

На правах рукописи

БУЛКИН ВЛАДИМИР ВЛАДИМИРОВИЧ

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ
1,1,2,2-ТЕТРАЦИАНОЦИКЛОАЛКАНОВ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань - 2004

Работа выполнена на кафедре органической химии и химической технологии органических веществ Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова.

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
НАСАКИН Олег Евгеньевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Газизов М.Б.
кандидат химических наук, доцент
Митрасов Ю.Н.

Ведущая организация: Институт органической и физической
химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН

Защита состоится 9 сентября 2004 года в 14 часов на заседании диссертационного совета К 212.080.05 в Казанском государственном технологическом университете по адресу: 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 12, к. Д-414.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Казанского государственного технологического университета.

Автореферат разослан « » июня 2004 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук,
доцент

Захаров В.М.

Общая характеристика работы

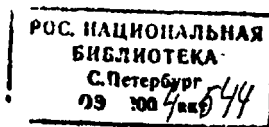
Актуальность проблемы. Разнообразная, часто аномальная реакционная способность алифатических органических производных, содержащих несколько цианогрупп полицианоорганических соединений (ПЦС), выражающаяся в возможности быстрого протекания нескольких химических реакций в одной технологической стадии, несомненно, может быть использована в направленном органическом синтезе.

В данной работе исследованы некоторые ПЦС в качестве синтонов в синтезе тетрацианозамещенных циклоалканов и исследован необычайно легкий разрыв С-С связей расположенных в α -положении по отношению к тетрацианозтановому фрагменту.

- Цель работы.
1. Разработка методов синтеза (включая препаративные) новых неизвестных ранее тетрацианоциклоалканов.
 2. Изучение реакционной способности полученных соединений.
 3. Разработка новых препаративных методов синтеза цианосодержащих али- и гетероциклов на основе синтонов по п. 1.
 4. Исследование противоопухолевой активности полученных соединений.

Научная новизна и практическая ценность. Осуществлен синтез неизвестных ранее 1,1,2,2-тетрацианоцикло: бутанов, пентанов и гексанов. Впервые исследованы реакции тетрацианоэтилена с β -бромкетонами, с α - и δ -дикетонами. Разработаны препаративные методы синтеза цианосодержащих циклопентенов, пирролидинов, пиперидин-2-онов, трицианоциклогексанонов, аминопирролинов. Обнаружена высокая противоопухолевая активность диалкилгидразонотетрацианоциклопентанов. дицианометиленирроли-динов, 1-диалкиламинотетрацианопиперидин-2-онов.

Публикации и апробация работы. Отдельные части работы докладывались и обсуждались на Всероссийской конференции "Юность Большой Волги" (Чебоксары, 2000), Международной конференции "Молодежь и химия" (Красноярск, 2000), III Всероссийской конференции молодых ученых (Саратов, 2001), Республиканской научно-практической конференции по химии (Чебоксары, 2002), XIII Российской студенческой научной конференции (Екатеринбург, 2003).



По материалам работы опубликовано 4 статьи и 7 тезисов докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (литературный обзор посвящен анализу имеющихся данных по синтезу и химии цианзамещенных циклобутанов, циклопентанов и циклогексанов), обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (252 ссылки на публикации отечественных и зарубежных авторов).

Общий объем диссертации 142 страницы, включая 25 таблиц и 6 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез тетрацианоциклоалканов

Первые представители тетрацианоциклоалканов: 3-моно и 3,3-диалкил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны впервые были получены Видеквистом в 1937 г, а реакция получила его имя. Несмотря на значительное количество публикаций Раппопорт в 1970 г. отметил, что химия тетрацианоциклопропанов изучена незначительно и ее потенциал далеко не раскрыт.

Позже были синтезированы их более сложные аналоги: винил- и ацетил-1,1,2,2-тетрацианоциклопропаны.

Высокое циклическое напряжение, четыре цианогруппы и заместители в положении 3 теоретически должны способствовать легкому протеканию процессов дециклизации и последующим превращениям за счет взаимодействий циано- и нуклеофильных групп приводящих к различным карбо- и гетероциклам. Однако известные реакции тетрацианоциклопропанов протекают, как правило, в сравнительно жестких условиях - необходимы высокие концентрации реагента (например щелочи или кислоты) и субстрата, длительное нагревание реакционных смесей.

Среди тетрацианоциклоалканов наиболее разнообразными по функциональному оформлению являются циклобутаны и циклопентаны.

В некоторых случаях сочетание в них противоположных по электронным эффектам четырех нитрильных с нуклеофильными (OH, OR, SR, NHR, NHR₂), циклопропильными (в случае замещенных циклопропанов) группами и C=C связями создают условия для легкого разрыва ОС связи циклов. Образующиеся

таким образом высоко реакционноспособные интермедиаты приводят затем к разнообразным карбо- и гетероциклам.

Таким образом, актуальны исследования направленные на нахождение новых синтетических подходов к пслицианоциклоалканам в различном функциональном обрамлении для использования их в качестве синтонов направленного органического синтеза.

В последние годы успешно развивается такой метод расчета молекул, как молекулярная механика, который можно использовать для предсказания строения продуктов химических реакций на основе сопоставления энергий молекул.

В настоящем исследовании этот метод наряду с рентгеноструктурным анализом был использован для ответа на вопрос: является ли образование соответствующего продукта энергетически более выгодным, чем получение альтернативных соединений? Энергии молекул соединений 3а, 8а, 11, 13, 21, 22 и некоторых гипотетических интермедиатов и соединений на их основе были рассчитаны с помощью программы «CS Chem 3D Pro», методом MM2.

1.1. Синтез 3-ацетонил-1,1,2,2-тетрацианоциклобутанов

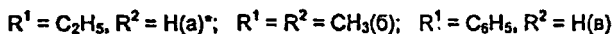
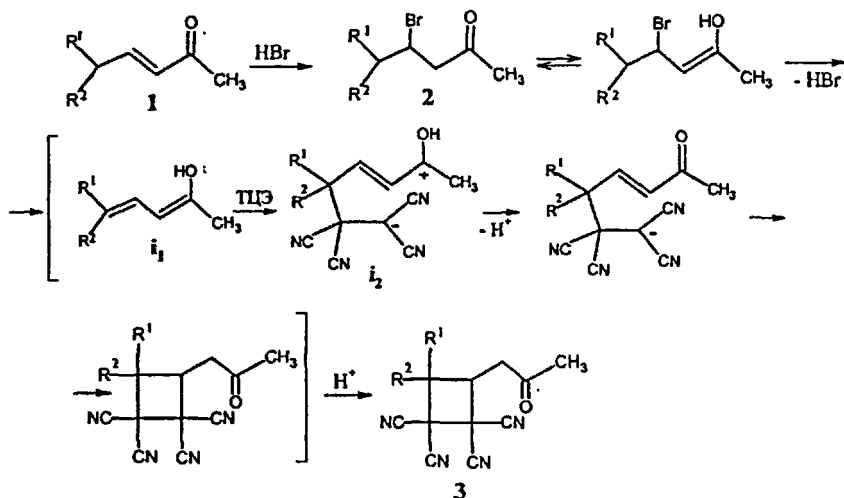
Наибольшее распространение в синтезе 1,1,2,2-тетрацианоциклобутанов имеет реакция [2+2] циклоприсоединения. Легче всего превращения данного типа протекают при взаимодействии тетрацианоэтилена (ТЦЭ) с алкенами, двойная связь которых активирована электронодонорными заместителями. Как правило, этим реакциям приписывают несогласованный процесс циклоприсоединения, где образование циклобутанов происходит постадийно через цвиттер-ионный интермедиат.

Нами найден принципиально новый подход к синтезу тетрацианоциклобутанов - взаимодействие ТЦЭ с р-бромкетонами. Установлено, что при этом быстро (за 2-3 мин) и с высокими выходами (91-96%) образуются 3-ацетонил-1,1,2,2-тетрацианоциклобутаны 3. Кроме того, циклобутаны 3 можно получить реакцией ТЦЭ с α,β -непредельными кетонами 1 в присутствии конц НВг. Эта реакция, однако, протекает дольше - за 12 ч и с сравнительно низкими выходами (56-71%).

Мы считаем, что кето-енольная таутомерия бромкетона 2 затрагивает фрагмент СНВг. Дегидробромирование енольной формы кетона 2 приводит к интермедиату **1**₁ с цепью сопряжения, включающей атом углерода при **R**¹ и **R**².

Вместо обычного тетрацианоэтирования исходных кетонов 1 и 2 по C(O)CH₃ фрагменту вероятно имеет место присоединение ТЦЭ к γ -углеродному атому и образование интермедиата **i**₂. Последующие процессы миграции протона и циклизации приводят к циклобутанам 3.

Схема 1.



Дегидробромирование кетона 2 до β,γ -непредельного кетона и его взаимодействие с ТЦЭ не представляется реальным направлением реакции. Подтверждением этому служит изученное нами взаимодействие ТЦЭ с метилаллилкетонам, не приводящее к каким-либо соединениям. Поэтому мы считаем, что дегидробромирование бромкетона 2 протекает через его енольную форму. Активность диена **i**₁, в схеме [2+2] циклоприсоединения, обусловлена эффектом сопряжения кратных связей и наличием электронодонорных групп.

* Структура определена методом рентгеноструктурного анализа

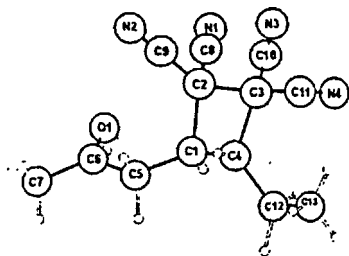


Рис. 1. Молекулярная структура соединения 3а

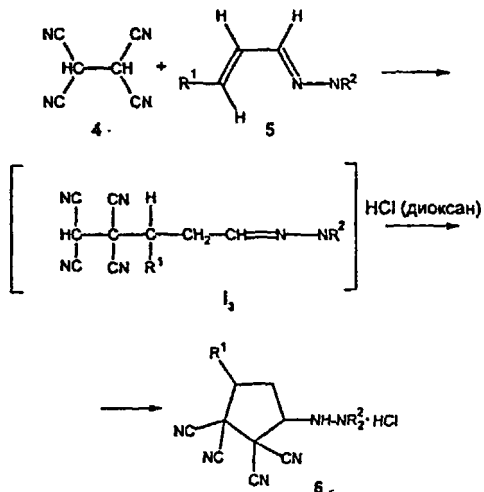
В случае гидратации карбонильной группы циклобутанов 3. по данным PCA (рис. 1), можно было бы ожидать гетероциклизацию внутримолекулярным взаимодействием **HO-CN**. Однако, этого не наблюдается, что мы связываем с расчетным увеличением энергии молекул: для циклобутана 3а $E = 68,09$ ккал/моль, а для его гидрата $E = 76,25$ ккал/моль.

1.2. Синтез 1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов

Из литературы известно, что значительное количество тетрацианоциклопентанов получено взаимодействием 1,1,2,2-тетрацианоэтана с азотистыми производными α,β -непредельных альдегидов. Это удобный метод, так как реакция протекает быстро от 1 до 30 мин. с выходами $\approx 30-80\%$. Наиболее быстро протекают реакции с образованием хорошо кристаллизующихся веществ из 1,1,2,2-тетрацианоэтана и диалкилгидразонов α,β -непредельных альдегидов. Образующиеся 3-(2,2-диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентаны являются уникальными соединениями, так как содержат наиболее сильные электронодонорные и электроноакцепторные фрагменты - диалкилгидразинный и тетрацианоэтильный соответственно. Вероятно, вследствие своей высокой реакционной способности эти соединения неустойчивы и при длительном хранении разлагаются.

Мы обнаружили, что диалкилгидразинотетрацианоциклопентаны можно перевести в устойчивую форму путем образования их хлористоводородных солей. Так при смешении исходных соединений в диоксане через 10-30с происходит растворение 1,1,2,2-тетрацианоэтана. При добавлении в этот момент эквимолекулярного количества конц. соляной кислоты сразу выпадает осадок - хлористоводородная соль диалкилгидразино-тетрацианоциклопентанов 6 с практически количественными выходами (95-98%).

Схема 2.



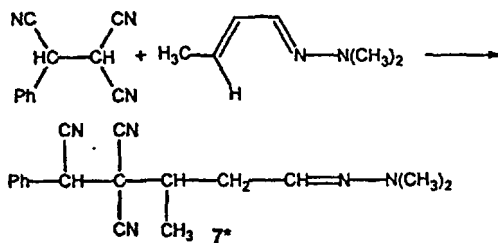
$\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ (а); $\text{R}^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (б); $\text{R}^1 = 2\text{-Fu}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (в);

$\text{R}^1 = \text{C}_3\text{H}_7$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (г); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{C}_2\text{H}_5$ (д);

Из схемы 2 видно, что в результате взаимодействия нитрила 4 с гидразонами 5 образуются две новые **σ -СВЯЗИ**. причем в начале возникает связь между углеродом СИ кислотного центра нитрила 4 и **β -углеродным атомом $\text{C}=\text{C}$** связи гидразонов 5.

Эту последовательность стадий подтверждает дополнительно проведенная нами реакция между 1-фенил-1,2,2-трицианоэтаном и диметилгидразоном кротонового альдегида 5а.

Схема 3.



Образуется цианозамещенный гидразон 7 - аналог интермедиата i_3 .

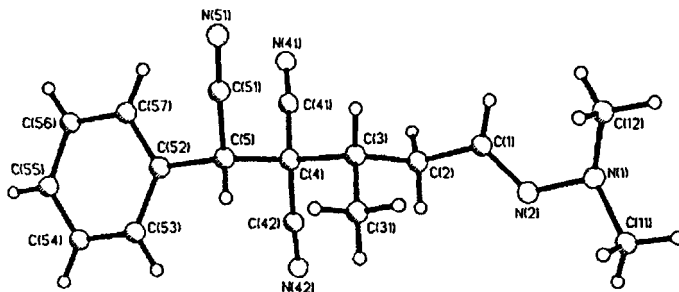


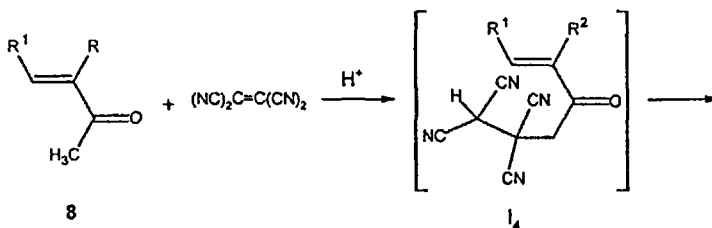
Рис 2 Молекулярная структура соединения 7

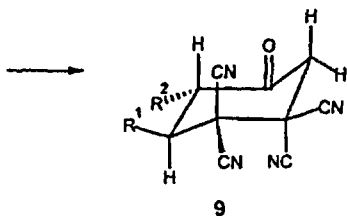
1.3. Синтез 4-оксо-1,1,2,2-циклогексантиетракарбонитрилов

В синтезе тетрацианоциклогексанов 1,1,2,2-тетрацианоэтан применения не нашёл. Ранее в качестве основного метода получения шестичленных тетрацианозамещённых карбоциклов использовалась реакция [4+2] циклоприсоединения диенов с тетрацианоэтиленом. Их синтез был впервые осуществлён в 1957 г Миддлетоном.

Нам впервые удалось получить циклогексаноны, содержащие четыре нитрильные группы, при взаимодействии ТЦЭ с α,β -непредельными кетонами.

Схема 4.





9

$R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$ (а)

$R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$ (б)

При этом мы считаем, что непредельные кетоны 8 реагируют в *s-транс* форме. На это указывает расчет энергии: *s-транс* – 13.2612, *s-цис* – 11.6883 ккал/моль.

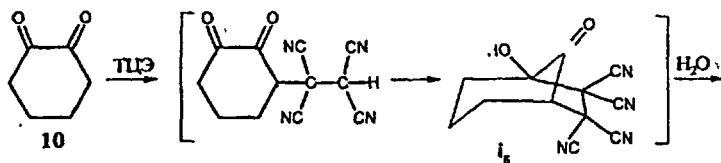
Реакции, вероятно, начинаются, как и в случае взаимодействия ТЦЭ с предельными алканами, с образования тетрацианоэтилированного кетона **4** и последующей внутримолекулярной циклизацией за счет нуклеофильного взаимодействия С-Н кислотного центра по активированной кратной связи.

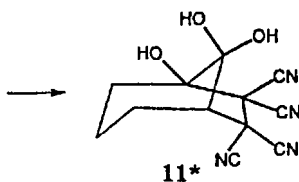
1.1. Использование дикетонов в синтезе тетрацианоалканов.

Нами обнаружено, что при взаимодействии ТЦЭ с 1,2-циклогександионом 10 образуется **6,6,7,7-тетрацианобицикло[3.2.1]октан -1,8,8-триол 11**. Основное отличие этого процесса от реакции ТЦЭ с **β -дикарбонильными** соединениями приводящей к пиранам - это внутримолекулярное нуклеофильное взаимодействие кислотного фрагмента **$\text{CH}(\text{CN})_2$** с карбонильной группой, приводящее к формированию циклоалканового кольца.

Таким образом реакция ТЦЭ с 1,2-циклогександионом идет как 1,3-циклоприсоединение и образование гидрата 11.

Схема 5.





Процесс гидратации **15** и устойчивость гидрата **11** ($E = 65,19$ ккал/моль) объясняется выигрышем энергии в сравнении с соединением **15** ($E = 84,60$ ккал/моль), а также образованием водородных связей Н-О(4), Н-О(6) (рис 3) с двумя молекулами растворителя (диоксан)

По данным PCA соединения **11** видно, что взаимодействие ОН и CN групп в нем не происходит. Наименьшее расстояние между ними, для О(3)-С(10), равно

3,05 А. Малую вероятность образования новой связи О(3)-С(10) подтверждает также расчет энергии гипотетического трициклического соединения - она равна 70,95 ккал/моль

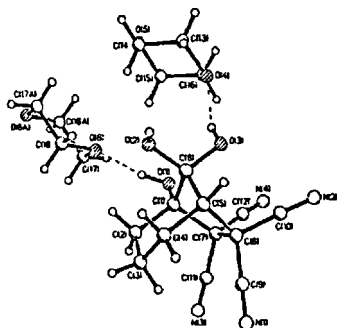
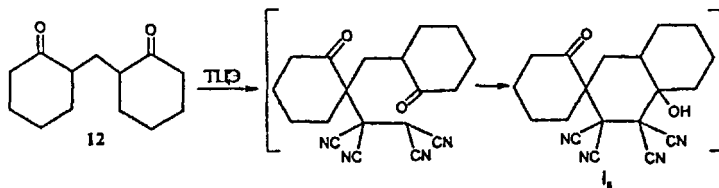
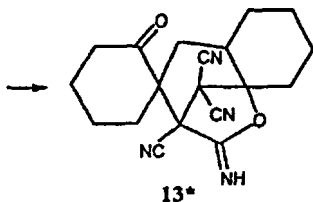


Рис. 3 Молекулярная структура соединения **11**

однако, в этом случае формируется не пяти-, как в реакции с дикетоном **10**, а шестичленный Следующее отличие от предыдущей реакции заключается в реализации внутримолекулярного 1,3-диаксиального НО-CN взаимодействия, приводящего к соединению **13**.

Схема 6.





В молекуле **16** 1,3-диаксиальные позиции гидроксильной и цианогруппы

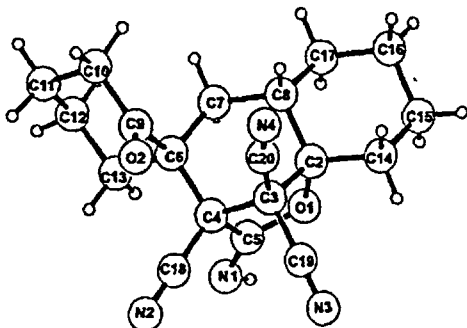


Рис. 4. Молекулярная структура соединения **13**

способствуют циклизации. Расстояние между этими реакционными центрами $\approx 2,7$ А.

Интересно то, что эти соединения не склонны к гидратации С=О карбонильной группы. Гипотетические гидраты интермедиата **16** и соединения **13*** ($E = 65,54$ ккал/моль) по расчетам были бы значительно менее стабильными, а их

энергии были бы больше чем у исходных соединений соответственно - 83,87 и 75,44 ккал/моль.

2. Реакционная способность 1,1,2,2-тетрацианоциклоалканов

Анализируя ранее опубликованные данные других авторов и полученные нами результаты, можно сделать вывод о том, что широкие синтетические возможности ТЦЭ по синтезу новых углерод - углеродных и углерод - гетероатомных связей наиболее ярко проявляются во взаимодействии с карбонильными соединениями. Все известные ранее реакции ТЦЭ с кислотами, основаниями, алкенами, диенами и ароматическими соединениями еще не приводили к такой широкой гамме структурно и функционально сложных органических соединений. В основе перспективы изучения реакции ТЦЭ с карбонильными соединениями лежит, прежде всего, многообразие карбонильных соединений содержащих $CR_1^1C(O)CHR^2_2$ фрагмент. Тетрацианоэтирование последних в $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -тетрацианоалканы создает условия для легкого превращения их в цианозамещенные карбо- и гетероциклы.

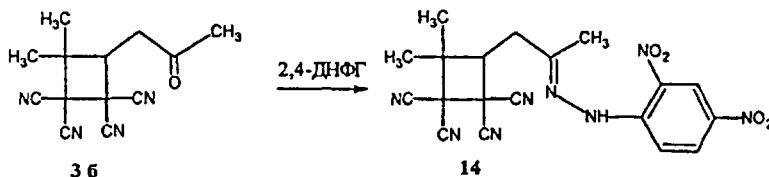
Полагаем, что циклические аналоги тетрацианоалканов - соответствующие тетрацианоциклоалканы также должны иметь высокий синтетический потенциал.

Поэтому далее синтезированные полицианосодержащие алициклы использованы в качестве синтонов для получения в мягких условиях сложных потенциально биологически активных соединений.

2.1. Реакционная способность 3-замещенных 1,1,2,2-тетрацианоциклобутанов

Циклобутаны **3** с нуклеофилами (R_3N , RSH , ROH , $MeOH$) при комнатной температуре не взаимодействуют. Нагревание реакционных смесей к каким-либо индивидуальным веществам не приводит, однако, 2,4-динитрофенилгидразин реагирует с циклобутаном **3б** в спирте при $40-50^\circ C$. При этом с выходом 95% получен гидразон **14**.

Схема 7.



Основная часть опубликованных реакций тетрацианоциклобутанов связана с разрывом σ -связи цикла между углеродами дистианометильного и донорного фрагментов. Например, 3-этокси-1,1,2,2-тетрацианоциклобутан дециклизуется уже при растворении его в полярных растворителях. Образующийся при этом цвиттер-ионный интермедиат стабилизирован этокси- и цианогруппами.

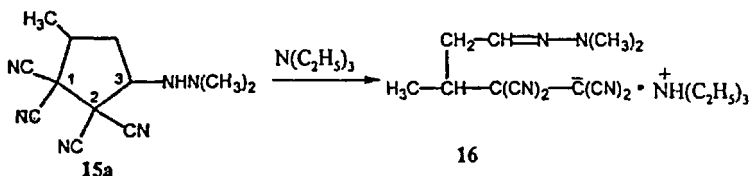
Циклобутаны **3** такой способностью не обладают, что связано с отсутствием стабилизирующего положительный заряд эффекта ацетонильной группы при дециклизации по связи C^2-C^3 .

В развитие исследований процессов дециклизации цианоциклоалканов значительный вклад внесло изучение химии 3-(2,2-диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов.

2.1. Реакционная способность 3-(2,2-диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов

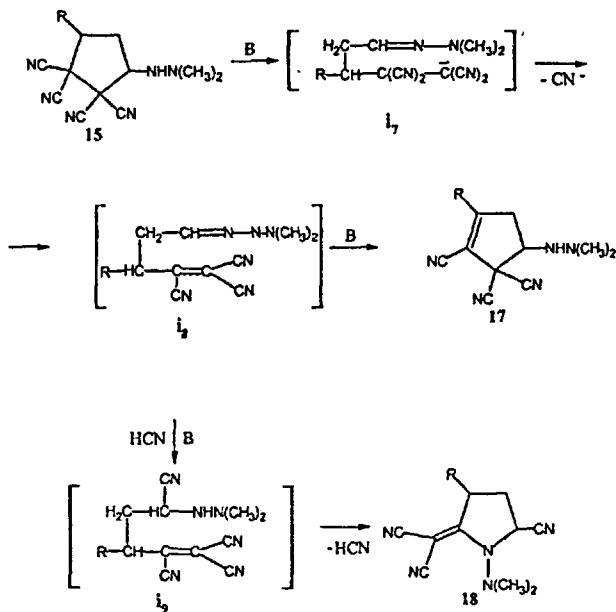
3-(2,2-Диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентаны 15 были получены при взаимодействии 1,1,2,2-тетрацианоэтана с диалкилгидразами а,р-непредельных альдегидов. Они проявляют высокую реакционную способность благодаря аномально легкому разрыву связи C^2-C^3 . Эта связь разрывается даже при растворении тетрацианоциклопентанов 15 в органических растворителях. Дециклизация циклопентана 15a по связи C^2-C^3 была доказана путем смешения его с эквимольным количеством триэтиламина в диоксане, при этом образуется соль 16.

Схема 8.



Превращение 15a в 16 протекает за 1-2 мин при комнатной температуре. Представляло интерес изучение возможности дециклизации циклопентанов 15 и взаимодействие структурных элементов линейной формы с аминами при более высокой температуре. Нагревание циклопентанов 15 в диоксане с амином (триэтиламин, диэтиламин, этиламин, аммиак) при соотношении в молях $15 : NR_3 = 1:0,0005-0,0007$ приводит к циклопентанам 17 (Сх. 9).

Реакция, вероятно, протекает через стадию образования интермедиата i_7 . Известно, что анион тетрацианоэтана легко децианируется с образованием трициановинильного производного. По аналогии можно было бы предположить, что следующая стадия заключается в децианировании до интермедиатов i_8 , которые циклизуются в циклопентены 17.



17, R = CH₃ (a); R = C₆H₅ (б); R = 2-Fu(в).

18, R = CH₃ (a); R = C₆H₅ (б); R = C₃H₇(в).

Время протекания процесса 15 → 17 5-7мин. Эту реакцию лучше всего катализирует триэтиламин (выход 33-47 %). При использовании других аминов выход циклопентенов 17 ниже: диэтиламин - 9-24 %, этиламин - 9-24 %, аммиак - 21-33%.

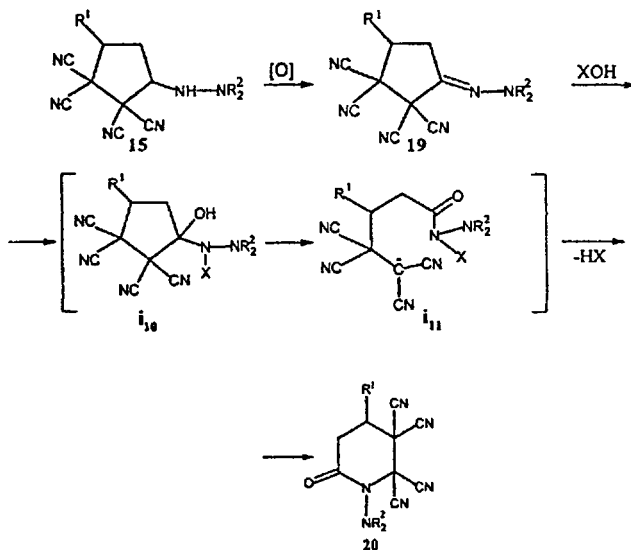
О широких синтетических возможностях, заложенных в тетрацианоциклопентанах 15, свидетельствует взаимодействие тетрацианоциклопентанов 15 с избытком аминов в среде 2-пропанол - вода (3,5 : 1). Нагревание смеси до кипения кардинальным образом меняет направление процесса - образуются пирролидины 18. Скорее всего, избыток амина и вода удерживают в реакционной смеси выделяющийся в ходе реакции HCN. присоединение которого к C=N связи интермедиата I₂ приводит к лабильным соединениям I₃, циклизующихся в пирролидины 18. Помимо триэтиламина (выход

30-42 %) для получения соединений 18 можно использовать диэтиламин (выход 27-43 %) и аммиак (выход 33-51 %).

Необычность тетрацианоциклопентанов обусловлена прежде всего их способностью к дециклизации и образованию азотистых производных оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов 16 и *h*. Они имеют те же структурные элементы что и **$\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -тетрацианоалканоны** (тетрацианоэтильные фрагменты и кратные C=X связи, где X = O, N).

Продолжая изучение свойств тетрацианоциклопентанов 15 мы обнаружили, что при действии на них окислителей образуются 3-(2,2-диалкилгидразоно)-1,1,2,2-тетрациано-циклопентаны 19 и 1-диалкиламино-5,5,6,6-тетрацианопиперидин-2-оны 20.

Схема 10.



19 : R¹ = R² = CH₃ (а); R¹ = CH₃, R² = C₂H₅ (б)*; R¹ = C₆H₅, R² = CH₃ (в).

20 : R¹ = R² = CH₃ (а)*; R¹ = CH₃, R² = C₂H₅ (б); R¹ = C₃H₇, R² = CH₃ (в).

X = Cl, Br.

Гидразоны 19 образуются при действии на гидразины 15 перманганатом калия в сернокислрой или уксуснокислрой среде.

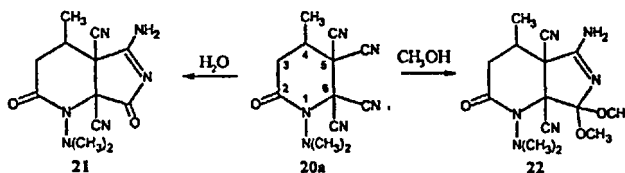
Пиперидоны **20** получены нами при действии гипогалогенидов в момент выделения на гидразины 15. Полагаем, что превращение 19 **20** начинается с электрофильной атаки через стадию присоединения катиона X^+ к связи C=N гидразонного фрагмента. Вероятно, механизм дециклизации интермедиатов **19** до соединений **10** аналогичен процессам, идущим с разрывом связи C²-C³ у 3-(2,2-диалкилгидразино)- и 3-гидрокси-1,1,2,2-тетрациано-5-Н-циклопентанов, который завершается образованием пиперидонов **20**.

2.3. Синтез 5-амино-1-(диметиламино)-4-метил-3,4-дигидро-1Н-пирроло[3,4-б] пиридин-4а,7а(2Н,7Н)дикарбонитрилов.

Исследования биологической активности соединений **17-20** показали перспективность их дальнейших испытаний. Наивысшей активностью обладает пиперидон **20а**. Для изучения противоопухолевых свойств его производных мы синтезировали бициклы **21**, **22**. Реакция пиперидона **20а** с метанолом в присутствии основания протекает за 1-3 мин и приводит к соединению **22**. Бицикл **21** образуется за 10-20 секунд при нагревании пиперидона **20а** в уксусной кислоте в присутствии воды и катализатора

Расчеты энергий соединений **21**, **22** и их изомеров показали, что у пиперидона **20а** более предпочтительной для присоединения нуклеофилов является цианогруппа, расположенная в положении 6 пиперидонового цикла. Соединения **21** и **22** образуются с выходами 90-95 %.

Схема 10.

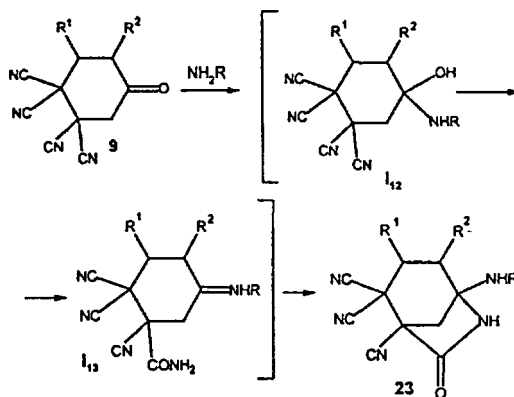


Для реального соединения **22**, $E = 68,45$ ккал/моль. Присоединение метанола по цианогруппе в положение 5 привело бы к гипотетическому аналогу соединения **22**, к его изомеру у которого рассчитанная $E = 71,61$ ккал/моль. Аналогично и для соединения **21** энергии гипотетического и реального соединений составляют соответственно 67,28 и 62,22 ккал/моль.

22. Реакционная способность 4-оксо-1,1,2,2-циклогексан-тетракарбонитрилов.

Нами разработан новый метод синтеза производных аминопирролинов взаимодействием 4-оксоциклогексан-1.1.2,2-тетракарбонитрилов с аминами. Так циклогексаноны 9 с водными растворами гидразина и гидроксилamina за 3-5 мин с высокими выходами образуют азабициклы 23.

Схема 11.



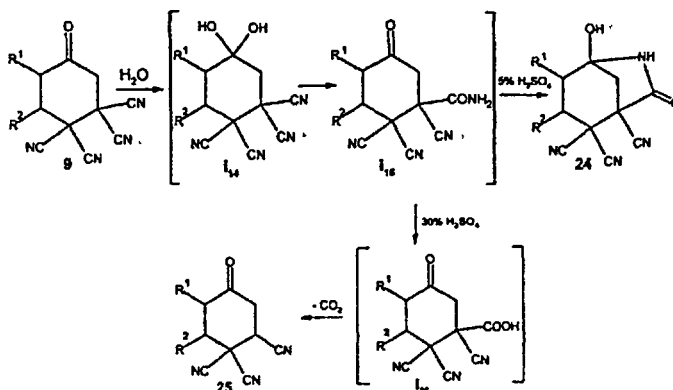
$R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R = \text{NH}_2$ (а); $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R = \text{OH}$ (б);
 $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$, $R = \text{OH}$ (в);

Полагаем, что реакция начинается с присоединения RNH_2 к карбонильной группе. Последующие процессы взаимодействия OH и CN групп интермедиата I_{12} и CONH_2 и $\text{C}=\text{NHR}$ групп интермедиата I_{13} приводят к аминопирролидинам 23.

Мы обнаружили, что пирролидиновый фрагмент у циклогексанонов 9 образуется также при действии на них 5%-го раствора серной кислоты. Дальнейшее нагревание в течение 5-10 мин приводит к азабициклам 24.

Более глубокие превращения протекают при нагревании циклогексанонов 9 в диоксане с 30% раствором серной кислоты. Происходит децианирование тетрацианоциклогексанонов 8 до трицианоциклогексанонов 25.

Избирательное децианирование только одной CN - группы в положении 2, вероятно, обусловлено внутримолекулярным взаимодействием ее с гидратированной карбонильной группой. При этом происходит гидролиз до амидов I_{15} и трицианоциклогексанонов I_{16} , которые затем декарбоксилируются в трицианоциклогексаноны 26.



$R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$ (a); $R^1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{C}_3\text{H}_7$ (б).

2.5. Противоопухолевая активность синтезированных соединений.

Процесс выбора определенных химических структур проводился NCI (Национальный институт рака, США, Бельгия) DTP (Программа развития терапии) комитетом. Выбирались соединения на основе уникальности их химических структур при помощи компьютерных программ.

В NCI находится информация на более 400000 химических структур. Совершенствование этой базы данных значительно увеличивает вероятность определения биологической активности химических структур.

Для исследования противоопухолевой активности синтезированных соединений 17-22 использовалась модель *in vitro*, позволяющая стандартизировать условия эксперимента для повторяющихся серий. Исследования проведены на 60 клеточных линиях, полученных из твердых опухолей человека легких, прямой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкемии и меланомы. Методика исследования является стандартной. Определенные этим методом LC_{50} - концентрации вызывающие гибель 50% опухолевых клеток в NCI сравнивают с широким массивом их данных ($LC_{50} \sim 2.5 \cdot 10^{-4} - 5 \cdot 10^{-5} \text{ M}$) по специальной программе (www.ibmh.msk.sulpass).

Была исследована противоопухолевая активность соединений - **17a; 186, 19a,в; 20a;** 21; 22 полученных из 3-(2,2-диметилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов 15.

Из 58 тестов LC_{50} для хлористоводородной соли циклопентена **17a** 27 значений лежат в интервале $2,68-9,69 \cdot 10^{-5}M$. У пирролидина 186 все параметры LC_{50} равны $\sim 1,0 \cdot 10^{-4}M$. У гидразона **19a** из 58 тестов 37 имеют значения $6,79 \cdot 10^{-6} - 9,73 \cdot 10^{-5} M$. Аналог гидразона **19a** соединение **19в** несколько менее активен из 58 тестов 26 имеют $LC_{50} = 5,14 \cdot 10^{-5}-9,79 \cdot 10^{-5}M$ Из всех рассматриваемых соединений самое активное пиперидок **20a** 35 его тестов $LC_{50} = 5,07 \cdot 10^{-6}-9,29 \cdot 10^{-5}M$. Однако, его модифицированные производные бициклы 21,22 полученные путем присоединения к пиперидону **20a** соответственно H_2O и CH_3OH имеют низкую активность, $LC_{50} = 1,0 \cdot 10^{-4}M$

Соединения - **19a,в; 20a** были рекомендованы для дальнейших испытаний

Выводы:

1. Разработан новый препаративный метод синтеза 1,1,2,2-тетрацианоциклобутанов заключающийся во взаимодействии ТЦЭ с β -бромкетонами
2. Обнаружено, что ТЦЭ реагирует с 1,2-циклогександионом с формированием циклогептанового кольца и образуется 6,6,7,7-тетрацианобицикло[3 2.1]октан-1,8,8-триол.
3. Впервые проведена реакция ТЦЭ с δ -дикетоном - бис(циклогексанон-2-ил)метаном, при этом показано формирование циклогексанового, тетрагидрофуранового циклов, приводящее к тетрациклическому соединению, к **7-имино-2-спиро-1'-[2'-оксоциклогексан]-4,5-тетраметилен-6-оксабицикло[3 2.1]октан-1,8,8-трикарбонитрилу.**
4. Благодаря необычному свойству 3-(2,2-диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов подвергаться в мягких условиях процессу дециклизации по связи C^2-C^3 действием на них аминов синтезированы 1,5,5-трицианоциклопентены и 2-дицианометиленипирролидины, а при окислении тетрацианоциклопентанов получены **1-(2,2-диалкилгидразино)-2,2,3,3-тетрацианоциклопентаны и 1-диалкиламино-5,5,6,6-тетрацианоиперидин-2-оны.**

5. Разработан новый способ получения производных аминопирролинов взаимодействием 4-оксоциклогексан-1,1[^],2-тетракарбонитрилов с аминами.
6. Обнаружено аномальное децианирование одной цианогруппы при нагревании **3,4-R¹,R²-5-оксо-1,1,2,2-циклогексантетракарбонитрилов** с 30% раствором серной кислоты, приводящее к синтезу **3,4-R¹,R²-5-оксо-1,2,2-циклогексантрикарбонитрилов**.
7. Изучена противоопухолевая активность продуктов превращений 1-(2,2-диалкилгидразино)-2,2,3,3-тетрацианоциклопентанов. Показано, что наибольшей активностью обладает 1-N-диметиламино-4-метил-5,5,6,6-тетрацианопиперид-2-он.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Шeverдов В.П., Ершов О.В., Насакин О.Е., Лыщиков А.Н., Ефимов Р.Н., Булкин В.В., Тафеенко В.А. Синтез 3-ацетонил-1,1,2,2-тетрацианоциклобутанов // Журн. общ. химии. -2002.-Т.72.-Вып.6.-С.1051-1052.
2. Шeverдов В.П., Ершов О.В., Насакин О.Е., Чернушкин А.Н., Тафеенко В.А, Булкин В.В. Взаимодействие.тетрзцианоэтилена с 1,2-циклогександионом и бис(циклогексанон-2-ил)метаном // Журн. органич. химии.-2001.-Т.37.-Вып.2.-С.304-305
3. Шeverдов В.П., Булкин В.В., Ершов О.В., Насакин О.Е., Тафеенко В.А. Реакционная способность 3-(2,2-диметилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов по отношению к аминам // Журн. общ. химии.-2002.-Т.72.-Вып.6.-С.972-974.
4. Шeverдов В.П., Булкин В.В., Насакин О.Е., Тафеенко В.А. Окисление 3-{2,2-диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрациано-5-R-циклопентаноз // Журн. общ. ХИМИИ.-2004.-Т. 74.-Вып.1.-С.91-93.
5. Булкин В.В., Чернушкин А.Н., Ершов О.В., Шeverдов В.П. Синтез и свойства 8-арил-1-метил-5-оксобизцикло[3.2.1]октан-2,2,3,3-тетра-карбонитрилов. Тез. докл. III Всеросс. конфер. молодых ученых «Современный проблемы теоретической и экспериментальной химии».-Саратов.-2001.-С.86.
6. Ефимов Р.Н., Шeverдов В.П., Ершов О.В., Насакин О.Е., Булкин В.В. Синтез 4-оксо-1,1,2-циклогексантрикарбонитрилов. Тез. докл. III Всеросс. конфер. молодых ученых «Современный проблемы теоретической и экспериментальной химии».-Саратов.-2001.-С.Ю3.

7. Булкин В.Б., Чернушкин А.Н., Шевердов В.П., Ершов О.В., Насакин О.Е. Синтез 3-ацетонил-1,1,2,2-тетрацианоциклобутаноа. Тезисы докладов XI Всероссийской студенческой научной конференции.-Екатеринбург.-2001.-ч.И-С.87.
8. Шевердов В.П., Булкин В.В., Ершов О.В., Насакин О.Е. Реакционная способность 3-ацетонил-1,1,2,2-тетрацианоциклобутаноа. Тезисы докладов республиканской научно-практической конференции по химии.-Чебоксары.-2002.-С.18.
9. Булкин В.В., Шевердов В.П., Насакин О.Е., Тафеенко В.А. Окисление 3-(2,2-диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов до 3-(2,2-диалкилгидразино)-1,1,2,2-тетрацианоциклопентанов и 1-N-диалкил-амино-5,5,6,6-тетрацианопиперид-2-онов.Тезисы докл. XIII Росс, студ научн. конф.-Екатеринбург.-2003.-С.390.
10. Шевердов В.П., Булкин В.В., Насакин О.Е. Синтез и противоопухолевая активность 5,6-цианозамещенных 1-диметиламинопиперид-2-онов.Тез докл.республиканской научно-практической конференции по химии -Чебоксары.-2002.-С.24.
11. Булкин В.В., Николаев А.Н., Ершов О.В., Шевердов В.П., Децианирование 6-арил-5-алкил-4-оксоциклогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. Тезисы докладов республиканской научно - практической конференции по химии.-Чебоксары.-2002.-С.25-26.

Подписано в печать 2.06.2004 г. Формат 60x84/16
Бумага писчая. Объем 1,5 п.л. Тираж 100. Заказ №317
Тип. Чувашского госуниверситета
428015, г. Чебоксары, Московский пр. 15

13589