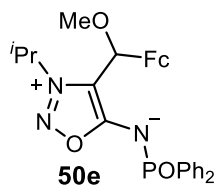


3-Изопропил-4-(α -метоксиферроценилметил)- N_6 -тозилсиднонимин (50д)

Выход 66%, оранжево-коричневые кристаллы, т.пл. 153–155 °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,02 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H); 7,32–7,26 (м, 1H); 7,21–7,17 (м, 1H, C_6H_4); 5,59 (с, 1H, $CH-OCH_3$); 5,10 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,43–4,41 (м, 1H, C_5H_4); 4,24–4,20 (м, 1H, $C_5H_4 + 5H$, C_5H_5); 4,16–4,14 (м, 1H); 3,93–3,92 (м, 1H, C_5H_4); 3,47 (с, 3H, $CH-OCH_3$); 2,42 (с, 3H, $C_6H_4-CH_3$);

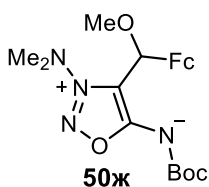
1,55 (д, $J = 6,6$ Гц, 1H); 1,35 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 163,9; 142,5; 139,8; 129,2; 127,3; 113,5; 85,0; 71,6; 69,4; 68,5; 68,4; 66,7; 65,8; 58,2; 57,6; 22,7; 21,6; 21,6. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{FeN}_3\text{O}_4\text{S}$, %: С 56,59; Н 5,34; Fe 10,96; N 8,25; S 6,29. Найдено, %: С 56,72; Н 5,30; Fe 11,08; N 8,15; S 6,11.



3-Изопропил-4-(α -метоксиферроценилметил)- N_6 -дифенилфосфинилсиднонимин (50e)

Выход 50%, оранжевые кристаллы, т.пл. 114–115,5 °С.

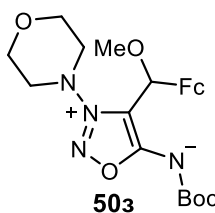
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,04–7,94 (м, 4H); 7,48–7,38 (м, 6H, $2\text{C}_6\text{H}_5$); 5,87 (с, 1H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$); 4,98 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,51–4,47 (м, 1H, C_5H_4); 4,22 (с, 5H, C_5H_5); 4,21–4,17 (м, 1H); 4,16–4,09 (м, 1H); 3,95–3,90 (м, 1H, C_5H_4); 3,45 (с, 3H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$); 1,51 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H); 1,29 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 165,7 (д, $J = 2,6$ Гц); 137,3 (д, $J = 6,7$ Гц); 136,0 (д, $J = 9,4$ Гц); 131,5 (д, $J = 1,9$ Гц); 131,4 (д, $J = 1,9$ Гц); 130,8–130,7 (м, 2C); 128,2 (д, $J = 2,5$ Гц); 128,1 (д, $J = 2,4$ Гц); 112,1 (д, $J = 12,3$ Гц); 85,8; 72,1; 69,4; 68,4; 68,2; 67,1; 65,9; 57,8; 56,7; 22,5; 21,5. ^{31}P ЯМР (121 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 15,9. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{FeN}_3\text{O}_3\text{P}$, %: С 62,72; Н 5,44; Fe 10,05; N 7,57; P 5,58. Найдено, %: С 62,83; Н 5,49; Fe 9,89; N 7,55; P 5,52.



3-Диметиламино-4-(α -метоксиферроценилметил)- N_6 -(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (50ж)

Выход 60%, жёлтые кристаллы, т.пл. 121–122,5 °С (разл.).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5,46 (с, 1H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$); 4,44 (с, 1H, C_5H_4); 4,21–4,10 (м, 3H, $\text{C}_5\text{H}_4 + 5\text{H}$, C_5H_5); 3,46 (с, 3H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$); 2,93 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 1,57 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 167,1; 159,0; 112,6; 84,9; 79,0; 71,1; 68,9; 68,0 (2C); 67,4; 66,6; 57,5; 47,1; 28,3. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{FeN}_4\text{O}_4$, %: С 55,27; Н 6,19; Fe 12,24; N 12,28. Найдено, %: С 55,21; Н 6,34; Fe 12,06; N 12,17.

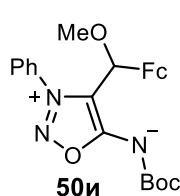


3-(1-Морфолино)-4-(α -метоксиферроценилметил)- N_6 -(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (50з)

Выход 55%, оранжевые кристаллы, т.пл. 129–130 °С (разл.).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5,54 (с, 1H, $\text{CH}-\text{OCH}_3$); 4,53–4,51

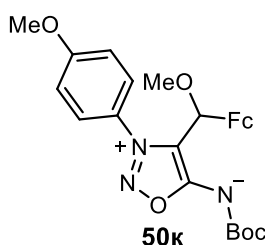
(м, 1H, C₅H₄); 4,18 (с, 5H, C₅H₅); 4,17–4,12 (м, 1H); 4,11 (с, 2H, C₅H₄); 3,81–3,68 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3,49 (с, 3H, CH-OCH₃); 3,44–3,37 (м, 2H); 3,00–2,94 (м, 2H, N(CH₂)₂); 1,57 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167,2; 159,1; 113,0; 85,5; 79,3; 71,0; 69,1; 68,1; 68,0; 66,9; 66,0; 57,8; 55,7; 31,9; 28,3; 22,7; 14,1. Вычислено для C₂₃H₃₀FeN₄O₅, %: С 55,43; Н 6,07; Fe 11,21; N 11,24. Найдено, %: С 55,31; Н 6,15; Fe 10,98; N 11,30.



3-Фенил-4-(α-метоксиферроценилметил)-N₆-(трет-бутоксикарбонил)сиднонимин (50и)

Выход 67%, светло-коричневые кристаллы, т.пл. 124–124,5 °С (разл.).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,61–7,54 (м, 1H); 7,47–7,41 (м, 2H); 7,30–7,24 (м, 2H, C₆H₅); 5,63 (с, 1H, CH-OCH₃); 4,09 (с, 5H, C₅H₅); 3,98–3,93 (м, 2H); 3,76–3,72 (м, 1H, C₅H₄); 3,57 (с, 3H, CH-OCH₃); 3,51–3,47 (м, 1H, C₅H₄); 1,61 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167,5; 159,4; 133,1; 132,1; 129,1; 125,9; 116,9; 85,3; 79,3; 71,0; 69,0; 68,0; 66,8; 66,7; 66,0; 57,6; 28,4. Вычислено для C₂₅H₂₇FeN₃O₄, %: С 61,36; Н 5,56; Fe 11,41; N 8,59. Найдено, %: С 61,45; Н 5,50; Fe 11,52; N 8,67.



3-(4-Метоксифенил)-4-(α-метоксиферроценилметил)-N₆-(трет-бутоксикарбонил)сиднонимин (50к)

Выход 68%, жёлто-оранжевые кристаллы, т.пл. 153–155 °С

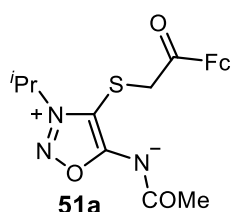
(разл.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,24 (д, J = 9,05 Гц,

2H); 6,91 (д, J = 9,04 Гц, 2H, C₆H₄); 5,63 (с, 1H, CH-OCH₃); 4,11

(с, 5H, C₅H₅); 3,97–3,95 (м, 2H, C₅H₄); 3,88 (с, 3H, CH₃O-C₆H₄); 3,83–3,80 (м, 1H); 3,61–3,59 (м, 1H, C₅H₄); 3,57 (с, 3H, CH-OCH₃); 1,61 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 167,6; 162,2; 159,4; 127,2; 125,8; 116,6; 114,2; 85,3; 79,2; 71,1; 69,0; 67,9; 66,9; 66,7; 66,1; 57,6; 55,8; 28,4. Вычислено для C₂₆H₂₉FeN₃O₅, %: С 60,13; Н 5,63; Fe 10,75; N 8,09. Найдено, %: С 60,24; Н 5,59; Fe 10,59; N 8,16.

3.16 Общая методика получения 4-(α -ферроценилацетил)тиосиднониминов (51)

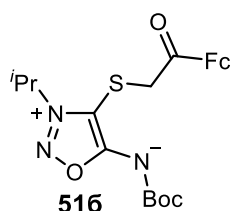
К раствору соединения **13** (0,5 ммоль) в абсолютном ТГФ (20 мл) последовательно с интервалом 10 мин при -80°C прибавляли 1,2 М раствор *n*-BuLi (0,55 ммоль) в гексане и серу (0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали на бане до -10°C , прибавляли NaI (0,15 ммоль) и ДМФА (1,50 ммоль) и перемешивали 5 мин. Прибавляли α -хлорацетилферроцен (0,53 ммоль) и перемешивали 20 мин при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении; остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (2×15 см), элюент – ЭА : ТХМ от 1:10 до 1:1. Продукт **51** кристаллизовали из смеси толуол : ПЭ (1:3).



3-Изопропил-4-(α -ферроценилацетил)тио- N_6 -ацетилсиднонимин (**51a**)

Выход 73%, коричнево-оранжевые кристаллы, т.пл. $126-127^{\circ}\text{C}$.

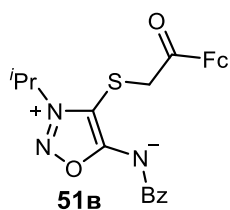
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5,49 (септ, $J = 6,6$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,78–4,73 (м, 2H); 4,61–4,56 (м, 2H, Fc); 4,19 (уш.с, 2H, $\text{CH}_2 + 5\text{H}$, Fc); 2,28 (с, 3H, COCH_3); 1,65 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,5; 179,3; 166,5; 105,7; 76,9; 73,3; 70,2; 69,5; 57,3; 39,5; 27,6; 21,8. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FeN}_3\text{O}_3\text{S}$, %: C 53,41; H 4,95; Fe 13,07; N 9,83; S 7,50. Найдено, %: C 53,47; H 5,11; Fe 13,23; N 9,72; S 7,61.



3-Изопропил-4-(α -ферроценилацетил)тио- N_6 -(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (**51b**)

Выход 74%, коричнево-оранжевые кристаллы, т.пл. $146-147^{\circ}\text{C}$.

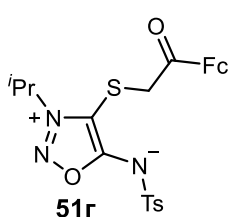
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5,49 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,79–4,72 (м, 2H); 4,61–4,55 (м, 2H, Fc); 4,25–4,16 (с, 5H, Fc + 2H, CH_2); 1,67 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1,53 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,5; 166,7; 158,8; 104,8; 79,2; 77,0; 73,2; 70,2; 69,5; 56,9; 39,6; 28,3; 21,8. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FeN}_3\text{O}_4\text{S}$, %: C 54,44; H 5,61; Fe 11,51; N 8,66; S 6,61. Найдено, %: C 54,51; H 5,81; Fe 11,63; N 8,49; S 6,82.



3-Изопропил-4-(α -ферроценилацетил)тио- N_6 -бензоил-сиднонимин (**51b**)

Выход 84%, тёмно-красные кристаллы, т.пл. 134–135 °С.

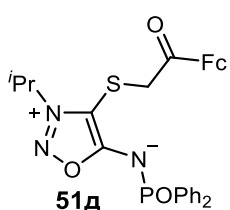
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,39–8,31 (м, 2H); 7,55–7,42 (м, 3H); 5,50 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,80–4,74 (м, 2H); 4,59–4,54 (м, 2H); 4,32 (с, 2H); 4,15 (с, 5H); 1,70 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,5; 172,7; 167,8; 137,3; 131,5; 129,7; 128,0; 106,8; 76,9; 73,3; 70,2; 69,5; 57,2; 39,5; 21,9. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FeN}_3\text{O}_3\text{S}$, %: C 58,91; H 4,74; Fe 11,41; N 8,59; S 6,55. Найдено, %: C 59,07; H 4,86; Fe 11,35; N 8,65; S 6,67.



3-Изопропил-4-(α -ферроценилацетил)тио- N_6 -тозил-сиднонимин (**51г**)

Выход 82%, оранжевые кристаллы, т.пл. 157–158 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,98 (д, $J = 7,9$ Гц, 2H); 7,26 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H, C_6H_4); 5,44 (септ, $J = 6,8$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,71 (уш.с, 2H); 4,57 (уш.с, 2H); 4,27–4,10 (с, 5H, Fc + уш.с, 2H, CH_2); 2,39 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$); 1,63 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,3; 164,4; 142,6; 139,6; 129,3; 127,2; 105,9; 76,7; 73,4; 70,3; 69,5; 57,8; 39,5; 21,8; 21,5. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FeN}_3\text{O}_4\text{S}_2$, %: C 53,44; H 4,67; Fe 10,35; N 7,79; S 11,89. Найдено, %: C 53,63; H 4,75; Fe 10,41; N 7,90; S 11,82.



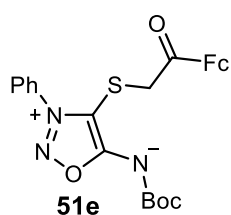
3-Изопропил-4-(α -ферроценилацетил)тио- N_6 -дифенил-фосфинилсиднонимин (**51д**)

Выделен сольват вещества **51д** на две молекулы толуола.

Выход 77%, оранжевые кристаллы, т.пл. 65–66 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,05–7,95 (м, 4H); 7,49–7,39 (м, 6H, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$); 7,31–7,18 (м, 10H, тол.); 5,32 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,78–4,71 (м, 2H); 4,59–4,52 (м, 2H, Fc); 4,22–4,14 (с, 5H, Fc + с, 2H, CH_2); 2,38 (с, 6H, тол.); 1,59 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,9; 165,7 (д, $J = 3,0$ Гц); 137,9 (тол.); 136,5 (д, $J = 130,8$ Гц); 131,5 (д, $J = 9,8$ Гц); 130,8 (д, $J = 2,9$ Гц); 129,1 (тол.); 128,3 (тол.); 128,2 (д, $J = 12,5$ Гц); 125,3 (тол.); 104,0 (д, $J = 13,4$ Гц); 77,0; 73,4; 70,2; 69,6; 57,0; 40,1; 21,7; 21,50 (тол.). Спектр ЯМР ^{31}P

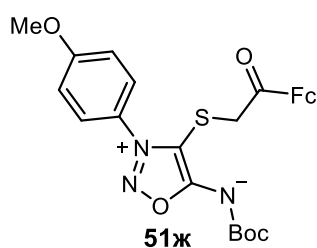
(121 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 16,01. Вычислено для C₄₃H₄₄FeN₃O₃PS, %: С 67,10; Н 5,76; Fe 7,26; N 5,46; P 4,02; S 4,17. Найдено, %: С 66,98; Н 5,79; Fe 7,22; N 5,51; P 4,12; S 4,23.



3-Фенил-4-(α-ферроценилацетил)тио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (51е)

Выход 64%, светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 130–131 °С.

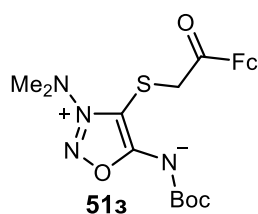
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,83–7,56 (м, 5H, C₆H₅); 4,78–4,67 (м, 2H); 4,60–4,52 (м, 2H, Fc); 4,31 (с, 2H, CH₂); 4,22 (с, 5H, Fc); 1,54 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 197,4; 166,2; 158,6; 133,1; 132,4; 129,7; 125,6; 108,4; 79,4; 76,8; 73,0; 70,2; 69,4; 38,2; 28,3. Вычислено для C₂₅H₂₅FeN₃O₄S, %: С 57,81; Н 4,85; Fe 10,75; N 8,09; S 6,17. Найдено, %: С 57,94; Н 5,03; Fe 10,84; N 7,89; S 6,23.



3-(4-Метоксифенил)-4-(α-ферроценилацетил)тио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (51ж)

Выход 60%, светло-оранжевые кристаллы, т.пл. 154–155 °С.

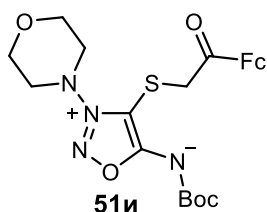
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,67 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H); 7,05 (д, *J* = 9,0 Гц, 2H, C₆H₄); 4,73–4,68 (м, 2H); 4,57–4,51 (м, 2H, Fc); 4,28 (уш.с, 2H, CH₂); 4,21 (с, 5H, Fc); 3,87 (с, 3H, OCH₃); 1,53 (с, 9H, (CH₃)₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 197,5; 166,3; 162,4; 158,7; 127,0; 125,6; 114,8; 108,1; 79,3; 76,9; 73,0; 70,2; 69,5; 55,8; 38,4; 28,3. Вычислено для C₂₆H₂₇FeN₃O₅S, %: С 56,84; Н 4,95; Fe 10,16; N 7,65; S 5,84. Найдено, %: С 56,79; Н 5,11; Fe 10,22; N 7,81; S 5,89.



3-Диметиламино-4-(α-ферроценилацетил)тио-*N*₆-(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (51з)

Выход 81%, оранжевые кристаллы, т.пл. 137–138 °С.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 4,78–4,74 (м, 2H); 4,59–4,55 (м, 2H, Fc); 4,29–4,24 (с, 5H, Fc + с, 2H, CH₂); 3,13 (с, 6H, N(CH₃)₂); 1,51 (с, 9H, C(CH₃)₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 197,5; 166,3; 158,4; 104,1; 79,3; 77,3; 73,0; 70,2; 69,4; 46,5; 38,5; 28,3. Вычислено для C₂₁H₂₆FeN₄O₄S, %: С 51,86; Н 5,39; Fe 11,48; N 11,52; S 6,59. Найдено, %: С 51,69; Н 5,22; Fe 11,54; N 11,39; S 6,64.

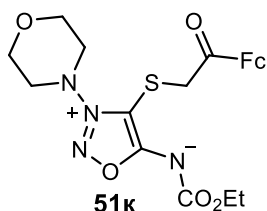


3-(1-Морфолино)-4-(α -ферроценилацетил)тио- N_6 -(*трет*-бутоксикарбонил)сиднонимин (**51и**)

Выделен сольват вещества **51и** на молекулу толуола.

Выход 56%, оранжевые кристаллы, т.пл. 156–157 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,31–7,22 (м, 2H); 7,22–7,13 (м, 3H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$); 4,79–4,73 (м, 2H); 4,62–4,56 (м, 2H); 4,26 (с, 5H, Fc); 4,20 (уш.с, 2H, CH_2); 3,86–3,79 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3,50–3,43 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 2,36 (с, 3H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$); 1,52 (с, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,4; 166,2; 158,4; 137,9 (тол.); 129,0 (тол.); 128,2 (тол.); 125,3 (тол.); 103,9; 79,4; 77,2; 73,2; 70,3; 69,5; 66,0; 55,1; 38,6; 28,2; 21,5 (тол.). Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FeN}_4\text{O}_5\text{S}$, %: C 58,07; H 5,85; Fe 9,00; N 9,03; S 5,17. Найдено, %: C 57,98; H 5,89; Fe 9,07; N 8,91; S 5,25.



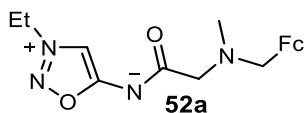
3-(1-Морфолино)-4-(α -ферроценилацетил)тио- N_6 -этоксикарбонил)сиднонимин (**51к**)

Выход 93%, коричнево-оранжевые кристаллы, т.пл. 140–141 °С.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4,76–4,71 (м, 2H); 4,61–4,57 (м, 2H); 4,24 (с, 5H, Fc); 4,23–4,18 (м, 2H, CH_2CH_3); 4,16 (с, 2H, SCH_2); 3,86–3,79 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3,50–3,43 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 1,31 (т, $J = 7,1$ Гц, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,3; 166,8; 159,1; 104,3; 77,3; 73,2; 70,2; 69,4; 66,0; 61,4; 55,2; 38,6; 14,6. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FeN}_4\text{O}_5\text{S}$, %: C 50,41; H 4,84; Fe 11,16; N 11,20; S 6,41. Найдено, %: C 50,29; H 4,98; Fe 11,24; N 11,07; S 6,36.

3.17 Общая методика получения N_6 -(2-метил(ферроценилметил)амино)ацетил-сиднонимин (52)

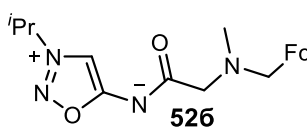
N,N -Диизопропилэтиламин (3,0 ммоль) прибавляли по каплям к раствору N_6 - α -галогенацетилсиднонимина **5** (1,0 ммоль) и N -метил- N -(ферроценилметил)амин (1,1 ммоль) в 10 мл метанола. Смесь нагревали до 60 °С и выдерживали 20 мин. Реакционную смесь промывали водой (2×10 мл) и пропускали через слой Al_2O_3 (2×3 см), элюент – ЭА : ТХМ (1:1); растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из смеси толуол : ПЭ.



3-Этил-*N*₆-(2-метил(ферроценилметил)амино)ацетилсиднонимин (52a)

Выход 58%, жёлтые кристаллы, т.пл. 118–119 °С.

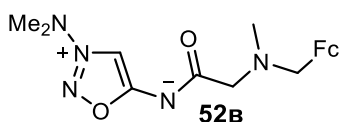
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,11 (с, 1H, H₄); 4,52 (кв, *J* = 7,5 Гц, 2H, CH₂CH₃); 4,18 (уш.с, 2H); 4,09 (уш.с, 7H, Fc); 3,56 (с, 2H, CH₂); 3,31 (с, 2H, CH₂Fc); 2,29 (с, 3H, CH₃); 1,68 (т, *J* = 7,3 Гц, 3H, CH₂CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 180,0; 173,9; 105,4; 82,6; 70,4; 68,4; 68,0; 62,4; 56,7; 48,9; 42,1; 14,2. Вычислено для C₁₈H₂₂FeN₄O₂, %: C 56,56; H 5,80; Fe 14,61; N 14,66. Найдено, %: C 56,34; H 5,91; Fe 14,87; N 14,31.



3-Изопропил-*N*₆-(2-метил(ферроценилметил)амино)-ацетилсиднонимин (52б)

Выход 60%, жёлтые кристаллы, т.пл. 109–110 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,02 (с, 1H, H₄); 4,87 (септ, *J* = 6,6 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,19 (уш.с, 2H); 4,09 (уш.с, 7H, Fc); 3,58 (с, 2H, CH₂); 3,31 (с, 2H, CH₂Fc); 2,30 (с, 3H, CH₃); 1,70 (д, *J* = 6,8 Гц, 6H, CH(CH₃)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 180,2; 173,8; 103,5; 82,7; 70,4; 68,4; 67,9; 62,2; 58,2; 56,5; 42,0; 21,9. Вычислено для C₁₉H₂₄FeN₄O₂, %: C 57,59; H 6,10; Fe 14,09; N 14,14. Найдено, %: C 57,71; H 6,31; Fe 13,93; N 14,24.



3-Диметиламино-*N*₆-(2-метил(ферроценилметил)-амино)ацетилсиднонимин (52в)

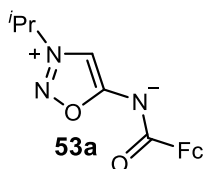
Выход 62%, жёлтые кристаллы, т.пл. 92–93 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 8,01 (с, 1H, H₄); 4,21 (с, 2H); 4,11 (с, 7H, Fc); 3,62 (с, 2H, CH₂); 3,34 (с, 2H, CH₂Fc); 3,25 (с, 6H, N(CH₃)₂); 2,34 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 180,0; 172,9; 100,4; 82,5; 70,4; 68,4; 68,0; 62,1; 56,5; 45,5; 41,9. Вычислено для C₁₈H₂₃FeN₅O₂, %: C 54,42; H 5,84; Fe 14,06; N 17,63. Найдено, %: C 54,51; H 5,96; Fe 14,14; N 17,31.

3.18 Общая методика получения *N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (53)

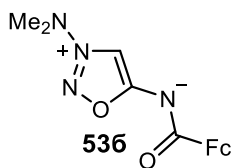
К раствору гидрохлорида сиднонимина **4** (5,0 ммоль) и хлорангидрида ферроценкарбоновой кислоты (5,5 ммоль) в 60 мл абсолютного ДХМ при –20 °С прибавляли по каплям триэтиламин (15,0 ммоль). Смеси давали нагреться до

комнатной температуры и оставляли на 1 ч. Реакционную смесь промывали водой (2×30 мл) и пропускали через слой Al_2O_3 (2×3 см), элюент – ЭА : ПЭ (от 1:10 до 1:1); растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из подходящей смеси растворителей.



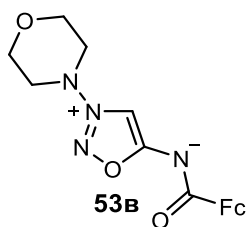
3-Изопропил-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (53а)

Кристаллизация из смеси толуол : ПЭ (1:2). Выход 73%, тёмно-красные кристаллы, т.пл. 149–150 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,05 (с, 1H, H4); 4,96 (т, $J = 1,9$ Гц, 2H, Fc); 4,85 (септ, $J = 6,9$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,39 (т, $J = 2,0$ Гц, 2H); 4,19 (с, 5H, Fc); 1,72 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 179,7; 173,5; 103,2; 79,7; 70,9; 70,3; 69,6; 58,0; 22,0. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FeN}_3\text{O}_2$, %: C 56,66; H 5,05; Fe 16,46; N 12,39. Найдено, %: C 56,74; H 5,17; Fe 16,36; N 12,31. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{FeN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 340,7; найдено 340,1.



3-(*N,N*-Диметиламино)-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (53б)

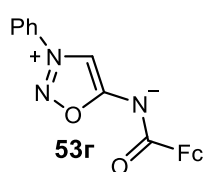
Кристаллизация из ДЭ. Выход 53%, тёмно-оранжевые кристаллы, т.пл. 133–134 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,03 (с, 1H, H4); 4,95 (т, $J = 1,9$ Гц, 2H); 4,38 (т, $J = 1,9$ Гц, 2H); 4,18 (с, 5H, Fc); 3,24 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 179,6; 172,6; 100,2; 79,6; 70,9; 70,3; 69,6; 45,5. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FeN}_4\text{O}_2$, %: C 52,96; H 4,74; Fe 16,42; N 16,47. Найдено, %: C 53,14; H 4,83; Fe 16,49; N 16,30. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{FeN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,0; найдено 341,1.



3-(*N*-Морфолино)-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (53в)

Кристаллизация из ИПС. Выход 51%, тёмно-красные кристаллы, т.пл. 170–171 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 8,07 (с, 1H, H4); 4,97–4,93 (м, 2H); 4,42–4,38 (м, 2H); 4,19 (с, 5H, Fc); 4,00–3,95 (м, 4H, $\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 3,58–3,53 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 179,7; 172,5; 100,4; 79,4; 71,05; 70,4; 69,7; 65,6; 54,8. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FeN}_4\text{O}_3$, %: C 53,42; H 4,75; Fe 14,61; N

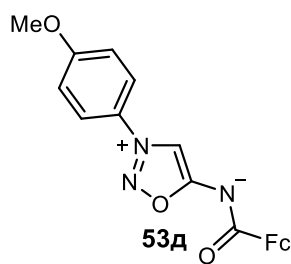
14,66. Найдено, %: С 53,28; Н 4,79; Fe 14,78; N 14,58. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $C_{17}H_{18}FeN_4O_3$ $[M+H]^+$ 383,0; найдено 383,1.



3-Фенил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (53г)

Кристаллизация из смеси ТХМ:МТБЭ (1:7). Выход 62%, тёмно-коричневые кристаллы, т.пл. 155–156 °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,50 (с, 1H, H4); 7,89–7,85 (м, 2H); 7,76–7,69 (м, 3H, Ph); 5,01 (т, $J = 2,0$ Гц, 2H); 4,44 (т, $J = 2,0$ Гц, 2H); 4,22 (с, 5H, Fc). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 179,8; 173,41; 134,0; 133,1; 130,6; 121,5; 104,1; 79,5; 71,1; 70,5; 69,7. Вычислено для $C_{19}H_{15}FeN_3O_2$, %: С 61,15; Н 4,05; Fe 14,96; N 11,26. Найдено, %: С 60,97; Н 3,88; Fe 14,93; N 11,04. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $C_{19}H_{15}FeN_3O_2$ $[M+H]^+$ 374,0; найдено 374,1.



3-(n -Метоксифенил)- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (53д)

Кристаллизация из смеси ДХМ:ПЭ (1:5). Выход 63%, тёмно-красные кристаллы, т.пл. 188–189 °С.

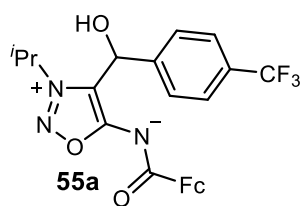
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 8,42 (с, 1H, H4); 7,78 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H); 7,12 (д, $J = 9,0$ Гц, 2H, C_6H_4); 4,99 (т, $J = 1,9$ Гц, 2H); 4,42 (т, $J = 2,0$ Гц, 2H); 4,21 (с, 5H, Fc); 3,93 (с, 3H, OCH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 179,7; 173,3; 163,0; 126,8; 123,0; 115,5; 103,7; 79,6; 71,0; 70,4; 69,7; 56,0.

Вычислено для $C_{20}H_{17}FeN_3O_3$, %: С 59,58; Н 4,25; Fe 13,85; N 10,42. Найдено, %: С 59,67; Н 4,37; Fe 13,89; N 10,35. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $C_{20}H_{17}FeN_3O_3$ $[M+H]^+$ 404,0; найдено 404,1.

3.19 Общая методика получения 4-(4-трифторметилфенил)гидроксиметил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (55)

К раствору N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимина **53** (0,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) последовательно с интервалом 10 мин при $-80^\circ C$ прибавляли 1,4 М раствор n -BuLi (0,55 ммоль) в гексане и 4-(трифторметил)бензальдегид (0,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $-20^\circ C$ и обрабатывали 3 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Растворитель упаривали досуха, остаток очищали

колоночной хроматографией, элюент – ЭА : ПЭ. Продукт **5** кристаллизовали из подходящей смеси растворителей.



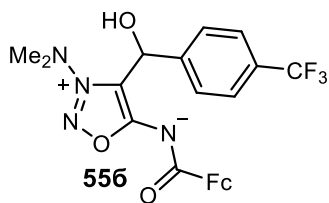
4-(4-Трифторметилфенил)гидроксиметил-3-изопропил-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (55a)

Кристаллизация из смеси толуол : ПЭ (1:3). Выход 77%, тёмно-красные кристаллы, т.пл. 180–181 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,64 (уш.с, 4H, C₆H₄); 6,91 (с, 1H, OH); 6,31 (с, 1H, CHOH); 5,16 (септ, *J* = 6,5 Гц, 1H, CH(CH₃)₂); 4,90–4,78 (м, 2H); 4,39–4,31 (м, 2H); 4,16 (с, 5H, Fc); 1,75 (д, *J* = 6,8 Гц, 3H); 1,27 (д, *J* = 6,7 Гц, 3H, CH(CH₃)₂).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 179,0; 167,4; 144,1; 130,2 (кв, *J* = 32,6 Гц); 125,8; 125,7 (кв, *J* = 3,8 Гц); 123,95 (кв, *J* = 272,2 Гц); 117,7; 79,4; 71,3; 71,0; 71,0; 69,9; 69,7; 63,9; 57,2; 22,0; 21,8. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: –62,47.

Вычислено для C₂₄H₂₂F₃FeN₃O₃, %: C 56,16; H 4,32; Fe 10,88; N 8,19. Найдено, %: C 56,24; H 4,39; Fe 10,81; N 8,03. Масс-спектр (ESI), *m/z*: вычислено для C₂₄H₂₂F₃FeN₃O₃ [M+H]⁺ 514,1; найдено 514,2.



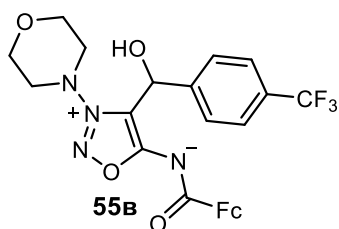
4-(4-Трифторметилфенил)гидроксиметил-3-(*N,N*-диметиламино)-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (55b)

Кристаллизация из смеси ТХМ : МТБЭ (1:7). Выход 75%, тёмно-коричневые кристаллы, т.пл. 164–165 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,54 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H); 7,45 (д, *J* = 8,3 Гц, 2H, C₆H₄); 7,20 (д, *J* = 9,0 Гц, 1H, OH); 6,13 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H, CHOH); 4,76–4,70 (м, 1H); 4,68–4,64 (м, 1H); 4,36–4,27 (м, 2H); 4,05 (уш.с, 5H, Fc); 3,19 (с, 6H, N(CH₃)₂).

¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 179,2; 168,5; 143,9; 130,0 (кв, *J* = 32,5 Гц); 126,0; 125,5 (кв, *J* = 3,8 Гц); 123,9 (кв, *J* = 272,3 Гц); 114,8; 78,7; 71,1; 71,1; 70,5; 70,1; 69,6; 65,1; 47,3. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: –62,46.

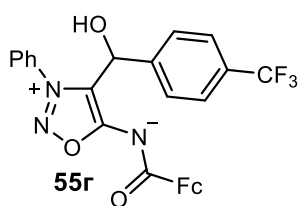
Вычислено для C₂₃H₂₁F₃FeN₄O₃, %: C 53,72; H 4,12; Fe 10,86; N 10,89. Найдено, %: C 53,79; H 4,24; Fe 10,94; N 10,97. Масс-спектр (ESI), *m/z*: вычислено для C₂₃H₂₁F₃FeN₄O₃ [M+H]⁺ 515,1; найдено 515,2.



4-(4-Трифторметилфенил)гидроксиметил-3-(1-морфолино)-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (55в)

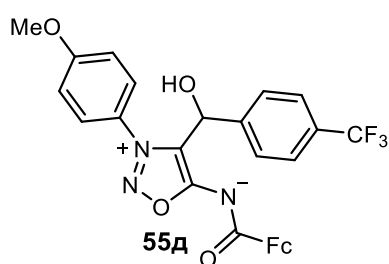
Кристаллизация из смеси толуол:ПЭ (1:5). Выход 63%, красно-коричневые кристаллы, т.пл. 177–178 °С.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,57 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H); 7,47 (д, *J* = 8,1 Гц, 2H, C₆H₄); 6,96 (уш.с, 1H, OH); 6,18 (с, 1H, C_HOH); 4,75–4,73 (м, 1H); 4,71–4,68 (м, 1H); 4,34 (уш.с, 2H); 4,09 (с, 5H, Fc); 3,87–3,77 (м, 4H, O(CH₂)₂); 3,57–3,42 (м, 4H, N(CH₂)₂). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 179,5; 168,8; 143,5; 130,0 (кв, *J* = 32,5 Гц); 125,5 (кв, *J* = 3,7 Гц); 125,9; 123,9 (кв, *J* = 272,2 Гц); 114,9; 78,6; 71,2; 70,5; 70,2; 69,7; 66,0; 64,8; 55,9. ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: –62,48. Вычислено для C₂₅H₂₃F₃FeN₄O₄, %: C 53,97; H 4,17; Fe 10,04; N 10,07. Найдено, %: C 54,09; H 4,25; Fe 9,88; N 9,87. Масс-спектр (ESI), *m/z*: вычислено для C₂₅H₂₃F₃FeN₄O₄ [M+H]⁺ 557,1; найдено 557,2.



4-(4-Трифторметилфенил)гидроксиметил-3-фенил-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (55г)

Кристаллизация из смеси ТХМ:ПЭ (1:5). Выход 73%, красно-коричневые кристаллы, т.пл. 149–150 °С. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,74–7,59 (м, 5H, Ph); 7,44 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H); 7,32 (д, *J* = 8,0 Гц, 2H, C₆H₄); 7,16–7,09 (м, 1H, OH); 5,89 (уш.с, 1H, C_HOH); 4,78 (с, 1H); 4,72 (с, 1H); 4,36 (с, 2H); 4,13 (с, 5H, Fc). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 179,6; 168,9; 143,0; 133,0; 132,5; 130,3; 130,0 (кв, *J* = 32,87 Гц); 126,0; 125,4 (кв, *J* = 3,85 Гц); 125,1; 123,8 (кв, *J* = 272,56 Гц); 118,4; 78,7; 71,2; 71,2; 70,5; 70,2; 69,7; 65,5. ¹⁹F ЯМР (471 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: –62,66. Вычислено для C₂₇H₂₀F₃FeN₃O₃, %: C 59,25; H 3,68; Fe 10,20; N 7,68. Найдено, %: C 59,07; H 3,57; Fe 10,33; N 7,82. Масс-спектр (ESI), *m/z*: вычислено для C₂₇H₂₀F₃FeN₃O₃ [M+H]⁺ 548,1; найдено 548,2.



4-(4-Трифторметилфенил)гидроксиметил-3-(4-метоксифенил)-*N*₆-ферроценилкарбонилсиднонимин (55д)

Кристаллизация из смеси ТХМ:МТБЭ (1:7). Выход 64%, тёмно-коричневые кристаллы, т.пл. 175–176 °С.

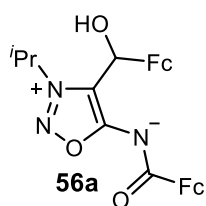
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 7,57 (д, *J* = 8,9 Гц, 2H,

$C_6H_4OCH_3$); 7,45 (д, $J = 8,2$ Гц, 2H); 7,33 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H, $C_6H_4CF_3$); 7,20–7,11 (м, 1H, OH); 7,06 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, $C_6H_4(OCH_3)$); 5,93–5,83 (м, 1H, $CH(OH)$); 4,77 (уш.с, 1H); 4,71 (уш.с, 1H); 4,35 (уш.с, 2H); 4,12 (с, 5H, Fc); 3,90 (с, 3H, OCH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 179,5; 169,0; 162,9; 143,2; 129,9 (кв, $J = 32,5$ Гц); 126,5; 126,0; 125,4 (кв, $J = 3,6$ Гц); 124,9; 123,8 (кв, $J = 125,19$ Гц); 118,3; 115,3; 78,8; 71,1; 71,1; 70,5; 70,2; 69,7; 65,5; 55,9. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: –62,58.

Вычислено для $C_{28}H_{22}F_3FeN_3O_4$, %: С 58,25; Н 3,84; Fe 9,67; N 7,28. Найдено, %: С 58,29; Н 3,92; Fe 9,49; N 7,16. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $C_{28}H_{22}F_3FeN_3O_4 [M+H]^+$ 578,1; найдено 578,2.

3.20 Общая методика получения 4-(ферроценил)гидроксиметил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (56)

К раствору N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимина **53** (0,5 ммоль) в 20 мл абсолютном ТГФ последовательно с интервалом 10 мин при $-80^\circ C$ прибавляли 2,1М раствор n -BuLi (0,55 ммоль) в гексане и ферроценкарбоксальдегид (0,53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $-20^\circ C$ и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток растворяли в смеси ЭА:ТХМ (1:1) и пропускали через слой Al_2O_3 (2×3 см). Растворитель удаляли, остаток очищали колоночной хроматографией на Al_2O_3 (2×15 см), элюент – ТХМ:ПЭ от 1:10 до 1:1). Продукт кристаллизовали из подходящей смеси растворителей.

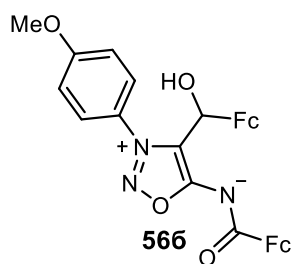


4-(Ферроценил)гидроксиметил-3-изопропил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (56a)

Кристаллизация из смеси метанол : ДХМ (1:3). Выход 44%, красно-коричневые кристаллы, т.пл. $183-184^\circ C$. 1H ЯМР (400 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6,44 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H, OH); 6,07 (д, $J = 4,5$ Гц, 1H, $CH(OH)$); 5,28 (септ, $J = 6,6$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,85–4,77 (м, 2H); 4,62–4,56 (м, 1H); 4,41–4,36 (м, 2H); 4,30 (с, 5H); 4,27–4,23 (м, 1H); 4,21–4,17 (м, 2H); 4,16 (с, 5H, Fc_2); 1,59 (д, $J = 6,5$ Гц, 3H); 1,49 (д, $J = 6,8$ Гц, 3H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 175,9; 165,2; 117,6; 88,6; 81,2; 70,74; 70,72; 70,4; 70,3; 69,7; 69,4; 68,5; 68,3; 68,1; 66,3; 62,2; 57,4; 22,9; 21,7. Вычислено для $C_{27}H_{27}Fe_2N_3O_3$, %: С 58,62; Н 4,92;

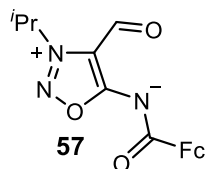
Fe 20,19; N 7,60. Найдено, %: C 58,74; H 5,11; Fe 20,02; N 7,73. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $C_{27}H_{27}Fe_2N_3O_3$ $[M+H]^+$ 554,1; найдено 554,2.



4-(Ферроценил)гидроксиметил-3-(4-метоксифенил)- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (566)

Кристаллизация из смеси ДХМ:гептан (1:6). Выход 55%, красно-коричневые кристаллы, т.пл. 178–179 °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 7,57 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H); 7,12 (д, $J = 8,9$ Гц, 2H, C_6H_4); 6,67 (уш.с, 1H, OH); 5,67 (уш.с, 1H, CHOH); 4,93 (д, $J = 11,6$ Гц, 2H); 4,46–4,40 (м, 2H); 4,40–4,36 (м, 1H); 4,23 (с, 5H); 4,08 (с, 5H); 4,05–4,03 (м, 1H); 4,03–3,99 (м, 1H, Fc_2); 3,94 (с, 3H, OCH_3); 3,92–3,88 (м, 1H, Fc). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 178,1; 167,9; 162,7; 126,7; 125,1; 119,8; 115,2; 88,2; 79,7; 71,0 (2C); 70,6; 70,5; 69,8; 68,9; 68,0; 67,9; 67,1; 66,3; 64,0; 56,0. Вычислено для $C_{31}H_{27}Fe_2N_3O_4$, %: C 60,32; H 4,41; Fe 18,09; N 6,81. Найдено, %: C 60,39; H 4,56; Fe 17,85; N 6,66. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $C_{31}H_{27}Fe_2N_3O_4$ $[M+H]^+$ 618,1; найдено 618,2.

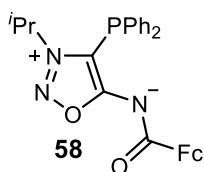


4-Формил-3-изопропил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (57)

К раствору соединения **53a** (0,5 ммоль) в абсолютном ТГФ (20 мл) последовательно с интервалом 10 мин при $-80^\circ C$ прибавляли 2,1 М раствор n -BuLi (0,55 ммоль) в гексане и 3 М раствор метилсульфата 1-метокси- N,N -диметилметанамина (0,6 ммоль) в ДХМ. Реакционную смесь нагревали до $-20^\circ C$ и обрабатывали 2 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали (ТХМ:ЭА). Соединение **8** кристаллизовали из смеси толуол:ПЭ (1:3); получали жёлто-оранжевое кристаллическое вещество. Выход 87%, т.пл. 139–140 °С.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 10,06 (с, 1H, CHO); 5,75 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $CH(CH_3)_2$); 4,97–4,92 (м, 2H); 4,45 (т, $J = 2,0$ Гц, 2H); 4,22 (с, 5H, Fc); 1,71 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, $CH(CH_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 179,1; 177,7; 165,1; 110,3; 78,3; 71,6; 70,8; 69,8; 59,9; 21,4. Вычислено для $C_{17}H_{17}FeN_3O_3$, %: C 55,61; H

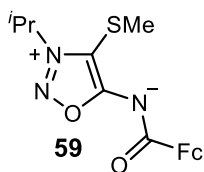
4,67; Fe 15,21; N 11,44. Найдено, %: C 55,46; H 4,53; Fe 15,03; N 11,51. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $C_{17}H_{17}FeN_3O_3$ $[M+H]^+$ 368,0; найдено 368,1.



4-Дифенилфосфонил-3-изопропил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (58)

К раствору соединения **53a** (0,5 ммоль) в абсолютном ТГФ (20 мл) последовательно с интервалом 10 мин при -80°C прибавляли 1,2 М раствор $n\text{-BuLi}$ (0,55 ммоль) в гексане и хлорид дифенилфосфина (0,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до -20°C и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали, элюент – ТХМ:ЭА. Соединение **9** кристаллизовали из смеси толуол:ПЭ (1:3); получали жёлто-оранжевое твёрдое вещество.

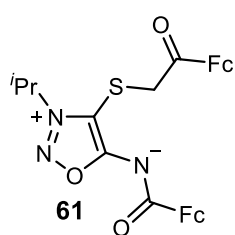
Выход 82%, т.пл. $164\text{--}165^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 7,77–7,64 (м, 4H); 7,51–7,38 (м, 6H, Ph_2); 5,63 (септ, $J = 6,6$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 4,55–4,47 (м, 2H); 4,30–4,22 (м, 2H); 4,07 (с, 5H, Fc); 1,75 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 178,1; 166,3 (д, $J = 9,1$ Гц); 133,5 (д, $J = 20,8$ Гц); 132,3; 129,7; 128,7 (д, $J = 8,0$ Гц); 108,6 (д, $J = 23,0$ Гц); 80,0; 70,6; 70,5; 69,5; 57,1 (д, $J = 18,2$ Гц); 22,1 (д, $J = 2,2$ Гц). ^{31}P ЯМР (162 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: $-36,4$. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FeN}_3\text{O}_2\text{P}$, %: C 64,26; H 5,01; Fe 10,67; N 8,03; P 5,92. Найдено, %: C 64,15; H 4,86; Fe 10,82; N 8,19; P 5,84. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{FeN}_3\text{O}_2\text{P}$ $[M+H]^+$ 524,1; найдено 524,3.



4-Метилтио-3-изопропил- N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимин (59)

К раствору соединения **53a** (0,5 ммоль) в абсолютном ТГФ (20 мл) последовательно с интервалом 10 мин при -80°C прибавляли 1,2 М раствор $n\text{-BuLi}$ (0,55 ммоль) в гексане и серу (0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали на бане до -10°C , прибавляли йодистый метил (0,63 ммоль) и перемешивали 20 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали, элюент – ТХМ:ЭА. Соединение **7** кристаллизовали из смеси толуол:ПЭ (1:3); получали жёлто-оранжевое твёрдое вещество. Выход 74%, т.пл. $135\text{--}136^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР (400 МГц,

CDCl_3), δ , м.д.: 5,15 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5,02–4,86 (м, 2H); 4,46–4,30 (м, 2H); 4,20 (с, 5H, Fc); 2,56 (с, 3H, SCH_3); 1,69 (д, $J = 6,8$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 178,0; 166,1; 107,6; 79,8; 70,8; 70,6; 69,6; 56,6; 21,6; 16,7. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2\text{S}$, %: C 53,00; H 4,97; Fe 14,50; N 10,91; S 8,32. Найдено, %: C 53,16; H 5,11; Fe 14,47; N 11,05; S 8,38. Масс-спектр (ESI), m/z : вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 386,0; найдено 386,1.



4-(α -ферроценилацетил)тио-3-изопропил- N_6 -ферроценил-карбонилсиднонимин (61)

Соединение **61** синтезировали по методике для **51**. Выход 69%, коричнево-оранжевые кристаллы, т.пл. 123–124°C.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 5,40 (септ, $J = 6,7$ Гц, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 5,00–4,95 (м, 2H); 4,83–4,77 (м, 2H); 4,62–4,55 (м, 2H); 4,42–4,37 (м, 2H, Fc); 4,29 (с, 2H, CH_2); 4,26 и 4,17 (с, 5H, Fc_1 + с, 5H, Fc_2); 1,66 (д, $J = 6,7$ Гц, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 197,7; 177,9; 166,1; 105,4; 79,7; 77,0; 73,4; 70,9; 70,6; 70,2; 69,7; 69,6; 56,9; 39,4; 21,9. Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{Fe}_2\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$, %: C 56,31; H 4,56; Fe 18,70; N 7,04; S 5,37. Найдено, %: C 56,39; H 4,71; Fe 18,84; N 6,89; S 5,47.

4. ВЫВОДЫ

1. Показано, что N_6 - α -хлорацетилсиднонимины являются удобными исходными соединениями для получения ранее неизвестных N_6 -азидоацетилсиднониминнов. Установлено, что литиевые тиоляты, генерируемые *in situ* из 4-незамещённых сиднониминнов при последовательном действии *n*-бутиллития и элементной серы, вступают в реакцию с пропаргилбромидом с образованием ранее недоступных 4-пропаргилтиосиднониминнов.

2. Исследована реакционная способность N_6 -азидоацетил- и 4-пропаргилтиозамещённых сиднониминнов в реакциях медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения. Разработанный подход позволил получить конъюгаты сиднониминнов с биологически значимыми фрагментами, включая остатки глюкозы, изокумарина и липоевой кислоты, а также первые представители триазолсодержащих бис-сиднониминнов.

3. Впервые показана возможность получения на основе сиднониминнов [1,2,3]оксадиазоло[5,4-*b*]пиридиновых систем, аннелированных по ребру [4,5] мезоионного цикла. Установлено, что строение аннелированного фрагмента существенно влияет на характер делокализации бетаиновых зарядов, устойчивость полученных соединений и направления их дальнейших превращений.

4. Разработаны методы синтеза ферроценсодержащих сиднониминнов с различным типом функционализации в положении C_4 оксадиазольного цикла и при экзоциклическом атоме азота N_6 . Получены 4-(α -гидрокси- и α -метокси-ферроценилметил)сиднонимины, 4-ферроценилацетилтиосиднонимины, N_6 -ферроценилкарбонилсиднонимины и N_6 -ферроценилалкиламиноацетилсиднонимины, включая соединения с двумя ферроценильными фрагментами.

5. В вегетационных испытаниях, проведённых на ряде сельскохозяйственных культур, установлено, что ферроценсодержащие сиднонимины проявляют росторегулирующую активность и антидотное действие по отношению к метсульфурон-метилу – стойкому гербициду класса сульфонилмочевин. Показано, что активность этих производных сиднониминнов носит дозозависимый характер и

зависит от их строения, в том числе от природы линкера между ферроценильным и мезоионным фрагментами. Наиболее выраженное ростостимулирующее действие выявлено для 4-(α -гидрокси-/ α -метокси-ферроценилметил)сиднониминов и 4-ферроценилацетилтиосиднониминов, используемых в очень малых дозах (от 0,02 г до 0,5 г на тонну семян); в случае предпосевной обработки семян кукурузы такой расход соответствует применению около 1 г вещества на 25–40 га посевной площади.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертации связаны с получением более широкого круга сиднониминов, содержащих азидные и терминальные ацетиленовые группы, с целью их использования в реакциях медь(I)-катализируемого азид-алкинового циклоприсоединения, а также для последующего исследования биологической активности получаемых при этом [3+2]-циклоаддуктов, в том числе их NO-донорных свойств. Более детальное изучение [4,5]-аннелированных бициклических сиднониминов будет способствовать развитию фундаментальных представлений о строении и реакционной способности мезоионных систем данного типа, а также выявлению возможных направлений их дальнейшей функционализации.

Прикладное значение имеет дальнейшее исследование ферроценсодержащих сиднониминов, проявивших в вегетационных испытаниях росторегулирующую и антидотную активность, с целью поиска и разработки новых эффективных агрохимических препаратов для сельского хозяйства. Особый интерес при этом представляют установление взаимосвязи «структура–активность» и изучение механизмов действия этих соединений.

5. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Baker, W. Meso-ionic compounds / W. Baker, W. D. Ollis // Q. Rev. Chem. Soc. – 1957. – Vol. 11. – № 1. – P. 15.
2. Ramsden, Christopher A.; Dumitrascu, F. Type A mesoionic compounds (1980–2020) / F. Ramsden, Christopher A.; Dumitrascu. – 2022. – P. 71-189.
3. Baker, W. Cyclic meso-ionic compounds. Part I. The structure of the sydnones and related compounds / W. Baker, W. D. Ollis, V. D. Poole // J. Chem. Soc. (Resumed). – 1949. – P. 307.
4. Kato, H. Studies on Mesoionic Compounds. V. Consideration on the Formation of Mesoionic Ring and a new Mode of Ring Formation. / H. Kato, M. Hashimoto, M. Ohta // Nippon kagaku zasshi. – 1957. – Vol. 78. – № 5. – P. 707-713.
5. Brookes, P. Formation and properties of sydnone imines, a new class of meso-ionic compound, and some sydnones related to natural α -amino-acids / P. Brookes, J. Walker // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 4409-4416.
6. Kawase, M. The Chemistry of Bioactive Mesoionic Heterocycles / M. Kawase, H. Sakagami, N. Motohashi. – 2007. – P. 135-152.
7. Fershtat, L. L. Recent Advances in the Synthesis and Biomedical Applications of Heterocyclic NO-Donors / L. L. Fershtat, E. S. Zhilin // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 18. – P. 5705.
8. Granik, V. G. Exogenous nitric oxide donors and inhibitors of its formation (the chemical aspects) / V. G. Granik, S. Y. Ryabova, N. B. Grigoriev // Russ. Chem. Rev. – 1997. – Vol. 66. – № 8. – P. 717-731.
9. Wang, P. G. Nitric Oxide Donors: Chemical Activities and Biological Applications / P. G. Wang, M. Xian, X. Tang, X. Wu, Z. Wen, T. Cai, A. J. Janczuk // Chem. Rev. – 2002. – Vol. 102. – № 4. – P. 1091-1134.
10. Hybrid Compound SA-2 is Neuroprotective in Animal Models of Retinal Ganglion Cell Death / D. L. Stankowska, A. Dibas, L. Li, W. Zhang, V. R. Krishnamoorthy, S. H. Chavala, T. P. Nguyen, T. Yorino, D. Z. Ellis, S. Acharya // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2019. – Vol. 60. – № 8. – P. 3064.

11. Gorkin, V. Z. Synthesis and pharmacological effects of some alkyl-, aryl, and aralkylsydnones / V. Z. Gorkin, V. G. Yashunskii, M. D. Mashkovskii, R. A. Al'tshuler, I. V. Verevkina, L. E. Kholodov // *J. Med. Chem.* – 1971. – Vol. 14. – № 10. – P. 1013-1015.
12. Levina, V. Psychotropic Preparations Sydnophen and Sydnocarb as Donors of Nitrogen Monoxide / V. Levina, N. V. Grigor'ev, V. G. Granik // *Chem. Heterocycl.* – 2004. – Vol. 40. – № 4. – P. 507-509.
13. Marvasi, M. Systematic analysis of the ability of Nitric Oxide donors to dislodge biofilms formed by *Salmonella enterica* and *Escherichia coli* O157:H7 / M. Marvasi, C. Chen, M. Carrazana, I. A. Durie, M. Teplitski // *AMB Express.* – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 42.
14. Fierro, I. M. The involvement of nitric oxide in the anti- *Candida albicans* activity of rat neutrophils / I. M. Fierro, C. Barja-Fidalgo, F. Q. Cunha, S. H. Ferreira, C. Barja-Fidalgo, F. Q. Cunha, S. H. Ferreira // *Immunology.* – 1996. – Vol. 89. – № 2. – P. 295-300.
15. Du, S. Discovery of novel iminosydnones with insecticidal activities based on the binding mode of triflumezopyrim / S. Du, X. Hu, M. Li, X. Jiang, X. Xu, J. Cheng, X. Qian // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2021. – Vol. 46. – P. 128120.
16. Cherevatskaya, M. Sydnones Imines as a New Class of Promising Plant Growth and Stress Tolerance Modulators A – First Experimental Structure–Activity Overview / M. Cherevatskaya, I. Cherepanov, N. Kalganova, N. Erofeeva, E. Romanovskaya, A. Frolov, T. Bilova, S. Moiseev, L. A. Wessjohann // *Stresses.* – 2024. – Vol. 4. – № 1. – P. 133-154.
17. Yashunskii, V. G. The Chemistry of Sydnones Imines / V. G. Yashunskii, L. E. Kholodov // *Russ. Chem. Rev.* – 1980. – Vol. 49. – № 1. – P. 28-45.
18. Cherepanov, I. A. I. A. Recent developments in the chemistry of sydnones and sydnones imines / I. A. I. A. Cherepanov, S. K. Moiseev // *Adv. Heterocycl. Chem.* – Academic Press, 2020. – Vol. 131. – P. 49-164.
19. Beal, E. N. An Efficient, One-Pot Synthesis of 3-Alkyl or Aryl Sydnonesimines / E. N. Beal, K. Turnbull // *Synth. Commun.* – 1992. – Vol. 22. – № 5. – P. 673-676.

20. Ogorodnikova, V. V. Kinetics and mechanism of the acid cyclization of N-substituted *N*-nitroso- α -aminoacetonitriles to sydnoneimines / V. V. Ogorodnikova, L. E. Kholodov, V. G. Yashunskii // Chem. Heterocycl. – 1977. – Vol. 13. – № 1. – P. 33-39.
21. Götz, M. Synthesis of 3-aminosydnone imines / M. Götz, K. Grozinger // J. Heterocycl. Chem. – 1970. – Vol. 7. – № 1. – P. 123-129.
22. Daeniker, H. U. Heilmittelchemische Studien In Der Heterocyclischen Reihe 35. Mitteilung. Über Sydnonimine. I. Herstellung und Eigenschaften von Sydnonimin-Salzen / H. U. Daeniker, J. Druey // Helv. Chim. Acta. – 1962. – Vol. 45. – № 7. – P. 2426-2441.
23. Masuda, K. Studies on Mesoionic Compounds. I. Synthesis of 3-Dialkylamino-sydnonimines / K. Masuda, Y. Imashiro, T. Kaneko // Chem. Pharm. Bull. – 1970. – Vol. 18. – № 1. – P. 128-132.
24. Shuvaev, A. D. NOBF₄-Mediated Assembly of the Sydnone Imine Scaffold in the Synthesis of Double Nitric Oxide Donors / A. D. Shuvaev, E. S. Zhilin, L. L. Fershtat // Synthesis. – 2023. – Vol. 55. – № 12. – P. 1863-1874.
25. Pétry, N. A mechanochemical approach to the synthesis of sydnones and derivatives / N. Pétry, F. Luttringer, X. Bantreil, F. Lamaty // Faraday Discuss. – 2023. – Vol. 241. – P. 114-127.
26. Lopchuk, J. M. Mesoionics / J. M. Lopchuk. – 2012. – P. 381-413.
27. Daeniker, H. U. Heilmittelchemische Studien In Der Heterocyclischen Reihe 36. Mitteilung. Über Sydnonimine. II. Herstellung und Eigenschaften von Sydnoniminien mit Acyl-, Carbamoyl- und Thiocarbamoyl-Substituenten am exocyclischen Stickstoffatom / H. U. Daeniker, J. Druey // Helv. Chim. Acta. – 1962. – Vol. 45. – № 7. – P. 2441-2462.
28. Samarskaya, A. S. *N*₆- α -haloacyl sydnone imine derivatives / A. S. Samarskaya, I. A. Cherepanov, I. A. Godovikov, V. N. Kalinin // Dokl. Chem. – 2015. – Vol. 463. – № 2. – P. 199-203.
29. Riomet, M. Design and Synthesis of Iminosydnones for Fast Click and Release Reactions with Cycloalkynes / M. Riomet, E. Decuypere, K. Porte, S. Bernard, L.

- Plougastel, S. Kolodych, D. Audisio, F. Taran // Chem. Eur. J. – 2018. – Vol. 24. – № 34. – P. 8535-8541.
30. Shao, Z. Bioorthogonal release of sulfonamides and mutually orthogonal liberation of two drugs / Z. Shao, W. Liu, H. Tao, F. Liu, R. Zeng, P. A. Champagne, Y. Cao, K. N. Houk, Y. Liang // Chem. Commun. – 2018. – Vol. 54. – № 100. – P. 14089-14092.
31. Samarskaya, A. S. Synthesis of *N*-phosphorylated sydnone imines and their functionalization via 4-Li derivatives. Novel bicyclic sydnone imines / A. S. Samarskaya, I. A. Cherepanov, I. A. Godovikov, A. O. Dmitrienko, S. K. Moiseev, V. N. Kalinin, E. Hey-Hawkins // Tetrahedron. – 2018. – Vol. 74. – № 22. – P. 2693-2702.
32. Яшунский, В. Г. Синтез некоторых производных сиднониминов / В. Г. Яшунский, Л. Е. Холодов, С. А. Зотова // Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева. – 1965. – Т. 10. – № 1. – С. 105-106.
33. Холодов, Л. Е. Синтез и строение *N*-эксонитрозопроизводных сиднониминов / Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский // Журнал органической химии. – 1967. – Т. 3. – № 11. – С. 2047-2054.
34. Cherepanov, I. A. *N*₆-*tert*-Butoxycarbonyl derivatives of sydnone imines: Preparation and synthetic use / I. A. Cherepanov, A. S. Samarskaya, I. A. Godovikov, K. A. Lyssenko, A. A. Pankratova, V. N. Kalinin // Tetrahedron Lett. – 2018. – Vol. 59. – № 8. – P. 727-729.
35. Acharya, S. Design and synthesis of novel hybrid sydnonimine and prodrug useful for glaucomatous optic neuropathy / S. Acharya, P. Rogers, R. R. Krishnamoorthy, D. L. Stankowska, H. V. R. Dias, T. Yorio // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2016. – Vol. 26. – № 5. – P. 1490-1494.
36. Fumanal Idocin, A. Sydnonimines: synthesis, properties and applications in chemical biology / A. Fumanal Idocin, S. Specklin, F. Taran // Chem. Commun. – 2025. – Vol. 61. – № 31. – P. 5704-5718.
37. Soulère, L. Synthesis of sydnonimine derivatives as potential trypanocidal agents / L. Soulère, P. Hoffmanna, F. Bringaud // J. Heterocycl. Chem. – 2003. – Vol. 40. –

№ 5. – P. 943-947.

38. Vinatier, V. Esterase-activated chromane–sydnimine prodrug hybrids / V. Vinatier, L. Soullère, P. Hoffmann // *Nitric Oxide*. – 2006. – Vol. 15. – № 4. – P. 363-369.
39. Nortcliffe, A. Novel amino acids: synthesis of furoxan and sydnimine containing amino acids and peptides as potential nitric oxide releasing motifs / A. Nortcliffe, N. P. Botting, D. O'Hagan // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11. – № 28. – P. 4657.
40. Nortcliffe, A. Synthesis and anticancer properties of RGD peptides conjugated to nitric oxide releasing functional groups and abiraterone / A. Nortcliffe, I. N. Fleming, N. P. Botting, D. O'Hagan // *Tetrahedron*. – 2014. – Vol. 70. – № 44. – P. 8343-8347.
41. Cai, T. B. New Glycosidase Activated Nitric Oxide Donors: Glycose and 3-Morphorlinosydnimine Conjugates / T. B. Cai, D. Lu, X. Tang, Y. Zhang, M. Landerholm, P. G. Wang // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – № 9. – P. 3518-3524.
42. Phosphine-Mediated Bioconjugation of the 3'-End of RNA / C. Kitoun, M. Fonvielle, N. Sakkas, M. Lefresne, F. Djago, Q. Blancart Remaury, P. Poinot, M. Arthur, M. Etheve-Quelquejeu, L. Iannazzo // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22. – № 20. – P. 8034-8038.
43. Riomet, M. Access to *N*-Carbonyl Derivatives of Iminosydnones by Carbonylimidazolium Activation / M. Riomet, K. Porte, L. Madegard, P. Thuéry, D. Audisio, F. Taran // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22. – № 6. – P. 2403-2408.
44. Fast and Bioorthogonal Release of Isocyanates in Living Cells from Iminosydnones and Cycloalkynes / M. Ribéraud, K. Porte, A. Chevalier, L. Madegard, A. Rachet, A. Delaunay-Moisán, F. Vinchon, P. Thuéry, G. Chiappetta, P. A. Champagne, G. Pieters, D. Audisio, F. Taran // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – Vol. 145. – № 4. – P. 2219-2229.
45. Mummel, S. Sydnone Methides – A Forgotten Class of Mesoionic Compounds for the Generation of Anionic *N*-Heterocyclic Carbenes / S. Mummel, F. Lederle, E. G. Hübner, J. C. Namyslo, M. Nieger, A. Schmidt // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2021. – Vol. 60. – № 34. – P. 18882-18887.

46. Baudet, J. Synthesis of sydnonimines from sydnones and their use for bioorthogonal release of isocyanates in cells / J. Baudet, E. Lesur, M. Ribéraud, A. Chevalier, T. D'Anfray, P. Thuéry, D. Audisio, F. Taran // *Chem. Commun.* – 2024. – Vol. 60. – № 27. – P. 3657-3660.
47. Яшунский, В. Г. Сидноны и сиднонимины. 23. Бромирование сиднониминов / В. Г. Яшунский, В. С. Федорович // *Журнал общей химии.* – 1964. – Т. 34. – № 9. – С. 3075-3078.
48. C. H. Boehringer Sohn. French Patent FR 1551013 / C. H. Boehringer Sohn *Chemical Abstracts*, 72, 12732 (1970). – 1969.
49. Beal, E. N. Bromination/Debromination of 6-Benzoyl-3-alkyl or 3-Aryl Sydnone imines / E. N. Beal, K. Turnbull // *Synth. Commun.* – 1992. – Vol. 22. – № 11. – P. 1515-1522.
50. Goetz, M. 3-Amino-4-halosydnone imines. New type of antihypertensive agent / M. Goetz, K. Grozinger, J. T. Oliver // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16. – № 6. – P. 671-673.
51. Яшунский, В. Г. Синтез и свойства сиднониминов / В. Г. Яшунский // *Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева.* – 1963. – Т. 8. – № 6. – С. 705-706.
52. Feng, M. Selective chlorination of iminosydnones for fast release of amide, sulfonamide and urea-containing drugs / M. Feng, L. Madegard, M. Riomet, M. Louis, P. A. Champagne, G. Pieters, D. Audisio, F. Taran // *Chem. Commun.* – 2022. – Vol. 58. – № 61. – P. 8500-8503.
53. Lücke, A.-L. Sonogashira-Hagihara and Buchwald-Hartwig cross-coupling reactions with sydnone and sydnone imine derived catalysts / A.-L. Lücke, L. Pruschinski, T. Freese, A. Schmidt // *Arkivoc.* – 2020. – Vol. 2020. – № 7. – P. 94-104.
54. Ivanova, T. M. Conformations of the side chain in *N*₆-acetyl- and *N*₆-carbamoylsydnoneimines and their salts / T. M. Ivanova, Z. A. Olovyanishnikova, V. G. Yashunskii // *Chem. Heterocycl.* – 1978. – Vol. 14. – № 9. – P. 960-962.
55. Яшунский, В. Г. Сидноны и сиднонимины. 21. Солеобразующие свойства *N*(6)-ацильных производных сиднониминов / В. Г. Яшунский, О. И. Самойлова,

- Л. Е. Холодов // Журнал общей химии. – 1964. – Т. 34. – № 6. – С. 2050-2056.
56. Cherepanov, I. A. Synthesis and reactivity of 4-lithium and 4-copper derivatives of sydnone imines / I. A. Cherepanov, V. N. Kalinin // *Mendeleev Commun.* – 2000. – Vol. 10. – № 5. – P. 181-182.
57. Черепанов, И. А. Металлоорганические производные сиднониминов / И. А. Черепанов, Н. В. Егорова, К. Б. Мартынович, В. Н. Калинин // Доклады Академии наук. – 2000. – Т. 374. – № 1. – С. 64-67.
58. Freese, T. Anionic *N*-heterocyclic carbenes derived from sydnone imines such as molsidomine. Trapping reactions with selenium, palladium, and gold / T. Freese, A.-L. Lücke, C. A. S. Schmidt, M. Polamo, M. Nieger, J. C. Namyslo, A. Schmidt // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – № 36. – P. 5350-5357.
59. Freese, T. Heterocycle Syntheses with Anionic *N*-Heterocyclic Carbenes: Ring Transformations of Sydnone Imine Anions / T. Freese, A. Lücke, J. C. Namyslo, M. Nieger, A. Schmidt // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 2018. – № 14. – P. 1646-1654.
60. Cherepanov, I. A. 4-lithiosydnone imines: Generation and stability. Plant growth regulating activity of 4-hydroxymethyl derivatives of sydnone imines / I. A. Cherepanov, E. V. Shevaldina, D. A. Lapshin, Y. Y. Spiridonov, V. A. Abubikero, S. K. Moiseev // *Journal of Organometallic Chemistry.* – 2021. – Vol. 943. – P. 121841.
61. Зотова, С. А. Сидноны и сиднонимины. XXX. Сиднонкарбоновые-4 кислоты и их производные / С. А. Зотова, В. Г. Яшунский // Журнал органической химии. – 1965. – Т. 1. – № 12. – С. 2218-2220.
62. Черепанов, И. А. 4-Формилпроизводные сиднониминов / И. А. Черепанов, Л. Х. Кусаева, И. А. Годовиков, В. Н. Калинин // Доклады Академии наук. – 2001. – Т. 378. – № 2. – С. 201-204.
63. Cherepanov, I. A. 4H-Thiopyrans bearing a mesoionic ring / I. A. Cherepanov, E. D. Savin, N. G. Frolova, M. O. Shishkova, I. A. Godovikov, K. Y. Suponitsky, K. A. Lyssenko, V. N. Kalinin // *Mendeleev Commun.* – 2009. – Vol. 19. – № 6. – P. 320-321.
64. Freese, T. Cycloadditions of anionic *N*-heterocyclic carbenes of sydnone imines / T. Freese, M. Nieger, J. C. Namyslo, A. Schmidt // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – Vol. 60.

– № 18. – P. 1272-1276.

65. Freese, T. Sulfur, mercury, and boron adducts of sydnone imine derived anionic N-heterocyclic carbenes / T. Freese, J. C. Namyslo, M. Nieger, A. Schmidt // RSC Adv. – 2019. – Vol. 9. – № 9. – P. 4781-4788.

66. Kalinin, V. N. 4-Diphenylphosphinosydnone imines as bidentate ligands / V. N. Kalinin, S. N. Lebedev, I. A. Cherepanov, I. A. Godovikov, K. A. Lyssenko, E. Hey-Hawkins // Polyhedron. – 2009. – Vol. 28. – № 12. – P. 2411-2417.

67. Cherepanov, I. A. 4-Thio derivatives of sydnone imines / I. A. Cherepanov, S. N. Lebedev, A. S. Samarskaya, I. A. Godovikov, Y. V. Nelyubina, V. N. Kalinin // Mendeleev Commun. – 2009. – Vol. 19. – № 6. – P. 322-323.

68. Cherepanov, I. A. [4,5]-Bicyclic sydnone imines / I. A. Cherepanov, A. S. Samarskaya, R. G. Nosov, I. A. Godovikov, Y. V. Nelyubina, V. N. Kalinin // Mendeleev Commun. – 2014. – Vol. 24. – № 6. – P. 386-387.

69. Самарская, А. С. Элементоорганические производные сиднониминов / А. С. Самарская. – Москва : Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН, 2015.

70. Browne, D. L. Recent developments in the chemistry of sydnones / D. L. Browne, J. P. A. Harrity // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – № 3. – P. 553-568.

71. Васильева, В. Ф. О взаимодействии N-ацильных производных сиднониминов с акрилонитрилом / В. Ф. Васильева, В. Г. Яшунский // Журнал общей химии. – 1964. – Т. 34. – № 2. – С. 702-703.

72. Potts, K. T. 1,3-Dipolar reactivity in N-acylimino-derivatives of mesoionic ring systems / K. T. Potts, S. Husain, S. Husain // J. Chem. Soc. D: Chem. Com. – 1970. – № 20. – P. 1360.

73. Decuypere, E. Copper-Catalyzed Aza-Iminosydnone-Alkyne Cycloaddition Reaction Discovered by Screening / E. Decuypere, S. Bernard, M. Feng, K. Porte, M. Riomet, P. Thuéry, D. Audisio, F. Taran // ACS Catal. – 2018. – Vol. 8. – № 12. – P. 11882-11888.

74. Bioorthogonal Click and Release Reaction of Iminosydnones with Cycloalkynes / S. Bernard, D. Audisio, M. Riomet, S. Bregant, A. Sallustrau, L. Plougastel, E.

Decuypere, S. Gabillet, R. A. Kumar, J. Elyian, M. N. Trinh, O. Koniev, A. Wagner, S. Kolodych, F. Taran // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2017. – Vol. 56. – № 49. – P. 15612-15616.

75. Riomet, M. Fluorogenic iminosydnone: bioorthogonal tools for double turn-on click-and-release reactions / M. Riomet, K. Porte, A. Wijkhuisen, D. Audisio, F. Taran // *Chem. Commun.* – 2020. – Vol. 56. – № 52. – P. 7183-7186.

76. Xu, W. Fluorogenic sydnimine probes for orthogonal labeling / W. Xu, Z. Shao, C. Tang, C. Zhang, Y. Chen, Y. Liang // *Org. Biomol. Chem.* – 2022. – Vol. 20. – № 30. – P. 5953-5957.

77. Controlled Release of a Micelle Payload via Sequential Enzymatic and Bioorthogonal Reactions in Living Systems / K. Porte, B. Renoux, E. Péraudeau, J. Clarhaut, B. Eddhif, P. Poinot, E. Gravel, E. Doris, A. Wijkhuisen, D. Audisio, S. Papot, F. Taran // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2019. – Vol. 58. – № 19. – P. 6366-6370.

78. Madegard, L. Bioorthogonal Drug Release from Nanometric Micelles in Living Cells / L. Madegard, M. Girard, B. R. Yaw, K. Porte, D. Audisio, S. Papot, F. Taran // *Chem. Eur. J.* – 2023. – Vol. 29. – № 43.

79. Yan, X. Bioorthogonal “Click and Release” Reaction-Triggered Aggregation of Gold Nanoparticles Combined with Released Lonidamine for Enhanced Cancer Photothermal Therapy / X. Yan, K. Li, T. Xie, X. Jin, C. Zhang, Q. Li, J. Feng, C. Liu, X. Zhang // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2024. – Vol. 63. – № 13.

80. Click-and-Release Formation of Urea Bonds in Living Cells Enabled by Micelle Nanoreactors / L. Madegard, M. Girard, E. Blochouse, B. Riss Yaw, A. Palazzolo, M. Laquembe, D. Audisio, P. Poinot, S. Papot, F. Taran // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2025. – Vol. 64. – № 8.

81. Kikuchi, K. Cardiovascular action of mesoionic compounds, 3-substituted sydnonimines / K. Kikuchi, M. Hirata, A. Nagaoka, Y. Aramaki // *Jpn. J. Pharmacol.* – 1970. – Vol. 20. – № 1. – P. 23-43.

82. Зотова, С. А. Сидноны и сиднонимины. XXXIII. Некоторые превращения 3-бензил-4-карбоксисиднона / С. А. Зотова, В. Г. Яшунский // *Журнал органической химии.* – 1967. – Т. 3. – № 10. – С. 1889-1892.

83. Masuda, K. Studies on Mesoionic Compounds. II. Synthesis of *N*-Acyl Derivatives of 3-Dialkylaminosydnonimines / K. Masuda, T. Kamiya, Y. Imashiro, T. Kaneko // Chem. Pharm. Bull. – 1971. – Vol. 19. – № 1. – P. 72-79.
84. Hashimoto, K. The mode of hypotensive action of newly synthesized sydnonimine derivatives / K. Hashimoto, N. Taira, M. Hirata, M. Kokubun // Arzneimittel-Forschung. – 1971. – Vol. 21. – № 9. – P. 1329-1332.
85. Kikuchi, K. Pharmacological studies on sydnone imine derivatives / K. Kikuchi, M. Hirata, A. Nagaoka, Y. Aramaki // Jpn. J. Pharmacol. – 1970. – Vol. 20. – № 1. – P. 44-56.
86. Kikughi, K. Hypotensive action of *N*-ethoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimine, SIN-1 / K. Kikughi, M. Hirata, A. Nagaoka // Jpn. J. Pharmacol. – 1970. – Vol. 20. – № 1. – P. 102-115.
87. Majid, P. A. Molsidomine in the Treatment of Patients with Angina Pectoris / P. A. Majid, P. J. F. DeFeyter, E. E. Van der Wall, R. Wardeh, J. P. Roos // N. Engl. J. Med. – 1980. – Vol. 302. – № 1. – P. 1-6.
88. Balakumaran, K. Molsidomine, an effective long-acting anti-anginal drug / K. Balakumaran, P. G. Hugenholtz, J. G. P. Tijssen, D. R. Chadha // Eur. Heart J. – 1983. – Vol. 4. – № 9. – P. 655-661.
89. Asahi, Y. Chemical and Kinetic Study on Stabilities of 3-Morpholinosydnonimine and Its *N*-Ethoxycarbonyl Derivative / Y. Asahi, K. Shinozaki, M. Nagaoka // Chem. Pharm. Bull. – 1971. – Vol. 19. – № 6. – P. 1079-1088.
90. Bohn, H. Oxygen and Oxidation Promote the Release of Nitric Oxide from Sydnonimines / H. Bohn, K. Schönafinger // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1989. – Vol. 14. – P. S6-12.
91. Bohn, H. Cardiovascular effects of the new nitric oxide donor, pirsidomine. Hemodynamic profile and tolerance studies in anesthetized and conscious dogs / H. Bohn, P. A. Martorana, K. Schönafinger // Eur. J. Pharmacol. – 1992. – Vol. 220. – № 1. – P. 71-78.
92. Wainwright, C. L. Pirsidomine, A Novel Nitric Oxide Donor, Suppresses Ischemic Arrhythmias in Anesthetized Pigs / C. L. Wainwright, P. A. Martorana // J.

Cardiovasc. Pharmacol. – 1993. – Vol. 22. – № Suppl. 7. – P. S44-50.

93. Martorana, P. A. Antiischemic effects of pirsidomine, a new nitric oxide donor / P. A. Martorana, B. Kettenbach, H. Bohn, K. Schönafinger, R. Henning // Eur. J. Pharmacol. – 1994. – Vol. 257. – № 3. – P. 267-273.

94. Stengele, E. Short-term hemodynamic, anti-ischemic, and antianginal effects of pirsidomine, a new sydnonimine / E. Stengele, G. Ruf, E. Jähnchen, D. Trenk, K. Löffler, W. Schulz, H. Roskamm // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – № 11. – P. 937-941.

95. Forstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Forstermann, W. C. Sessa // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – № 7. – P. 829-837.

96. Lundberg, J. O. The nitrate–nitrite–nitric oxide pathway in physiology and therapeutics / J. O. Lundberg, E. Weitzberg, M. T. Gladwin // Nat. Rev. Drug Discov. – 2008. – Vol. 7. – № 2. – P. 156-167.

97. Lundberg, J. O. Nitric oxide signaling in health and disease / J. O. Lundberg, E. Weitzberg // Cell. – 2022. – Vol. 185. – № 16. – P. 2853-2878.

98. Öztürk, H. Effects of the Nitric Oxide Donor Molsidomine on the Early Stages of Liver Damage in Rats with Bile Duct Ligation: A Biochemical and Immunohistochemical Approach / H. Öztürk, Y. Yağmur, H. Buyukbayram, A. I. Dokucu, A. Gurel // Eur. Surg. Res. – 2002. – Vol. 34. – № 4. – P. 285-290.

99. Mumtaz, F. H. Down-regulation of nitric oxide synthase in the diabetic rabbit kidney: potential relevance to the early pathogenesis of diabetic nephropathy / F. H. Mumtaz, M. R. Dashwood, M. A. Khan, C. S. Thompson, D. P. Mikhailidis, R. J. Morgan // Curr. Med. Res. Opin. – 2004. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-6.

100. Rojas Wahl, R. U. Decomposition mechanism of 3-N-morpholinosydnonimine (SIN-1) a density functional study on intrinsic structures and reactivities / R. U. Rojas Wahl // J. Mol. Model. – 2004. – Vol. 10. – № 2. – P. 121-129.

101. Just, M. Antithrombotic Properties of a Novel Sydnonimine Derivative / M. Just, K. Schönafinger // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1991. – Vol. 17. – № Supplement 3. – P. S121-S126.

102. Saffon-Merceron, N. Synthesis and Characterization of N-Nitroso-3-morpholino-

sydnimine as NO Radical Donor / N. Saffon-Merceron, C. Lherbet, P. Hoffmann // Molbank. – 2024. – Vol. 2024. – № 4. – P. M1886.

103. Rehse, K. New NO-Donors with Antithrombotic and Vasodilating Activities, IV: Chemical Reactivity of Nitrosimines and its Implications for their Pharmacologic Properties / K. Rehse, K. Schleifer, E. Lüdtkke, E. Böhme // Arch. Pharm. – 1994. – Vol. 327. – № 6. – P. 359-364.

104. Rehse, K. New NO-Donors with Antithrombotic Activities and Vasodilating Activities, III: 3,4-Disubstituted N -Nitroso-5-sydnone Imines / K. Rehse, K. Schleifer // Arch. Pharm. – 1993. – Vol. 326. – № 12. – P. 929-939.

105. Rehse, K. New NO-Donors with Antithrombotic and Vasodilating Activities, II: 3-Alkyl- N -nitroso-5-sydnone Imines / K. Rehse, K. Schleifer, T. Ciborski, H. Bohn // Arch. Pharm. – 1993. – Vol. 326. – № 10. – P. 791-797.

106. Rehse, K. Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of Oligoamines, XXI: 4,4'-Alkylene-bis-sydnone Imines / K. Rehse, A. Martens // Arch. Pharm. – 1993. – Vol. 326. – № 5. – P. 307-311.

107. Rehse, K. Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of Oligoamines, XXIV: Interactions between Oligosydnone Imines and Albumine or Phospholipids / K. Rehse, D. Piechocki // Arch. Pharm. – 1994. – Vol. 327. – № 11. – P. 687-690.

108. Rehse, K. Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of Oligoamines, XX: 4,4',4''-(1,3,5)-Benzene-tris-sydnone Imines / K. Rehse, A. Martens // Arch. Pharm. – 1993. – Vol. 326. – № 4. – P. 217-219.

109. Rehse, K. New NO-Donors with Antithrombotic and Vasodilating Activities, V: Oligonitroso Sydnone Imines / K. Rehse, K. Schleifer, A. Martens, M. Kämpfe // Arch. Pharm. – 1994. – Vol. 327. – № 6. – P. 393-397.

110. Tang, X. Synthesis of beta-Lactamase activated nitric oxide donors / X. Tang, T. Cai, P. G. Wang // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2003. – Vol. 13. – № 10. – P. 1687-1690.

111. Nortcliffe, A. Synthesis and biological evaluation of nitric oxide-donating analogues of sulindac for prostate cancer treatment / A. Nortcliffe, A. G. Ekstrom, J. R.

- Black, J. A. Ross, F. K. Habib, N. P. Botting, D. O'Hagan // *Bioorg. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 22. – № 2. – P. 756-761.
112. Szőke, K. A new, vasoactive hybrid aspirin containing nitrogen monoxide-releasing molsidomine moiety / K. Szőke, A. Czompa, I. Lekli, P. Szabados-Fürjesi, M. Herczeg, M. Csávás, A. Borbás, P. Herczegh, Á. Tóski // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2019. – Vol. 131. – P. 159-166.
113. Prast, H. Nitric oxide as modulator of neuronal function / H. Prast, A. Philippu // *Prog. Neurobiol.* – 2001. – Vol. 64. – № 1. – P. 51-68.
114. Babskaia, N. E. Sidnofen-dependent pre- and postsynaptic activation of peripheral adrenergic transmission / N. E. Babskaia // *Eksp. Klin. Farmakol.* – 1992. – Vol. 55. – № 5. – P. 21-25.
115. Bashkatova, V. Neurochemical Changes and Neurotoxic Effects of an Acute Treatment with Sydnocarb, A Novel Psychostimulant / V. Bashkatova, A. -M. Mathieu-Kia, C. Durand, J. Penit-Soria // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 965. – № 1. – P. 180-192.
116. Aggarwal, S. Functional Characterization of the Dopaminergic Psychostimulant Sydnocarb as an Allosteric Modulator of the Human Dopamine Transporter / S. Aggarwal, M. H. Cheng, J. M. Salvino, I. Bahar, O. V. Mortensen // *Biomedicines.* – 2021. – Vol. 9. – № 6. – P. 634.
117. Behavioral, Toxic, and Neurochemical Effects of Sydnocarb, a Novel Psychomotor Stimulant: Comparisons with Methamphetamine / J. M. Witkin, N. Savtchenko, M. Mashkovsky, M. Beekman, P. Munzar, M. Gasior, S. R. Goldberg, J. T. Ungard, J. Kim, T. Shippenberg, V. Chefer // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1999. – Vol. 288. – № 3. – P. 1298-1310.
118. Alshimemeri, S. Emerging drugs for the treatment of L-DOPA-induced dyskinesia: an update / S. AlShimemeri, S. H. Fox, N. P. Visanji // *Expert Opin. Emerg. Drugs.* – 2020. – Vol. 25. – № 2. – P. 131-144.
119. Gruner, J. A. Characterization of Pharmacological and Wake-Promoting Properties of the Dopaminergic Stimulant Sydnocarb in Rats / J. A. Gruner, J. R. Mathiasen, D. G. Flood, M. Gasior // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2011. – Vol. 337. –

№ 2. – P. 380-390.

120. Bastos, K. R. B. What kind of message does IL-12/IL-23 bring to macrophages and dendritic cells? / K. R. B. Bastos, C. R. F. Marinho, R. Barboza, M. Russo, J. M. Álvarez, M. R. D'Império Lima // *Microbes Infect.* – 2004. – Vol. 6. – № 6. – P. 630-636.
121. Cordova, D. Mode of action of triflumezopyrim: A novel mesoionic insecticide which inhibits the nicotinic acetylcholine receptor / D. Cordova, E. A. Benner, M. E. Schroeder, C. W. Holyoke, W. Zhang, T. F. Pahutski, R. M. Leighty, D. R. Vincent, J. C. Hamm // *Insect Biochem. Mol. Biol.* – 2016. – Vol. 74. – P. 32-41.
122. Lukatkin, A. A. S. Sydnone Imines: A Novel Class of Plant Growth Regulators / A. A. S. Lukatkin, A. S. Sokolova, A. A. S. Lukatkin, I. A. Cherepanov, N. V. Kalganova, S. K. Moiseev // *Agrochemicals.* – 2023. – Vol. 2. – № 2. – P. 203-219.
123. Arc, E. Nitric oxide implication in the control of seed dormancy and germination / E. Arc, M. Galland, B. Godin, G. Cueff, L. Rajjou // *Front. Plant Sci.* – 2013. – Vol. 4.
124. Khan, M. Nitric Oxide Acts as a Key Signaling Molecule in Plant Development under Stressful Conditions / M. Khan, S. Ali, T. N. I. Al Azzawi, B.-W. Yun // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – № 5. – P. 4782.
125. Мамаева, А. С. Регуляторная роль оксида азота у растений / А. С. Мамаева, А. А. Фоменков, А. В. Носов, И. Е. Мошков, Л. А. Д. Мур, М. А. Холл, Г. В. Новикова // *Физиология растений.* – 2015. – Т. 62. – № 4. – С. 459-473.
126. Graska, J. Nitric Oxide in Plant Functioning: Metabolism, Signaling, and Responses to Infestation with Ecdysozoa Parasites / J. Graska, J. Fidler, M. Gietler, B. Prabucka, M. Nykiel, M. Labudda // *Biology.* – 2023. – Vol. 12. – № 7. – P. 927.
127. Sewelam, N. Global Plant Stress Signaling: Reactive Oxygen Species at the Cross-Road / N. Sewelam, K. Kazan, P. M. Schenk // *Front. Plant Sci.* – 2016. – Vol. 7.
128. Mandal, M. Reactive Oxygen Species (ROS) and Reactive Nitrogen Species (RNS) in plants– maintenance of structural individuality and functional blend / M. Mandal, M. Sarkar, A. Khan, M. Biswas, A. Masi, R. Rakwal, G. K. Agrawal, A. Srivastava, A. Sarkar // *Adv. Redox Res.* – 2022. – Vol. 5. – P. 100039.
129. Astier, J. Nitric oxide production in plants: an update / J. Astier, I. Gross, J.

Durner // J. Exp. Bot. – 2018. – Vol. 69. – № 14. – P. 3401-3411.

130. Черепанов, И. А. Ростстимулирующая активность производных сиднонимина / И. А. Черепанов, Ю. Я. Спиридонов, О. А. Чичварина, А. С. Самарская, А. Б. Пономарев, С. К. Моисеев // Агрохимия. – 2018. – № 9. – С. 50-55.

131. Черепанов, И. А. Антидоты гербицидов на основе сиднонимина / Черепанов, И. А. Спиридонов, Ю. Я. Абубикеров, В. А. Спиридонова, И. Ю. Калганова, Н. В. Лапшин, Д. А. Моисеев // Агрохимия. – 2022. – № 4. – С. 36-45.

132. Perrone, D. Modified Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids via Click Azide-Alkyne Cycloaddition for Pharmacological Applications / D. Perrone, E. Marchesi, L. Preti, M. L. Navacchia // Molecules. – 2021. – Vol. 26. – № 11. – P. 3100.

133. Kaur, J. An Overview of Recent Advances in Biomedical Applications of Click Chemistry / J. Kaur, M. Saxena, N. Rishi // Bioconjugate Chem. – 2021. – Vol. 32. – № 8. – P. 1455-1471.

134. Porte, K. Click and Bio-Orthogonal Reactions with Mesoionic Compounds / K. Porte, M. Riomet, C. Figliola, D. Audisio, F. Taran // Chem. Rev. – 2021. – Vol. 121. – № 12. – P. 6718-6743.

135. Barsoum, D. N. Mechanism of Copper(I)-Catalyzed 5-Iodo-1,2,3-triazole Formation from Azide and Terminal Alkyne / D. N. Barsoum, N. Okashah, X. Zhang, L. Zhu // J. Org. Chem. – 2015. – Vol. 80. – № 19. – P. 9542-9551.

136. Force, G. A Sydnonimine-based Click-and-Release Approach to Cyclic Products / G. Force, M. Feng, D. Audisio, P. Thuéry, E. Schulz, F. Taran // Chem. Eur. J. – 2025. – Vol. 31. – № 30.

137. Lebedev, S. N. Synthesis of sulfur-containing sydnones / S. N. Lebedev, I. A. Cherepanov, V. N. Kalinin // Russian Chemical Bulletin. – 2002. – Vol. 51. – № 5. – P. 899-900.

138. Kalganova, N. V. Plant growth-regulating activity of α -([sydnon- and sydnone imin]-4-yl-thio)acetylferrocenes / N. V. Kalganova, N. G. Frolova, I. A. Godovikov, A. F. Smol'yakov, E. G. Kononova, I. A. Cherepanov // Appl. Organomet. Chem. – 2024. – Vol. 38. – № 6.

139. Moura, F. Lipoic Acid: Its Antioxidant and Anti-Inflammatory Role and Clinical Applications / F. Moura, K. de Andrade, J. Farias dos Santos, M. Fonseca Goulart // Curr. Top. Med. Chem. – 2015. – Vol. 15. – № 5. – P. 458-483.
140. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential / D. Tibullo, G. Li Volti, C. Giallongo, S. Grasso, D. Tomassoni, C. D. Anfuso, G. Lupo, F. Amenta, R. Avola, V. Bramanti // Inflamm. Res. – 2017. – Vol. 66. – № 11. – P. 947-959.
141. Яшунский, В. Г. Полиметиленбис-3-сиднонимины / В. Г. Яшунский, В. Ф. Васильева, Л. Е. Холодов, М. Н. Щукина // Журнал общей химии. – 1962. – Т. 32. – С. 192.
142. Rehse, K. Platelet Aggregation Inhibiting and Anticoagulant Effects of Oligoamines, Part 33 From Tetradecane- to Octacosanediamines / K. Rehse, R. Nolte-Driller // Arch. Pharm. – 1996. – Vol. 329. – № 4. – P. 191-196.
143. Daeniker, H. U. Über Sydnonimine V Die thermische Zersetzung von 3-Benzylsydnonimin-Salzen / H. U. Daeniker // Helv. Chim. Acta. – 1964. – Vol. 47. – № 8. – P. 2421-2425.
144. Холодов, Л. Е. Исследования в ряду сиднониминов. III. Синтез и свойства *N*-алкил- и *N*-ариламинопроизводных сиднониминов / Л. Е. Холодов, В. Г. Яшунский // Журнал общей химии. – 1965. – Т. 35. – № 9. – С. 1551-1561.
145. Холодов, Л. Е. Исследования в ряду сиднониминов. Сиднонимины с алкилированными экзоциклическими аминогруппами / Л. Е. Холодов, А. М. Хелем, В. Г. Яшунский // Журнал органической химии. – 1967. – Т. 3. – № 10. – С. 1870-1877.
146. Snegur, L. V. Modern Trends in Bio-Organometallic Ferrocene Chemistry / L. V. Snegur // Inorganics. – 2022. – Vol. 10. – № 12. – P. 226.
147. Floris, B. Ferrocene in agriculture: from agrochemicals and soil remediation to selective chemosensors / B. Floris // Chem. Biol. Technol. Agric. – 2015. – Vol. 2. – № 1. – P. 15.
148. Larik, F. A. Recent advances in the synthesis, biological activities and various applications of ferrocene derivatives / F. A. Larik, A. Saeed, T. A. Fattah, U. Muqadar,

- P. A. Channar // *Appl. Organomet. Chem.* – 2017. – Vol. 31. – № 8.
149. Rauf, U. Contemporary Developments in Ferrocene Chemistry: Physical, Chemical, Biological and Industrial Aspects / U. Rauf, G. Shabir, S. Bukhari, F. Albericio, A. Saeed // *Molecules.* – 2023. – Vol. 28. – № 15. – P. 5765.
150. Shevaldina, E. V. Ferrocenyl alkylation of 4-mercapto derivatives of sydnones and sydnone imines. New antidotes for sulfonylurea herbicides / E. V. Shevaldina, V. A. Tsyganov, N. V. Kalganova, A. F. Smol'yakov, N. G. Frolova, I. A. Cherepanov // *Appl. Organomet. Chem.* – 2023. – Vol. 37. – № 3.
151. Spiridonov, Y. Y. A Comparative Study of Growth-Stimulating Effects of Sydnone Imine Derivatives on Corn, Sunflower, and Winter Wheat Plants / Y. Y. Spiridonov, I. A. Cherepanov, V. A. Abubikero, I. Y. Spiridonova, N. V. Kalganova, N. G. Frolova, S. K. Moiseev // *Russ. Agric. Sci.* – 2022. – Vol. 48. – № S1. – P. S63-S68.
152. Discovery of novel SERMs with a ferrocenyl entity based on the oxabicyclo[2.2.1]heptene scaffold and evaluation of their antiproliferative effects in breast cancer cells / Y. Zheng, C. Wang, C. Li, J. Qiao, F. Zhang, M. Huang, W. Ren, C. Dong, J. Huang, H.-B. Zhou // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10. – № 48. – P. 9689.
153. Arezki, A. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocenyl curcuminoid derivatives / A. Arezki, G. G. Chabot, L. Quentin, D. Scherman, G. Jaouen, E. Brulé // *MedChemComm.* – 2011. – Vol. 2. – № 3. – P. 190-195.
154. Fang, J. Preparation, characterization and biological activities of novel ferrocenyl-substituted azaheterocycle compounds / J. Fang, Z. Jin, Z. Li, W. Liu // *Appl. Organomet. Chem.* – 2003. – Vol. 17. – № 3. – P. 145-153.
155. Ferreira, A. P. Synthesis and Characterization of New Organometallic Benzo[b]thiophene Derivatives with Potential Antitumor Properties / A. P. Ferreira, J. L. F. da Silva, M. T. Duarte, M. F. M. da Piedade, M. P. Robalo, S. G. Harjivan, C. Marzano, V. Gandin, M. M. Marques // *Organometallics.* – 2009. – Vol. 28. – № 18. – P. 5412-5423.
156. Liu, W.-Y. The synthesis, X-ray crystal structure and optical properties of novel 1-ferrocenyl-2-(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-ylthio)ethanone derivatives / W.-Y. Liu,

Y.-S. Xie, B.-X. Zhao, S. Lian, H.-S. Lv, Z.-L. Gong, D.-S. Shin // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2010. – Vol. 76. – № 5. – P. 531-536.

157. Sarkar, M. Amide-Functionalized Naphthyridines on a Rh II –Rh II Platform: Effect of Steric Crowding, Hemilability, and Hydrogen-Bonding Interactions on the Structural Diversity and Catalytic Activity of Dirhodium(II) Complexes / M. Sarkar, P. Daw, T. Ghatak, J. K. Bera // *Chem. Eur. J.* – 2014. – Vol. 20. – № 50. – P. 16537-16549.

158. Lapić, J. Synthesis and characterization of unsymmetrical disubstituted ferrocenes possessing hydroxyl group as a new donor/acceptor of hydrogen bond / J. Lapić, A. Pezerović, M. Cetina, S. Djaković, V. Rapić // *J. Mol. Struct.* – 2011. – Vol. 990. – № 1-3. – P. 209-216.

159. Colby, S. R. Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations / S. R. Colby // *Weeds.* – 1967. – Vol. 15. – № 1. – P. 20.

160. Sahoo, L. Synthesis of 1,3-divalent glycoconjugates with diverse structures and their functionalization / L. Sahoo, A. Singhamahapatra, S. Sahoo // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2018. – Vol. 83. – № 5. – P. 539-548.

161. Kharitonov, V. B. Triphenylcyclopentadienyl Rhodium Complexes in Catalytic C–H Annulations. Application for Synthesis of Natural Isocoumarins / V. B. Kharitonov, D. V. Muratov, Y. V. Nelyubina, I. A. Shutkov, A. A. Nazarov, D. A. Loginov // *J. Org. Chem.* – 2023. – Vol. 88. – № 5. – P. 2869-2883.

162. Sudarshan, K. Synthesis of 3-Arylisocoumarins by Using Acyl Anion Chemistry and Synthesis of Thunberginol A and Cajanolactone A / K. Sudarshan, M. K. Manna, I. S. Aidhen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 2015. – № 8. – P. 1797-1803.

163. Zhang, G.-F. Selective Binding of Carbamate Pesticides by Self-Assembled Monolayers of Calix[4]arene Lipoic Acid: Wettability and Impedance Dual-signal Response / G.-F. Zhang, J.-Y. Zhan, H.-B. Li // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – № 13. – P. 3392-3395.

164. Reversible Cross-linked Thermoresponsive Polycaprolactone Micelles for Enhanced Stability and Controlled Release / A. Bhadrar, H. Polara, E. L. Calubaquib, H. Wang, G. K. Babanyinah, T. Shah, P. A. Anderson, M. Saleh, M. C. Biewer, M. C.

Stefan // Biomacromolecules. – 2023. – Vol. 24. – № 12. – P. 5823-5835.

165. Erb, W. Practical Chromatography-Free Synthesis of 2-Iodo-*N,N*-diisopropylferrocenecarboxamide and Further Transformations / W. Erb, T. Roisnel, V. Dorcet // Synthesis. – 2019. – Vol. 51. – № 17. – P. 3205-3213.

166. Carrié, D. Asymmetric intermolecular cyclopropanation of alkenes and N–H insertion of aminoesters by diazoacetylferrocene catalyzed by ruthenium and iron porphyrins / D. Carrié, T. Roisnel, G. Simonneaux // Polyhedron. – 2021. – Vol. 205. – P. 115294.

6. СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах:

1. **Калганова Н.В.**, Смольяков А.Ф., Моисеев С.К., Череватская М.А., Черепанов И.А. Ферроценсодержащие производные сиднонов и сиднониминов. Росторегулирующие свойства и антидотная активность // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2023. – Т. 72. – № 7. – С. 1688–1700.
2. **Kalганova N.V.**, Frolova N.G., Godovikov I.A., Smol'yakov A.F., Lapshin D.A., Cherepanov I.A. *N*₆-Ferrocenylcarbonyl derivatives of sydnone imines: synthesis, modification, growth-regulating and antidote against herbicide “Zinger” activities // *J. Organomet. Chem.* – 2024. – Vol. 1005. – P. 122975.
3. **Kalганova N.V.**, Frolova N.G., Godovikov I.A., Smol'yakov A.F., Kononova E.G., Cherepanov I.A. Plant growth-regulating activity of α -([sydnon- and sydnone imin]-4-yl-thio)acetylferrocenes // *Appl. Organomet. Chem.* – 2024. – Vol. 38. – P. e7471.
4. **Kalганova N.V.**, Shevaldina E.V., Cherepanov I.A. Ferrocene-containing mesoionic oxadiazoles: synthesis and phytoactivity // *INEOS OPEN*. – 2025. – Vol. 8. – No. 1–3. – P. 93–95.
5. **Kalганova N.V.**, Soboleva A., Godovikova I., Bilova T., Frolov A., Wessjohann L., Cherepanov I.A. New type of 4,5-annelated bicyclic sydnone imines. Assessment of sydnone imines effectiveness as plant stress protectants // *Tetrahedron*. – 2025. – Vol. 187. – P. 134904.
6. **Kalганova N.V.**, Platonov I.A., Smol'yakov A.F., Godovikov I.A., Cherepanov I.A. *N*₆- α -Azidoacetyl sydnone imines: synthesis and reactivity in azide-alkyne cycloaddition reactions // *Tetrahedron*. – 2025. – Vol. 187. – P. 134946.
7. **Kalганova N.V.**, Bryksin D.N., Smol'yakov A.F., Cherepanov I.A. 4-Propargylthio-sydnone imines: synthesis and reactivity in the azide–alkyne cycloaddition // *Mendeleev Commun.* – 2026. – Vol. 36. – No. 2. – P. 180–182.

Тезисы докладов на конференциях:

1. **Калганова Н.В.**, Шевалдина Е.В., Черепанов И.А. Арил-, гетероарил-, ферроценилзамещенные α -гидроксиметильные производные сиднониминов и их биологическая активность // Международный молодежный научный форум «Ломоносов-2022». – Москва, Россия, 11–22 апреля, 2022. – С. 510.
2. **Калганова Н.В.**, Лапшин Д.А., Черепанов И.А. Дизайн ферроценсодержащих мезоионных регуляторов роста растений // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – Сочи, Россия, 16–21 сентября, 2022. – С. 57.
3. Shevaldina E.V., Tsyganov V.A., **Kalganova N.V.**, Frolova N.G., Cherepanov I.A. Ferrocenylalkylation of thio derivatives of sydnones and sydnone imines // The Sixth International Scientific Conference «Advances in Synthesis and Complexing». – Moscow, Russia, 26–30 September, 2022. – P. 245.
4. **Калганова Н.В.**, Цыганов В.А., Фролова Н.Г., Черепанов И.А. Ферроценильные сидноны и сиднонимины // VIII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». – Санкт-Петербург, Россия, 24–27 апреля, 2023. – С. 201.
5. Черепанов И.А., **Калганова Н.В.** Мезоионные пестициды // VIII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии». – Санкт-Петербург, Россия, 24–27 апреля, 2023. – С. 151.
6. **Kalganova N.V.**, Cherepanov I.A. Azide-alkyne cycloaddition in the sydnone imines series // Chemistry of Organoelement Compounds and Polymers – 2024. – Moscow, Russia, 18–22 November, 2024. – P. 160.
7. Платонов И.А., **Калганова Н.В.** Синтез N_6 - α -азидоацетилсиднониминов и их реакционная способность в реакциях азид-алкинового циклоприсоединения // IX Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа, Россия, 20–21 ноября, 2025. – С. 81–83.

7. ПРИЛОЖЕНИЯ

Таблица 1. Росторегулирующая активность соединений **49** и **50** в дозе 0,5 г/т семян, гербицида «Зингер, СП» в дозе 0,1 г/т семян, а также их совместное действие на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Массы корней и проростков по отношению к водному контролю, %*												
	Соединение				Зингер СП				Соединение + Зингер СП**			
	Корень		Проросток		Корень		Проросток		Корень		Проросток	
49а	106	(10)	92	(27)	75	(9)	53	(22)	56	(9)	50	(21)
49б	100	(9)	86	(26)	68	(9)	70	(22)	77	(8)	69	(22)
49в	103	(10)	78	(25)	68	(9)	70	(22)	74	(9)	45	(21)
49г	116	(12)	74	(21)	73	(9)	49	(22)	72	(10)	47	(18)
49д	87	(9)	83	(26)	68	(9)	70	(22)	74	(8)	47	(21)
49е	94	(9)	151	(33)	68	(8)	60	(20)	75	(10)	63	(21)
49ж	99	(13)	109	(29)	82	(11)	83	(25)	91	(11)	76	(22)
49з	78	(10)	81	(26)	68	(9)	70	(22)	68	(10)	50	(22)
49и	98	(11)	88	(21)	73	(9)	49	(22)	67	(10)	45	(17)
49к	88	(11)	115	(32)	59	(11)	48	(23)	64	(10)	73	(26)
50а	99	(12)	88	(24)	73	(9)	49	(22)	73	(10)	66	(18)
50б	87	(9)	79	(30)	75	(9)	53	(22)	58	(9)	41	(20)
50г	98	(10)	93	(25)	73	(9)	43	(21)	79	(10)	56	(21)
50е	108	(10)	122	(31)	68	(8)	60	(20)	68	(10)	49	(22)
50ж	102	(12)	125	(32)	82	(11)	83	(25)	84	(10)	75	(19)
50и	94	(11)	103	(37)	59	(11)	48	(23)	72	(10)	66	(25)

* Длины корней и проростков водного контроля приняты за 100%. В скобках приведена наименьшая существенная разница (НСР) с учётом 95%-ной достоверности результатов относительно водного контроля. ** НСР в случае совместного действия испытуемых соединений и гербицида рассчитана относительно гербицидного контроля.

Таблица 2. Антидотная активность соединений **49** и **50** при совместном применении с гербицидом «Зингер, СП» на проростках кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

	Корень			Стебель		
	E_p	E_s	ΔE	E_p	E_s	ΔE
49а	79	56	-23	49	50	1
49б	68	77	8	60	69	9
49в	70	74	4	54	45	-9
49г	85	72	-12	36	47	11
49д	59	74	15	58	47	-10
49е	64	75	11	90	63	-28
49ж	81	91	9	91	76	-14
49з	53	68	15	56	50	-7
49и	72	67	-4	43	45	2
49к	52	64	12	55	73	18
50а	72	73	1	44	66	22
50б	65	58	-7	42	41	0
50г	72	79	7	40	56	16
50е	74	68	-5	73	49	-24
50ж	84	84	1	103	75	-29
50и	56	72	16	49	66	17

* Значения рассчитаны с использованием соответствующих значений из таблицы 1.

Таблица 3. Росторегулирующая активность соединений **51** и **61** в дозе 0,5 г/т семян, гербицида «Зингер, СП» в дозе 0,1 г/т семян, а также их совместное действие на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Массы корней и ростков по отношению к водному контролю, %*												
	Соединение				Зингер СП				Соединение + Зингер СП**			
	Корень		Проросток		Корень		Проросток		Корень		Проросток	
51a	107	(10)	99	(14)	70	(9)	71	(15)	72	(10)	60	(14)
51б	111	(6)	102	(18)	63	(7)	77	(15)	63	(8)	83	(12)
51в	106	(6)	106	(21)	63	(7)	77	(15)	61	(8)	75	(11)
51г	106	(8)	113	(19)	63	(7)	77	(15)	63	(8)	73	(16)
51д	104	(6)	107	(18)	63	(7)	77	(15)	66	(9)	68	(9)
51е	97	(9)	113	(15)	65	(9)	87	(15)	60	(5)	63	(14)
51ж	113	(10)	116	(15)	65	(9)	87	(15)	67	(5)	78	(15)
51з	98	(9)	103	(15)	65	(9)	87	(15)	65	(9)	88	(15)
51и	98	(9)	124	(17)	65	(9)	87	(15)	68	(4)	77	(12)
51к	111	(9)	128	(14)	65	(9)	87	(15)	63	(8)	78	(15)
61	104	(7)	110	(20)	63	(7)	77	(15)	68	(8)	69	(19)

* Массы корней и проростков водного контроля приняты за 100%. В скобках приведена НСР с учётом 95%-ной достоверности результатов относительно водного контроля. ** НСР в случае совместного действия испытуемых соединений и гербицида рассчитана относительно гербицидного контроля.

Таблица 4. Антидотная активность соединений **51** и **61** при совместном применении с гербицидом «Зингер, СП» на проростках кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

	Корень			Стебель		
	E_p	E_o	ΔE	E_p	E_o	ΔE
51a	75	72	-3	70	60	-11
51б	70	63	-7	79	83	4
51в	67	61	-6	82	75	-7
51г	67	63	-4	87	73	-14
51д	65	66	1	82	68	-14
51е	63	60	-3	99	63	-36
51ж	73	67	-6	101	78	-23
51з	63	65	2	90	88	-1
51и	63	68	5	108	77	-31
51к	72	63	-9	112	78	-34
61	66	68	3	84	69	-15

* Значения рассчитаны с использованием соответствующих значений из таблицы 3.

Таблица 5. Росторегулирующая активность соединений **51ж**, **51и** и **51к** в дозах 0,02; 0,1; 0,5; 2,5 и 12,5 г/т семян кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Доза 51, г/т семян	Показа- тель	Соединения					
		51ж		51и		51к	
		Массы корней и ростков по отношению к водному контролю, %*					
0,02	корни	102	(12)	115	(8)	108	(7)
	проростки	101	(14)	130	(17)	120	(13)
0,1	корни	111	(10)	115	(8)	114	(7)
	проростки	119	(16)	117	(15)	114	(18)
0,5	корни	102	(6)	113	(8)	116	(7)
	проростки	117	(17)	117	(16)	113	(14)
2,5	корни	112	(8)	106	(7)	110	(8)
	проростки	111	(11)	102	(13)	104	(17)
12,5	корни	77	(9)	81	(12)	59	(10)
	проростки	64	(15)	60	(13)	60	(14)

* Массы корней и ростков водного контроля приняты за 100%. В скобках приведена НСР с учётом 95%-ной достоверности результатов.

Таблица 6. Росторегулирующая активность соединений **52** в дозе 0,5 г/т семян, гербицида «Зингер, СП» в дозе 0,1 г/т семян, а также их совместное действие на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Массы корней и ростков по отношению к водному контролю, %*											
Соединение					Зингер СП				Соединение + Зингер СП**		
	Корень		Проросток		Корень		Проросток		Корень		Проросток
52а	94	(10)	84	(13)	67	(9)	72	(14)	68	(7)	64 (13)
52б	102	(7)	94	(19)	67	(9)	72	(14)	66	(7)	65 (15)
52в	105	(10)	103	(13)	67	(9)	72	(14)	69	(9)	74 (17)

* Массы корней и проростков водного контроля приняты за 100%. В скобках приведена НСР с учетом 95%-ной достоверности результатов относительно водного контроля. ** НСР в случае совместного действия испытуемых соединений и гербицида рассчитана относительно гербицидного контроля.

Таблица 7. Антидотная активность соединений **52** при совместном применении с гербицидом «Зингер, СП» на проростках кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

	Корень			Стебель		
	E_p	E_o	ΔE	E_p	E_o	ΔE
52а	63	68	5	60	64	4
52б	69	66	-3	68	65	-3
52в	71	69	-1	74	74	0

* Значения рассчитаны с использованием соответствующих значений из таблицы 6

Таблица 8. Росторегулирующая активность соединений **53**, **55**, **56–59** в дозе 0,5 г/т семян, гербицида «Зингер, СП» в дозе 0,1 г/т семян, а также их совместное действие на развитие проростков кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

Массы корней и ростков по отношению к водному контролю, %*												
	Соединение				Зингер СП				Соединение + Зингер СП**			
	Корень		Проросток		Корень		Проросток		Корень		Проросток	
53а	96	(11)	89	(11)	52	(12)	67	(13)	52	(7)	62	(11)
53б	99	(12)	96	(15)	55	(11)	84	(16)	52	(6)	85	(24)
53в	96	(13)	114	(13)	52	(12)	67	(13)	53	(9)	72	(12)
53г	107	(13)	97	(13)	52	(12)	67	(13)	50	(7)	71	(12)
53д	103	(14)	108	(13)	52	(12)	67	(13)	53	(6)	74	(16)
55а	99	(12)	114	(21)	55	(11)	84	(16)	50	(4)	89	(17)
55б	103	(12)	90	(18)	61	(12)	73	(17)	63	(10)	81	(16)
55в	104	(10)	109	(21)	61	(12)	73	(17)	64	(9)	83	(12)
55г	96	(13)	100	(18)	55	(11)	84	(16)	55	(6)	96	(16)
55д	99	(13)	117	(15)	55	(11)	84	(16)	60	(7)	94	(20)
56а	100	(4)	87	(23)	60	(5)	66	(20)	59	(9)	75	(15)
56б	99	(8)	94	(19)	60	(5)	66	(20)	63	(6)	72	(12)
57	106	(11)	108	(20)	61	(12)	73	(17)	67	(9)	96	(20)
58	97	(7)	82	(22)	60	(5)	66	(20)	57	(5)	65	(16)
59	105	(13)	104	(19)	61	(12)	73	(17)	68	(9)	84	(20)

* Массы корней и проростков водного контроля приняты за 100%. В скобках приведена НСР с учётом 95%-ной достоверности результатов относительно водного контроля. ** НСР в случае совместного действия испытуемых соединений и гербицида рассчитана относительно гербицидного контроля.

Таблица 9. Антидотная активность соединений **53**, **55**, **56–59** при совместном применении с гербицидом «Зингер, СП» на проростках кукурузы сорта Краснодарская 291 АМВ.

	Корень			Стебель		
	E_p	E_o	ΔE	E_p	E_o	ΔE
53а	50	52	2	59	62	2
53б	54	52	-3	80	85	4
53в	50	53	4	76	72	-4
53г	55	50	-5	65	71	6
53д	53	53	-1	72	74	2
55а	55	50	-4	95	89	-6
55б	63	63	-1	66	81	15
55в	64	64	0	80	83	4
55г	53	55	2	84	96	12
55д	54	60	6	98	94	-5
56а	60	59	-1	57	75	18
56б	59	63	4	62	72	10
57	65	67	1	79	96	17
58	58	57	-1	54	65	11
59	64	68	4	76	84	8

* Значения рассчитаны с использованием соответствующих значений из таблицы 8.