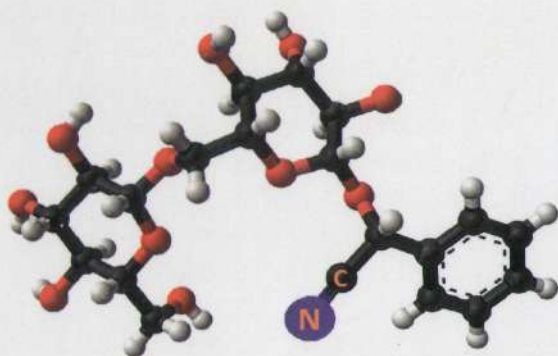


В.П. ШЕВЕРДОВ
О.Е. НАСАКИН
В.В. ДАВЫДОВА

ПРОБЛЕМА РАКА И КАРБОНИТРИЛЫ



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

В.П. ШЕВЕРДОВ
О.Е. НАСАКИН
В.В. ДАВЫДОВА

ПРОБЛЕМА РАКА И КАРБОНИТРИЛЫ

Чебоксары
2017

УДК 547.293.2

ББК 24.236

ШЗ7

Р е ц е н з е н т ы :

А.Н. Лычиков – профессор, зав. кафедрой общей неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»;

Ю.Н. Митрасов – д-р хим. наук, профессор ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Я. Яковлева»

Печатается по решению Ученого совета

Чувашского государственного университета имени И.Н. Ульянова

Шевердов В.П.

ШЗ7 Проблема рака и карбонитрилы / В.П. Шевердов, О.Е. Насакин, В.В. Давыдова. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2017. 176 с.

ISBN 978-5-7677-2506-9

В монографии рассматриваются самые распространенные в природе карбонитрилы – цианогенные гликозиды и наиболее перспективные для разработки противоопухолевых средств соединения, содержащие этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент как фармакоралкирирующего характера действия.

Для научных работников химических и фармацевтических специальностей, преподавателей, аспирантов, студентов.

Исследование выполнено за счет гранта

Российского научного фонда (проект № 15-13-10029)

ISBN 978-5-7677-2506-9

УДК 547.293.2

ББК 24.236

© Издательство Чувашского университета, 2017

© Шевердов В.П., Насакин О.Е., Давыдова В.В., 2017

ВВЕДЕНИЕ

Новообразования, особенно злокачественные опухоли, не имеют аналогов среди всех болезней по сложности и важности для человечества. Они наносят огромный ущерб обществу, поражая все слои населения. В промышленно развитых странах ежегодно количество смертельных исходов от злокачественных новообразований достигает 23-29% всех случаев гибели людей, вызванной болезнями. С годами почти во всех странах эти показатели неуклонно растут вверх.

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2030 г. более чем у 21 млн человек ежегодно будут обнаруживать рак, а 13 млн из них погибнет. По данным, опубликованным в журнале Nature, мировой экономический ущерб от рака каждый год составляет около триллиона долларов США [1], что намного больше, чем от других заболеваний.

Американские ученые провели исследование уровня смертности от онкологических заболеваний (охватывает период с 1990 по 2015 г.), результаты которого были опубликованы в научном журнале JAMA Oncology [2].

Рак – вторая ведущая причина смерти во всем мире. Оценка того, как распространяется рак, важна для разработки методов борьбы с данным типом заболевания. В настоящее время эта проблема приобретает первоочередное значение, учитывая ту скорость, с которой растет количество больных раком. Как отмечается в исследовании, в 2015 г. было зафиксировано

17,5 млн случаев рака во всем мире и 8,7 млн случаев смерти от злокачественных опухолей. В период с 2005 по 2015 г. количество выявленных случаев онкологических заболеваний в мире увеличилось на 33%, среди них 16% приходится на пожилых людей и 17% – не связаны со старением организма.

У мужчин наиболее распространенным видом рака является рак предстательной железы (1,6 млн заболеваний). Далее следуют заболевания трахеи, бронхов, легких. Для женщин наиболее распространенной формой рака является рак молочной железы (2,4 млн заболеваний), который составляет основную причину смерти от рака. У детей чаще диагностируются лейкемия, различные типы неоплазий, лимфомы, рак мозга и некоторые виды опухолей, связанные с нервной системой.

Для борьбы с онкологическими заболеваниями все большее значение приобретает химиотерапия злокачественных новообразований. Интерес к химиотерапии опухолей обусловлен в том числе и перспективами использования ее как метода общего воздействия на опухолевый процесс. Во многих странах мира проводятся интенсивные исследования по разработке методов синтеза, изучению свойств соединений различных химических групп. В настоящее время имеется значительное количество противоопухолевых средств, которые из года в год пополняются за счет скрининга. Среди отечественных и зарубежных противоопухолевых средств большой удельный вес имеют синтетические соединения. Поэтому не теряет актуальности вопрос поис-

ка химических соединений с противоопухолевыми свойствами нового механизма действия как основы для последующей разработки более эффективных лекарств.

1. O' Callaghan T. The prevention agenda // *Nature*.–2011.- Vol.471-S2-S4.

2. Fitzmaurice C. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol.3, №4. – p. 524-548.

ГЛАВА 1

РАК И ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Проблема злокачественных новообразований, несмотря на значительные успехи, достигнутые в области изучения опухолевого процесса, разработки методов профилактики, диагностики и лечения с помощью новых противоопухолевых средств, до настоящего времени является одной из важнейших для фармакологии и практически значимой задачей химии.

Разработка высокоэффективных средств для борьбы с раком является одной из кардинальных задач.

Рак – это нарушение структуры и нормального функционирования клеток, их трансформация из нормальных в неопластические, т.е. размножающиеся и функционирующие ненормально. Клетки начинают безудержно размножаться, поскольку нарушаются механизмы контроля и роста, проявляется инвазивность и способность к метастазированию, то есть появляться в тканях, удаленных от места первоначальной локализации. Они начинают усиленный синтез макромолекул из нуклеозидов и аминокислот.

Рост опухолевых клеток происходит значительно интенсивнее, чем рост клеток той ткани, из которой они образовались. Парадоксально, однако, что нормальные ткани регенерируются быстрее, чем раковые.

Главной биохимической характеристикой опухолевых клеток согласно Варбургу является их способность получать энергию за счет молочнокислой ферментации гликолиза [1-3].

В организме человека существует около 150 разновидностей раковых клеток, из которых 80% развивается из эпителиальной ткани, из соединительной – 15% и кроветворной – 5%.

Возникновению опухолей способствуют вирусы, химические вещества (канцерогены), радиация, наследственные факторы и др.

Рак начинается с клетки с неправильной генетической информацией, что приводит к неспособности выполнять отведенные ей функции. Эта клетка могла получить неверную информацию из-за вредного химического воздействия, по другим внешним причинам или потому, что в процессе воспроизводства миллиардов клеток организм допускает ошибки. Если эта клетка начинает воспроизводить другие клетки с тем же нарушением генетической структуры, возникает опухоль. Обычно иммунная (защитная) система организма опознает такие клетки, уничтожает их или ограничивает их действие. Вопрос о регуляции размножения клеток в механизме канцерогенеза занимает центральное место. Это обусловлено тем, что пролиферация является важнейшим процессом, обеспечивающим воспроизводство тканей и органов, а ее нарушение приводит ко многим патологиям, одной из которых является рак [4].

Согласно двухстадийной модели канцерогенеза в течение I стадии (инициации) происходят необратимые нарушения генотипа нормальной клетки, вследствие чего она переходит в предрасположенное к трансформации состояние (латентная клетка). В течение стадии инициации канцероген или его активный метаболит взаимодействует с нуклеиновыми кислотами (ДНК и РНК) и белками. Возникают изменения в последовательностях ДНК или количестве хромосом.

После открытия онкогенов получены доказательства активации протоонкогенов в системах *in vitro*. В неопластической трансформации участвуют не один, а ансамбль онкогенов. Активация протоонкогенов и превращения их в онкогены могут происходить различными путями (точные механизмы не раскрыты). Одним из вероятных путей активации протоонкогенов (в частности химическими канцерогенами) может быть гипометилирование ДНК, т.е. снижение в ней уровня 5-метилцитозина. Важно подчеркнуть, что гипометилирование ДНК в тканях животных увеличивается с возрастом и может приводить к спонтанному деаминированию цитозинов ДНК, сопровождающемуся превращением 5-метилцитозина в тимин.

Инициация (первоначальное опухольное воздействие) возникает при экспозиции клеток в соответствующей дозе канцерогенного агента, инициатора, взаимодействующего с геномом этих клеток и толкающего к формированию опухоли. Инициация вызывает стойкое изменение ДНК, мутацию. Это происхо-

дит быстро, иногда в течение нескольких часов, имеет необратимый характер. Но одной инициации недостаточно для развития новообразования. Это развитие обеспечивается уже в стадии промоции, т.е. в стадии продвижения и поддержания процесса. Здесь инициированные клетки пролиферируют (инициаторы – полициклические углеводороды; промоторы - кротоновое масло, форболовые эфиры, гормоны, фенолы, некоторые лекарственные препараты, ТФА (12-О-тетрадеканоилфорбол-13-ацетат).

Фаза промоции канцерогенеза, в отличие от стадии инициации, обратима, по крайней мере на раннем этапе. В течение промоции инициированная клетка приобретает фенотипические свойства трансформированной клетки в результате измененной генной экспрессии. Сами по себе промоторы не канцерогенны. Их воздействие не затрагивает ДНК, а последствия обратимы.

Некоторые реактивы обладают двоякой способностью к инициации и промоции. К числу таких «полных канцерогенов» относятся нитрозамины. Таким образом, главное звено промоции – размножение инициированных клеток.

За небольшим исключением, канцерогенные вещества сами по себе неактивны. Они под действием ферментных систем организма превращаются в токсические, либо в биологически инертные, или в канцерогенные метаболиты. По гипотезе, предложенной Миллером еще в 1966 г. [5], канцерогенность соединений обусловлена образованием из них высокореакционноспособных электрофильных метаболитов и их взаимодействием с

нуклеофильными центрами клеточных мишеней, в первую очередь с ДНК.

В зависимости от канцерогенного агента пути метаболизма и конечный метаболит различны. В наибольшей степени изучен метаболизм бензпирена. Под действием цитохром-р-450 – зависимой моно-оксигеназной системы – они превращаются в соответствующие диол-эпоксиды, являющиеся конечными канцерогенными метаболитами [6].

Алкилирующие канцерогенные агенты – N-нитрозосоединения, диалкилгидразины и некоторые другие при метаболизме образуют метилкарбониевые, метилдiazониевые ионы, атакующие клеточные мишени. Помимо алкилирования в биологических субстратах происходят реакции карбоксилирования, гуанидирования, а также поперечные сшивки ДНК.

Канцерогеном называют агент, способный вызывать или ускорять развитие новообразований. Канцероген – это агент, который может вызывать необратимое изменение (повреждение) в определенных частях генетического аппарата, которые осуществляют гомеостатический контроль над соматическими клетками.

Лекарственное лечение разделяют по типу воздействия на химио- и гормонотерапию. Первый тип предусматривает преимущественно прямое цитотоксическое влияние на опухоль, второй рассчитан главным образом на регрессию опухолевых очагов, достигаемую опосредованно – через искусственно инду-

цируемые сдвиги в гормональном балансе. Химиотерапия основана на принципе избирательного повреждения клеток опухолей с помощью фармакологических агентов. Идея применения специальных лекарственных препаратов, повреждающих опухоль более, чем нормальные ткани, может быть реализована при условии качественных различий в биологии опухолевой и нормальной клетки. Эти различия существуют, однако носят скорее количественный, чем качественный характер.

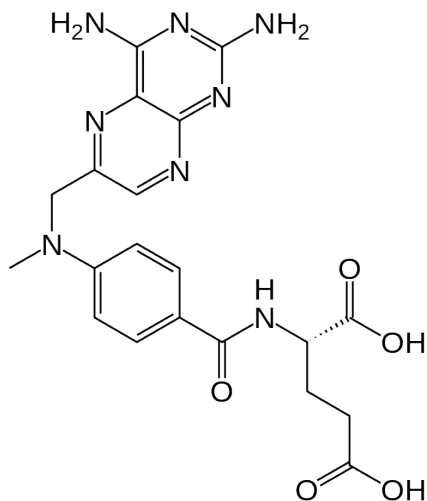
Особенности течения биохимических процессов для раковой клетки выяснить не удастся. Они проявляются на фоне цитотоксического воздействия тем, что при одинаковых путях метаболизма препарата в нормальной и опухолевой клетках последняя отстает в темпе детоксикации, дольше подвергается контакту с ним и таким образом относительно избирательно повреждается.

При синтезе и отборе противоопухолевых препаратов учитывается терапевтический индекс, специфика токсических эффектов, возможность идентификации состава (для природных соединений), стабильность в активной форме. Вещества проходят три фазы испытаний. I фаза – определение максимально переносимой дозы. Фаза II – изучение противоопухолевой активности и ее спектра (не менее 10 сигнальных опухолей). III фаза – сравнение с аналогичными существующими препаратами. Количество испытаний к количеству внедренных препаратов относится как $50000:1 \div 100000:1$.

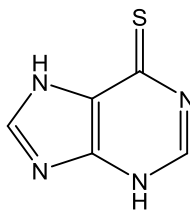
Препараты, применяемые при лечении рака, подразделяются на шесть групп: антиметаболиты; алкилирующие агенты; антибиотики; препараты, выделенные из растений; гормоны и группа веществ, которые не укладываются в вышеперечисленную классификацию (прочие) [7].

Антиметаболиты являются структурными аналогами обычных клеточных метаболитов, таких как фолиевая кислота, пиримидины и пурины, которые, будучи введены в организм, начинают имитировать структуры обычных метаболитов. Это приводит к образованию клеточных продуктов, которые уже не могут нормально функционировать. Тем самым нарушаются клеточные процессы деления и размножения клеток. Кроме того, антиметаболиты могут действовать не только как «фальшивые» нефункциональные метаболиты, но и как ингибиторы каталитических функций ферментов.

Антиметаболиты подразделяют на три группы: антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат), производные пурина (меркаптопурин, тиогуанин), производные пиримидина (фторурацил, цитарабин)

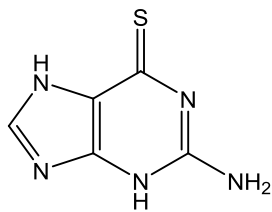


Метотрексат $LC_{50} = 2,51 \cdot 10^{-9}M$



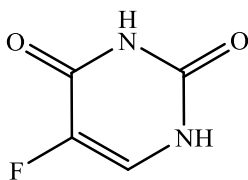
Меркаптопурин

$LC_{50} = 1 \cdot 10^{-4}M$



Тиогуанин

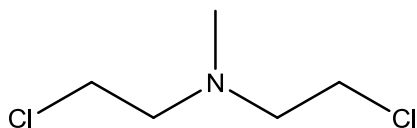
$LC_{50} = 6,31 \cdot 10^{-4} \div 7,94 \cdot 10^{-4}M$



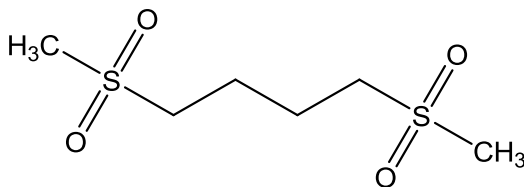
Фторурацил

$LC_{50} = 1 \cdot 10^{-4}M$

Алкилирующие агенты – высокореакционноспособные соединения, способные к образованию ковалентных связей с нуклеофильными участками таких молекул, как нуклеиновые кислоты, фосфаты, аминокислоты и протеины. Согласно рабочей гипотезе основной цитотоксический эффект этих соединений может быть объяснен их способностью к связыванию именно с нуклеотидами ДНК. Это приводит к неправильному считыванию информации с ДНК, и, как правило, клетка погибает из-за вмешательства в репликацию ДНК и митоза.

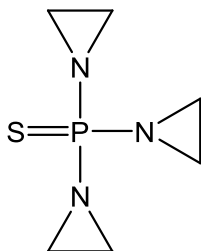


Мехлорэтамин, $LC_{50} = 1 \cdot 10^{-4} M$



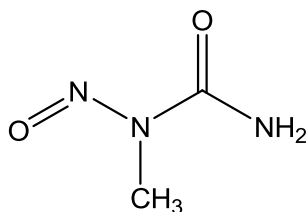
Бусульфан

$LC_{50} = 2,51 \cdot 10^{-4} M$



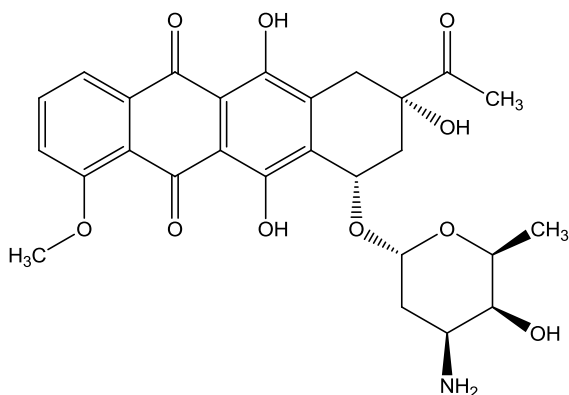
Тиофосфамид,

$$LC_{50} = 1 \cdot 10^{-4} M$$

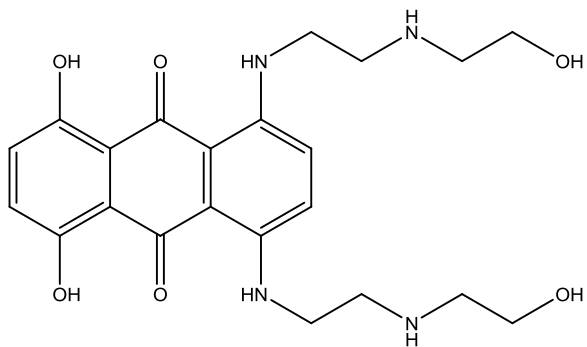


Нитрозометилмочевина

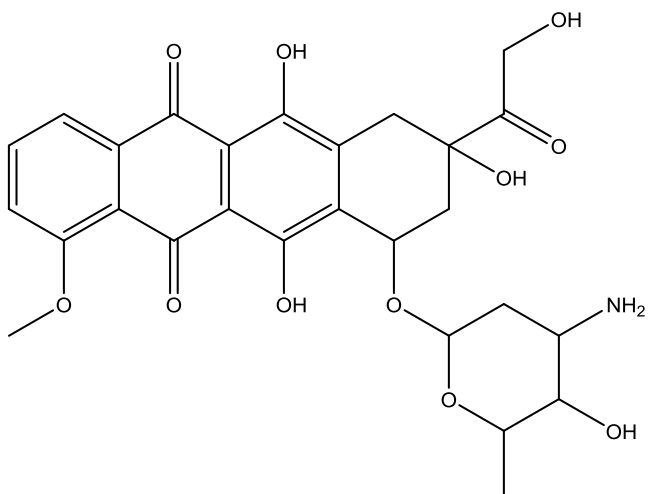
Антибиотики (антрациклины) обладают выраженными цитостатическими свойствами. Они образуют комплекс с ДНК, в результате чего блокируется ДНК-зависимый синтез РНК. Другим цитотоксическим эффектом антибиотиков является вызываемые ими нарушения скручивания ДНК. Кроме того, антрациклины ингибируют топоизомеразу II.



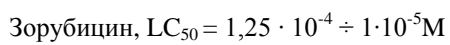
Даунорубицин (рубомидин), $LC_{50} = 1 \cdot 10^{-4} \div 6,3 \cdot 10^{-7} M$

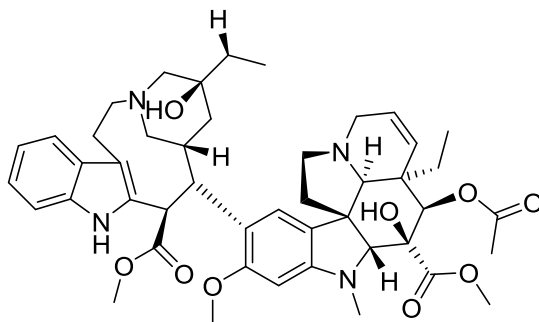


Митоксантрон, $LC_{50} = 10^{-4} \div 10^{-6,3} M$

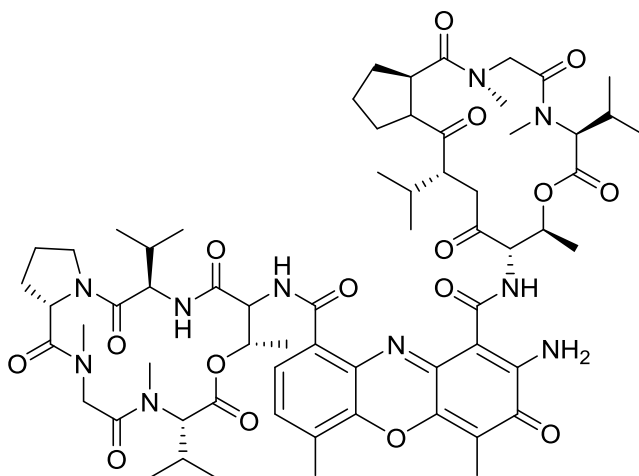


Адриамицин (доксорубицин), $LC_{50} = 10^{-4,3} \div 10^{-6,6} M$

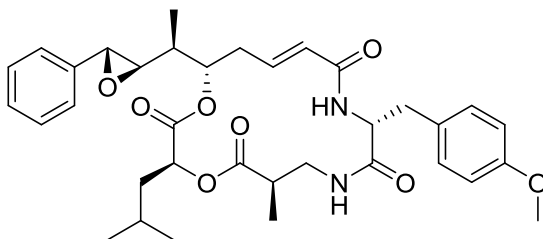




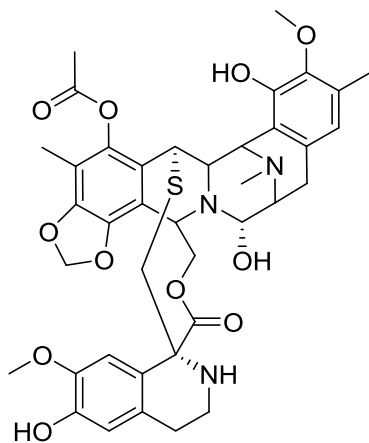
Винбластин (Vinblastine), $LC_{50} = 10^{-10,6}M$



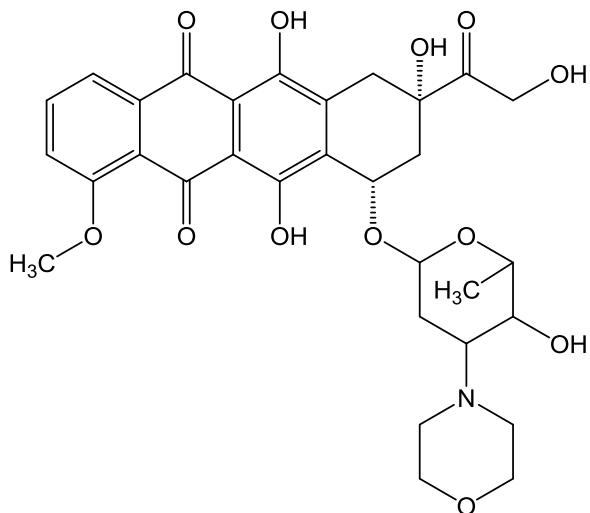
Актиномицин (Actinomycin), $LC_{50} = 10^{-10}M$



Криптофицин В (Cryptophycin B), $LC_{50} = 10^{-10}$ М

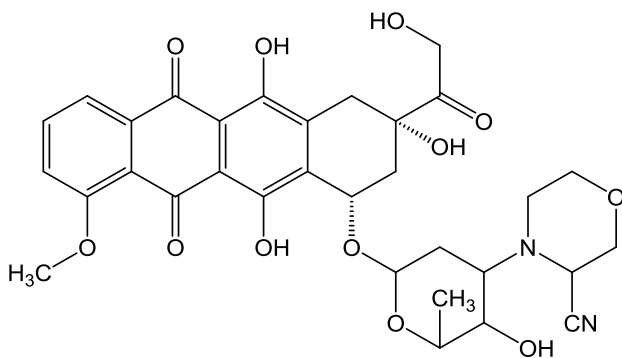


Эктинастидин 743 (Ecteinascidin 743), $LC_{50} = 10^{-10}$ М



Морфолиноадриамицин

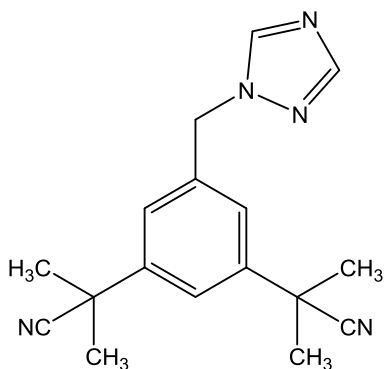
$$LC_{50} = 10^{-10,7} M$$



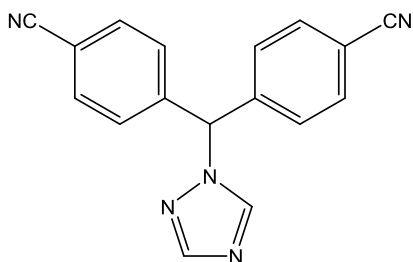
Цианоморфолиноадриамицин

$$LC_{50} = 10^{-12,7} M$$

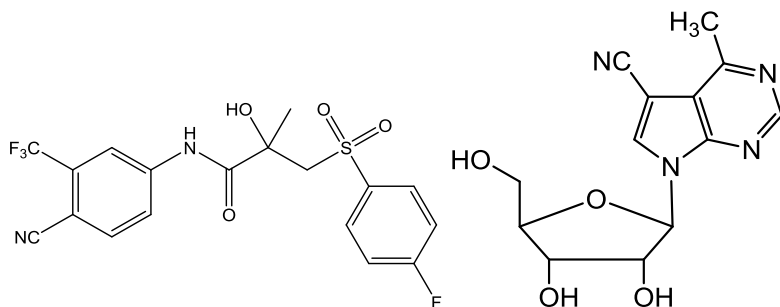
Антрациклины применяются в комбинации с другими препаратами практически при всех видах рака. В настоящее время при поиске новых противораковых препаратов особое внимание стали уделять исследованию цианосодержащих соединений. Цианогруппа в ряде случаев может способствовать проявлению противоопухолевой активности. В медицинской практике для борьбы с онкологическими заболеваниями уже используются ряд препаратов, содержащих цианогруппы, – это антиандрогены бикатуламид, анастрозол, летрозол [8], антибиотик тойокамицин [9].



Анастрозол
 $LC_{50} = 10^{-4}M$



Летрозол



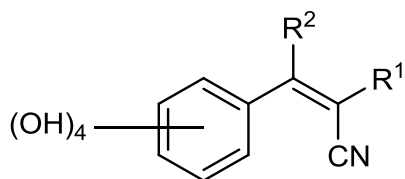
Бикалутамид

Тойокамицин,

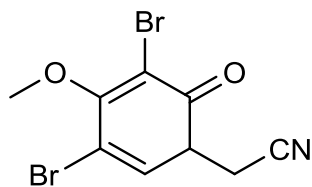
$$LC_{50} = 10^{-8,3} M$$

Рецепторы тирозинкиназы (RTK), такие как эпидермального фактора роста рецептор (EGFR) и тромбообразующего фактора роста рецептор (PDGFR), вовлечены в передачу митогенных сигналов поперек плазматической мембраны и поэтому в регулирование роста клетки [10]. Увеличенная деятельность RTK связана с пролиферативными болезнями типа рака, псориаза и атеросклероза, в то время как уменьшенная функция может быть связана, например, с диабетом.

Среди цианосодержащих соединений найден ряд RTK блокаторов – соединения **I** и **II** (ингибиторы EGF рецепторов) [11].

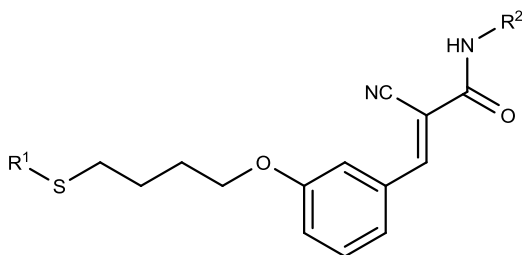


I



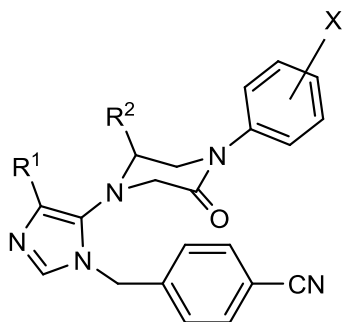
II

Белки гена Ras действуют как молекулярный выключатель в нормальных и патогенных митогенных сигнальных проводящих путях через мембраны клеток. Ras онкогены запирают этот выключатель. α -Цианоамидные производные **III** описаны как новое семейство ингибиторов Ras онкогенов [12].

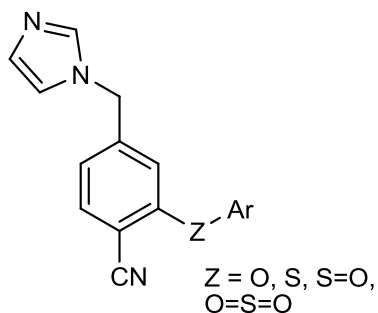


III

Пиперазины общей формулы **IV** показали себя как мощные ингибиторы ферментов класса трансферазы. Существенная модификация данной структуры привела к ряду более активных производных **V**, кроме того обладающих высокой селективностью [13].

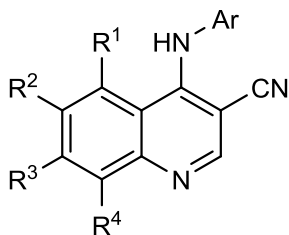


IV



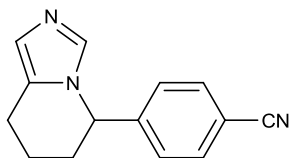
V

Найдено, что 3-циано-4-(феноксианилино)хинолины **VI** ингибируют передачу сигналов от онкогенных рецепторов фактора роста и гормонов с поверхности клетки к ядру [14].



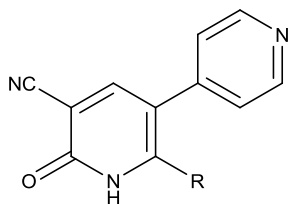
VI

Соединение **VII** проявляет способность блокировать биосинтез гормонов, участвующих в развитии рака груди [15].



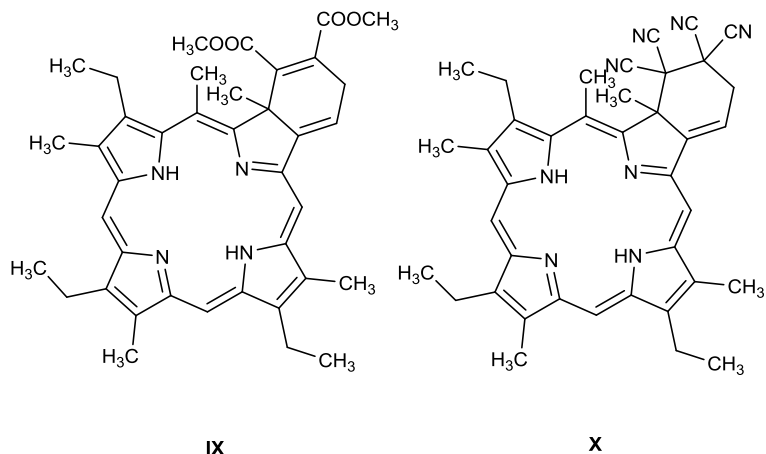
VII

В ходе скрининг-программы было обнаружено, что соединения **VIII** могут быть использованы как радио- и химио- усиливающие средства при лечении рака [16].



VIII

О перспективности синтеза новых цианосодержащих соединений и исследования их противоопухолевой активности указано в работе [17]. На основе винилпорфиринов Морган и соавторы синтезировали аддукты Дильса – Альдера с диметацтилен-дикарбоксилатом и с ТЦЭ-соединения **IX**, **X**.



Последние оказались намного более эффективными в фотодинамической терапии опухолей мочевого пузыря крыс, инициированных N-[4-(5-нитро-2-фурил)-2-тиазолил]-формаимидом. Тетрацианоэтиленовый аддукт **X**, введенный в дозе 1 мг/кг, после облучения опухолей в течение 30 мин светом длиной волны 590 нм вызвал их полное уничтожение. Сами порфирины и их другие нецианосодержащие аддукты Дильса – Альдера вызывали в лучшем случае 50% поражение опухолей.

Среди противоопухолевых препаратов антрациклиновые антибиотики входят в число наиболее эффективных химиотерапевтических агентов, которые используются для лечения рака [18]. Антрациклиновые антибиотики, даунорубин и доксорубин (адриамицин) являются одними из самых сильных противоопухолевых препаратов. По данным Национального институ-

та рака (США), цианопроизводное адриамицина – цианоморфолиноадриамицин является самым активным из всех известных препаратов и соединений, проявляющих противоопухолевые свойства. Если для адриамицина $LC_{50}=10^{-4,3} \div 10^{-6,6}$ М, морфолиноадриамицина $LC_{50}=10^{-10,7}$ М, то его цианопроизводное – цианоморфолиноадриамицин [19-22] – намного более активно в концентрации, вызывающей гибель 50% опухолевых клеток $LC_{50}=10^{-12,7}$ М. Следовательно, синтез и исследование свойств цианосодержащих соединений являются одним из перспективных направлений химии и фармакологии для создания противоопухолевых препаратов нового поколения.

1. Alfarouk, Khalid O., Muddathir Abdel Khalig, Shayoub, Mohammed E. A. Tumor Acidity as Evolutionary Spite. – *Cancers*. 2011. – Vol., №4. –P.408–414.

2. Gatenby R.A., Gillies R.J. Why do cancers have high aerobic glycolysis // *Nature*. -2004. – Vol.C-4. №11. – P. 891–899.

3. Kim J.W., Dang CV. Cancer's molecular sweet tooth and the Warburg effect. // *Cancer*. -2006. –Vol.66. -№18. P-8927–8930.

4. Петерсон Б.Е. Онкология. – М.: Медицина, 1994.-С. 68-73, 100.

5. Miller E.C., Miller J.A. Mechanism of chemical carcinogenesis: nature of proximate carcinogens and interactions with macromolecules // *Pharmacol.Rev.*-1966.-Vol.18.- P.805-838.

6. Напалков Н.П. Общая онкология. – Л.: Медицина, 1989.- 648 с.
7. Вартанян Р.С. Синтез основных лекарственных средств.- М.: МИА, 2005.-С. 531-571.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: РИА «Новая волна», 2007. - С. 981, 989, 990, 1013, 1014.
9. Taylor E.C., Hendes R.W.//Synthesis of 4-Amino-5-цианопирроло [2,3-*d*]pyrimidine, the Aglycone of Toyocamycin // *J. Am. Chem. Soc.* - 1964. - Vol. 86. - P. 951-952.
10. Абелев Г.И. Канцерогенез.- М.: Научный мир, 2000. - С. 68-70, 153-162, 395-412.
11. Hinterding K., Knebel A., Herrlich P., Waldmann H. Synthesis and Biological Evaluation of Aeropylsinin Analogues: a New Class of Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*.-1998.- Vol 6.- P.1153-1162
12. α -Cyanocinnamide Derivatives: A New Family of Non-Peptide, Non-Sulfhydryl Inhibitors of Ras Farnesylation / Poradosu E., Gazit A., Reuveni H., Levitzki A. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. -1999.- Vol. 7.- P.1727-1736.
13. Diaryl Ether Inhibitors of Farnesyl - Protein Transferase / MacTough S., deSolms S.J., Shaw A.W., Abrams M.T. et al. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*.-2001.- Vol. 11.- P.1257-1260.
14. Synthesis and Structure Activity Relationships of 3-Cyano-4-(phenoxyanilino)quinolines as MEK (MAPKK) Inhibitors / Zhang

N., Wu B., Powell D., Wissner A. et al. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. - 2000. - Vol. 10. - P.2825-2828.

15. Linking CoMFA and Protein Homology Models of Enzyme. Inhibitor Interactions: an Application to Non-Steroidal Aromatase Inhibitors / Cavalli A., Greco G., Novellino E., Recanatini M. // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. - 2000. - Vol. 8. - P.2771-2780.

16. Synthesis, Crystal Structure Determination, and Biological Properties of the DNA-dependent Protein Kinase (DNA-PK) Inhibitor 3-Cyano-6-hydrazonomethyl-5-(4-pyridyl)pyrid-[1H]-2-one (OK-1035) / Stockley M., Clegg W., Fontana G., Golding B.T. et al.// *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. -2001.- Vol. 11.- P.2837-2841.

17. Synthesis and in Vitro Photodynamic activity of some Bacteriochlorin Derivatives against Bladder Tumors in Rodents / Morgan A.R., Carbo G.M., Keck R.W., Selman S.H // *J. Med. Chem.* - 1991.-Vol. 34.-P.2126-2133.

18. Second Generation Drugs-derivatives of Natural Antitumor Anthracycline Antibiotics Daunorubicin, Doxorubicin and Carminomycin / Preobrazhenskaya M.N., Tevyashova A.N., Olsufyeva E.N., Kuo-Feng Huang // *J. Med Sci.* - 2006. – Vol.26, № 4. – P.119-128.

19. Cullinane C, Phillips DR. Sequence specificity of (cyanomorpholino)adriamycin adducts in human cells // *Biochemistry*. -1994. –Vol.33, №20. –p. 6207-6212.

20. Cullinane C., Phillips D.R. Thermal stability of DNA adducts induced by cyanomorpholinoadriamycin in vitro // *Nucleic Acids Res.*-1993. –Vol.21, № 8. – P. 1857-1862.

21. Cullinane C., Phillips D.R. In vitro transcription analysis of DNA adducts induced by cyanomorpholinoadriamycin // *Biochemistry*.-1992. - Vol.31, № 40. -P. 9513-9519.

22. Cullinane C., Phillips D.R. The DNA sequence specificity of cyanomorpholinoadriamycin // *FEBS Lett.*-1991. –Vol.293, № 1-2. - P. 195-198.

ГЛАВА 2

КАРБОНИТРИЛЫ В ПРИРОДЕ

Карбонитрилы сыграли главную роль в эволюции жизни на Земле и остаются важной формой азота для микроорганизмов, грибов и растений [1-2]. Как отмечено в книге Гудмана и Морхауза [3], синильная кислота и продукты на ее основе – это базовые соединения для формирования органических структур при возникновении и функционировании жизни на Земле.

Карбонитрилы, такие как цианогликозиды, цианолипиды, индол-3-ацетонитрил, фенилацетонитрил, 3-фенилпропионитрил, 4-гидроксифенилацетонитрил, рицинин, β -циано-L-аланин, образуются во многих видах растений и микроорганизмов являются широко распространенными природными соединениями и образуются во многих видах растений и микроорганизмов [4].

1. The role of HCN and its derivatives in prebiotic evolution / Oro J., Lazcano-Araujo A. Vennesland B., et al. // Academic Press - 1981.-P. 517-541.

2. Cyanogenic glucosides: a case study for evolution and application of cytochromes / Bak S, Paquette S, Morant M, et al. // Phytochem -2006. -Vol .5 - P. 309-329.

3. Гудман М., Морхауз Ф. Органические молекулы в действии. - М.: Мир, 1977. - 336 с.

4. Knowles C. Microorganisms and cyanide // Bacteriol. -1976. Vol. 40 - p. 625-680.

2.1. Цианогенные гликозиды

Цианогенные гликозиды – это группа нитрилсодержащих соединений, которые в определенных условиях способны выделять синильную кислоту, например, после их ферментативного расщепления (цианогенез). Есть многоприродных источников синильной кислоты – это растения, бактерии и грибы. Наиболее многочисленная группа веществ, которые содержат цианогруппу, – цианогенные глюкозиды, они были зарегистрированы более чем в 2650 видах высших растений, распределенных среди 130 семейств [1]. Цианогенные гликозиды представляют собой вторичные растительные метаболиты. Первичные предшественники встречающихся в естественных условиях цианогенных гликозидов ограничены пятью входящими в состав протеинов аминокислотами, такими как валин, лейцин, изолейцин, фенилаланин и тирозин, а также одной не входящей в состав протеинов аминокислотой – циклопентенглицином. Эти аминокислоты превращаются в результате серий реакций в циангидрины, которые в конечном счете связываются с остатком сахара.

Как правило, содержание цианогликозидов зависит от возраста и вида растений, а также факторов окружающей среды [2]. Первое научное обнаружение HCN, выделяющейся от поврежденных тканей растений, было зафиксировано в 1802 г. путем осаждения нерастворимой берлинской лазури из дистиллята горького миндаля раствором сульфата железа в щелочи [3].

Амигдалин оставался единственным членом класса цианогенных глюкозидов до 1891 г. В конце XIX – начале XX века несколько новых цианогенных гликозидов были выделены из природных источников: линамарин, дуррин, гинокардин, самбунигрин, вицианин и пруназин. Тем не менее структурный анализ большинства этих соединений оставался нерешенным в течение многих лет. Структура первого известного цианогенного глюкозида – амигдалина – окончательно была установлена в 1924 г. Кэмпбелли и Хавортом [4].

Амигдалин был впервые выделен в 1830 г. двумя французскими химиками Робике и Бутрон-Шаларом [5,6], несколько позже подробнее изучено Либихом и Велером. Амигдалин использовался в качестве противоракового средства в России уже в 1845 г. [7, 8]. Первое использование амигдалина в Соединенных Штатах при лечении рака произошло в начале 1920-х гг. [9]. В то время амигдалин использовали в виде таблеток. Однако в связи с формулировкой «слишком токсичен» исследования были прекращены. В 1950-х гг. была разработана менее токсичная форма амигдалина под названием лаэтрил с внутривенным способом введения [1, 10, 11]. В 1970-х гг. лаэтрил приобрел популярность в качестве противоракового средства. К 1978 г. в США было зарегистрировано более 70000 физических лиц, которых лечили лаэтрилом [12, 13, 14]. Было обнаружено, что амигдалин проявляет более высокие противоопухолевые свойства в сочетании с ферментами и витаминами [15]. Амигдалин стимулирует

иммунную систему [16]. Амигдалин повышает чувствительность опухолевых клеток к гамма-облучению [17]. При изучении влияния амигдалина на опухолевые клетки мочевого пузыря было обнаружено, что его активность повышается в 36 раз в присутствии антител [18].

Положительные результаты были отмечены при лечении рака шейки матки [19], рака предстательной железы [20], рака толстой кишки [21]. В этих работах отмечено, что амигдалин может быть использован в терапии как противоопухолевый препарат.

Цианогенез (способность организмов к выделению HCN при определенных условиях) был признан более чем в 2650 видах высших растений.

Сами по себе цианогенные гликозиды безвредны и представляют большую опасность только при ферментативном расщеплении, когда образуется свободная синильная кислота. В каждом растении, содержащем цианогенные гликозиды, находятся и специфические ферменты, например, линаза во льне, дурраза в сортовых растениях и т.д. Цианогликозид и расщепляющий его фермент содержатся в разных частях растения. Для их взаимодействия необходимы измельчение и смешивание (разжевывание, мацерация в преджелудках жвачных), а также обязательное наличие воды и температура 35-50 °С. Расщепление цианогликозидов может происходить и при воздействии на них ферментов пищеварительного тракта, микроорганизмов, грибов и кислот. При расщеплении цианогликозидов выделяет-

ся свободная синильная кислота. Количество ее зависит от природы и содержания цианоглюкозида в растении. Большую роль в процессе образования цианогликозидов играют погодные условия. Засуха, а также проливные холодные дожди, утренние заморозки способствуют накоплению больших количеств цианогликозидов. Ночью содержание цианогенных веществ в растении самое незначительное, в полдень – самое большое.

Вопрос об образовании и роли цианогликозидов в растениях окончательно еще не решен. Наиболее вероятно предположение о том, что синильная кислота в растении является промежуточным продуктом синтеза белков из соединений азота, поступающих в растения через корни из почвы вместе с другими питательными веществами. С этой точки зрения легко объясняются многочисленные практические наблюдения и экспериментальные данные увеличения количества цианогликозидов при воздействии на растения различных естественных и искусственных факторов: зной, засуха, холодные дожди, заморозки, скашивание, внесение удобрений и т. д.

Практически значимые количества цианогенных гликозидов накапливают сравнительно небольшое число видов растений. Среди них зарегистрированы как дикорастущие, так и культурные растения. Из дикорастущих достаточно хорошо известны: абрикос обыкновенный, бобовник, бухарник (разные виды), клевер (разные виды), лен австрийский, лядвенец рогатый, манник (разные виды), перловник (разные виды), триостренник

(разные виды), черемуха обыкновенная и др. Среди культурных растений источниками цианогенных гликозидов считаются: ви-ка (многие виды), клевер (многие виды), лен посевной, люцерна посевная и ее гибриды, могар, просо посевное, сорго (многие виды), суданская трава и др.

Значительное количество самого известного цианогенного глюкозида — амигдалин — содержит горький миндаль (*Amygdalus communis* L., семейство розоцветные — *Rosaceae*). Засухоустойчивое дерево высотой 5-10 м, с красно-бурыми (молодые побеги — зеленые) гладкими ветвями. Листья продолговато-ланцетные, на однолетних побегах — очередные. Цветки правильные, бледно-розовые или белые, одиночные или расположены попарно. Цветет ранней весной, до появления листьев. Плодоносит осенью. Сухие семена содержат жирное масло (50%), белки (20%), глюкозу, ферменты, амигдалин.

Действие лекарственных средств на основе горького миндаля обусловлено содержанием в ядрах косточек амигдалина, который отщепляет синильную кислоту при разложении. Амигдалин под воздействием фермента эмульсина или при кислотном гидролизе распадается с образованием бензальдегида и синильной кислоты. Однако, если высушить косточки при температуре 80 °С, эмульсин разрушится, и амигдалин сохранится. Так можно заготовить сырье.

Амигдалин встречается во многих растениях и основными природными источниками являются косточки плодов горького миндаля, персика, абрикоса, вишни, сливы, кора дикой вишни и др.

Таблица 1

Содержание амигдалина в растениях

Продукт	Содержание амигдалина в 100 г продукта, мг
Косточки абрикоса, персика, сливы, вишни. Семена груши. Клюква. Бобы. Абрикосовое масло. Миндаль горький. Чернослив с косточкой	500 и выше
Айва, бузина, малина, смородина, вишня, льняное масло, гречиха, чечевица, просо, крыжовник, масло из льняного семени, орехи макадамия, семена тыквы, яблоки	От 100 до 500
Горошек, фасоль, листья свеклы, ежевика, изюм, кресс-салат, курага, орехи кешью, рис бурый, рябина (побеги), топинамбур, плоды черемухи, шпинат	Менее 100

Сырье и реактивы:

плоды горького миндаля или персика200-300 г;
этанол, 90%.....100 мл;
диэтиловый эфир.....100 мл.

Очищенные от скорлупы ядра косточковых плодов горького миндаля или персика засыпают на 1-2 мин в кипящую воду, что дает возможность без затруднения удалить с них оболочку. Из-

мельчают в ступке и обезжиривают в аппарате Сокслета 100 г ядер. Если в исходном сырье содержится незначительного количества жира (шрот, жмых), то обезжиривание можно не производить. Затем кипятят в 100 мл 90%-го этилового спирта на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин. Экстракт сливают, повторяют ту же обработку еще раз. Объединенные вытяжки отфильтровывают и упаривают в вакууме до 5-10 мл. Добавляют к остатку равный объем диэтилового эфира. Почти сразу выделяется кристаллический амигдалин. Его промывают эфиром, растворяют в небольшом количестве горячей воды, раствор ставят на кристаллизацию в эксикатор над серной кислотой. Амигдалин отфильтровывают и высушивают. Представляет собой бесцветное, кристаллическое вещество горького вкуса. В зависимости от содержания в исходном материале выход 1-3 г; т. пл. 200 °С.

Горький миндаль использовали для приготовления горькоминдальной воды [5]. Для приготовления горькоминдальной ароматной воды использовали жмых горького миндаля, полученный после отпрессовывания миндального жидкого жирного масла. Фармакопея IX издания предлагает готовить ароматную воду перегонкой обезжиренных жмыхов или разбавлением концентрированной горькоминдальной воды 45%-м спиртом. Вода горьких миндалей как препарат, содержащий ядовитый HCN, должна храниться с предосторожностью (список Б) и как нестойкий препарат – в хорошо закупоренных склянках в про-

хладном и темном месте. При хранении бензойный альдегид и цианистый водород могут подвергнуться самым разнообразным превращениям. Так, например, под влиянием кислорода воздуха бензальдегид может превратиться в бензойную кислоту, а цианистый водород — перейти в муравьиноаммиачную соль. Цианистый водород может превратиться в аммиак, который, в свою очередь, может соединиться с бензойной кислотой или другими веществами. В результате таких изменений вода горьких миндалей станет мутной и потеряет свои фармакологические качества.

Бобовник (дикий персик) – *Amygdalis nana* L. Многолетний кустарник с голыми, поднимающимися вверх стеблями. Цветки розовые. Растет в черноземной полосе и на юге России по склонам, опушкам лесов, на полях и в степи. Семена содержат душистое миндальное масло, применяемое в медицине [22].

Бухарник шерстистый – *Holcus lanatus* L. Многолетнее растение высотой 30-80 см. Стебель в узлах, опушенный. Имеет развитое корневище. Произрастает в лесной и лесостепной зонах европейской части России, на Кавказе по сухим лугам и склонам. Химическим исследованием установлено содержание синильной кислоты в количестве до 0,068 г на 1 кг зеленой массы. Может использоваться для закрепления откосов.

Вика яровая – *Vicia sativa* L. Однолетнее травянистое растение высотой до 60 см. Цветки крупные, бледно-фиолетовые. Используется как кормовая культура. Содержит цианогенный гликозид вицианин, который при гидролизе или ферментатив-

ном расщеплении выделяет синильную кислоту. В семенах последней ее от 0,027 до 0,067%, в молодых всходах 0,037, в развитых растениях 0,0016%.

Структура вицианина состоит из молекулы вицианозы [6-(арабинозидо)-глюкоза] и молекулы нитрила миндальной кислоты.

Клевер луговой – *Trifolium pratense* L. Многолетнее кормовое травянистое растение. При неблагоприятных условиях (засуха, заморозки) в растениях, особенно молодых, могут образовываться цианогенныегликозиды.

Лен обыкновенный (посевной) – *Linum usitatissimum* L. Однолетнее растение высотой до 1 м. Стебель прямой, на конце метель-чатовитый. Листья мелкие, ланцетные, цветки голубые. Растет в европейской части России, на Кавказе, в Крыму и других местах на влажных лугах, по рощам и опушкам лесов, между кустарниками. Культивируется в качестве технического растения. Содержит цианогенный гликозид линомарин, максимальное количество которого содержится до цветения в зеленых частях растений (листья, стебли, семена).

Лядвенец рогатый – *Lotus corniculatus* L. Многолетнее травянистое растение высотой до 40 см. Стебли многочисленные, густооблиственные. Цветки ярко-желтые, листья тройчатые. Растет в европейской части России, на Кавказе, в Средней Азии. Относится к кормовым травам. В период цветения накапливаются цианогенные гликозиды, которые могут сохраняться и в сене.

Манник водяной – *Glyceria aquatica*. Многолетнее травянистое растение высотой до 2 м. Стебель облиственный. Соцветия – многоколосовая метелка. Растет в европейской части России, в Сибири, на Кавказе. Цианогенные гликозиды накапливаются в молодых растениях. Накопление цианогликозидов в маннике связывают еще и с поражением растений головней. Молодое растение содержит до 0,1% синильной кислоты, осенью – до 0,3%.

Сорго – *Sorghum*. Однолетнее или многолетнее, или травянистое растение. Как сорное растение встречается только сорго олепское, другие сорта (сорго обыкновенное, сахарное, техническое, суданское) введены в культуру на юге России, в Закавказье и являются кормовой травой. Все сорта сорго содержат гликозид дуррин, распадающийся под влиянием фермента эмульсина на декстрозу, синильную кислоту и п-оксибензальдегид. Накопление дуррина в растениях связано с засухой, чрезмерными поливами, дождями, содержанием в почве повышенного количества азотных удобрений и др.

Содержание циановодорода в растениях колеблется в течение суток: до 6 ч утра содержание циановодорода бывает наименьшим; днем (в 12-14 ч) оно достигает максимума, а затем уменьшается; ночью в растениях бывает в 3-4 раза меньше HCN, чем днем.

Наибольшие количества дуррина содержат молодые и увядающие или начинающие засыхать растения сорго, а также отрастающие после скашивания побеги (отава). Растения в увяд-

шем состоянии с большим содержанием дуррина ярко-зеленой окраски, а не содержащие его – желтовато-зеленые. Настой водный корневищ с корнями применяют при ревматизме, подагре и невралгии. Настой семян употребляют как тонизирующее и мочегонное средство. Внутреннее применение сорго алеппского требует осторожности и врачебного контроля.

Цианогенные глюкозиды содержит суданская трава – *Sorghum Sudanense* Stapf, в ранней фазе развития, которого в засушливые годы содержание циановодорода достигает 54 мг/кг.

Триостренник – *Triglochin* L. также содержит цианогенные глюкозиды. В России встречаются два типа триостренника – болотный (*T. palustris* L.) и морской (*T. maritima* L.). Многолетние корневидные травы высотой до 80 см.

Бузина черная, *Sambucus nigra* L. – кустарник с непарноперистыми листьями, каждый из которых имеет пять-семь продолговатых заостренных листочков. Цветки кремово-белые, пахучие. Плоды – черно-фиолетовые ягодообразные съедобные костянки. Цветет в мае-июне. Применяемая часть: цветки, плоды, кора. Цветки собирают во время полного цветения в сухую погоду и сушат. Плоды собирают только зрелые, в августе – сентябре. Кору снимают весной перед началом сокодвижения. Химический состав: цветки содержат цианогликозид самбунигрин, рутин, холин, яблочную, валерьяновую, уксусную, хлорогеновую, кофейную кислоты, этил-, изобутил- и изоамиламины, витамин С (82% и эфирное масло: до 0,32%). Листья содержат

самбунигрин, гексеновый и гликоколевый альдегиды, каротин, витамин С и эфирное масло. В ягодах обнаружены витамин С, каротин, антоциановые вещества – хлориды глюкозидов цианидина, дубильные вещества, карбоновые кислоты и аминокислоты.

Структура самбунигрина состоит из глюкозы и нитрила миндальной кислоты. Бузина черная как лекарственное растение была известна еще в средние века. Цветки бузины обладают жаропонижающим, мочегонным, потогонным, отхаркивающим, противовоспалительным действием. Листья оказывают мочегонное, потогонное, слабительное и кровоочистительное действие. Кора имеет сильное слабительное, рвотное и мочегонное действие. Мочегонное свойство коры проявляется избирательно, не затрагивая деятельности сердца и не изменяя кровяного давления. Настой цветков используют при простудных заболеваниях, отеках, болезнях почек, ревматизме, подагре, артриты, сухом кашле и как средство, повышающее сопротивляемость организма при кожных заболеваниях. Молодые листья, отваренные в мед, и настои ягод используют как слабительное.

Свежие ягоды и сок ягод принимают при ревматизме и нервных болях [23].

В качестве средства, обладающего противоопухолевым и иммуномодулирующим действием, применяется экстракт листьев и цветков персика обыкновенного (*Persica vulgaris* mill). Технология приготовления препарата «Олексин»: сухое сырье – листья и цветки персика обыкновенного измельчают, загружают в

паровой котел и экстрагируют водой при температуре 95 -100 °С в течение одного часа с момента закипания. Экстрагируют несколькими порциями воды. Все вытяжки настаивают в течение 40 мин при температуре 95-100 °С. Объединенную вытяжку подвергают очистке, фильтрованию и выпариванию. Полученный препарат «Олексин» темно-коричневого цвета, хорошо растворим в воде, образуя раствор янтарного цвета. Препарат не токсичен, не обладает побочным действием. Применяют в виде жидкого экстракта, разбавляя и консервируя его 20%-м этанолом [23, 24].

Биологически активная добавка «Перстевит» содержит экстракт листьев персика и цветков персика в соотношении 80:20. Продукт обладает повышенной биологической активностью и широким диапазоном профилактического действия, в том числе иммуномоделирующим, противоопухолевым и адаптогенным [25].

Биологически активная добавка (БАД) «Сурья» представляет собой комплекс витаминов, микроэлементов и биологически активных веществ, обладающих антиоксидантным действием. Содержит экстракт зеленого чая, листьев персика, виноградных косточек. Показаниями для комплекса «Сурья» являются: бронхиальная астма, моно- и поливалентная аллергия; артриты; различные функциональные и органические поражения центральной нервной системы; катаракта; менопауза; вирусные инфекции; атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, варикозная болезнь нижних конечностей, ге-

моррой, лимфостаз, повышенная ломкость капилляров, диабетическая ангиопатия, гепатиты, циррозы, дисбактериозы; профилактика рака и реабилитация после радиотерапии и химиотерапии; травмы; острые и хронические воспалительные процессы любых локализаций. Разрешено к применению Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Основные лечебные и профилактические противоопухолевые свойства персика обусловлены антиоксидантной активностью за счет группы полифенольных веществ, а также иммуностимулирующих свойств азотистых веществ, в том числе амигдалина.

Листья персика, входящего в лечебный противоонкологический препарат «Акан», содержат большое количество разнообразных биологически активных веществ. В Китае персик считается символом долголетия и применяется наряду с женьшенем. Так же как и лавровишня, персик относится к семейству розоцветных, и они схожи по химическому составу. Состав препарата «Акан»: персик обыкновенный, бузина травянистая, лавровишня лекарственная, черный орех, туя западная, полынь горькая. В народной медицине он используется для борьбы с онкологическими заболеваниями. Эта сфера его применения обусловлена тем, что цианогенные гликозиды лавровишни в небольших дозах представляют собой хорошие иммуномодуляторы. В Нидерландах это растение используют в процессе лечения раковых язв и рака легких. С помощью ее настойки возможно

излечивать не только лейкоз, злокачественные лимфомы и лимфогранулематоз, но и обычные болезни лимфатических узлов.

Целесообразно уделять внимание применению в народной медицине лавровишни при лечении лейкозов, миелолейкозов, злокачественных лимфом, лимфогранулематоза и обычных заболеваний лимфатических узлов и подобных им заболеваниям.

ПРИГОТОВЛЕНИЕ НАСТОЙКИ. 250 г свежих листьев мелко измельчают и заливают 1 литром 40%-го спирта. Настаивают в темноте 15-20 суток.

В листьях лавровишни содержатся гликозиды, эфирное масло, дубильные вещества, воск. Из листьев перегонкой с водой готовят лавровишневую воду, которую используют в качестве болеутоляющего и успокаивающего средства при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Действующим веществом является амигдалин, он разлагается в кишечнике с выделением HCN, обладающей анестезирующими свойствами. Лавровишневую воду можно использовать при некоторых сердечных (обезболивающее) и легочных заболеваниях.

В домашних условиях готовить не рекомендуется!

Персифен – специальный сбалансированный комплекс, содержащий экстракт листа персика с уникальным набором полифенольных соединений и витаминов (С, Е, бета-каротина), играющих огромную роль во внеклеточной и внутриклеточной

антиоксидантной защите организма. Персифен является комплексным антиоксидантным средством. Оказывает стимулирующее действие на все звенья иммунной защиты, проявляет противоопухолевую активность, улучшает функции органов пищеварения за счет спазмолитического, противовоспалительного, желчегонного действий. Благоприятно влияет на функцию и регенерацию эпителия и слизистых оболочек.

Персидеразин. Имеет антиоксидантное, адаптогенное, противоопухолевое, противопаразитарное, антисептическое, иммуномодулирующее, общеукрепляющее действие. Состоит из растительного сырья, целенаправленно подобранного для поднятия защитных сил организма, укрепления иммунитета, в том числе и противоопухолевого. Состав: листья лавровишни, персика, черного ореха, мирта обыкновенного.

В книге [26] приведены рецепты, где указаны растительные ингредиенты, содержащие цианогенные гликозиды. В разделе «Онкологические заболевания» рецепт № 6: бузина черная; настой; 1 ст. ложку сырья залить 1 стаканом кипятка, настаивать 25-30 мин, процедить; пить по 1/3 стакана 3 раза в день. В разделе «Профилактика онкологических заболеваний» – съедать по 10-15 зернышек абрикоса, ягод слив или вишен в день. Рецепт № 4: корень барбариса, цветки бузины черной, трава донника, тмин, корень цикория – по 1 части, корень ревея 2 части, мята, подорожник, плоды рябины обыкновенной, чабрец по 3 ч; отвар 3 ст. ложки сбора залить 1 л воды, настаивать 1-2 ч, кипятить на

тихом огне 15 мин, процедить; пить по 1/2 стакана 3 раза в день; курс 1 месяц, через 2 недели повторить. Рецепт № 11: корень барбариса, цветки бузины черной, донник, семена тмина, корень цикория – по 1 части, корень ревея – 2 части, мята, подорожник, плоды рябины обыкновенной, чабрец – по 3 части; отвар: 3 столовой ложки сбора залить 1 л воды, настаивать 2 ч, кипятить на тихом огне 10 мин, процедить; пить по 1/2 стакана 3 раза в день; курс: 1 месяц, через 2 недели повторить.

Особо следует отметить, что бузине черной приписывают способность продлевать жизнь [27], и приводятся аналогичные рецепты.

1. Vetter J. Plant cyanogenic glycosides // *Toxicon*. -2000. – Vol. 38. –p.11-36.

2. Cooper-Driver G.A, Swain T. Cyanogenic polymorphism in bracken in relation to herbivore predation // *Nature*. -1976. –Vol. 260. - P. 604.

3. Rosenthalen L. Beitrage zur Blausaurefrage. Die Verbreitung der Dlausure im Phlanzenreich // *Schweiz. Apoth.* - 1919. -№. 57. P.-279-283, 295-297, 307-131, 324-329, 341-346.

4. Campbell R., Hawordth T. Synthesis of amygdalin // *J. Chem.*– 1924. – Vol. 125. –P. 1337-1343.

5. Dorr R.T., Paxinos J. The current status of laetrile // *Ann Intern Med.* -1978. –Vol.89, №3. –P.389-397.

6. Viehoveer A., Mack H. Bio-chemistry of amygdalin (bitter, cyanogenetic principle from bitter almonds) // *Am J Pharm.* -1935. – Vol.107. -P. 397-450.

7. The laetrile controversy. In: Moss RW: The Cancer Industry: The Classic Expose on the Cancer Establishment // *First Equinox Press.* -1996.–p. 131-152.

8. Laetrile at Sloan-Kettering a case study. In: Moss RW: The Cancer Industry: The Classic Expose on the Cancer Establishment // *First Equinox Press.* -1996. – p. 153-186.

9. Curt GA: Unsound methods of cancer treatment // *Princ Pract Oncol Updates.* -1990., Vol. 4, №12. –P. 1-10.

10. Mandelonitrile beta-glucuronide: synthesis and characterization / Fenselau C., Pallante S., Batzinger R.P. et al. // *Science.* -1977. –Vol.198, № 4317. –P. 625-627.

11. Chandler R.F., Anderson L.A., Phillipson J.D. Laetrile in perspective // *Can Pharm J.* -1984. –Vol. 117, №11. –P. 517-520.

12. Curt G.A. Unsound methods of cancer treatment // *Princ Pract Oncol Updates.* -1990. –Vol. 4, № 12. P 1-10.

13. Lerner I.J. Laetrile: a lesson in cancer quackery // *CA Cancer J Clin.* -1981. –Vol. 31, № 2. –P. 91-95.

14. Ellison N.M., Byar D.P., Newell G.R. Special report on Laetrile: the NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis // *N Engl J Med.* -1978. –Vol. 299, №10.-P. 549-552.

15. Amygdalin, vitamin A and enzyme induced regression of murine mammary adenocarcinomas // Manner H.W., DiSanti S.J., Maggio M.I., et al. / *J Manipulative Physiol Ther.* -1978. – Vol.1, №4. –P. 246-248.

16. Koeffler H.P., Lowe L., Golde D.W. Amygdalin (Laetrile): effect on clonogenic cells from human myeloid leukemia cell lines and normal human marrow // *Cancer Treat.* -1980. –Vol. 64, №1. – P. 105-109.

17. Biaglow J.E., Durand R.E. The enhanced radiation response of an in vitro tumour model by cyanide released from hydrolysed amygdalin // -1978. –Vol. 33, №4. –P. 397-401.

18. Syrigos K.N., Rowlinson-Busza G., Epenetos A.A. In vitro cytotoxicity following specific activation of amygdalin by beta-glucosidase conjugated to a bladder cancer-associated monoclonal antibody // *Int. J Cancer.* -1998. –Vol. 78, №6. –P. 712-719.

19. Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells / Chen Y., Ma J., Wang F., Hu J., et. al. // *Immunopharmacol Immunotoxicol.* -2013. – Vol. 35, №1. –P.43-51.

20. Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl-2 expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells / Chang H.K., Shin M.S., Yang H.Y., et. al. // *Biol Pharm Bull.* -2006. – Vol.29, №8. –P. 1597-1602.

21. Amygdalin inhibits genes related to cell cycle in SNU-C4 human colon cancer cells / Park H.J., Yoon S.H., Han L.S., et.al. // *World J Gastroenterol.* -2005. –Vol.11, №33. –P. 5156-5161.

22.Минина С.А., Каухова И.Е. Химия и технология фито-препаратов: учебное пособие.- 2-е изд., перераб. и доп.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.- С. 283-285.

23.Деревья и кустарники СССР. М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1954. - Т. 3. -871 с.

24.Патент РФ № 21322197. Олексин - средство, обладающее противоопухолевым и иммуномодулирующим действием / А.А. Плешаков, В.Ф. Петров, Г.М. Сафонова, А.Б. Перевозчиков // Оpubл. 27.06.1999.

25.Пат.РФ № 2322866. Биологически активная добавка к пище «перстевит» / В. А. Потоцкий,А. А. Плешаков, О. А. Афонина, В. М. Дорогина // Бюл. -№ 25-2008.

26.Кара В.П. Домашние лекарственные средства: 3000 уникальных рецептов. - М.: АСТ-ПРЕСС. 2006. С. 227-230.

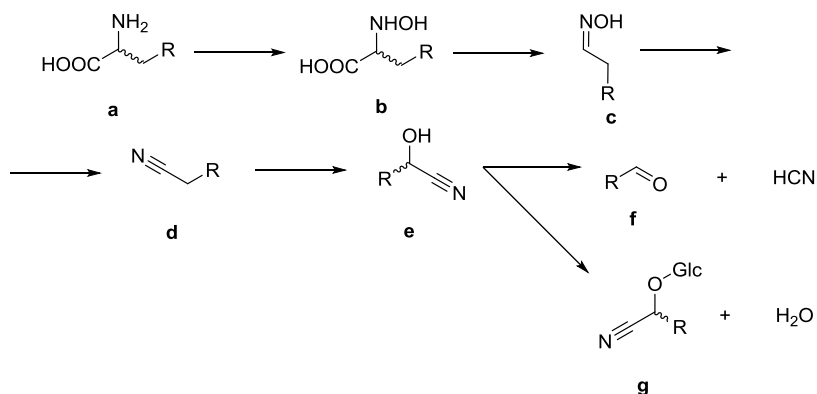
27.Ходьков А.Л., Билевич В.В., Володько Я.Т., Ионов Л.Б. Современный справочник домашнего доктора. М.: Издательство АСТ. 1999. С.312-313.

2.2. Биосинтез цианогенных гликозидов

Вопрос об образовании и роли цианогликозидов в растениях полностью еще не разрешен. Предполагается, что цианогликозиды и синильная кислота в растении являются промежуточными продуктами синтеза белков из азотсодержащих соединений, поступающих в растения через корни из почвы вместе с другими питательными веществами. На этом основании можно объ-

яснить многочисленные практические наблюдения и экспериментальные данные увеличения количества цианогликозидов при воздействии на растения различных факторов: зной, засуха, холодные дожди, заморозки, скашивание, стравливание животными, внесение удобрений и т. д.

Биосинтез цианогенных гликозидов, основной группы природных нитрилсодержащих соединений, катализируется двумя многофункциональными ферментами цитохром P450-зависимой монооксигеназой и UDP-глюкозил-трансферазой [1]. Агликоны цианогенных гликозидов образуются из аминокислот (**a**), которые превращаются в N-гидроксиаминокислоты (**b**), альдоксимы (**c**), нитрилы (**d**), α-гидроксинитрилы (**e**), альдегиды (**f**) и цианогликозиды (**g**) [2].



На сегодняшний день выделено из природных источников и идентифицировано около 70 цианогенныхгликозидов из высших растений и около 30 нецианогенных нитрилсодержащих глико-

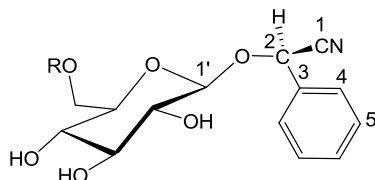
зидов. Большинство цианогенных гликозидов характеризуются асимметричным α -углеродом за исключением линамарина, линустатина, триглохинина, изотриглохинина. Несколько цианогенных гликозидов встречаются в обеих эпимерных формах, например, пруназин/самбунигрин, холокалин/зиерин, таксифилин/дуррин, эпигетеродендин/гетеродентрин, тетрафилин/деидаклин. Тем не менее оба эписомера редко содержатся в одном и том же растении.

Цианогенные гликозиды можно разделить на шесть групп исходя из аминокислот, из которых они образуются, – группы фенилаланина, тирозина, валина, лейцина, циклопентилглицина и группа никотиновой кислоты.

1. Bjarnholt, N., Møller, B. L. Hydroxynitrile glucosides // *Phytochemistry*. -2008. – Vol. 69. – P. 1947-1961.

2. Conn, E.E. Biosynthesis of cyanogenic glycosides // *Naturwissenschaften*. -1979. - Vol. 66. – P. 28-34.

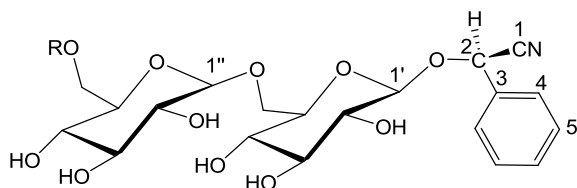
2.2.1. Глюкозиды, предположительно образованные из фенилаланина



R=H Пруназин (Prunasin) (2R)

R=H Самбунигрин (Sambunigrin) (2S)

R= 3,4-диоксикоричная кислота Grayanin (2R)

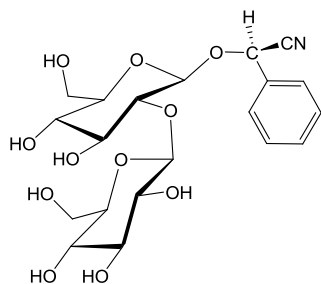


R=H Амигдалин (Amygdalin) (2R)

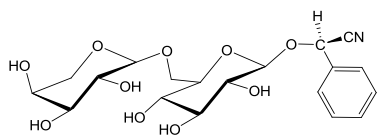
R=H Неоамигдалин (Neoamygdalin) (2S)

R= 4-гидрокси бензойная кислота Amygdalin 6''-(4-hydroxy)-benzoate (2R)

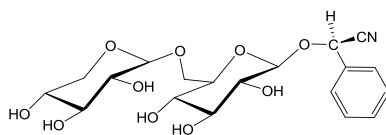
R= п-кумаровая кислота Amygdalin 6''-p-coumarate (2R)



Prunasin 2'-glucoside (2R)

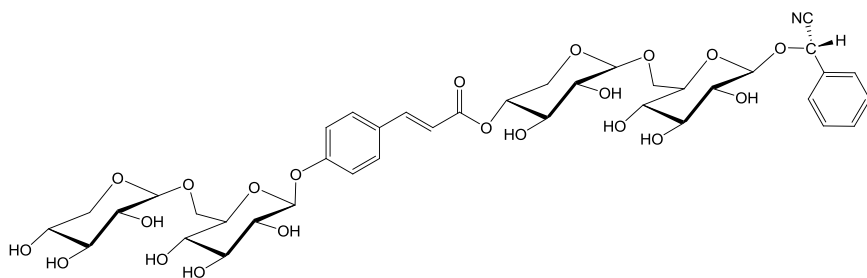


Вицианин (Vicianin) (2R)

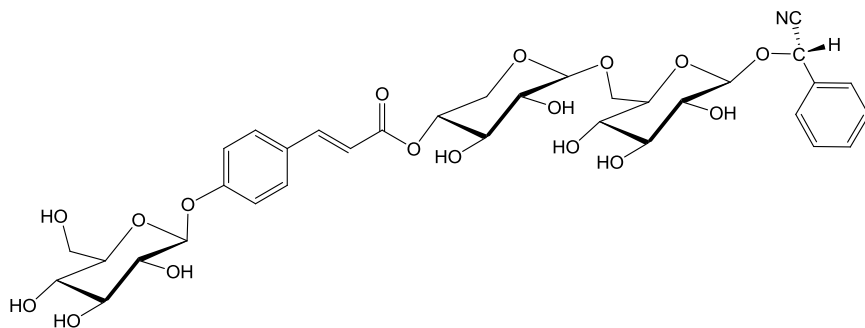


Lucumin (2R)

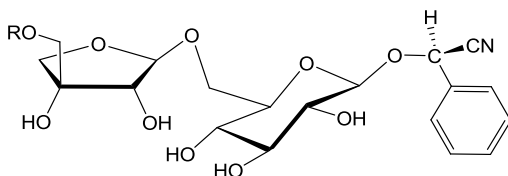
Epilucumin (2S)



Anthemis glycoside A (2S)

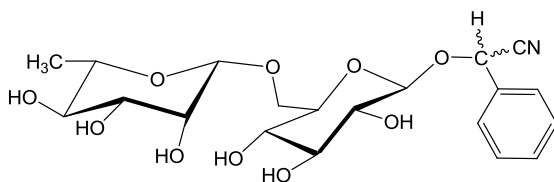


Anthemis glycoside B (2S)



R=H Oxyanthin (2R)

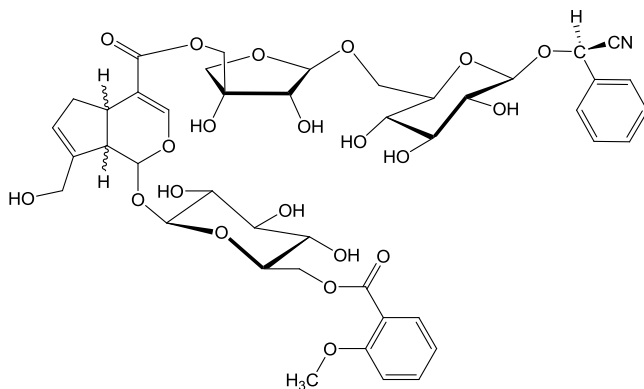
R=Бензойная кислота Oxyanthin 5''-benzoate (2R)



Mandelonitrilerutinoside

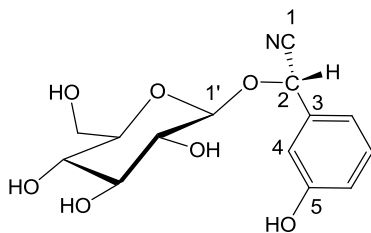
2-phenyl-2-[(3,4,5-trihydroxy-6-[(3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl)oxy]methyl]oxan-2-yl]oxy]acetonitrile

CAS Registry Number 184002-37-7

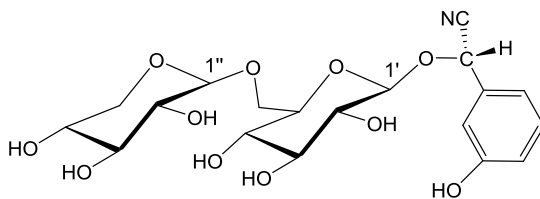


Гликозид из *Canthiumschimperianum* (2R)

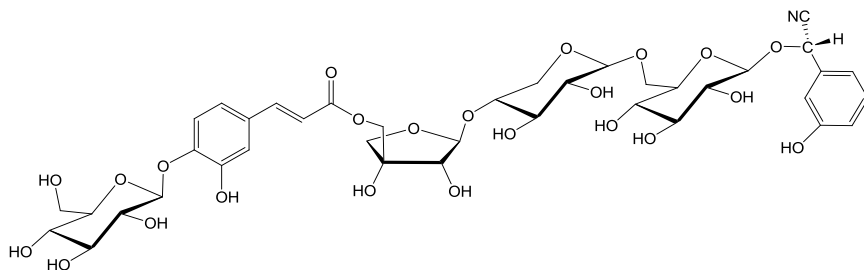
Фенилаланиновая группа включает в себя более 20 цианогенных гликозидов. Эта группа включает в себя производные хорошо известных и широко распространенных гликозидов, таких как пруназин и амигдалин. Наблюдаемые вариации: гидроксильные группы сахаров этерифицированы алифатическими или ароматическими кислотами (кофейная кислота, яблочная кислота, 2-трет-бутеновая, п-гидроксibenзойная кислоты, п-кумаровая).



Zierin (2S)

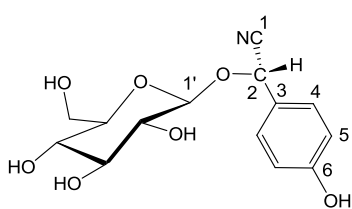


Zierinyloside (2S)



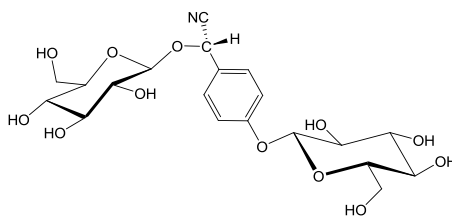
Xeranthin (2S)

2.2.2. Цианогенные гликозиды, образующиеся на основе тирозина

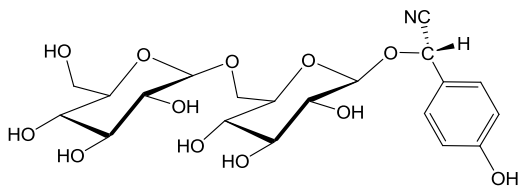


Дуррин (Dhurrin) (2S)

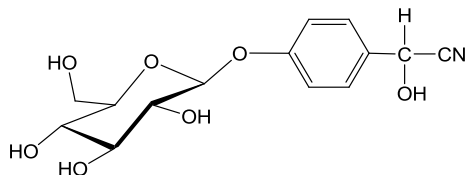
[Taxiphyllin (2R)]



Proteacin (2S)



Dhurrin 6'-glucoside (2S)

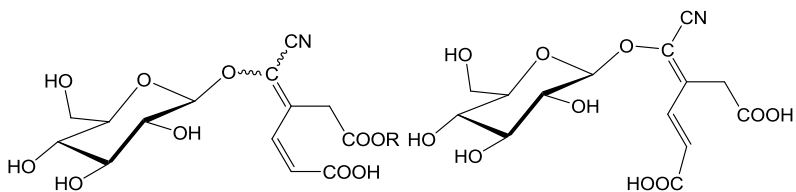


R=H

4-Glucosyloxy-mandelonitrile

R=Кофейная кислота

Nandinin



R=H

Triglochinin

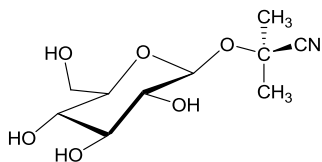
Isotriglochinin

R=CH₃

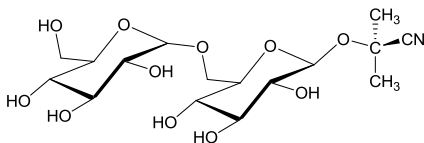
Triglochinin monomethyl ester

2.2.3. Цианогенные глюкозиды, предположительно образованные из валина и изолейцина

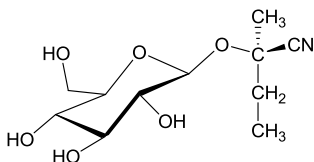
Небольшая группа цианогенных гликозидов выделяется из алифатических аминокислот – L-валина (линаморин, линустатин) и L-изолейцина (лотаустралин, эпиботаустралин, неолинаустатин). Линаморин и лотаустралин широко распространены и обычно встречаются вместе у большого количества видов растений, чем любые другие цианогенные гликозиды. Оба соединения также обнаружены у насекомых (чешуекрылые или бабочки).



Линаморин (Linamarin)

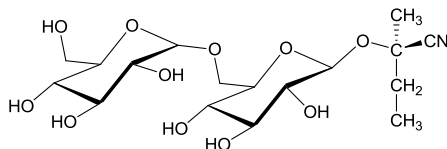


Линустатин (Linustatin)



Лотаустралин (Lotaustralin)

(2R)

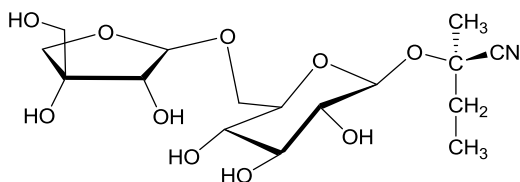


Неолинустатин (Neolinustatin)

(2R)

Эпилотаустралин

(Epilotrualin)(2S)



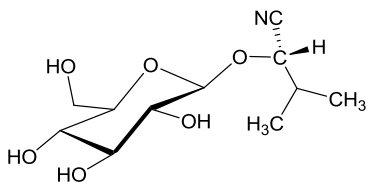
(Эпи-)Лотаустралин 6'-апиофураноза

((Epi-)Lotaustralin 6'-apiofuranoside)

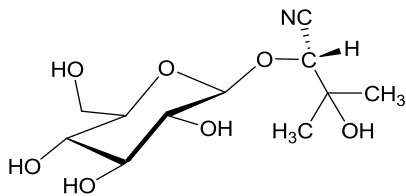
2.2.4. Цианогенные глюкозиды,

предположительно образующиеся из лейцина

Эта группа цианогенных глюкозидов содержит более 10 соединений. Все структуры имеют 3-метил-бутиронитрильный фрагмент и содержат асимметрический атом углерода в положении 2.

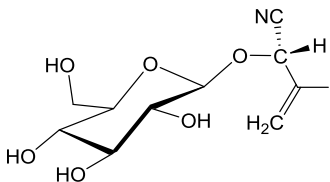


Гетеродентрин
(Heterodendrin)(2S)

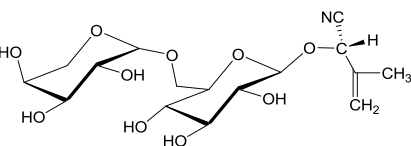


3-Гидроксигетеродентрин
(3-Hydroxy-heterodendrin) (2S)

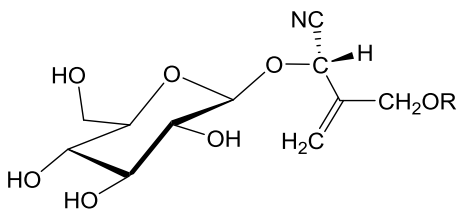
Эпигетеродентрин
(Epiheterodendrin) (2R)



Проакаципеталин
(Proacacipetalin) (2S)
Эпиопокаципеталин
(Epioproacacipetalin)(2R)



Проакациберин
(Proacaciberin) (2S)



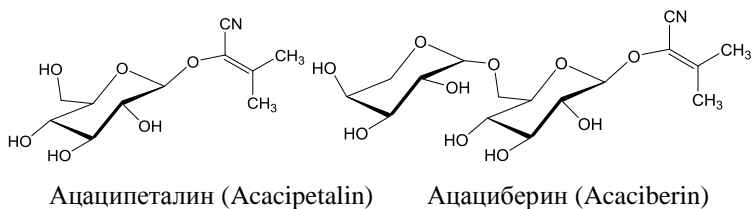
R=H

Кардиоспермин (Cardiospermin) (2S)

R= серная кислота

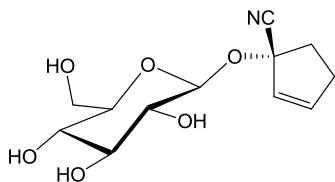
Кардиоспермин сульфат (2S)
(Cardiospermin sulfate)

R=4-гидроксibenзойная кислота	Кардиоспермин бензоат (Cardiospermin 4-hydroxybenzoate)	4-гидрокси- (2S)
R=п-кумаровая кислота	Кардиоспермин кумарат (Cardiospermin 4-hydroxycinnamate)	4-гидрокси- (2S)



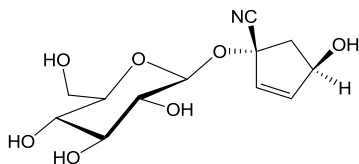
2.2.5. Глюкозиды, предположительно образующиеся из 2-(2'-циклопентенил)глицина

Первый представитель этого ряда – гинокардин – был впервые выделен в 1904 г., структура которого была полностью определена в 1966 [1]. Затем было обнаружено более 15 циклопентеноидных цианогенных гликозидов.



Дейдаклин (Deidaclin)(1R)

[Tetraphyllin (1S)]



Волкенин

(Volkenin) (1R,4R)

ТетрафиллинВ

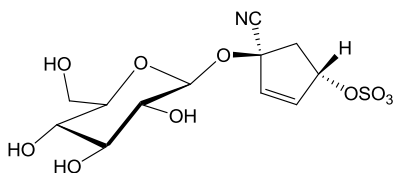
(Tetraphyllin)(1S,4S)

Эпиволкенин

(Epivolkenin) (1S,4R)

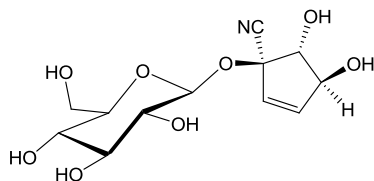
Тарактофиллин

(Taraktophyllin) (1R,4S)



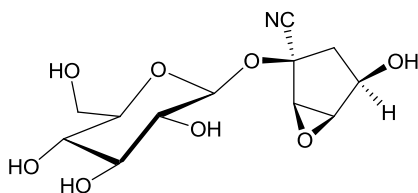
Сульфат тетрафиллина В

(Tetraphyllin Bsulfate)



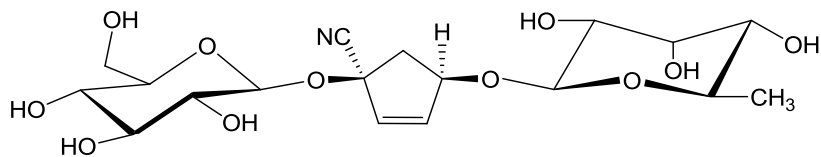
Цинокарбин (1S, 4R, 5R)

(Cynocarbin)

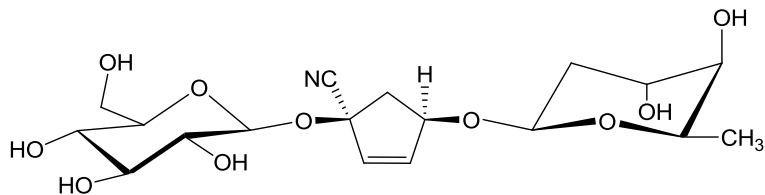


Суберин А (Suberin A) (1R,2R,3R,4R)

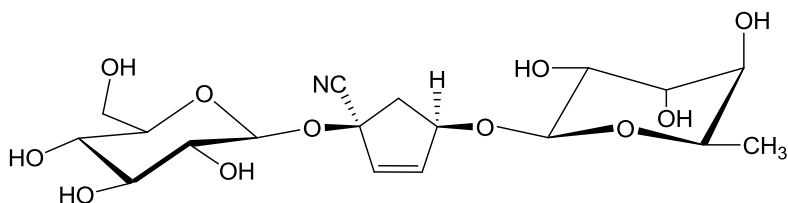
Суберин В (Suberin B) (1S,2S,3S,4S)



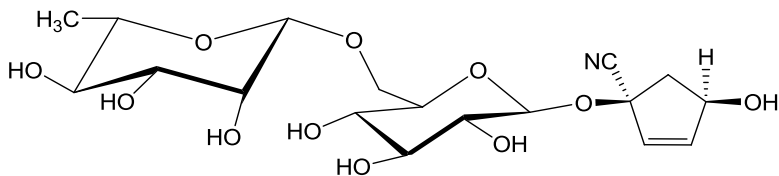
Пасситрифасциатин (Passitriphasciatin) (1S,4R)



Пассикапсин (Passicapsin) (1S,4R)



Пассибифлорин (Passbiflorin) (1S,4R)

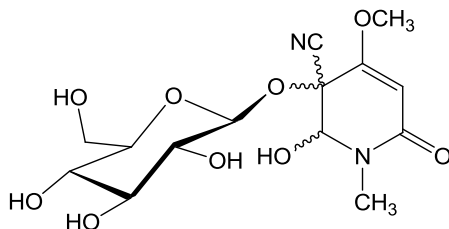


6'-O-Раммосил-эпиволенкин (6'-O-Rhamnosyl-epivolkenin) (1S,4R)

1. Coburn R.A., Long Jr. L. Ginocardin. J. // *Org. Chem.* 1966. Vol. 31. P. 4312-4315.

2.2.6. Цианогенные глюкозиды, предположительно образующиеся из никотиновой кислоты

В 1982 г. было сообщено о выделении и идентификации нового типа цианогенных глюкозидов акалипфина и его производных [1]. Акалифин был выделен из сорного растения *Acalypha indica*, растущего в Индии, Южном Китае, Южной Африке, Мексике и Аризоне. Растение использовали в народной медицине.



Акалифин (Acaliphin)

1. Nahrstedt A., Kant J.-D., Wray V. / Acalyphin, a cyanogenic glucoside from *Acalypha indica* // *Phytochemistry*.-1982. - Vol. 21. - P. 101-105.

ГЛАВА 3

СИНТЕЗ И СВОЙСТВА

ТЕТРАЦИАНОУГЛЕРОДОВ

Точкой отсчета начала интенсивного развития химии органических поликарбонитрилов можно считать публикацию фирмы DuPont в JACS (1958) препаративного способа получения тетрацианоэтилена (ТЦЭ) [1]. Тогда же было сообщено о синтезе этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (ЭТК) и 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов (ОАТ). ТЦЭ является уникальным соединением для открытия на его основе новых реакций, супрамолекулярных взаимодействий, физико-химических эффектов, фармакофорных групп, лекарственных средств и других полезных веществ. Особенность ТЦЭ и более всего его ряда аддуктов заключается в том, что именно только для такого сочетания нитрильных групп характерна аномально высокая их активация. Открыты многие сотни новых реакций на основе аддуктов ТЦЭ, причем часто простоте выполнения синтеза соответствуют сложные на молекулярном уровне многостадийные процессы.

На основе собственных исследований и данных по химической и биологической активности известных соединений мы сделали вывод, что этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент, прежде всего в карбо- и гетероциклических соединениях, является фармакофором алкилирующего действия. Поэтому полагаем, что синтез новых соединений с этил-1,1,2,2-

тетракарбонитрильным фрагментом - один из наиболее перспективных путей развития органической и медицинской химии.

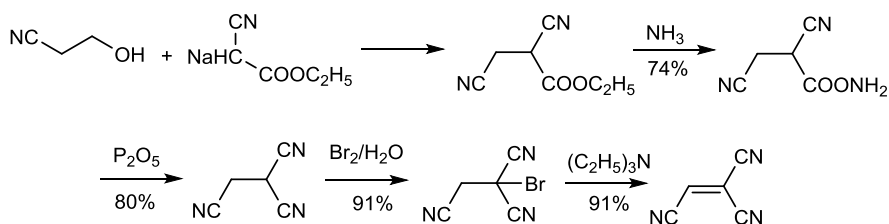
Здесь прослеживается такая закономерность, что только соединения, содержащие в своем составе четыре нитрильные группы в положении 1,1,2,2 по отношению друг к другу, имеют наиболее высокую противоопухолевую активность ($LC_{50} = 1-10$ мкМ). Для соединений с меньшим числом нитрильных групп противоопухолевая активность значительно ниже и часто отсутствует. Вероятно, что в ряду органических карбонитрилов только лишь для этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента характерна фармакофорность, что можно объяснить взаимной активацией нитрильных групп. Только в таком сочетании активированные нитрильные группы взаимодействуют с биомолекулами, обуславливая высокую фармакологическую активность. Эта наша версия подтверждена данными по противоопухолевой активности 1-диметиламино-4-метил-5,5,6,6-тетрацианопиперид-2-она ($LC_{50} = 5-10$ мкМ) и продукта взаимодействия его с метанолом – 5-амино-1-(диметиламино)-4-метил-2,7-диоксо-3,4-дигидро-1H-пироло[3,4-b]пиридин-4а,7а-(2H,4H)-дикарбонитрила ($LC_{50} = 0,1$ М), у которого не четыре нитрильные группы, а две [2]. Аналогичные данные получены нами для пятичленных карбоциклов с четырьмя и тремя нитрильными группами. На сайте Национального Института рака (США) https://ntp.niehs.nih.gov/databases_tools/data_search.htm для соединения NSC 680713 (циклогепто[cd]бензофуран) можно получить

его значения LC_{50} , равные в среднем 0,1 М. Его аддукт Дильса-Альдера с ТЦЭ, то есть, тоже соединение, но имеющие в своем составе дополнительный этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент значительно более активен. Для этого соединения на некоторых клеточных линиях LC_{50} в среднем равны 10 мкМ, что также подтверждает нашу гипотезу о фармакофорности этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильной группы. Для других наших соединений: NSC 681861 (в структуре имеется этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент) $LC_{50} = 1-5$ мкМ; для соединения NSC 681862 (в структуре две нитрильные группы) значения LC_{50} отсутствуют, т.е. активности нет. И для этих веществ подтверждается наша гипотеза. Этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент эффективно взаимодействует не только с опухолевыми клетками, вызывая их гибель, но и придает органическим соединениям антимикробную активность. Соединение с четырьмя нитрильными группами более активны, чем их аналоги с двумя или тремя нитрильными группами в 3-5 раз [3].

На основе несимметричного диметилгидразина (ракетное топливо гептил) синтезировано 3-(2,2-диметилгидразино)-5-метилциклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (NSC 681861). Его активность выше, чем у препаратов сравнения таких как фторурацил, бусульфан, цисплатин в 50-100 раз, а токсичность ниже в 100 раз. Для сравнения: у его аналога, 2-циклопентилиден-1,1-диметилгидразина (NSC 126436), не имеющего в своем составе

карбонитрильных групп, противоопухолевая активность отсутствует (банк данных Национального института рака США,

Доступность наиболее перспективных и изученных синтонов среди тетрацианоуглеродов-ЭТК, ОАТ и 1,1,2,2-тетрацианоциклоалканов (ТЦЦА) обусловлена в первую очередь разработанным в конце 50-х гг. XX столетия специалистами фирмы DuPont (США) препаративным способом получения ТЦЭ [1]. Каинс, Карбони, Коффман, Энгельгарт, Хеккерт, Мидделтон нагревали диброммалононитрил в бензоле с порошкообразной медью в течение 8 ч. После выделения ТЦЭ и перекристаллизации его из хлорбензола выход составлял 55%. Наиболее близкий аналог ТЦЭ – трицианоэтилен – гораздо менее доступен, так как его синтез более трудоемок и включает пять стадий [4].



Полученный таким образом с общим выходом 27% трицианоэтилен обладает теми же химическими свойствами, что и ТЦЭ, но менее реакционноспособен. Так, ацетон и трицианоэтилен в присутствии эфирата трехфтористого бора с выходом 39% образуют 4-оксопентан-1,1,2-трикарбонитрил в течение двух

дней [4]. Аналогичная реакция ТЦЭ с ацетоном протекает за 1-2 ч и выходом соответствующего ОАТ 67% [5].

1. Cairns T.L., Carboni R.A., Coffman D.D., Engelhardt V.A., Heckert R.E., Little E.L., Mc Geer Edith G., Mc Kusick B.C., Middleton W.J., Scribner R.M., Theobald C.W. and Winberg H.E.// Cyanocarbon chemistry: I. Preparation and reactions of tetracyanoethylene.//*J. Am. Chem. Soc.* -1958. -Vol. 80. - № 11. - P. 2775-2778.

2. В.П. Шевердов и др. // *Хим.-фарм. журнал*. 2008. Т.42, № 12. С. 25-28

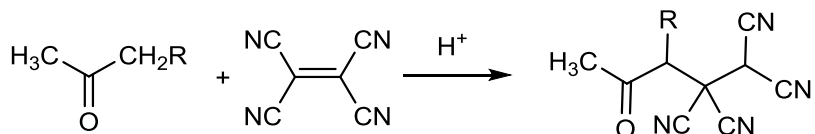
3. В.П. Шевердов и др. // *Хим.-фарм. журнал*. 2009. Т.43, № 12. С. 17-18

4. Dickinson C.L., Wiley D.W., McKusick B.C. Cyanocarbon chemistry. XVII. Tricyanoethylene and tricyanovinyl chloride // *J. Am. Chem. Soc.*-1960. - Vol. 82. - P. 6132-6136.

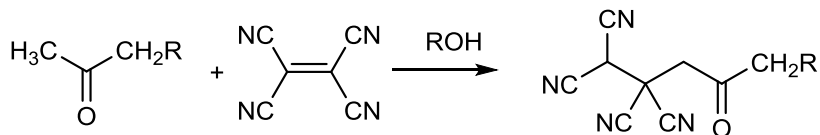
5. Николаев Е.Г., Насакин О.Е., Терентьев П.Б., Хаскин Б.А., Петров В.Г. Взаимодействие тетрацианоэтилена с метил(алкил)кетонами // *Журн. органич. химии*. - 1984. - Т.20. - Вып.1. - С. 205-206.

3.1. Синтез и свойства 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

Выбор в качестве перспективных синтонов ОАТ обусловлен доступностью, наличием в их структуре этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента, карбонильной группы, способной к общеизвестным разнообразным реакциям. Первые представители ОАТ были получены Миддлетоном реакцией ТЦЭ с кетонами в присутствии катализатора – «молекулярного серебра» [1]. Позже О.Е. Насакин и Е.Г. Николаев нашли более доступные катализаторы. При этом обнаружено, что атака ТЦЭ в соответствии с енолизацией кетона в кислой среде направлена по метиленовой группе [2].



Применение в качестве катализаторов оснований ведет к осмолению реакционных масс. Спирты также катализируют этот процесс, однако в этом случае реакция протекает по метильному звену кетонов [2].



Выходы ОАТ достигают 73-95%. При хранении на воздухе они постепенно разлагаются.

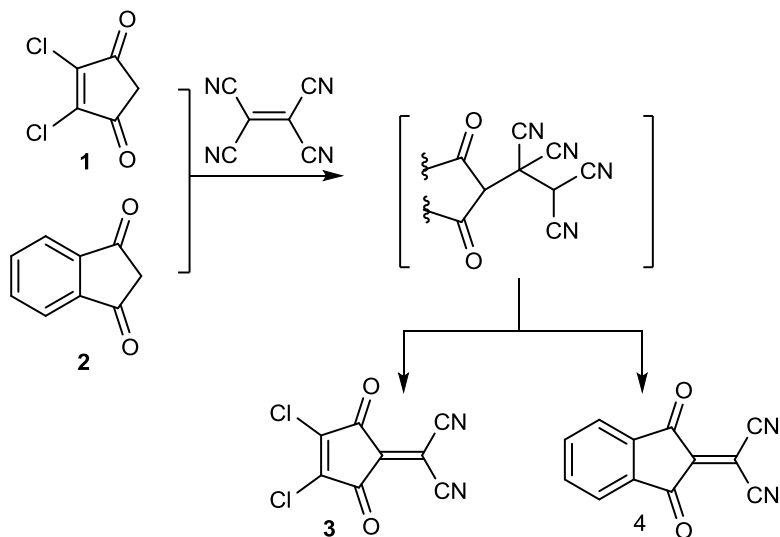
1. Middleton W.J., Heckert R.E., Little E.L., Krespan C.J. Cyanocarbon chemistry. III. Addition reactions of tetracyanoethylene // *J. Am. Chem. Soc.* - 1958. - Vol. 80. - № 11. - P. 2783-2788.

2. Николаев Е.Г., Насакин О.Е., Терентьев П.Б., Хаскин Б.А., Петров В.Г. Взаимодействие тетрацианоэтилена с метил(алкил)кетонами // *Журн. органич. химии.* - 1984. - Т.20. - Вып. 1. - С.205-206.

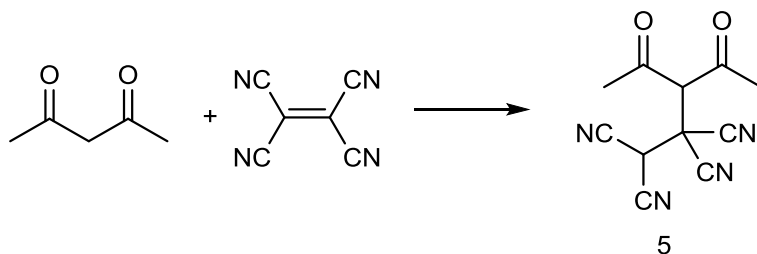
3.1.1. Реакции тетрацианоэтилена с дикарбонильными соединениями

В результате взаимодействия ТЦЭ с β -дикетонами образуются одни из наиболее реакционноспособных ОАТ [1]. Однако соответствующие тетрацианоэтилированные производные не всегда удается выделить, так как они подвергаются дальнейшим превращениям.

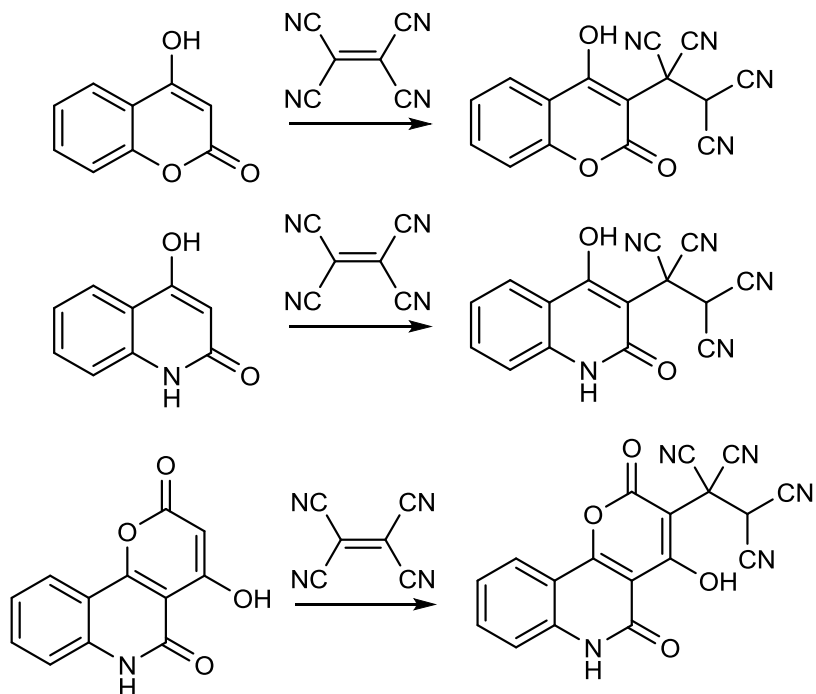
Циклические дикетоны, такие как 4,5-дихлор-4-дициклопентен-1,3-дион **1** и 1,3-индандион **2** реагируют с ТЦЭ по реакции Михаэля [2,3]. В образовавшихся при этом продуктах **3** и **4** имеются электронодефицитные двойные связи. Соединение **3** используется для получения комплексов с переносом заряда [3].



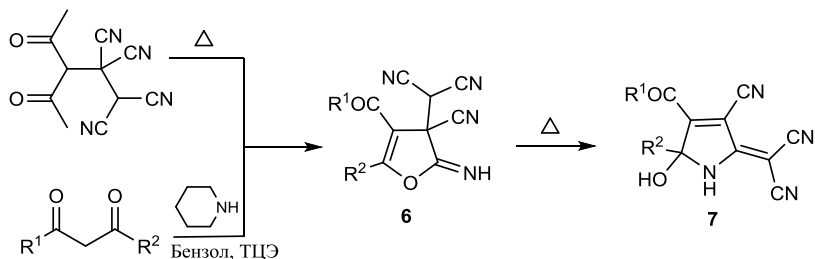
Ацетилацетон и ТЦЭ в присутствии серебра в бензоле при комнатной температуре превращаются в неустойчивый аддукт **5** [4].



Таутомерные формы циклических 1,3-дикарбонильных соединений, такие как 4-гидроксикумарин, 4-гидроксихинолон-2 и (4-гидрокси-2,5-диоксо-2Н,5Н-пирано)[3,2-с][1]бензопиран, в реакциях с ТЦЭ приводят к более стабильным аддуктам Михаэля [5].

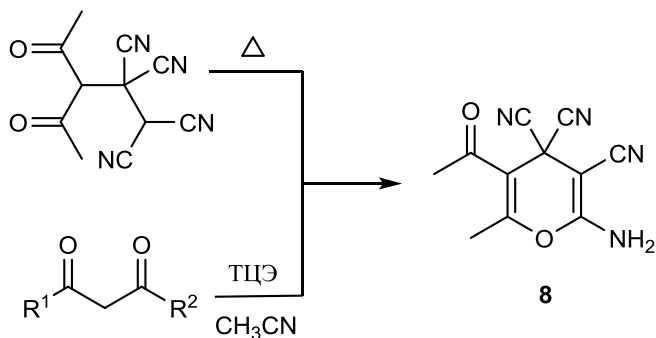


Аdditуы Михаэля типа 1,4-кетонитрилов при определенном расположении реакционных центров превращаются в пятичленные гетероциклы – фураны и пирролы. При перекристаллизации из смеси ацетона и петролейного эфира аддукт **5** циклизуется в замещенный 2-иминофуран **6**. Взаимодействие ТЦЭ с ацетилацетоном в бензоле в присутствии пиперидина приводит к имину **6**.

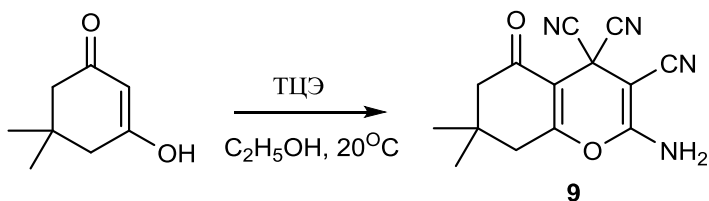


При нагревании иминофуранов **6** происходит их рециклизация в дигидропирролы **7**, сопровождающаяся миграцией дицианометильной группировки. Пирролы **7** образуются также при взаимодействии ацетоуксусного эфира или различных циклических 1,3-дикетонных (исключая ацетилацетон) с ТЦЭ в присутствии пиперидина [4].

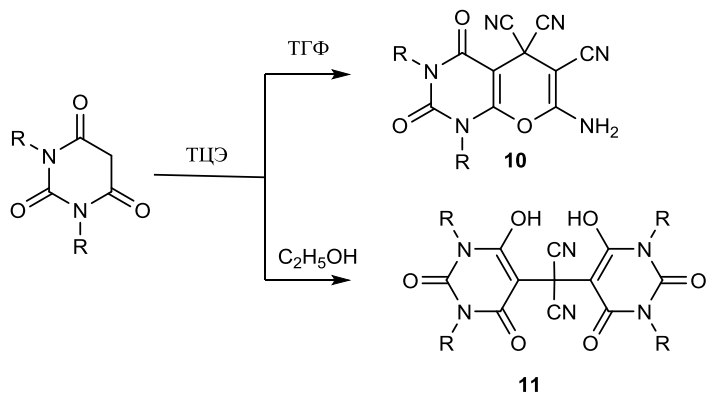
Циклизация аддуктов Михаэля типа **5** с образованием пиранового цикла происходит в тех случаях, когда в качестве нуклеофильного центра выступает атом кислорода δ -окси или δ -оксонитрилов. Как правило, при этом образуются 4Н-пираны [6]. Повышенное внимание к 4Н-пиранам обусловлено простотой их синтеза и потенциальной биологической активностью [6-8]. Ациклический аддукт **5** легко циклизуется в соответствующий 4Н-пиран **8** при кипячении в петролейном эфире [9]. Последний образуется также при взаимодействии ацетилацетона с ТЦЭ в ацетонитриле.



При взаимодействии димедона с ТЦЭ [9,10] получен конденсированный пиран **9**.

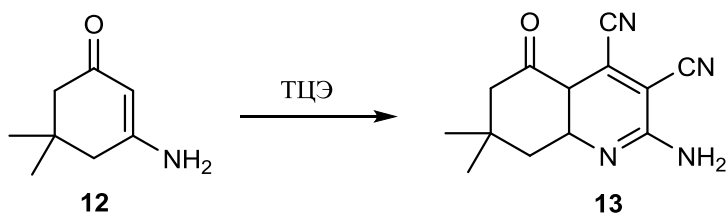


Барбитуровые кислоты при взаимодействии с ТЦЭ в кипящем ТГФ образуют конденсированные пираны **10** [11]. Проведение реакции в этаноле приводит к бисаддуктам **11** [11].



Взаимодействия дикарбонильных соединений с ТЦЭ открывают путь не только к синтезу пиранов, но и пиридинов. Очевидно, что образование пиридинов возможно в случае циклизации промежуточных аддуктов с участием нуклеофильного атома азота, в частности азота нитрильной группы, азота из ацетата аммония или енамина.

Енамин **12** взаимодействует с ТЦЭ, образуя конденсированный пиридин **13** [1, 12].



1. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. Взаимодействие карбонильных соединений с α,β -нередельными нит-

рилами – удобный путь синтеза карбо-и гетероциклов// *Успехи химии*.-1998.-Т.67.-Вып.5.-С.442-472.

2. Junek H. Zusching G. Thierrichter R., Gfrerer G., Sterk H. Synthesen Nitrilen. 64. Mitt// *Monatsh. Chem.* – 1982.- Vol. 113. №8-9.- P.1145-1158.

3. Junek H., Sterk H. Synthesen mit Nitrilen. 19. Mitt.: Die partielle retro-michael-addition von tetracyanathylen an indandion-1,3 // *Tetrahedron Lett.*- 1968.- №40.- P.4309-4310.

4. Ducker J.W., Grunter M.J. The reaction of ethenetetracarbonitrile with acyclic β -dicarbonyl compounds and related studies // *Aust. J. Chem.*- 1973.- Vol.26.- №7.- P.1551-1569.

5. Junek H. Synthesen mit Nitrilen.10. Mitt. Addition von Tetracyanoathylen an 4-Hydroxycumarine// *Monatsh. Chem.* – 1965.- Vol. 96. №5.- P.1421-1426.

6. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и С-Н-, О-Н- и S-Н- групп// Киев, Наукова думка. 1985. 200с.

7. Freeman F. Properties and reactions of ylidenmalononitriles// *Chem.Rev.*- 1980.- Vol.80.- №4.- P.329-350.

8. Urbahns K., Heine H.G., Junge B., Mauler F., Wittka R., De Vry J.M.V. Acyl substituted aminopyrans with a modulating effect on calcium channels// Пат. Герм. UP0758647.- 19.02.1997.

9. Rappoport Z., Ladkani D. Nucleophilic on carbon-carbon double bonds. Part XX. Reaction of active methylene compounds with electrophilic olefins. Formation of substituted 2-amino-4-cyano-

4H-pyranes// *J.Chem.Soc., Perkin Trans.1.*- 1974.- №12.- P.2595-2601.

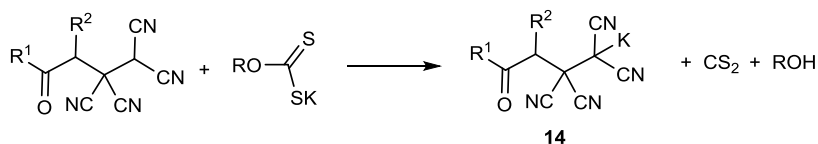
10. Junek H., Aigner H. Synthesen mit Nitrilen. XXXI. Chromene und Chlorine durch Tetracyanalkylierung von cyclischen 1,3-Diketones// *Chem. Sci.*- 1970.- Vol.25b.- №2.- P.1423-1426.

11. Junek H., Aigner H. Reactionen von Tetracyanoathylen mit Heterocyclen// *Chem.Ber.*- 1973.- B.106.- S.914-921.

12. Фрейманис Я.Ф. Химия енаминокетонов, енаминоиминов, енаминотионов// Рига.- Зинатне.- 1974.- С.172.

3.1.2. Соли и галогенпроизводные 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов

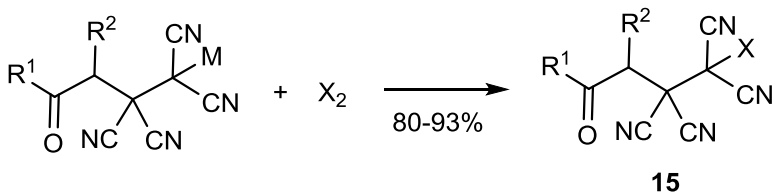
ОАТ растворяются в водных растворах оснований с образованием ярко-желтых растворов солей, которые выделить путем выпаривания воды не удастся. Калиевые соли **14** удалось получить в реакциях ОАТ с ксантогенатами в этилацетате или диэтиловом эфире с количественными выходами [1].



Образующиеся спирт и сероуглерод выделены ректификацией и идентифицированы. Полученные соединения хорошо растворяются в воде. В ИК-спектрах имеют интенсивные поло-

сы поглощения в области 2100-2200 см^{-1} , характерные для анионной формы $\text{C}(\text{CN})_2^-$.

При действии на водные растворы калиевых и натриевых солей ОАТ свободного хлора или брома выделены с высокими выходами галоидированные продукты **15** [2].



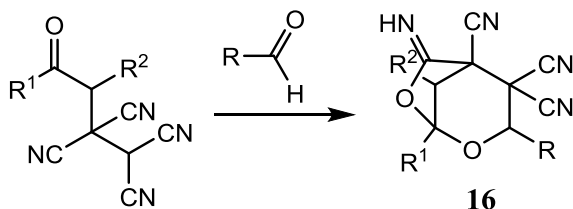
Соединения **15** не вступают в реакции нуклеофильного замещения, что может быть следствием того, что галоген в них имеет положительный заряд. В ИК-спектрах соединений **15** имеются полосы поглощения несопряженной нитрильной и карбонильной групп.

1. Насакин О.Е., Лукин П.М., Николаев Е.Г. Новый способ получения солей тетрацианоалканонов // *Журн. органич. химии.* - 1987.-Т.23.-№3.-С.659-660.
2. Насакин О.Е., Лукин П.М., Николаев Е.Г. Химия полицианосодержащих соединений. Чебоксары, 1985.- 44с.

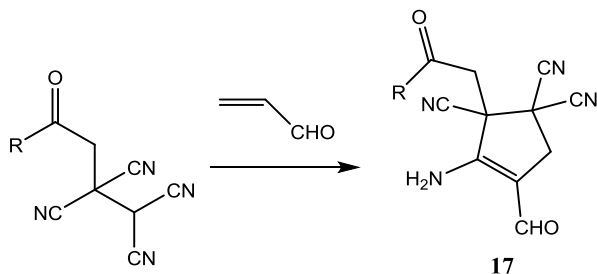
3.1.3. Взаимодействие 4-оксолакан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с карбонильными соединениями

Впервые о взаимодействии ОАТ с альдегидами было сообщено О.Е. Насакиным и Е.Г. Николаевым в 1984 г. [1]. Предполагалось, что образуются замещенные диоксабицикло[2.2.2]октаны.

Однако на основании данных рентгеноструктурных исследований было установлено, что образуются производные диоксабицикло[3.2.1]октана **16** [2].

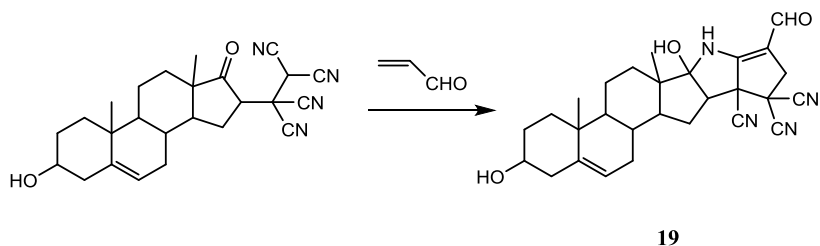
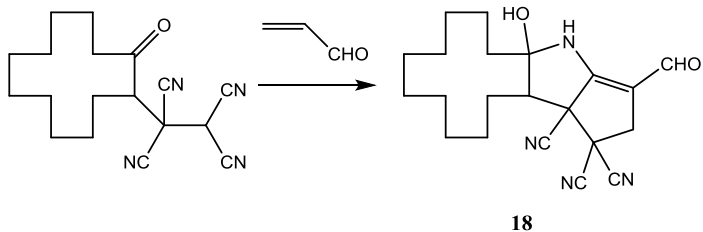


Разработан метод трансформирования кетонов, в том числе природных и биологически активных, в производные 4-формил-3-циклопентен-1,1,2-трикарбонитрилов **17** [3].

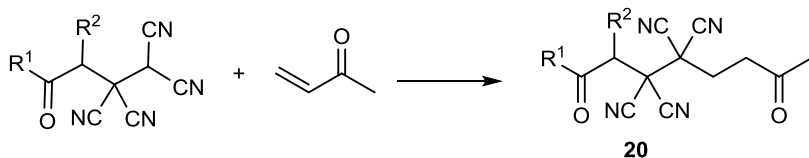


Реакция 1-(2-оксоциклододецил)-1,1,2,2-этантетракарбонитрила и тетрациано-дигидроэпиандростерона с акролеином не

останавливается на стадии формирования 3-амино-4-формил-3-циклопентен-1,1,2-трикарбонитрилов, а образуются 1-азапенталены **18** и **19** [3, 4].



4-Оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы (ОАТ) в реакции с α,β -непредельными кетонами не вступают. Лишь 4-оксобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрил в избытке метилвинилкетона образует продукт линейного строения **20** [5].



1. Насакин О.Е., Николаев Е.Г., Терентьев П.Б. Взаимодействие тетрацианоэтилированных кетонов с альдегидами// *Химия гетероцикл. соедин.*-1984.-№11.-С.1462-1466.

2. Каюков Я.С., Лукин П.М., Насакин О.Е., Хрусталеv В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Шевердов В.П. Уточнение структуры продуктов взаимодействия 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с альдегидами // *Химия гетероцикл. соедин.*- 1997.- №4. С. 497-499.

3. Шевердов В.П., Ершов О.В., Еремкин А.В., Насакин О.Е., Бардасов И.Н., Тафеенко В.А. Синтез 4-формил-3-циклопентен-1,1,2-трикарбонитрилов // *Журн. органич. химии.*- 2005.- Т. 41.- Вып. 12. -С. 1795-1801.

4. Шевердов В.П., Ершов О.В., Насакин О.Е., Чернушкин А.Н., Ефимов Р.Н., Тафеенко В.А. Тетрацианоэтирование циклододеканона и дигидроэпиандростерона до $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -тетрацианоалканонов и их взаимодействие с акролеином// *Журн. общ.химии.*- 2002.- Т.72.- Вып.5.- С.877-878.

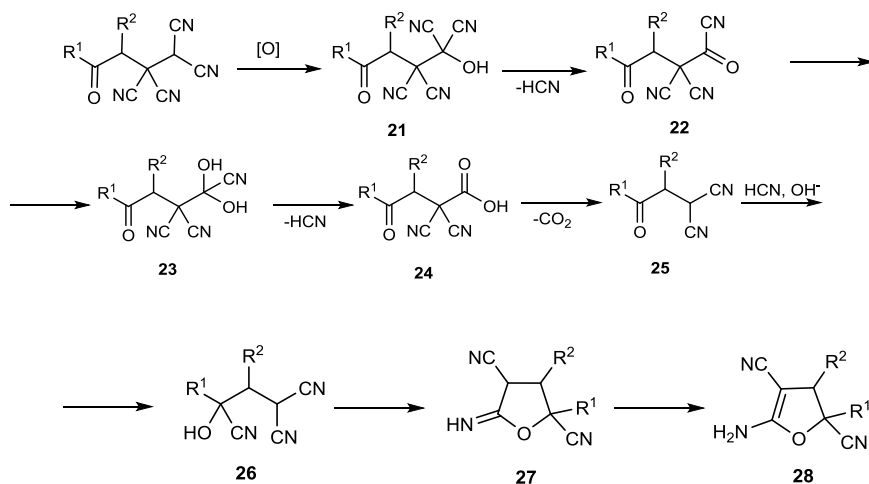
5. Насакин О.Е., Лукин П.М., Николаев Е.Г. Химия полицианосодержащих соединений// Чебоксары.- 1985.- 44 с.

3.1.4. Синтез 2-амино-4,5-дигидрофуран-3,5-дикарбонитрилов

ОАТ в спиртах энергично взаимодействуют с перекисью водорода. В ходе реакции выделяются газы, которые были иден-

тифицированы как циановодород и углекислый газ (пробы с азотнокислым серебром и гидроокисью бария).

В реакциях солей ОАТ с перекисью водорода образуются кристаллические вещества, которые, по данным ИК-, ЯМР¹³С и масс-спектров, представляют замещенные дигидрофурандикарбонитрилы **28**. По мнению авторов, схема взаимодействия носит сложный характер [1].



Предположительно на первой стадии ОАТ окисляются до кетоспирта **21**. Дегидроцианирование последнего приводит к кетонам **22**, который гидратируется до циангидрина **23**, далее процесс дегидроцианирования повторяется. Выделяющийся цианистый водород связывается присутствующим в растворе основанием. Декарбоксилирование **24** приводит к β,β -дикарбонитрилам **25**. Дальнейшее течение реакции характеризу-

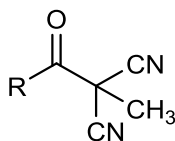
ется присоединением цианистого водорода к дикарбонитрилу **25** с образованием оксинитрила **26**, который стабилизируется в дигидрофуран **28** через иминоформу **27**.

1. Насакин О.Е., Николаев Е.Г., Терентьев П.Б., Булай А.Х., Каландаришвили А.Г. Синтез 2-амино-4,5-дизамещенных 3,5-дициано-4,5-дигидрофуранов// *Химия гетероцикл. соедин.* - 1985.- №8.- С.1027-1030.

3.1.5. Синтез оксоалкандикарбонитрилов

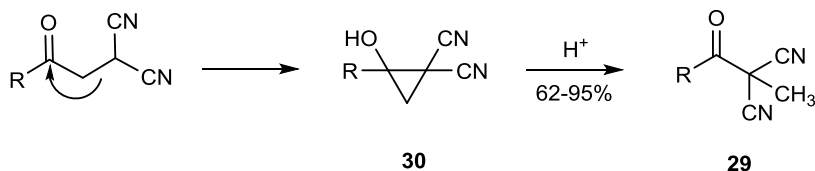
4-Оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил в водном трет-бутаноле (использование других спиртов и растворителей приводит к неуправляемым процессам) при окислении перекисью водорода образует кристаллическое соединение, которое по данным ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектрологии, имеет структуру 3-оксобутан-1,1-дикарбонитрила [1].

Если в реакции с перекисью водорода использовать другие ОАТ общей формулой $\text{RC(O)CH}_2\text{C(CN)}_2\text{C(CN)}_2\text{H}$ ($\text{R} \neq \text{CH}_3$), то продуктами в системе трет-бутанол-вода оказываются дикарбонитрилы **29** [1].



29

Авторы полагают, что промежуточно образующиеся кетоны **25** внутримолекулярно перегруппировываются с миграцией дицианоглеродного фрагмента к карбонильному атому.



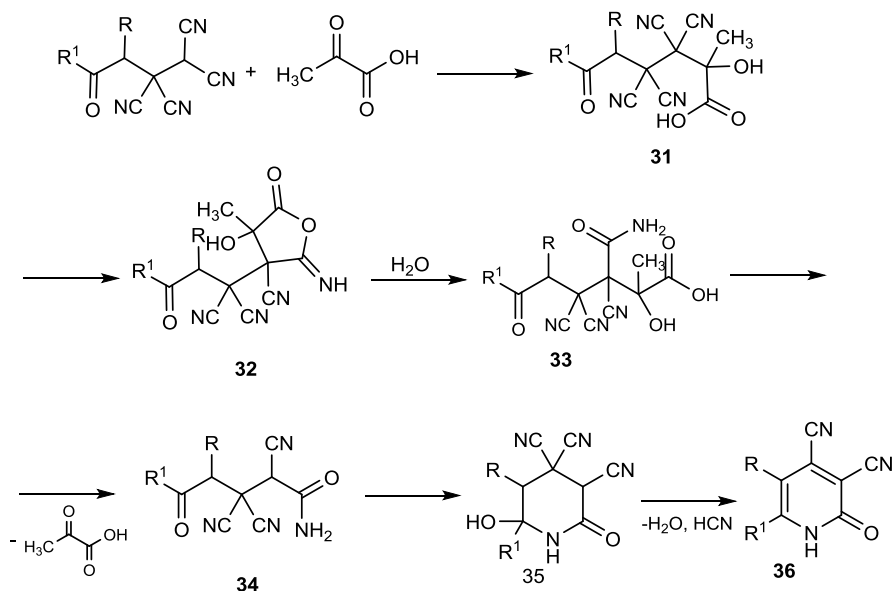
Перегруппировка может быть обусловлена образованием нестойкого оксидициклопропана **30**, который в кислой среде изомеризуется в дикарбонитрилы **29**.

1. Насакин О.Е., Лукин П.М., Николаев Е.Г. Химия полицианосодержащих соединений// Чебоксары.- 1985.- 44с.

3.1.6. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с органическими кислотами

Гидролиз карбонитрильной группы общеизвестен и ее часто называют «потенциальным карбоксилем». Условия этого процесса достаточно жесткие, и полицианосодержащие соединения при этом разлагаются до смол. Уникальные результаты были получены при изучении реакции ОАТ с пировиноградной кислотой [1]. Гидролиз протекает с экзотермическим эффектом, и образуются пиридоны **36** с выходом 57-77%.

Эфиры пировиноградной и молочной кислот к пиридонам **36** не приводят, что позволило предположить следующую схему реакции с включением пировиноградной кислоты.



Авторы [1] предполагали, что вначале ОАТ взаимодействуют с пировиноградной кислотой по схеме альдольного присоединения с образованием карбинола **31**, в котором благодаря пространственной близости карбоксильного атома кислорода и цианогруппы происходит внутримолекулярное иминоацилирование. Образовавшийся иминоангидрид **32** гидролизуетс до амидокислоты **33**, которая далее отщепляет молекулу пировиноградной кислоты до амида **34**, превращающегося в трицианопиридон **35** и затем в дицианопиридон **36**.

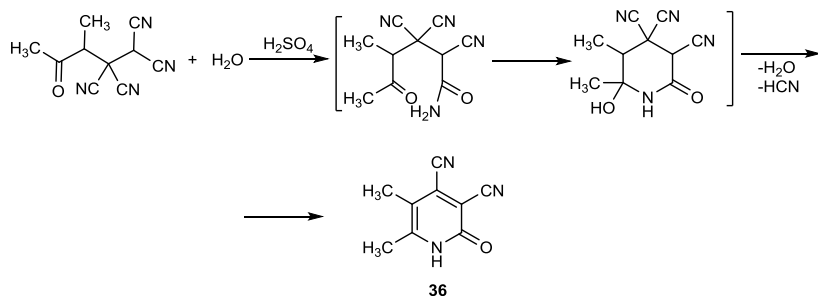
В ИК-спектрах соединений **36** есть интенсивная полосы валентных колебаний карбонильной группы при $1660-1670\text{ см}^{-1}$, валентных ($3330, 3160\text{ см}^{-1}$) и деформационных ($1600-1618\text{ см}^{-1}$) колебаний группы NH, что характерно для производных пиридонов-2. Цианогруппы проявляются при 2240 см^{-1} .

Использование в этой реакции других кислот (уксусная, монохлоруксусная, трихлоруксусная и трифторуксусная) к пиридонам **36** не приводит [1].

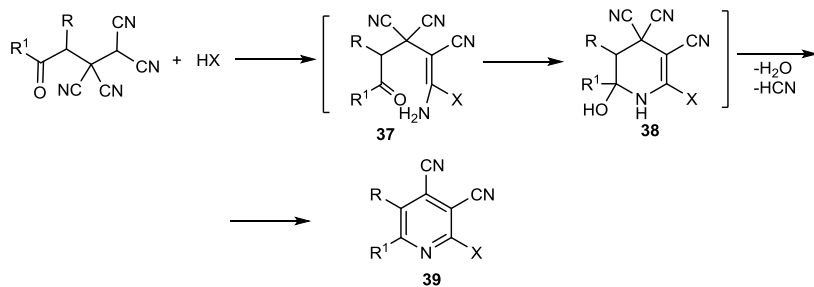
1. Насакин О.Е., Николаев Е.Г., Терентьев П.Б., Булай А.Х., Захаров В.Я. Тетрацианоалканоны в синтезе гетероциклов. Синтез 3,4-дициано-2(1H)-пиридонов взаимодействием тетрацианоалканонов с пировиноградной кислотой// *Химия гетероцикл. соедин.*-1985.-№9.-С.1225-1228.

3.1.7. Реакции с минеральными кислотами

Нагревание ОАТ с серной кислотой (50%) приводит к осмолению реакционной смеси. Но в случае ОАТ с $R^1 = R = \text{CH}_3$ было получено соединение с выходом 10%, по свойствам идентичное описанному ранее [1] 5,6-диметил-3,4-дициано-2(1H)пиридону **36**. Его образование обусловлено, вероятно, гидролизом одной из нитрильных групп до амидной с последующей циклизацией, дегидроцианированием и дециклизацией [2].

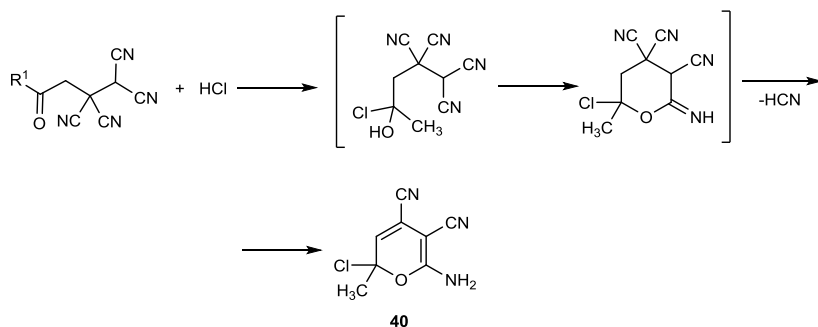


Реакция ОАТ с концентрированными растворами соляной и бромистоводородной кислот при 20 °С приводит к 2-галоген-3,4-дицианопиридинам **39** с выходами 60-80% [2]. Было предположено, что реакция начинается с присоединения галогеноводорода к одной из цианогрупп [3] с дальнейшей циклизацией интермедиата **37** до тетрагидропиридина **38**. Последний в результате дегидратации и дегидроцианирования переходит в пиридин **39**.



В ИК-спектрах пиридинов **39** есть полосы поглощения цианогрупп в области 2242-2250 см⁻¹. Спектры ЯМР¹³С этих соединений характеризуются сигналами атомов углерода цианогрупп при 112-113 м.д. и атомов углерода цикла пиридинов **39** в области 108-173 м.д.

Реакция ОАТ с газообразным хлористым водородом протекает с осмолением и только в случае ОАТ ($R^1 = \text{CH}_3$, $R = \text{H}$), полученного из ТЦЭ и ацетона, в диэтиловом эфире из реакционной массы удалось выделить кристаллическое вещество. ИК-спектрометрически зафиксированы полосы поглощения аминогруппы при 3390, 3280 и 3190 см^{-1} , сопряженных $\text{C}=\text{C}$ связей при 1597 и 1590 см^{-1} , и отсутствуют полосы поглощения карбонильной группы. Вероятно, пиран **40** образуется после присоединения хлористого водорода по карбонильной группе с последующей циклизацией и дегидроцианированием [3].



1. Насакин О.Е., Николаев Е.Г., Терентьев П.Б., Булай А.Х., Захаров В.Я. Тетрацианоалканоны в синтезе гетероциклов. Синтез 3,4-дициано-2(1H)-пиридонов взаимодействием тетрацианоалканонов с пировиноградной кислотой// *Химия гетероцикл. соедин.*-1985.-№9.-С.1225-1228.

2. Насакин О.Е., Николаев Е.Г., Терентьев П.Б., Булай А.Х., Лаврентьева И.В. Синтез замещенных пиридинов взаимодействием тетрациано-этилированных кетонов с хлористо- и бромид-

стоводородными кислотами// *Химия гетероцикл. соедин.*-1987.- №5.-С.653-656.

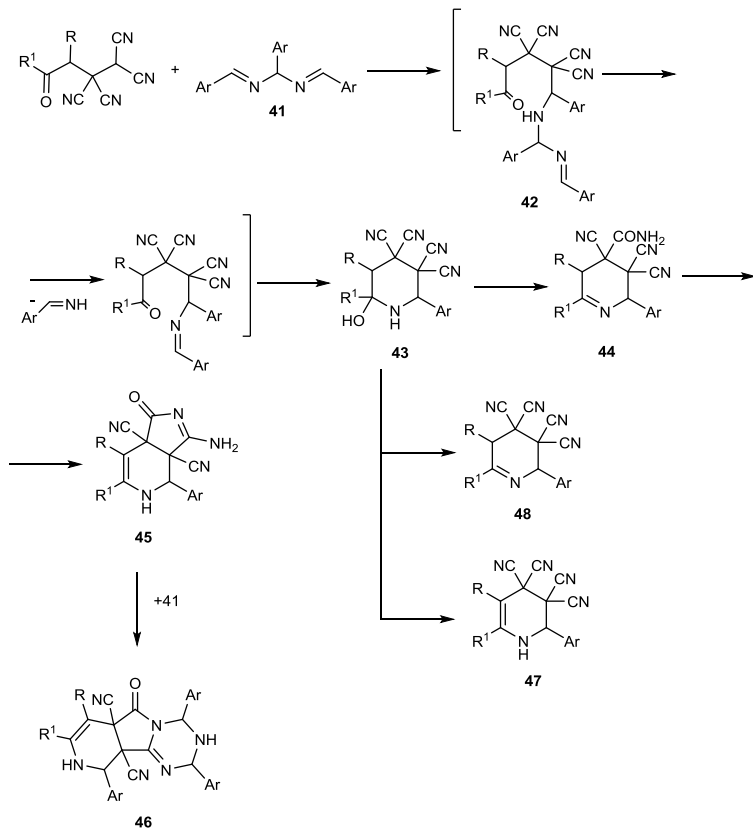
3. Насакин О.Е., Алексеев В.В., Промоненков В.К., Абрамов И.А., Булай А.Х. Взаимодействие симм-тетрацианоэтана с гидридами элементов подгруппы VI и VII A// *Журн. органич. химии.*-1981.-Т.17.-Вып.9.-С.1958-1960.

3.1.8. 4-Оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы в реакциях с 1,3,5-триарил-2,4-диазапентан-1,4-диенами

При взаимодействии ОАТ с ароматическими диенами **41** в зависимости от используемого растворителя были получены аннелированные гетеротрициклы **46** и тетрагидропиридины **47**, **48** [1]. Первые три стадии образования этих соединений общие: аддукт **42**, формирующийся путем присоединения ОАТ, по одной из C=N связей диена **41** отщепляет молекулу альдимины, затем альдегида, циклизуясь в гидроксипиперидин **43**.

Дальнейшие превращения пиперидинов **43** зависят от используемого растворителя и условий проведения реакций. В ацетонитриле или пропаноле-2 в присутствии незначительного количества воды у пиперидинов **43** происходит внутримолекулярный гидролиз аксиально расположенной цианогруппы в результате ее 1,3-взаимодействия с гидроксилом. Образуются карбоксамиды **44**, циклизующиеся затем в тетрагидропирроло[3,4-с]пиридины **45**. После чего бициклы **45** взаимодействуют с диеном **41**, приводя к триазинам **46**.

Реакция ОАТ с диенами **41** в уксусной кислоте приводит к образованию тетрагидропиридинов **47**, а использование растворителей слабоосновного характера (абсолютный пропанол-2) – к их изомерам, соединениям **48**.



Исследование антипролиферативной активности синтезированных соединений показало, что наиболее активны тетрагидропирридины **47** [2].

1. Каюков Я.С., Насакин О.Е., Урман Я.Г., Хрусталеv В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Лычиков А.Н., Лукин П.М. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с 1,3,5-триарил-2,4-диаза-1,4-пентадиенами. Синтез 2-арил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов и 1,3,5-триарил-9-оксо-1,2,3,4в,5,6,8а,9-октагидро-пиридо[3',4':3,4]-пирроло[1,2-а][1,3,5]триазин-4в,8а-дикарбонитрилов // *Химия гетероцикл. соедин.*-1996.-№10.-С.1395-1409.

2. Марьясов М.А., Шевердов В.П., Давыдова В.В., Насакин О.Е. Антипролиферативная активность цианозамещенных пиранов и 1,2,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3,3,4,4-тетракарбонитрилов // *Химико-фармацевтический журнал*. 2016. Т.50, №12. С. 26-27.

3.1.9. Реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с оротовым альдегидом

Найден новый подход к получению цианопроизводных урацила, аннелированного со сложной гетероциклической системой. При взаимодействии 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с оротовым альдегидом образуется 11,13-димино-1,3-диоксо-1,2,3,4в,7,8,9,9а-октагидро-5а,10-(эпокси-метано)хромено[2',3':3,4]пирроло[1,2-с]пиримидин-10,10а(6Н, 11Н)-дикарбонитрил.

Реакция протекает при комнатной температуре за 10 мин.

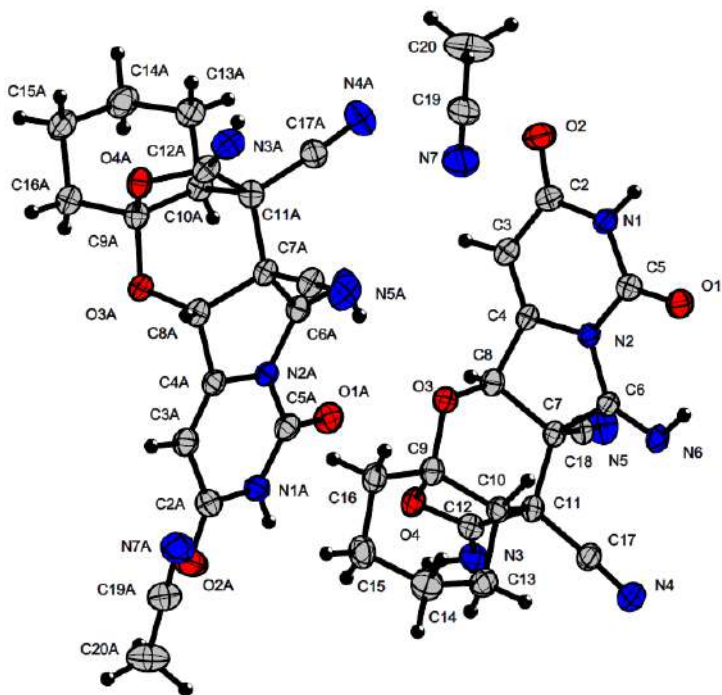
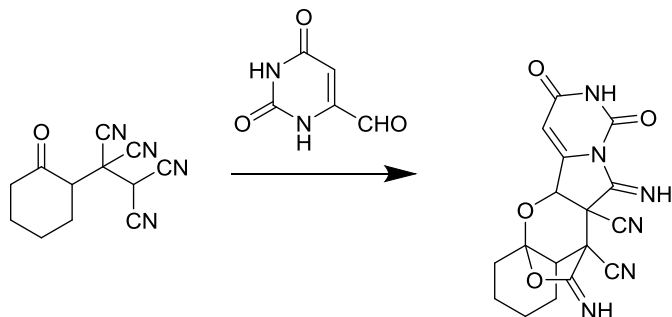


Рис. 1. Молекулярная структура 11,13-диимино-1,3-диоксо-1,2,3,4b,7,8,9,9a-октагидро-5a,10-(эпоксиметано)-хромено[2',3':3,4]пирроло[1,2-с]пиримидин-10,10a(6H,11H)-дикарбонитрила. Две независимые молекулы сольватированы с двумя молекулами растворителя ацетонитрила (PCA)

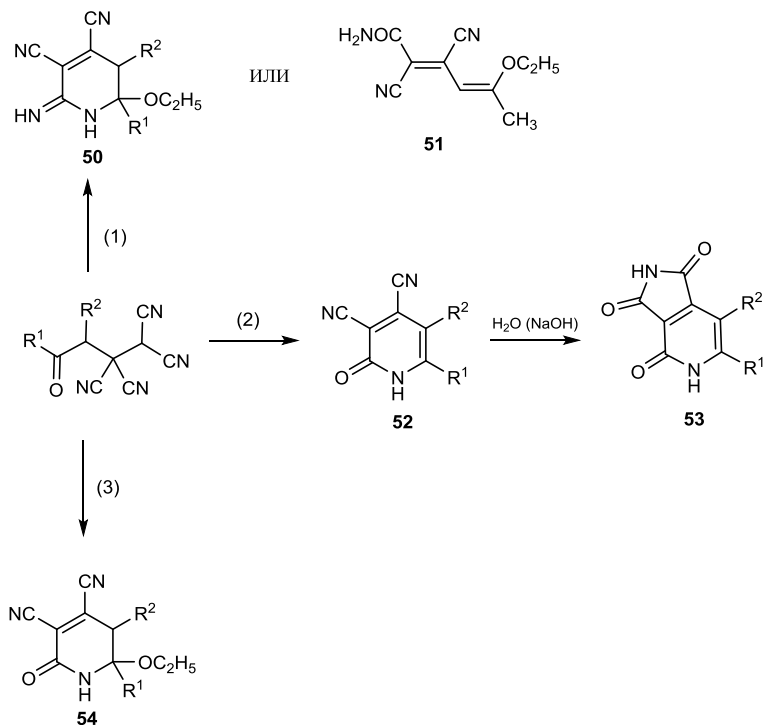
3.1.10. Реакции 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и их производных при нагревании в этаноле и воде

При нагревании ОАТ с этанолом образуются замещенные 3,4-дициано-2(1*H*)-пиридоны, при этом имеют место три реакции, по сути своей являющиеся разными этапами превращения ОАТ в пиридоны [1].

Направление (1) реализуется только для 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила. Соединение **50** светло-желтого цвета, неустойчиво к основаниям. Для него была предложена альтернативная структура линейного изомера **51**. Полагаем, что эти соединения были получены вместе, в смеси, т.к. интервал температуры плавления выделенного им продукта слишком велик – 150-160°C (с разл.). При нагревании соединения **50** (или **51**) в воде был получен пиридон **52**. Наличие двух карбонитрильных групп у пиридона **52** доказано гидролизом его 4% водным раствором NaOH до бицикла **53**.

3-Метил-4-оксогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрил и 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил при нагревании в этиловом спирте в течение 30-60 мин превращаются в пиридоны **54** (реакция 3). Соединение **54**, полученное из 3-метил-4-оксогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, при нагревании в воде превращено в пиридон **52**. Пиридон **54**, полученный из 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, к нагреванию в воде устойчив, но элиминирование этанола было осуществлено при растворении соединения **54** в концентрированной соля-

ной килоте и выделен хинолин **52**. ОАТ, аддукты ТЦЭ с ароматическими кетонами (ацетофенон, 4-меток시아цетофенон) и пинаколином при нагревании в этаноле до кипения непосредственно превращаются в пиридоны **52**.

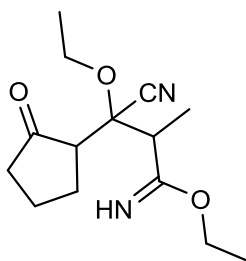


Один из возможных механизмов реакции, по мнению автора, включает в себя образование гемикетала с последующим присоединением образующегося гидроксила к одной из γ -цианогрупп. Дегидроцианирование может произойти на любой из двух стадий, что приводит к соединению **51**, которое может

легко перегруппировываться в гетероцикл **54**. Последний элиминирует этанол и превращается в пиридон **52**.

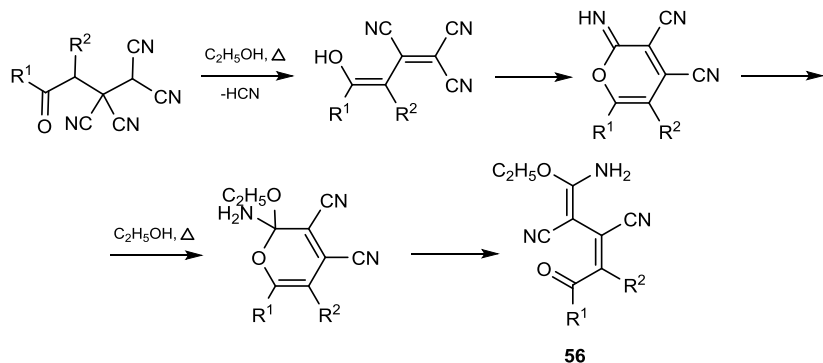
Для пиридонов **52** обнаружено необычное свойство – сильно флуоресцировать. 6-Метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрил проявляет сильную голубую флуоресценцию даже при концентрации в воде менее чем 0,001%.

Найдено, что 1-(2-оксоциклопентил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил при нагревании в этаноле элиминирует одну молекулу цианистого водорода и присоединяет две молекулы этанола. Было предложено, что образуется соединение **55**.

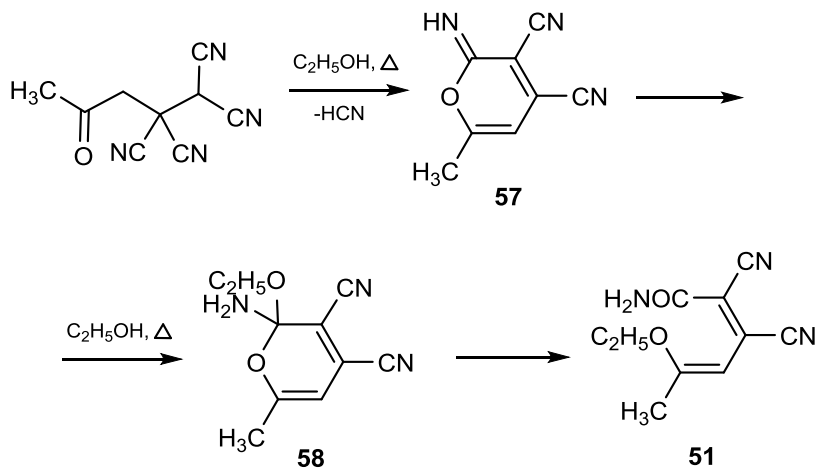


55

В работе [2] Дюкер и Гюнтер обозначили свои варианты превращений, протекающих при реакции ОАТ со спиртами. По их мнению, ОАТ, аддукты ТЦЭ с циклогексаноном, диэтилкетон в кипящем этаноле превращаются в диены **56**.



С 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилом в кипящем этаноле они получили кристаллическое вещество и приписали ему структуру диенамида **51**.

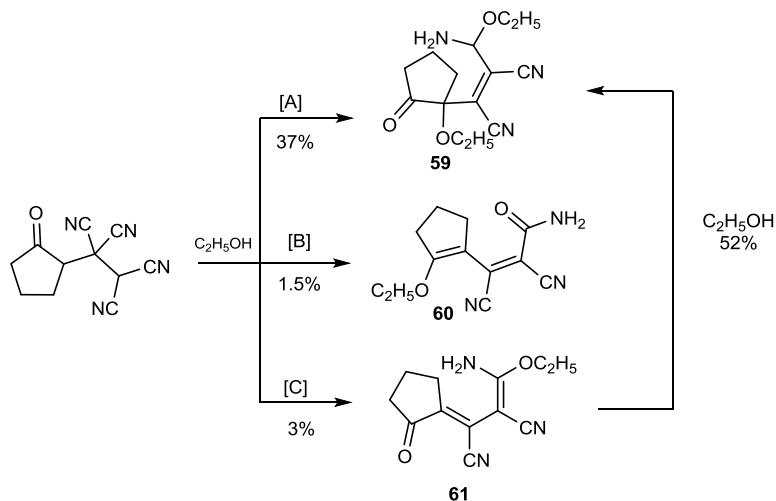


Предложено, что начальные стадии этой реакции общие – образуется иминопиран **57**. Затем этанол присоединяется к пирану **57** не в положение 2, а в 6 цикла и формируется 2-амино-6-

этоксипиран **58**, который затем дециклизуется в 2,3-дициано-5-этоксигекса-2,4-диенамид **51**.

Превращения, протекающие при нагревании 1-(2-оксоциклопентил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила в спирте, следует рассмотреть отдельно. Его этанольный раствор нагревали до кипения в течение 50 мин. Этанол испарили в вакууме. Остаток (~1/5 часть) разбавили в 5 раз этилацетатом. Выделившийся осадок [А] отфильтровывали. Фильтрат [В] отделили. При концентрировании оставшегося фильтрата получено вещество [С]. В результате перекристаллизации осадка [А] из ацетона образуется 2-(амино(этокси)метил)-3-(1-этокси-2-оксоциклопентил)малеонитрил **59**. Если перекристаллизовывать осадок [В] из этилацетата, то образуется 2,3-дициано-3-(2-этоксциклопент-1-енил)акриламид **60**.

2-(Амино(этокси)метилен)-3-(2-оксоциклопентилиден)-сукцинонитрил **61**, получен при перекристаллизации остатка [С] из этилацетата. В кипящем этаноле диен **61** превращается в 2-(амино(этокси)метил)-3-(1-этокси-2-оксоциклопентил)малеонитрил **59**.



Сравнивая работы Дикинсона [1], Дюкера, Гюнтера [2] можно предположить, что путь 2 не реализуется, так как для получения 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилов **52** необходимо выделить промежуточнообразующиеся соединения **50**, **51**, **54**, **56** и нагреть их в воде. Легкость превращения диенов **51**, **56** в 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,4-дикарбонитрилы **52** можно объяснить возможностью протекания гидролиза их этоксиенольных фрагментов и последующей гетероциклизацией за счет $CONH_2 \dots C=O$ взаимодействия.

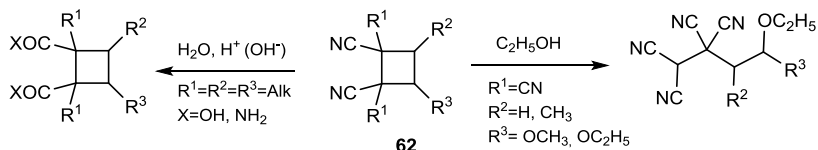
1. Dickinson C.L. A New synthesis of 3,4-dicyano-2(1H)pyridines// *J. Am. Chem. Soc.*- 1960.- Vol.82.- P.4367-4369.

2. Ducker J.W., Grunter M.J. The reaction of ethenetetracarboxitrile with acyclic β -dicarbonyl compounds and related studies// *Aust. J. Chem.*- 1973.- Vol.26.- №7.- P.1551-1569.

3.2. Синтез и свойства тетрацианоциклоалканов

Наибольшая информация по синтезу и свойствам алициклических поликарбонитрилов относится к исследованиям свойств ТЦЭ и его аналогов, например, к реакциям циклоприсоединения, приводящим к полицианосодержащим алициклам. В данном ряду наибольшее количество сведений относится к синтезу и свойствам циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. В их свойствах прослеживаются некоторые закономерности, связанные с изменением реакционной способности цианоциклобутанов в зависимости от эффектов заместителей в цикле. Как правило, наивысшую реакционную способность имеют циклобутаны, у которых в цикле есть 1,1,2,2-тетракарбонитрильный и электронодонорный фрагменты (n- или π -доноры). Особенностью этих циклобутанов является сравнительно легкий разрыв связи цикла между 1,1,2,2-тетракарбонитрильным фрагментом и нуклеофильной группировкой. Вероятно, кроме циклического напряжения значительный вклад в разрыв связи цикла оказывает ее активация четырьмя карбонитрильными группами и стабилизация образующихся реакционных центров электронодонорными и электроноакцепторными группами. При отсутствии n- или π -донора для разрыва связи цикла требуются более жесткие условия. У циклобутанов, содержащих другие акцепторные группы, процессы с разрывом связи цикла между акцепторным и донорным фрагментами и связанные с этим последующие превращения почти не исследованы. В пользу определяющего вклада в

дециклизацию за счет действия акцепторных и донорных фрагментов (в сравнении с напряженностью цикла) служат реакции цианоциклобутанов **62a**, **б**. Цианоциклобутаны **62a**, содержащие акцепторную 1,1,2,2-тетракарбонитрильную и донорную R^3 группы, даже при комнатной температуре и атмосферном давлении претерпевают разрыв связи цикла между этими группами. Это, например, подтверждает их реакция с этанолом [1]. Однако циклобутаны **62б** в аналогичных условиях не способны к разрыву связи цикла. Для циклобутанов **62б** установлено, что реакции протекают только с участием карбонитрильных групп [2]. Если заменить алкильные радикалы соответственно на циано- и алкоксильные группы, то это приводит к снижению устойчивости цикла, что обуславливает дециклизацию и возникновение (в интермедиатах) реакционноспособных стабилизированных центров.



$R^1 = \text{CN}, R^2 = \text{H}(\text{CH}_3), R^3 = \text{OCH}_3(\text{OC}_2\text{H}_5)$ (a), $R^1 = R^2 = R^3 = \text{Alk}$ (б).

Аналогичную тенденцию имеют замещенные циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы. К примеру, разрыв связи между донорным и акцепторным фрагментами у 3,3-диметокси-5-фенилциклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила происходит даже

при комнатной температуре при растворении в водном дихлорметане или нагреванием его в смеси трихлорметан-пентан [3]. 3,3-Дифенилциклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил такого превращения не претерпевает, что можно объяснить отсутствием в α -положении к C(3) групп, способных стабилизировать вероятные интермедиаты [4].

Таким образом, наличие в алициклах этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента в сочетании с находящимся в β -положении к нему соответствующего донорного центра в значительной степени способствует дециклизации и созданию новых реакционных фрагментов, расширяющих синтетические возможности полицианоциклоалканов. Учитывая вышеизложенное, исследования по синтезу и изучению свойств полицианоциклоалканов, прежде всего 1,1,2,2-тетрацианозамещенных, являются перспективными.

1. Schug R., Huisgen R. 1,4-Dipolar cycloadditions as trapping reactions for zwitterionic intermediates of 2+2 // *J. Chem.Soc., Chem.Comm.*-1975.-P.60-61.

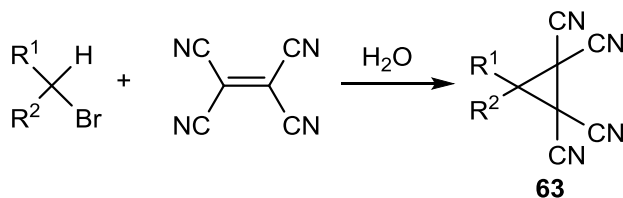
2. Barltrop J.A., Carless H.A. Organic photochemistry. 8. Photocycloaddition of aliphatic ketones to α,β -unsaturated nitriles // *J. Am. Chem. Soc.*-1972.-Vol.94.-P.1951-1959.

3. Hamer N.K., Stubbs M.E. Rearrangements of tetracyanoethylene to 3-methylenecyclohexa-1,4-dienes and homofulvenes// *J. Chem. Soc., Perk.Tr.1.*-1972.-P.2971-2976.

4. Martini T., Kampmeier J.A. Reaction of 1,1-diphenylcyclopropane with tetracyanoethylene // *Angew. Chem. Internat. Edit.*-1970.-Vol.9.-№3.-P.236.

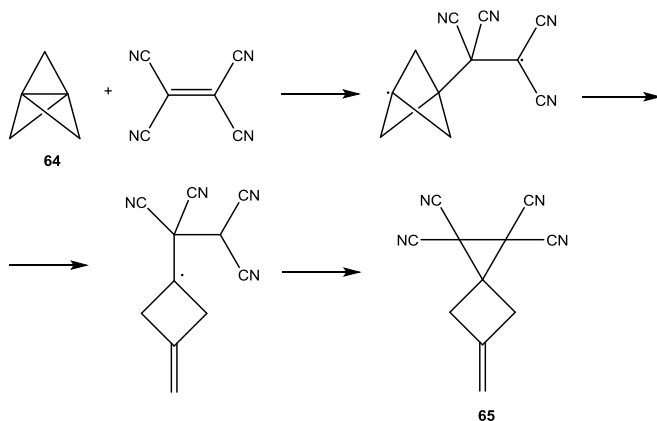
3.2.1. Тетрацианоциклопропаны

ТЦЭ – один из широко используемых реагентов для получения циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. При взаимодействии ТЦЭ с монобромпроизводными метиленактивных соединений в среде диоксан-ацетонитрил образуются тетрацианоциклопропаны **63** [1].

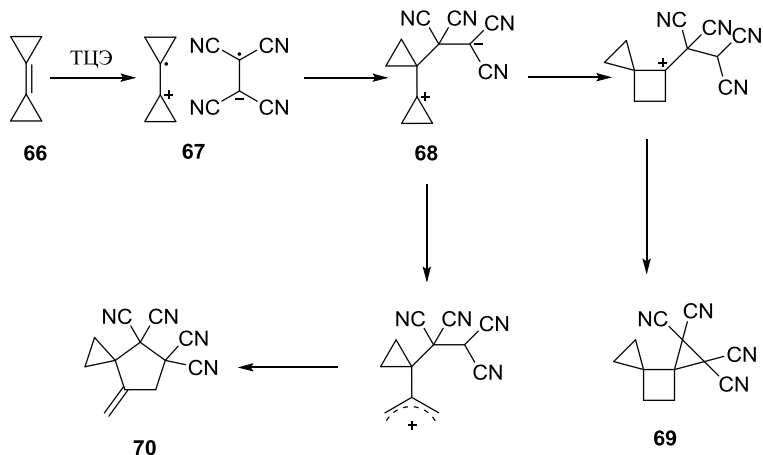


Отличительной чертой метода является то, что для охлаждения и в качестве основания при получении циклопропанов **63** был использован тонкоизмельченный лед.

Циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы синтезируют также реакцией ТЦЭ с нестабильными циклопропановыми системами [2-11]. Так, при взаимодействии [1,1,1]пропеллана **64** с ТЦЭ образуется спироциклопропан **65**.



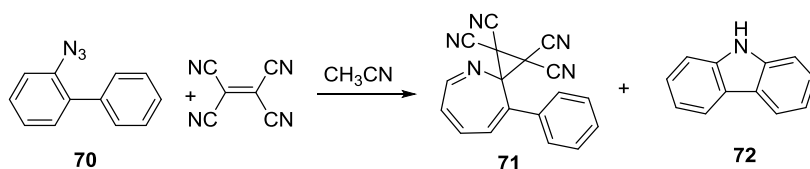
В работе [10] для реакции бицикла **66** с ТЦЭ, приводящей к циклопропану **69** и цикlopентану **70**, предложено образование ион-радикальной пары **67** и цвиттер-иона **68**.



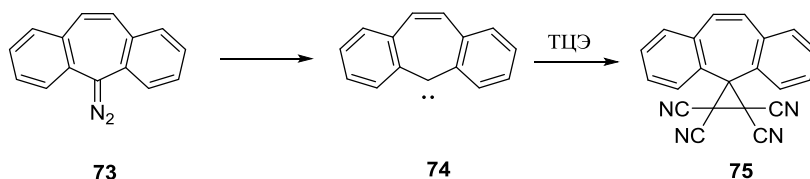
Один из распространенных методов синтеза циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов – это взаимодействие ТЦЭ с карбенами [12,13-28]. Источником карбенов являются диазосоединения и органические полигалогениды. Для образования карбенов

из диазосоединений предложено использовать кроме обычных методов добавки катализаторов, в качестве которых наиболее часто применяются порошок меди, соединения двухвалентного родия, комплексы карбенов с карбонилами переходных металлов.

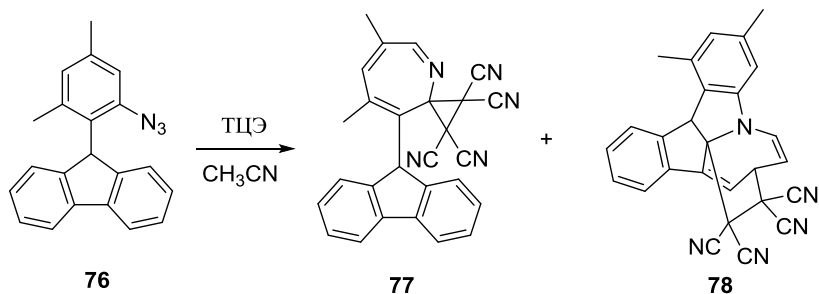
Соединение **70** при фотолизе (254 нм) в ацетонитриле при взаимодействии с ТЦЭ образует два гетероцикла: спироциклопропан **71** и карбазол **72** [15].



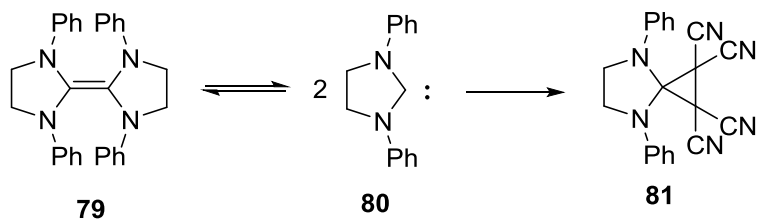
Реакцией ТЦЭ с карбеном **74**, который образуется при облучении раствора 5-дiazидобензо[а,d]циклогептатриена **73**, было получено его циклопропильное производное – соединение **75** [16,17].



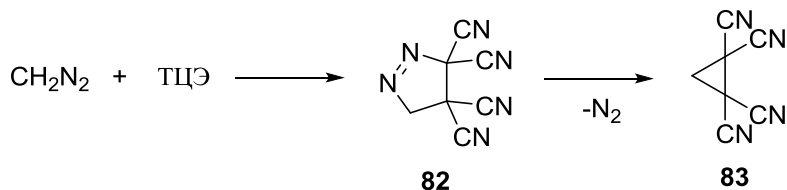
Облучение УФ светом 1 экв. азида **76** в среде ацетонитрила в присутствии 3 экв. ТЦЭ при температуре 27 °С и в атмосфере азота приводит к аддуктам **77** и **78** [17,18].



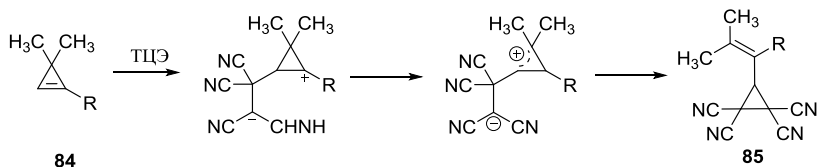
ТЦЭ присоединяет по двойной $\text{C}=\text{C}$ связи карбен **80**, полученный из бисазолидина **79** [19,20] в ацетоне, с образованием соответствующего тетрацианозамещенного циклопропана **81**, выход которого составил 67%.



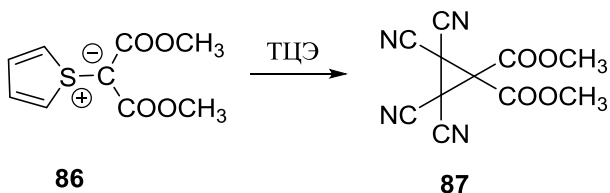
Взаимодействием диазометана с ТЦЭ получают пирозолин **82**, который при дальнейшем нагревании элиминирует азот с образованием циклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **83** с выходом 50%. Процесс осуществляют действием эфирного раствора диазометанана с раствором ТЦЭ в тетрагидрофуране [21,22].



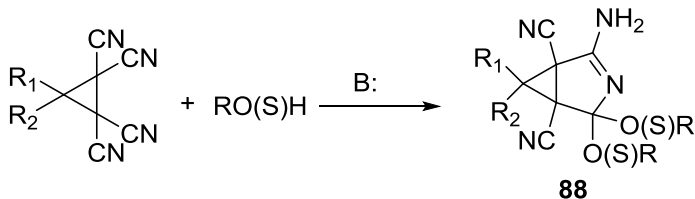
Необычная реакция, приводящая к циклопропанам **85**, протекает при взаимодействии циклопропенов **84** с ТЦЭ [29].



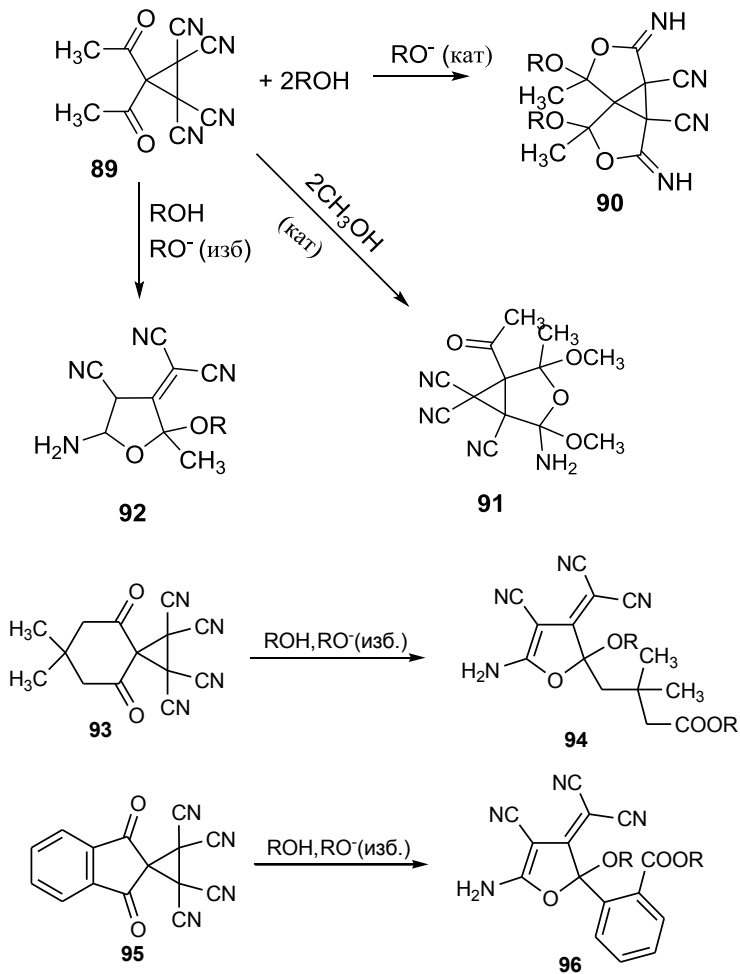
Вместо ожидаемых авторами соответствующих циклобутанов и цикlopентанов получены винилциклопропаны **85**. При взаимодействии ТЦЭ с тиофенил-бис(метоксикарбонил)метилидом **86** был получен циклопропан **87** [30].



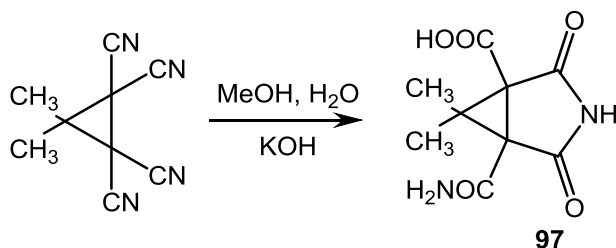
Для тетрацианоциклопропанов характерны реакции присоединения нуклеофилов (спирты, тиолы, оксимы) по цианогруппам. Под действием каталитических количеств основания образуются 2-аминопирролины **88** [31,32].



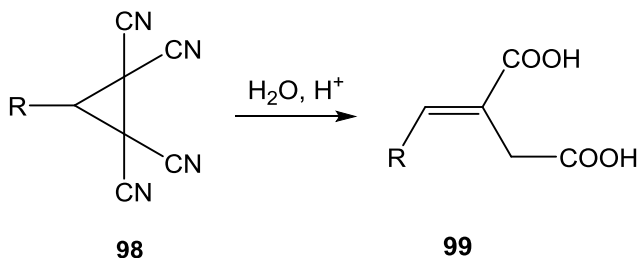
Некоторые циклопропаны **89**, **93**, **95** – аналоги димедона, ацетилаcetона, индандиона в среде спирт-алкоголят натрия превращаются в производные тетрагидрофуранов **90**, **91** [33] и ди-гидрофуранов **92**, **94**, **96** [34,35].



В условиях основного гидролиза 3,3-диметил-1,1,2,2-тетрацианциклопропан переходит в имид **97** [36]

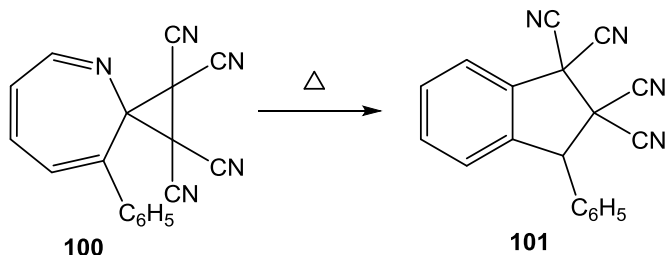


Кислый гидролиз соединений **98** не приводит к циклопропан-1,2-дикарбоновым кислотам, а включает раскрытие цикла и образование производных итаконовой кислоты **99** [37]



Попытки бромирования 1,1,2,2-тетрацианоциклопропана или конденсации по метиленовой группе оказались безрезультатными [37].

Нагревание циклопропана **100** в диглиме до 132 °C приводит к образованию бицикла **101** [38].



1. Каюкова О.В. Синтез и свойства тетрацианоциклопропанов с шестью электроноакцепторными группами// Автореф. дис. канд. хим. наук.- М.- 1997.- 24с.

2. Wiberg K.B., Waddell S.T. [1.1.1] Propellane. Reaction with electron deficient alkenes and alkynes. // *Tetrahedron Letters*.- 1987.- Vol. 28.- № 2.- P.151-158.

3. Wiberg K.B., Waddell S.T., Laidig K. Propellane. Reaction with free radicals. // *Tetrahedron Lett.*- 1986.- Vol. 27.- № 14.- P. 1553-1556.

4. Moore W.R., Ward H.R., Merritt R.F. Vgl. Reaktionen von Bicyclo[1.1.0]butanen mit nicht-radikalischen Elektrophilen// *J. Am. Chem. Soc.*- 1961.- Vol. 83.- № 11. P. 2019.

5. Gassman P.G., Dygos D.K., Trent J.E. The solvolysis of 1-chloroaziridines// *J. Am. Chem. Soc.*- 1970.- Vol. 92.- № 7.- P. 2084-2090.

6. Gassman P.G., Richmond G.D. The chemistry of Bonds Paper XIII. The reaction of highly strained polycyclic molecules with

carbon-carbon multiple bonds// *J. Am. Chem. Soc.*- 1970.- Vol.92.- № 7.- P.2090-2096.

7. Gassman P.G., Williams F.J. Paper XVIII on "The Chemistry of Bent Bonds". Reactions of trans-fused cyclopropanes. The acid-catalyzed ring cleavage of transbicyclo[5.1.0]oct-3-ene// *J. Amer. Chem. Soc.*- 1971.- Vol. 93.- № 11.- P. 2704-2709.

8. Christl M., Lang R., Herzog C., Stangl R., Peters K., Peters E.-M., von Schnering H.G. Reaktion von Homobenzvalen mit Tetracyanethylen. Bildung eines Tetracyandihydrobarbaralan- und eines Tetracyan-cyclopropan - Derivats// *Angew. Chem.*- 1985.- Vol. 97.- P. 595-596.

9. Christl M., Freitag G., Brüntrup G. Tricyclo[4.1.0.02.7]hept-3-ene durch Umlagerung von 7-endo Brom- und 7-endo-chlortetracyclo[4.1.0.02.4.03.5] heptanen// *Chem. Ber.*- 1978.- Vol. 111.- № 6.- P. 2320-2323.

10. Noyori R., Hayashi N., Kato M. Reaction of methylenecyclopropanes with tetracyanoethylene. A new cycloaddition involving three- und two - carbon units// *J. Am. Chem. Soc.*- 1971.- Vol. 93.- № 19.- P. 4948-4950.

11. Зотова С.В., Богданов В.С., Несмеянов О.А. Взаимодействие циклопропановых углеводородов с тетрацианоэтиленом// Изв. АН СССР, сер.хим.- 1979.- № 12.- С. 2706-2711.

12. Yamamoto Y., Murahashi S., Moritani I. Photochemical reaction of 5-diazodibenzo(a,d)cycloheptene with TCNE leading to

cyclopropane derivate. Electron transfer from carbene to TCNE// *Tetrahedron Lett.* – 1973.- Vol. 8.- №8.- P.589-592.

13. Balli H., Grüner H., Maul R., Schepp H. Azidiniumsalz. 22. Mitteilung über 3-Äthyl-2-tet-razo-6-x-benzo[d]thiazoline und ihre Reaktivität. Ein Beitrag zur Chemie nucleophiler Car-bene// *Helv. Chim. Acta.*-1981.- Vol. 64.- № 3.- P. 649-656.

14. Bien Shlomo, Kapon Moshe, Gronowitz Salo, Hörnfeld Anna-Britta. Cyclopropanation of some Michael acceptors with thiophenium bis-(methoxycarbonyl)methylides// *Acta Chem. Scand.*- 1988.- P.166-174.

15. Murata S., Sugawara T., Iwamura H. An unusual photoproduct of o-azidobiphenyl with tetracyanoethylene; trapped 2-azacycloheptatrienyl-idene// *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*- 1984.- № 18.- P. 1198-1199.

16. Machiguchi Takanisa, Yamamoto Y., Hoshino M., Kitahara Yoshio. The chemical study of pseudoaromatic compounds. III. Novel tupe of cycloadduct from the reaction of trophothione with diazomethane// *Tetrahedron Lett.*- 1973.- № 28.- P. 2627-2630.

17. Maeda Kazuyuki, Hosokawa, Takahiro, Murahashi Shun-Ichi, Moritani I. The reaction of a,P-unsaturated ketoximes into isoxazoles with palladium complexes// *Tetrahedron Lett.*- 1973.- № 51.- P. 5075-5076.

18. Murata S., Sugawara T., Iwamura H. Reactivities of rotameric ap- and sp-3,5-dimethyl-2-(9-fluorenyl)phenylnitrenes// *J. Amer. Chem. Soc.*- 1985.- Vol. 107. -№ 22.- P. 6317-6329.

19. Sugawara T., Iwamura H. Photochemistry of 1-azatriptycene// *J. Amer. Chem. Soc.*- 1985.- Vol.107.- № 5.- P. 1329-1339.

20. Lee Ju-Yeon, Hall H.K. A new synthetic route to 1,1,2,2-tetracyano-cyclopropanes// *J. Org. Chem.*- 1990.- Vol. 55.- № 16.- P. 4963-4964.

21. Lee Ju-Yeon, Padias A.B., Hall H.K. Synthesis and radical polymerization of the acrylate and methacrylate esters of 1-methyl-2,2,3,3-tetra-cyanocyclopropylcarbinol// *Macromolecules.*- 1991.- Vol. 24.- P. 17-19.

22. Wanzlick H.W., Schikora E. Ein nucleophiles Carben// *Chem. Ber.*- 1961.-Vol. 94. - № 9.- P. 2389-2393.

23. Trofimenko S. Dicyanoketenimine (cyanoform)// *J. Org. Chem.*- 1963.- Vol. 28.- № 1.- P. 217-218.

24. Bastüs J., Castells J. Pyrazolines from tetracyanoethylene// *Proc. Chem. Soc. (London).*-1962.- № 6.- P. 216-217.

25. Trofimenko S. Dicyanoketenimine (cyanoform) and its reduction products// *J. Organ. Chem.*- 1963.- Vol. 28.- № 10.- P. 2755-2758.

26. Самуилов Я.Д., Мовчан А.И., Коновалов А.И. Реакционная способность цианоэтиленов в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с фенилдиазометаном// *Журн. органич. химии*- 1981.- Т. 17.- № 6.- С. 1205-1208.

27. Houk K.N. On the frontier orbital treatment of cycloadditions, including Pericyclic additions// *Pericyclic Reactios.* /

Marehard A.P., Lehr R.E., Eds.- Academic Press.- New York.- 1977.- P. 181.

28. Franz J.E., Howe R.K., Peare H.K. Periselective addition of nitrile sulfides, nitrile oxides, und diphenyldiazomethane to tetracyanoethylene// *J. Org. Chem.*- 1976.- Vol. 41.- № 4.- P. 620-626.

29. Cookson R.C., Danse J., Hudec J. The stereochemistry of 2,6-addition of dienophiles to bicyclo[2.2.1]heptadiene // *J. Chem. Soc.*-1964.-P.5416-5422.

30. Bier S., Kapon M., Gronowitz S., Hornfedt A.B. Cyclopropanation of some Michael acceptor with thiophenium bis(methoxycarbonyl)methylides // *J. Org. Chem.*- 1963.- Vol. 28.- № 5.- P. 1220-1222.

31. Hart H., Freeman F. The synthesis and N.m.r. Spectra of Some Tetracyanocyclopropanes. // *J. Org. Chem.*-1963.-28, № 5.- P.1220-1222.

32. Яшканова О.В., Лукин П.М., Насакин О.Е., Урман Я.Г., Хрусталеv В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю. 3-Метил-1-*R*-пиразол-2-ин-5-он-4-спироциклопропантетракарбонитрилы. Синтез, строение и взаимодействие со спиртами и оксимами кетонов.// *Журн. орган. химии.*-1997.- Т33.- Вып. 6 -С. 943-950.

33. Яшканова О.В., Насакин О.Е., Урман Я.Г., Хрусталеv В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Лукин П.М., Вершинин Е.В. 3,3-Диацетилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрил. Два

направления взаимодействия с нуклеофилами.// *Журн. орган.химии.*-1997.- Т33.- Вып. 4 -С. 542-549.

34. Яшканова О.В., Насакин О.Е., Урман Я.Г., Хрусталеv В.Н., Нестеров В.Н., Антипин М.Ю., Лукин П.М. 3,3-Фталоилциклопропана-1,1,2,2-тетракарбонитрил. Синтез, строение и взаимодействие с нуклеофильными реагентами.// *Журн. орган.химии.*-1997.- Т33.- Вып. 4 -С. 533-541

35. 6,6-Диметил-4,8-диоксоспиро[2,5]октан-1,1,2,2-тетракарбонитрил в синтезе гетероциклических соединений. Синтез 2-*R*-окси-5-амино-3-дицианометилен-2-(3-*R*-оксикарбонил-2,2-диметил-пропил)-4-циано-2,3-дигидрофуранов и 2-(триарилфосфорандииламино)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4*H*-хромен-3,4,4-трикарбонитрилов / Каюкова О.В.[и др.] // *Химия гетероцикл. соедин.*-1998.-№2.-С.170-181

36. Hart H., Freeman F. Two unusual reactions encountered during the devious hydrolysis of 3,3-dimethyl-1,1,2,2-tetracyanocyclopropane to the corresponding tetracarboxylic acid.// *J. Amer. Chem. Soc.*.-1963.-85, № 8.-P.1161-1165.

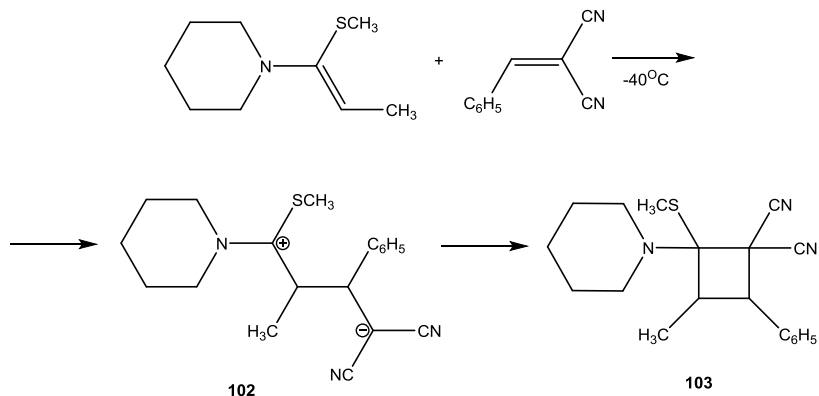
37. Freeman F. The chemistry of malononitrile.// *Chemical Reviews.*-1969.-69, №5.-P.591-624.

38. Mutars S., Sugawara T., Iwamura H. An unusal photoproduct of o-azadobiphenyl with TCE trapped 2-azacycloheptatrienylidene // *J. Am. Chem. Soc.*,- 1964.- №18.- P.1198-1199.

3.2.2. Тетрацианоциклобутаны

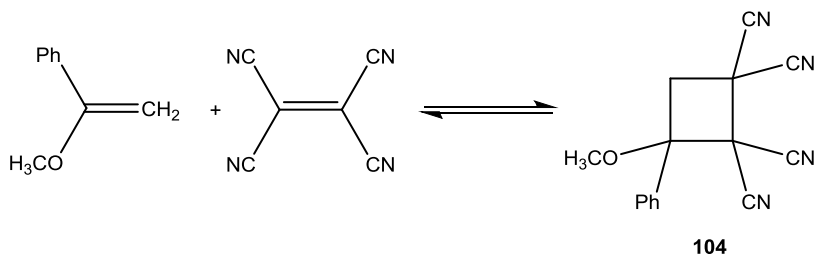
Наиболее распространенная реакция получения циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов – это [2+2] циклоприсоединение ТЦЭ с олефинами [1-22]. ТЦЭ легче всего реагируют с алкенами, двойная связь которых активирована электронодонорными заместителями. В основном, этим реакциям циклоприсоединения приписывают несогласованный процесс, где образование циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов идет постадийно через цвиттер-ионный интермедиат [1]. Объяснения этого механизма чаще всего связывают с большой чувствительностью процесса к полярности растворителя. Реакцию стирола с ТЦЭ относят к такому типу реакций [2]. Использование в качестве растворителя дихлорметана ускоряет процесс в сравнении с перхлорметаном, что объясняется более высокой стабильностью цвиттер-иона в полярной среде. Указано, что вначале образуется комплекс с переносом заряда (максимум полосы поглощения 395-480 нм). Затем образуется цвиттер-ион $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}^+\text{HCH}_2\text{C}(\text{CN})_2\text{C}^-(\text{CN})_2$ (максимумом поглощения 300-350 нм). При температуре до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ цвиттер-ион стабилизируется. Стабилизация цвиттер-иона также имеет место при повышении давления до 800 атм.

Примером постадийного протекания данных превращений служит реакция 2-бензилиденмалонитрила с 1-(1-(метилтио)проп-1-енил)пиперидином [3].

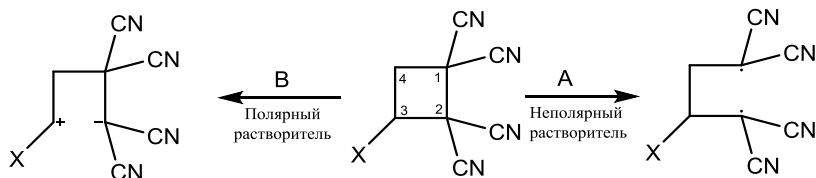


Процесс проводят при -40°C . Вначале образуется π -комплекс и интермедиат **102**, который при -20°C превращается в циклобутан **103**.

Механизм [2+2] циклоприсоединения, протекающего через цвиттер-ионное переходное состояние, не единственный. Кроме того, имеют место варианты, где переходное состояние для систем с выраженными донорно-акцепторными свойствами представляется как полярная структура с переносом заряда в рамках синхронного циклоприсоединения [1-2]. Экспериментальные данные [4] о незначительном влиянии растворителя на ретро-процесс указывают на то, что полярность циклобутана **104** сравнима с полярностью переходного состояния и свидетельствует в пользу последней точки зрения на природу переходного состояния.

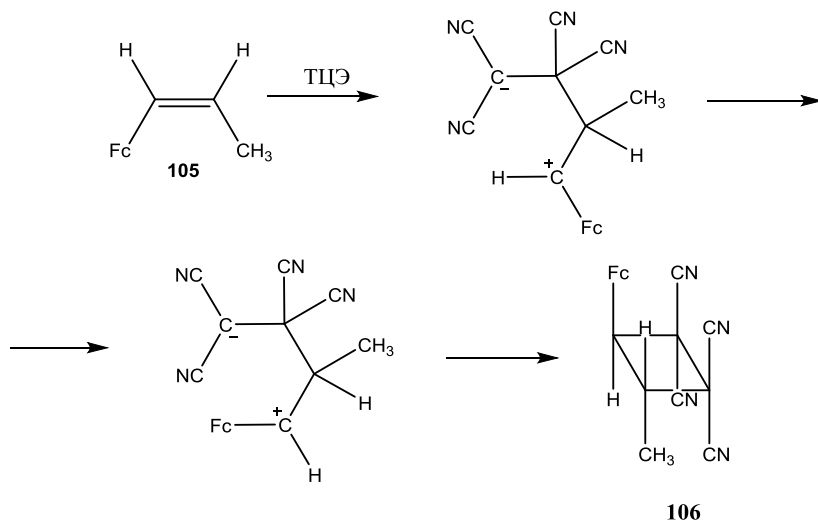


Рассматривая реакционную способность циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, можно обозначить два основных направления проявления их реакционной способности. Первое направление включает ограниченное число реакций – это превращения функциональных групп. Второе, основное направление, включает реакции дециклизации, возникновение активных реакционных центров, образованием новых структурных фрагментов. В свою очередь, второе направление можно разделить на процессы, начинающиеся с разрыва связи цикла, что является частью цианосодержащего акцепторного фрагмента (путь А), и на реакции с разрывом связи, расположенной между акцепторным (тетрацианоэтильными) и нуклеофильным центром Х (путь Б).



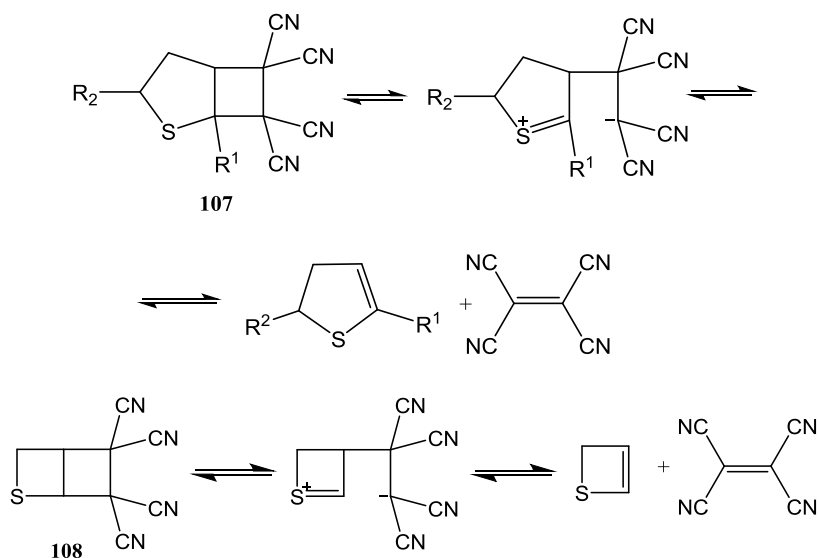
Путь В свойственен для цикlobутанов, у которых есть четыре карбонитрильные группы (или аналогичные по электроноакцепторной силе), расположенные в положении 1,1,2,2, в сочетании с группой X в положении 3, которая способна делокализовать образующийся положительный заряд в цвиттер-ионе при разрыве связи C(2)-C(3). Для таких цикlobутанов путь В реализуется при использовании полярных растворителей. Образование цвиттер-ионного интермедиата определяется стабилизацией положительного и отрицательного зарядов донорными и акцепторными фрагментами соответственно.

В случае если для цвиттер-иона характерно достаточно длительное время существования, то для объемных заместителей имеет место цис-, транс-изомерия.



При взаимодействии алкена **105** с ТЦЭ происходит переориентация групп CH_3 и ферроцена (Fc) от цис- до транс-положения в циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитриле **106** [5].

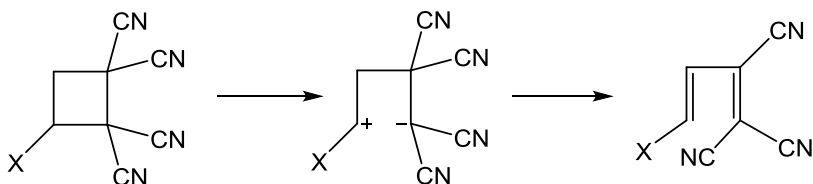
Как правило, дециклизация по пути В (для соответствующих циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов) происходит в результате растворении их в полярных органических растворителях [6,7,8].



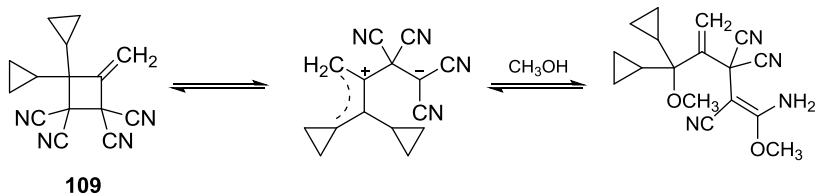
Об образовании новой связи свидетельствует УФ-спектр 5,5,6,6-тетрациано-2-тиобицикло[2.2.0]гексана в ацетонитриле или ацетоне, цвет которого постепенно становится фиолетовым (поглощение в области 524 нм). Нагревание циклобутанов **107** и

108 в ацетонитриле до кипения с антраценом приводит к исходным компонентам [9].

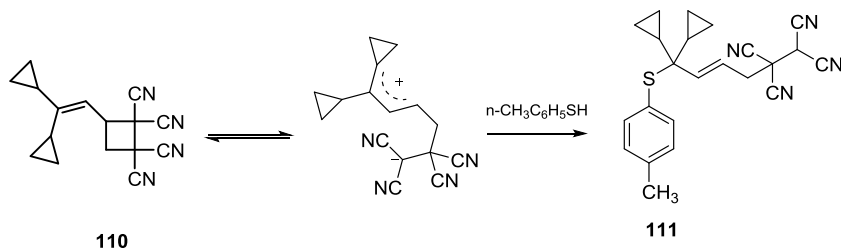
Обнаружено, что этан-1,1,2,2-тетракарбонитрильный анион подвергается трициановинилизации [10-14]. Таким образом, некоторые циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, характеризующиеся цвиттер-ионным механизмом дециклизации, при нагревании в полярных растворителях превращаются в бутadiены [15-18].



О процессе дециклизации и существовании цвиттер-иона свидетельствуют реакции тетрацианоциклобутанов с нуклеофилами. Циклобутаны **62a** при нагревании в спирте переходят через открытую форму в ацетали [6]. Циклобутан **109** после растворения в полярном органическом растворителе также дециклизуется по пути В. При нагревании его до кипения в метаноле происходит присоединение метанола по катионному центру цвиттериона и метанолиз одной нитрильной группы [18].



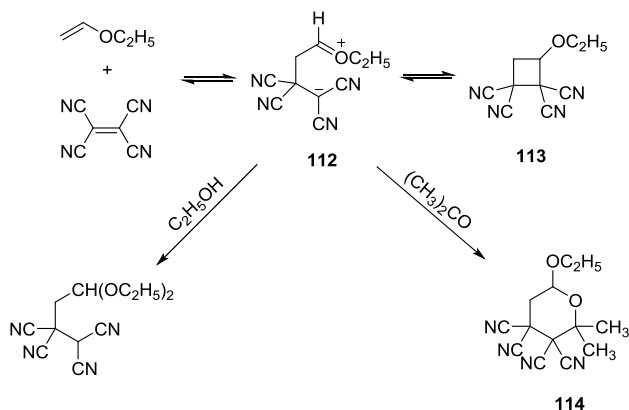
При взаимодействии циклобутана **110** с толуилтиолом образуется аддукт **111** [19].



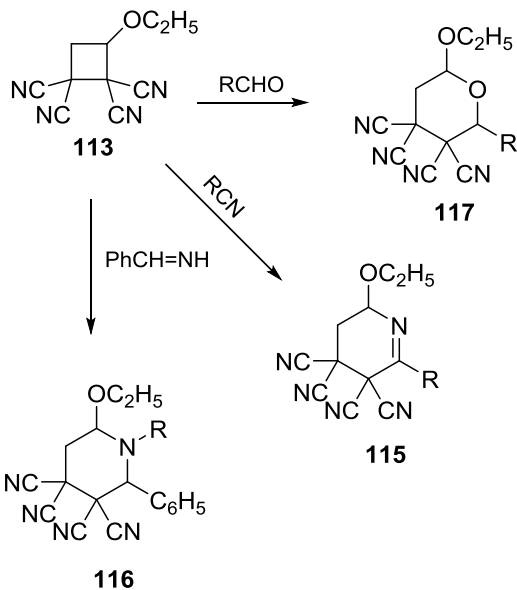
Наиболее ярко реакционная способность 1,1,2,2-тетрацианоциклобутанов, содержащих в положении 3 донорный заместитель, который может стабилизировать образующийся положительный заряд, проявляется в ряде превращений 3-этоксциклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **113** [8]. При реакции ТЦЭ с этоксиэтенем в ацетоне, при н.у., получено 6% тетрацианозамещенного оксана **114** и 94% тетрацианоциклобутана **113**. Количественно оксан **114** образуется при недельной выдержке циклобутана **113** в ацетоне.

3-этоксциклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрил **113** в полярных органических растворителях находится в равновесии с

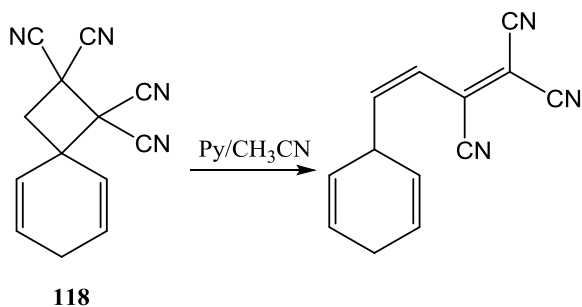
цвиттер-ионом **112**, который реагирует с ацетоном. Процесс **112**↔**113** обратим [20].

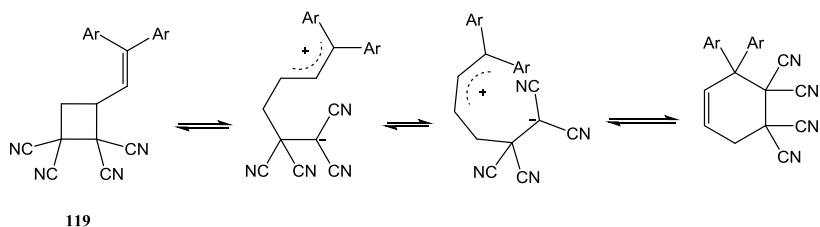


6-Этоксипиридин-3,3,4,4-тетракарбонитрилы **115** получены в реакции ацетонитрила или бензонитрила с тетрацианоциклобутаном **113**. Реакции циклобутанов **113** с бензиден- и этил-амином приводят к 6-этоксипиперидин-3,3,4,4-тетракарбонитрилам **116**. Оксан **117** образуется при взаимодействии циклобутана **113** с бензальдегидом, а также с пропионовым альдегидом [20,21].

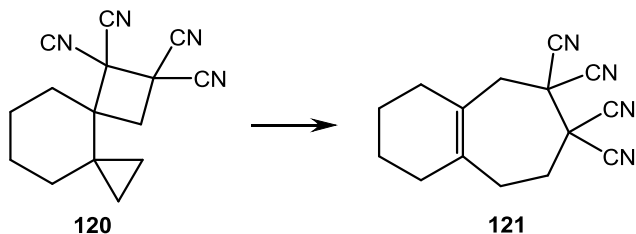


Способность к дециклизации по механизму В имеют циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **118** и **119**, содержащие в β -положении к тетрацианоэтановому фрагменту π -систему, способную стабилизировать положительный заряд цвиттер-ионного интермедиата [10].

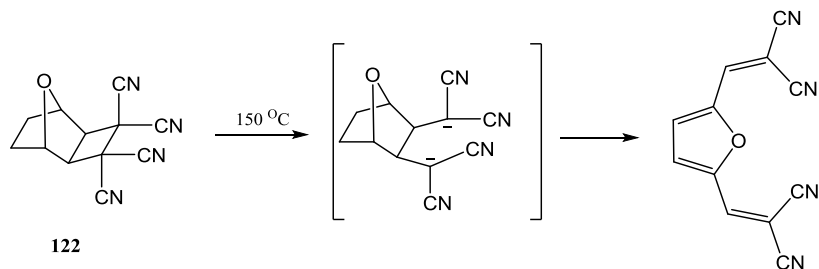




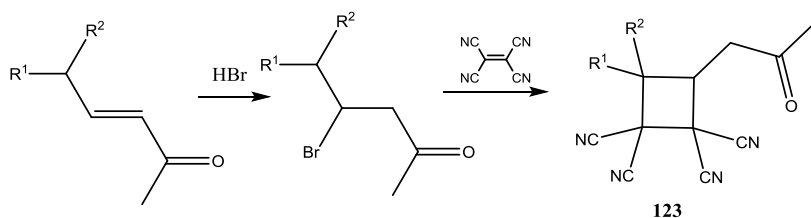
Расположенная в β -положении циклопропильная группа в сочетании с тетрацианоэтановым фрагментом способствует превращению соединения **120** в бицикл **121** по пути В.



Для тетрацианоциклобутанов, не содержащих электронодонорный и электроноакцепторный фрагменты, которые могут стабилизировать цвиттер-ионный интермедиат, реализуется путь А. Циклобутан **122** в положении 3 или 4 не имеет нуклеофильный центр и, следовательно, возможности для дециклизации по механизму В нет: реакция протекает по пути А [7].



Новый метод синтеза циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов найден нами при изучении реакции ТЦЭ с β -бромкетонами. Быстро (2-3 мин) и с высокими выходами (91-96%) образуются 3-(2-оксопропил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **123**. Циклобутаны **123** можно также получить взаимодействием ТЦЭ с α,β -непредельными кетонами в присутствии концентрированной HBr. В этом случае образование циклобутанов **123** протекает дольше – за 12 ч и с более низкими выходами (56-71%) [22].



С целью подтверждения гипотезы о фармакофорностетрацианоэтильного фрагмента и получения новых биологически активных соединений с цитостатическим действием проведено

исследование по получению продуктов взаимодействия различных гидразонов α,β -непредельных альдегидов с ТЦЭ.

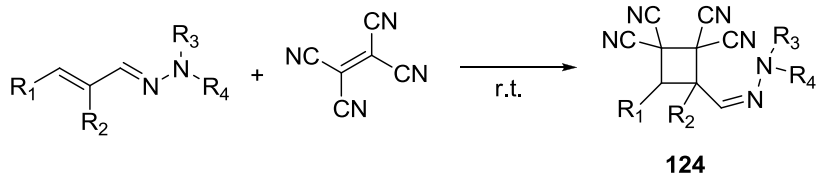
Процессы циклоприсоединения характеризуются широкими синтетическими возможностями. Гидразоны α,β непредельных альдегидов являются перспективными, но не достаточно изученным классом 1-азадиенов [23]. В реакциях циклоприсоединения они более активны, чем оксимы и имины.

Ранее было отмечено [24], что для гидразонов характерна геометрическая изомерия с таутомерным равновесием двух или нескольких форм. Эти данные имеют противоречивый характер. Так, если в работе [25] утверждается существование диалкилгидразонов α,β -ненасыщенных алифатических альдегидов в анти-конфигурации и S-транс-конформации, то в нашей работе [26] доказано, что диметилгидразон кротонового альдегида существует преимущественно (на 80%) как транс-изомер и только в виде S-цис-конформера.

В обзорной работе по гидразонам [23] сведения о стереоизомерии гидразонов α,β -непредельных альдегидов отсутствуют. Авторы произвольно, вероятно, в зависимости от получаемых продуктов реакций и возможными таутомерными равновесиями гидразонов приписывают им S-транс- или S-цис-конформации.

Нами обнаружено, что при взаимодействии ряда гидразонов α,β -непредельных альдегидов с ТЦЭ образуются не продукты [4+2]циклоприсоединения, а 3-((R-гидрозоно)метил)цикло-

бутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **124** (рис. 2, 3). Для получения гидразонов непредельных альдегидов использованы кротоновый альдегид, цитраль, мертиналь, несимметричный диметилгидразин, фенилгидразин, тиосемикарбазид.

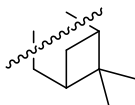


$R_3=R_4 = \text{Me}$: $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (a); $R_1+R_2 = 2,2\text{-di-Me-cyclo-Bu-3-Me}$ (b)

$R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{Ph}$: $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (c); $R_1 = \text{Ph}$, $R_2 = \text{H}$ (d); $R_1 = 2\text{-Me-Pent-2-en}$ + $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{H}$ (e); $R_1+R_2 = 2,2\text{-di-Me-cyclo-Bu-3-Me}$ (f)

$R_3 = \text{H}$, $R_4 = \text{C(S)NH}_2$, $R_1+R_2 = 2,2\text{-di-Me-cyclo-Bu-3-Me}$ (g)

Для **124 b, f, g** $R_1+R_2 =$

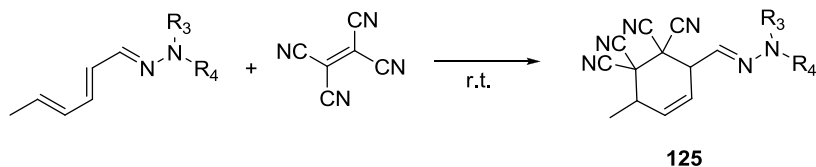


Структуры циклобутанов **124** были определены методами ИК-, ЯМР-, масс-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа (рис. 2, 3). Этот класс соединений представляет исключительный интерес для изучения их как супрамолекулярных синтонов в химии и биологии. Термин «супрамолекулярные синтоны» относительно 1,1,2,2-тетрацианозамещенных циклопропанов и циклобутанов более простого строения был обозначен испанскими исследователями в работе «Small Cycloalkane (CN)₂C-

C(CN)₂ Structures Are Highly Directional Non-covalen tCarbon-Bond Donors» [27].

В работе приводятся расчеты и анализ базы данных SciFinder. Полученные нами циклобутаны имеют необычное сочетание фрагментов (CN)₂C-C(CN)₂ и R¹R²N-N, характеризующихся сильными соответственно электроноакцепторными и электронодонорными свойствами.

В случае гидразонов сорбинового альдегида (гекс-2,4-диеналь) образуются 3-((2-R-гидразино)метил)-6-метилциклогекс-4-ен-1,1,2,2-тетракарбонитрилы **125** (рис. 4):



R₃=R₄= Me (a); R₃= H, R₄= Ph (b)

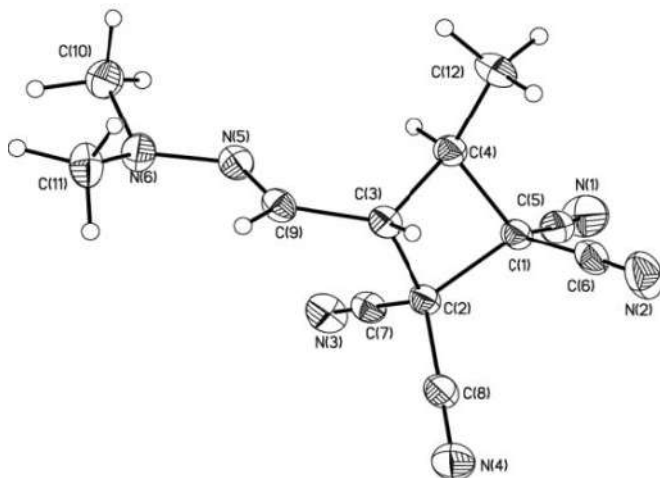


Рис. 2. Молекулярная структура соединения 124a

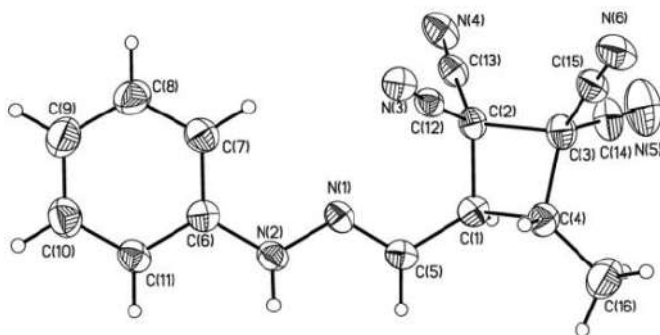


Рис. 3. Молекулярная структура соединения 124c

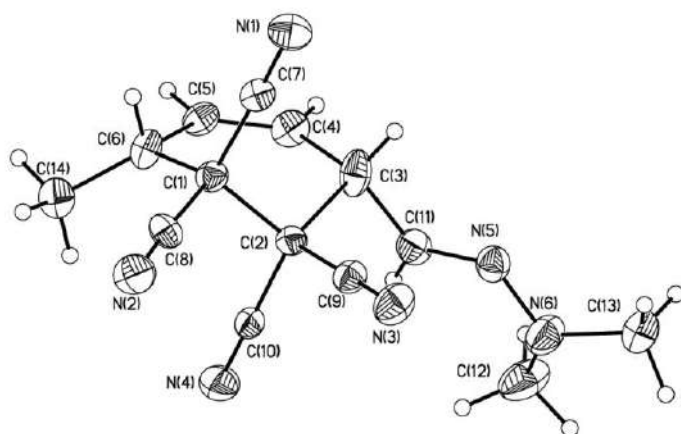


Рис. 4. Молекулярная структура соединения 125a

Полученные соединения были испытаны на антипролиферативную активность.

Таблица 2

Результаты исследования антипролиферативной активности соединений 124-125 при концентрации 10^{-5} M (по программе One-Dose Screen)

Соединение	Процент ингибирования роста клеточных линий								
	лей-коза	рака легких	рака толстой кишки	рака мозга	меланомы	рака яичников	рака почки	рака простаты	рака молочной железы
124a	-	11.1 5 ± 1.34	-	-	14.11 ± 1.56	-	15.6 4 ± 1.13	10.34 ± 1.15	-
124b	14.18 ± 1.41	12.1 9 ± 1.12	-	-	-	-	14.1 3 ± 1.33	-	-

Соединение	Процент ингибирования роста клеточных линий								
	лей-коза	рака лег-ких	рака тол-стой киш-ки	рака моз-га	мела-номы	рака яич-ников	ра-ка по-чек	рака про-статы	рака молоч-ной желе-зы
124с	37.44 ± 5.81	25.3 1 ± 4.67	30.95 ± 4.53	26.9 8 ± 1.19	55.03 ± 3.56	23.89 ± 5.27	39.0 3 ± 2.97	22.20 ± 1.95	20.71 ± 2.83
124d	71.20 ± 6.14	44.8 1 ± 5.87	52.52 ± 4.84	36.9 3 ± 4.83	49.39 ± 5.24	32.81 ± 2.44	43.0 8 ± 5.61	39.35 ± 4.31	41.28 ± 5.73
124е	17.95 ± 1.21	12.4 6 ± 1.77	-	10.3 3 ± 1.35	18.73 ± 1.69	-	15.6 5 ± 1.96	20.68 ± 1.62	15.09 ± 1.94
124f	13.84 ± 1.90	16.2 8 ± 1.53	15.83 ± 1.73	13.6 8 ± 1.52	35.22 ± 5.60	35.05 ± 6.27	24.3 6 ± 5.16	27.83 ± 6.38	25.81 ± 1.54
124g	88.40 ± 1.97	71.9 3 ± 5.66	51.16 ± 6.83	17.9 4 ± 2.85	21.74 ± 4.78	34.90 ± 1.56	32.5 6 ± 4.37	23.37 ± 3.11	30.80 ± 5.92
125a	21.75 ± 4.36	35.0 1 ± 7.80	13.80 ± 1.11	19.7 5 ± 1.59	19.72 ± 1.78	15.02 ± 1.95	-	16.77 ± 3.56	19.28 ± 3.79
125b	23.84 ± 4.54	18.9 2 ± 4.06	20.26 ± 5.12	14.4 5 ± 1.73	24.86 ± 3.68	34.72 ± 4.91	27.5 2 ± 6.24	14.77 ± 2.56	24.44 ± 1.87
бусуль-фан	-	-	-	-	18.80 ± 1.98	-	-	-	-
циспла-тин	-	32.1 ± 2.15	-	13.9 0 ± 1.31	14.2 ± 1.10	26.90 ± 1.87	18.1 0 ± 1.72	19.90 ± 2.05	10.90 ± 1.03

Исследование антипролиферативной активности тетрацианоциклобутанов **124** и тетрацианоциклогексенов **125** проведено в Национальном институте рака (США). Использована модель *in vitro*, позволяющая стандартизовать условия эксперимента для повторяющихся серий по методике «NCI-60 One-Dose Screen». Исследования проведены на 60 клеточных линиях (https://dtp.cancer.gov/discovery_development/nci-60/cell_list.htm), полученных из опухолей легких, толстой кишки, мозга, яичников, почек, предстательной железы, молочной железы, а также лейкемии и меланомы человека. Из исследованных на антипролиферативную активность веществ 2-((3,3,4,4-тетрациано-8,8-диметилтрицикло[5.1.1.0^{2,5}]нонан-2-ил)метилен)гидразин-1-карботиоамид **124g** является наиболее перспективным для последующих исследований (см. табл. 2). При концентрации 10 мкМ циклобутан **124g** оказывает значительное ингибирование роста опухолевых клеток. Наибольшую активность **124g** проявляет в отношении клеток лейкемии, так как подавляет рост всех тестовых культур (CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR). Среднее значение ингибирования данных линий составляет 88,4%, максимальное – 95,4% (SR).

Принимая во внимание высокую алкилирующую способность цианогрупп, предполагаемый механизм цитотоксического действия 3-((R-гидрозоно)метил)циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов связан с алкилированием нуклеофильных участков молекулы ДНК опухолевых клеток. На величину активности

влияет окружение этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента. Так, соединение **124g**, содержащее остаток тиосемикарбазида, проявляет более выраженное цитотоксическое действие. Кроме того, фрагмент природного терпенового альдегида – миртеналя, вероятно, способствует более активному захвату вещества клетками.

Эти данные подтверждают нашу гипотезу о том, что этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент в циклических соединениях проявляет свойства фармакофора.

1. Днепровский А.С., Темникова А.И. Теоретические основы органической химии -Л.:Химия. -1979. -520 с.

2. Epiotis N.D. Electrocyclic reactions. 1. The importance of donor-acceptor interactions in thermal intermolecular cycloaddition reactions // *J. Am. Chem. Soc.* -1972. -Vol.94. -N.6. -P.1924-1934.

3. Gompper R., Elser W., Muller H.J. Stabile 1,4-dipole aus ketenacetalen und 1,1-athilenedicarbonitrilen // *Angew. Chem.*-1967. -Bd.79. -S.473.

4. Сольватационные эффекты в реакциях ретро-[2+2]-циклоприсоединения/ Соломонов Б.Н., Антипин И.С., Коновалов А.И., Новиков В.Б. // *Журн. орг. химии.* -1979. -Т.15. -С.2466-2468.

5. Prinzbach H., Fritz H., Hagemann H. [2 π +2 π]-Photocycloadditionen in tricyclo[3.2.2.0_{2,4}]nonadien-derivaten.

Synthese einfach überbrückter tris-3-homobenzolverbindungen // *Cem. Ber.* -1974. -Bd.107. -S.1971-1987.

6. Klarner F.G. Chemie unter hohem druck. Die steuerung organisch-chemischer reactionen mit hohem druck // *Chem. Unseres Zeit.* -1989. -Bd.23. -S.53-63.

7. Nishida S., Muritani I., Teraji T. Reaction of tetracyclopropylethylene with tetracyanoethylene // *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* -1971. -N.1. -P.36-37.

8. Schug R., Huisgen R. 1,4-Dipolar cycloadditions as trapping reactions for zwitterionic intermediates of 2+2 // *J. Chem.Soc., Chem.Comm.* -1975. -P.60-61.

9. Marinuzzi-Brosemer S.A., Dittmer D.C. An Unusal Thermal Rearrangement of 5,5,6,6-tetracyano-2-thiabicyclo[2.2.0]hexane to a Thiophene // *J. Org. Chem.* - 1985.- Vol. 50.- P. 799-802.

10. Hamer N.K., Stubbs M.E. Rearrangements of tetracyanoethylene to 3-methylenecyclohexa-1,4-dienes and homofulvenes // *J. Chem. Soc., Perk.Tr.1.* -1972. -P.2971-2976.

11. Rappoport Z. Nucleophilic attacks of carbon-carbon double bounds. Part 5. The reaction of dimethylanilin with tetracyanoethylene: π and σ complex in electrophilic aromatic and nucleophilic vinylic substitutions // *J. Chem. Soc.* -1963. -P.5264-5266.

12. Medici A., Pedrini P., Venturoli C., Donodi A. Functionalization of thiazoles. Selectiviti in the reactions of 2-(dimethylamino)-

1,3-thiazoles with electrophiles: formation of Michael-type adducts and thiazolium salts // *J. Org. Chem.*-1981.-Vol.46.-P.2790-2793.

13. Fries S., Gollnic K. Thermische cycloadditionen von acetylene-dicarbosaueredimethyl ester an cyclische enolether und thioenolether // *Angew. Chem.*-1980.-Bd.92.-S.848-849.

14. Foster R., Hanson P. Interaction of electron acceptors with tetracyanoethylene in dichloromethane // *Tetrahedron.*-1965.-N.21.-P.255-260.

15. Dombrowski J.R., Hallensleben M.L., Regel W. Kernsubstituierte 1,1,2,2-tetracyano-3-phenoxy-cyclobutane aus tetracyanathylen und kernsubstituierten phenylvinylathern // *Tetrahedron Lett.* -1971. -N.42. -P.3881-3882.

16. О взаимодействии 10-винилфентиазина с тетрацианоэтиленом/ Горшков А.Г., Турчанинов В.К., Куров Г.Н., Скворцова Г.Г. // *Журн. орг. химии.* - 1979.- Т.15.- Вып.4.- С.767-770.

17. Williams J.K., Wiley D.W., Mc. Kusick B.C. Cyanocarbon chemistry. 20. 1,2,2-Tricyano-1,3-butadienes // *J. Am. Chem. Soc.*-1962.-N.11.-P.2216-2221.

18. Roland J.R., Mc. Kusick B.C. Cyclocarbon chemistry. 18. Tricyano-vinylation of hydrazones and other nucleophilic substances // *J. Am. Chem. Soc.*-1961.-Vol.83.-P.1652-1657.

19. Kataoka F., Shimizu N., Nishida S. Cycloaddition reaction of some representative 1-cyclopropyl-1,3-butadienes with tetracyanoethylene and reaction of the resultant vinylcyclobutanes.

An easy vinylcyclobutane – cyclohexene rearrangements // *J. Am. Chem. Soc.* -1980. -Vol.102. -№2 - P.711-716.

20. Huisgen R., Steiner G. Nonstereospecificity in [2+2] cycloadditions of tetracyanoethylene to enol ethers // *J. Am. Chem. Soc.* -1973. -Vol.95. -P.5054-5055.

21. Kleischman F.K., Klem H. Cycloaddition reaction between tetracyano-ethylene and N-butyl-vinylether: the solvent dependence of the volume of activation // *Tetrahedron Lett.* -1973. -P.3773-3776.

22. Шевердов 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. общей химии.* -2002. -Т.72. -Вып.6. -С.1051-1052.

23. N P Belskaya, A I Eliseeva, V A Bakulev. Hydrazones as substrates for cycloaddition reactions // *Russian Chemical Reviews.* 2015.Vol. 84, №12. P. 1226 – 1257.

24. Китаев Ю.И., Бузыкин Б.И. Гидразоны. М.: Наука, 1974. 416 с.

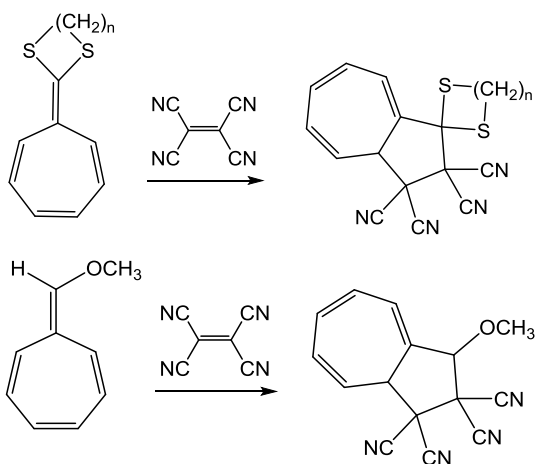
25. Иоффе Б.В., Цибульский В.В., Анодина Н.М., Сивков В.П. // *Журн. орган. хим.* 1969. Т.5. С.1162-1168.

26. Насакин О.Е., Шевердов В.П., Лукин П.М., Тафеенко В.А., Булай А.Х. // *Журн. орган. хим.* 1992, Т.28. Вып. 9. С.1841-1849.

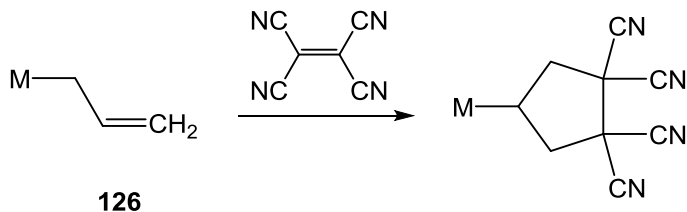
27. Brauza A., Mooibroek T.J., Frontera A. Small Cycloalkane (CN)₂C-C(CN)₂ Structures Are Highly Directional Non-covalent Carbon-Bond Donors // *Chem.Eur.J.* 2014. Vol.20. P. 10245–10248

3.2.3 Тетрацианоциклопентаны

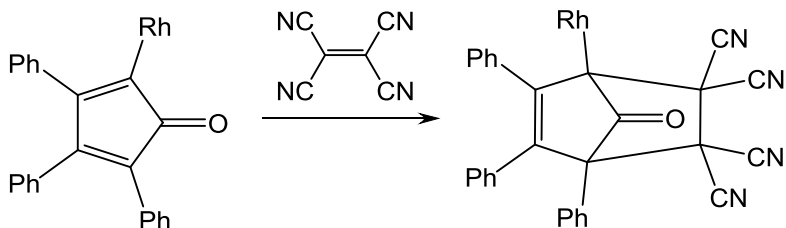
Наиболее значительная часть тетрацианоциклопентанов синтезирована реакциями ТЦЭ с олефинами. Как правило, образование циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов происходит в реакциях ТЦЭ с алкенами, двойные связи которых активированы донорными группами. Образование циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов происходит в том случае, если два активированных (для присоединения ТЦЭ) центра в олефине расположены в положении 1,3 [1-7]. Один из вариантов такого циклоприсоединения – реакции ТЦЭ с гептафульвенами [7].



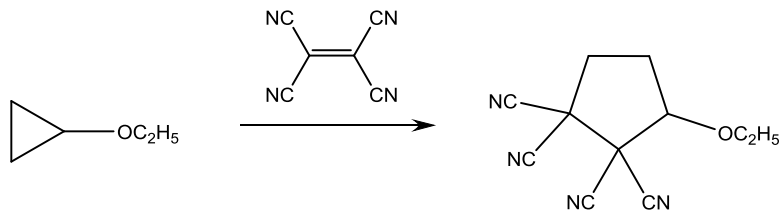
Комплекс аллил-металл **126** тоже является системой для 1,3-циклоприсоединения ТЦЭ [8,10].



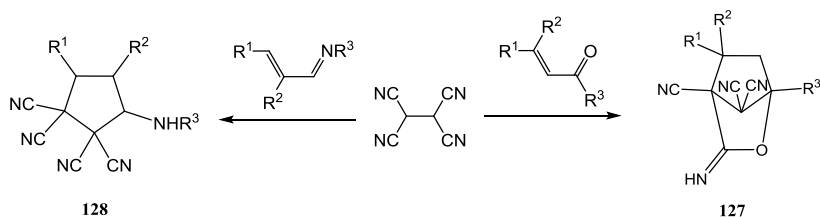
Существует возможность формирования цикlopentan-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента в результате реакции 1,4-циклоприсоединения [10-18]. Эти реакции приводят к образованию цикlopentanов, если в структуре исходного диена имеются фрагменты, позволяющие с вновь образующимися связями образовывать пятичленный алицикл. Подобного типа реакция – это взаимодействие ТЦЭ с 2,3,4,5-тетрафенилциклопентадиеноном [17].



Взаимодействием высоконапряженных замещенных циклопропанов с ТЦЭ получены тетрацианоциклопентаны [19-24]. Процессы идут по схеме [3+2] циклоприсоединения. Образование тетрацианоциклопентанов, как правило, протекает в течение длительного времени. Например, реакция ТЦЭ с этоксициклопропаном, приводящая к 3-этокси-1,1,2,2-тетрацианоциклопентану, протекает в течение 10 дней [25].



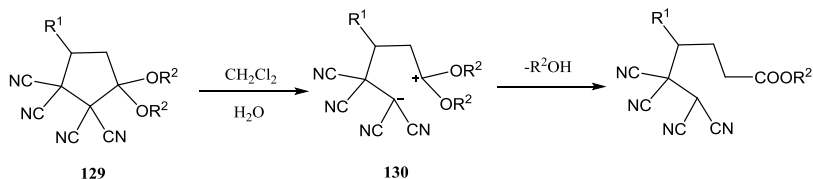
Перспективным направлением синтеза тетрацианоциклопентанов является взаимодействие ЭТК с α,β -непредельными альдегидами и кетонами [26] и с азотистыми аналогами α,β -непредельных альдегидов [27,28]. В работе [26] сообщено, что соединения **127** образуются в том случае если реагирующее с ЭТК α,β -непредельное карбонильное соединение имеет s-цис-конформацию. Циклопентаны **128** образуются, вероятно, по той же схеме [27, 28].



S-цис-ориентация азотистых производных α,β -непредельных карбонильных соединений обозначена в работе [29].

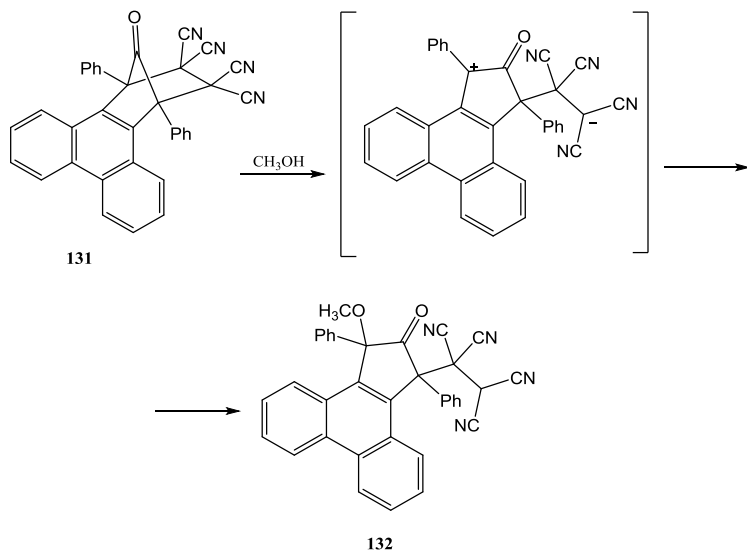
Данные о реакционной способности циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов менее обширны, по сравнению с циклобутан-1,1,2,2-тетракарбонитрилами. Тем не менее существует сходство проявления реакционной способности циклобутан-

1,1,2,2-тетракарбонитрилов с соответствующими цикlopента-
нами в плане дециклизации. 1,1,2,2-Тетрацианоциклопентанам,
так же как и соответствующим циклобутанам, свойственен ра-
рыв связи цикла, расположенной между этил-1,1,2,2-
тетракарбонитрильным и донорным фрагментами. Дециклиза-
ция происходит в полярных растворителях и определяется воз-
можностью стабилизации образующегося цвиттер-иона.

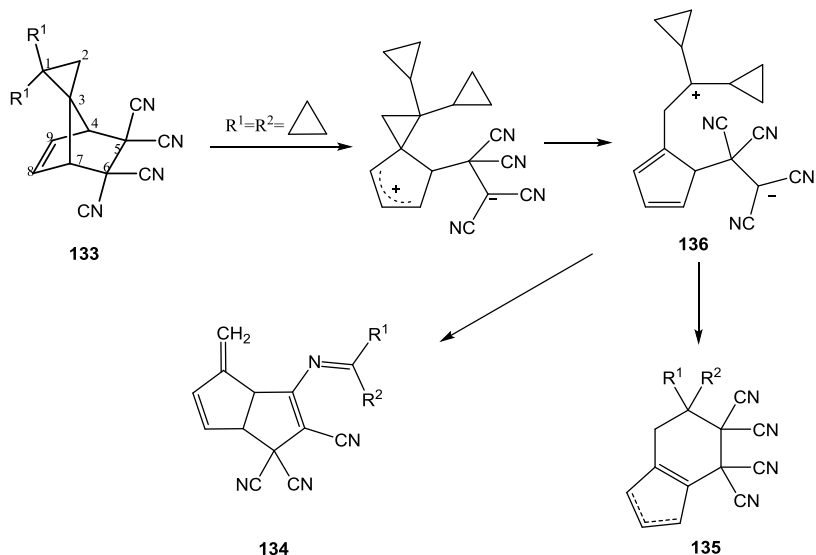


Для цикlopентана **129** стабилизация цвиттер-иона **130** осу-
ществляется этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильным и алкокси-
фрагментами [30].

Циклоаддукт **131** под действием метилового спирта при на-
гревании [31] превращается в соединение **132**.



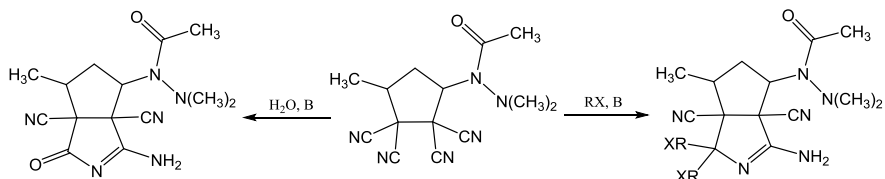
Рециклизация 1,1-дициклопропил-4,7-винилен-спиро[2.4]гептан-5,5,6,6-тетракарбонитрила **133a** протекает при нагревании его в ацетонитриле (50-80 °C) [32]. В результате многостадийных процессов после разрыва связи между тетрацианоэтановым и циклопропильным фрагментами образуются имин **134** и смесь диенов **135**. Особенность соединений **133a-в** – это зависимость их реакционной способности от заместителей R¹ и R². Спирогептантетракарбонитрил **133a** имеет отличительное свойство – способность к дециклизации по связи C(4)-C(5). Эта особенность проявляется в более высокой реакционной способности соединения **133a** в сравнении с аналогами **133б,в**, приводящей к соединениям **134** и **135**.



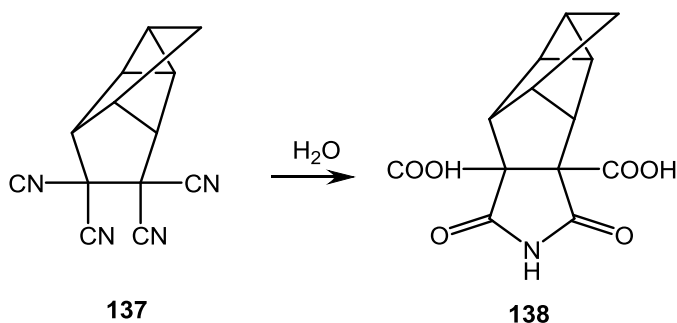
$\text{R}^1=\text{R}^2$ = цикло-Pr (а); $\text{R}^1=\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (б); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (в)

Отличия в реакционной способности соединений **133а-в**, вероятно, заключается в возможности стабилизации положительного заряда в цвиттер-ионе **136** циклопропильными группами. Для соединений **133б, в** этой возможности нет.

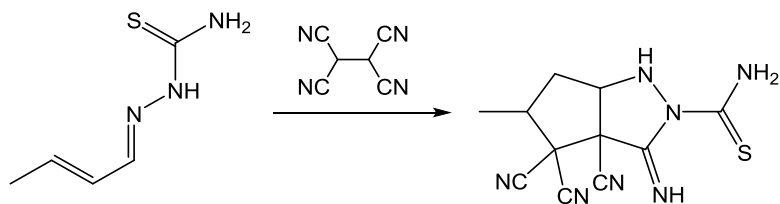
Реакции, не относящиеся к процессам дециклизации, заключаются в присоединении нуклеофилов по нитрильным группам в присутствии оснований [28].



Гидролиз тетрациклотетракарбонитрила **137** при нагревании в водно-спиртовой среде приводит к соединению **138** [1].



При взаимодействии тиосемикарбазона кротонового альдегида с 1,1,2,2-тетрацианоэтаном обнаружено, что происходит формирование цикlopентанового цикла и затем за счет CN – NH взаимодействия образуется 3а,4,4-трициано-3-имино-5-метил-гексагидроциклопентп[с]пиразол-2(1*H*)-карботиомид (рис. 5).



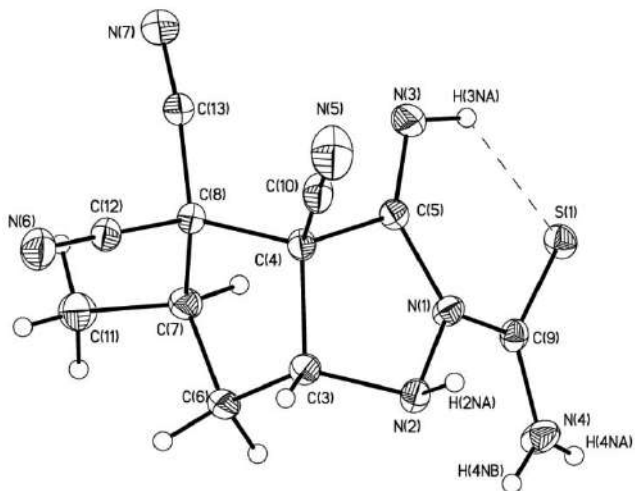


Рис. 5. Молекулярная структура 3а,4,4-трициано-3-имино-5-метилгексагидроциклопента[с]пирозол-2(1*H*)-карботиотида (PCA)

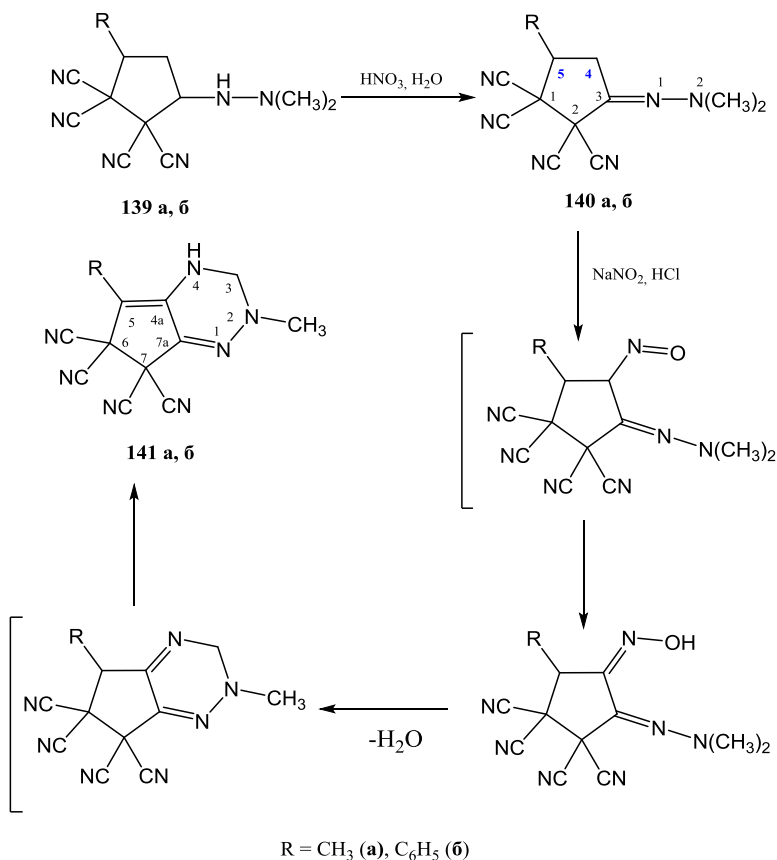
Разработка новых методов синтеза и изучение свойств 3-(2,2-диалкилгидразоно)-5-*R*-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и производных является актуальной задачей, так как они обладают высокой противоопухолевой активностью [33], имеют уникальное сочетание в цикле близкорасположенных фрагментов *N,N*-диметилгидразона и этил-1,1,2,2-тетракарбонитрила. Это необычное сочетание функциональных групп создает предпосылки для открытия у 3-(2,2-диалкилгидразоно)-5-*R*-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов новых свойств и реакций, обусловленными высоким потенциалом реакционной способности. Исследования, проведенные в Национальном институте рака (США) противоопухолевой активности карбо- и гетероциклов, полученных на основе тетрацианоэтилена, пока-

зали, что наиболее активны из них соединения, содержащие в циклах этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент [33,34]. С теоретической и практической точек зрения представляется перспективным дальнейшее изучение свойств карбо- и гетероциклических соединений, содержащих этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент, прежде всего 3-(2,2-диалкилгидразино)-5-R-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, так как, по нашему мнению, эти соединения можно отнести, по характеру действия на нуклеофильные центры реагентов и ДНК-биомитенов, к группе алкилирующих агентов и противоопухолевых препаратов (L01A) [35]. Полагаем, что этил-1,1,2,2-тетракарбо-нитрильная группа легко алкилирует нуклеофилы благодаря сближенности и взаимной активации четырех нитрильных групп. Именно в таком сочетании они максимально активируют друг друга.

Мы разработали новый метод синтеза 3-(2,2-диалкилгидразино)-5-R-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **140a** и **140b** окислением 3-(2,2-диалкилгидразино)-5-R-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов **139a** и **139b** разбавленной азотной кислотой. В сравнении с известными методами их получения [36] новый способ проще и позволяет достичь более высоких выходов целевых продуктов.

Обнаружено, что среди соединений-лидеров, характеризующихся высокой противоопухолевой активностью [33], более высокую реакционную способность имеют 3-(2,2-диалкил-

гидразо)-5-*R*-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, из которых нами были получены 1-диметиламино-4-метил-6-оксопиперидин-2,2,3,3-тетракарбонитрилы [33] и 2,5-диметил-3,4-дигидро-2*H*-циклопента[*e*][1,2,4]триазин-6,6,7,7-тетракарбонитрилы **141a** и **141b**. Реакции протекали в одну стадию. Простоте выполнения синтезов соответствуют сложные многостадийные на молекулярном уровне процессы.



Бицикл **141a** ранее нами был получен [37] из 3-(2,2-диметил-1-нитрозогидразино)-5-метил-1,1,2,2-тетракарбо-нитрила путем нагревания его в 2-пропанолe в присутствии соляной кислоты с выходом 33%.

При расшифровке спектров ЯМР¹³C гидразонов **140a, б** оказалось, что углерод при двойной связи C=N имеет химические сдвиги, смещенные в сильное поле (δ , 125-127 м.д.) по сравнению со стандартными значениями связи C=N (δ , \approx 150-160 м.д.) для несопряженных систем [38]. Мы предположили, что в гидразонах **140a, б** имеет место $p(N^2)$ - $\pi(C^3=N^1)$ сопряжение. Но поскольку ранее сообщалось о том, что для алкилгидразонов кетонов p - π сопряжение не проявляется [39], то перед нами встал вопрос – в результате каких факторов в гидразонном фрагменте осуществляется сопряжение неподеленной пары электронов азота N^2 с π -связью $C^3=N^1$ (нумерация атомов в соответствии с названием и схемой реакции).

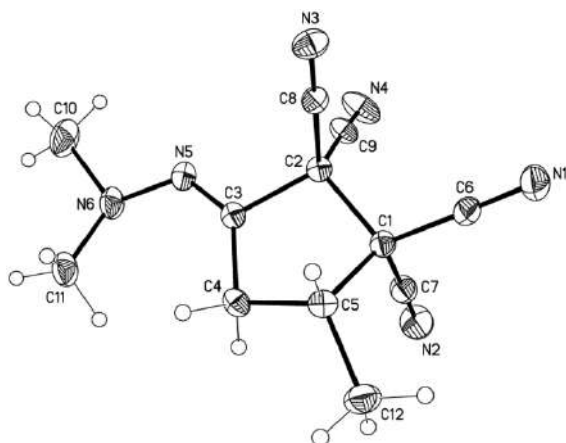


Рис. 6. Молекулярная структура соединения **140a** (PCA, нумерация атомов в соответствии с депонированием в Кембриджском банке структурных данных, CCDC 1410359)

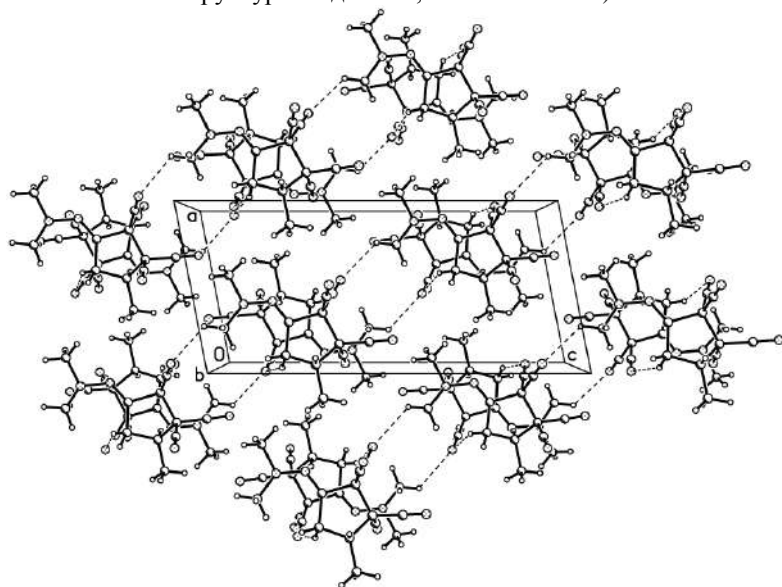
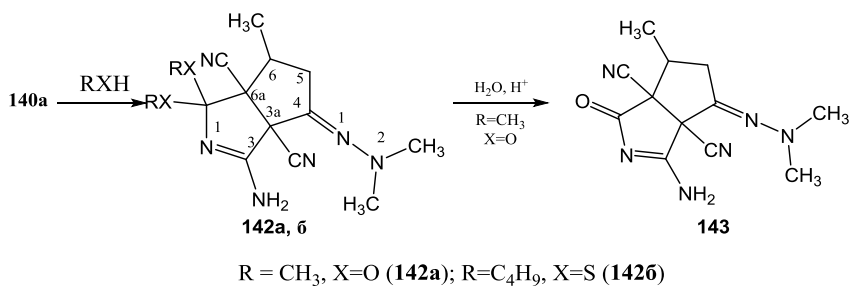


Рис. 7. Водородно-связанные слои, образованные молекулами соединения **140a**, параллельные плоскости $[1\ 0\ \bar{1}]$. Слабые водородные связи C—H...N показаны штриховыми линиями

Известно, что электроакцепторные группы, такие как CF_3 , $\text{C}(\text{CF}_3)_3$, $\text{C}(\text{CN})_3$, вследствие эффекта обратной гиперконъюгации [40], вызывают поляризацию не только соседних σ -связей, но и оказывают поляризующее влияние на π -связи. Очевидно, и в цианосодержащих гидразонах циклопентанов **140a** и **140б** под действием высокоакцепторного фрагмента $\text{C}(\text{CN})_2\text{C}(\text{CN})_2$ происходит смещение электронного окружения от атомов N^1 , N^2 гидразонного фрагмента к углероду C^3 , чем можно объяснить сдвиг сигналов $\text{C}^3=\text{N}^1$ (ЯМР ^{13}C) в более сильное поле (125-127 м.д.).

С целью изучения влияния электроакцепторных свойств этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента на связь $\text{C}=\text{NN}(\text{CH}_3)_2$ и $p(\text{N}^2)$ - $\pi(\text{C}^3=\text{N}^1)$ сопряжение нами синтезированы соединения **4** и **5**, имеющие при связи $\text{C}=\text{NN}(\text{CH}_3)_2$ группы с менее выраженными электроакцепторными свойствами по сравнению с гидразонами **140a**, **б**.



Превращения **140a** \rightarrow **142a**, **б** под действием каталитических количеств морфолина протекают за несколько секунд (ТСХ), что указывает на уникальность данных реакций. Полага-

ем, что соединения, имеющие наивысшую противоопухолевую активность и содержащие этан-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент [33, 35], взаимодействуют с нуклеофильными центрами ДНК опухолевых клеток аналогичным образом. Известные взаимодействия нитрилов с нуклеофилами часто требуют жестких условий – длительное нагревание смеси нитрила, нуклеофила, катализатора [40].

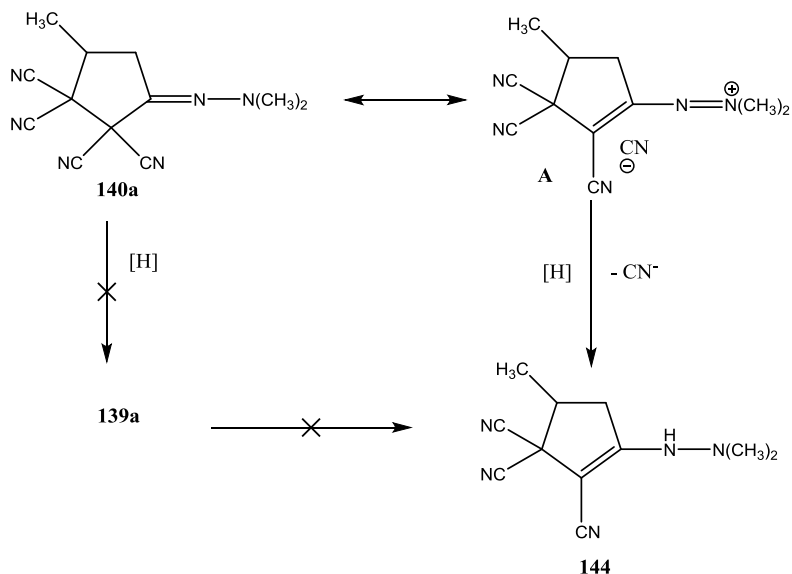
Значения химических сдвигов спектров ЯМР¹³C соединений **142** и **143** для атома C⁴ являются стандартными (≈150-155 м.д.). В бициклах **142** и **143** смещение электронного окружения N²N¹→C⁴ в сравнении с гидразонами **140a** и **140b** не проявляется. Это подтверждается данными ЯМР¹³C и УФ-спектроскопии. На относительное нарушение p(N²)-π(C⁴=N¹)-сопряжения у соединения **142a** указывает сравнение его электронных спектров со спектрами соединения **140a**.

Для гидразона **140a** максимум поглощения находится в области 270 нм (ε 10200). В УФ- спектре бицикла **142a** (λ_{макс} 265 , ε 3500) проявляется гипохромный эффект по сравнению с УФ-спектром соединения **140a**. Можно предположить, что нарушение p(N²)-π(C⁴=N¹) сопряжения гидразонного фрагмента у соединения **142a** в сравнении с аналогичным p(N²)-π(C³=N¹) сопряжением у соединения **140a** вызвано стерическими факторами. Решение этого вопроса мы осуществили путем сравнения УФ спектров соединений **140a** и **142a** с УФ спектром диметилгидразона цикlopentanона. Его синтез осуществлен из цикло-

пентанона и несимметричного диметилгидразина по стандартной методике [41]. Диметилгидразон циклопентанона противоопухолевой активностью не обладает. Максимум поглощения, соответствующий $n \rightarrow \pi$ переходу, для диметилгидразона циклопентанона находится в области 268 нм, коэффициент экстинкции равен 1370. Таким образом, на основании ЯМР¹³С и УФ-спектров у диметилгидразона циклопентанона, соединений **142a**, **142b** и **143** $p(N^2)-\pi(C^3=N^1)$ сопряжение, в сравнении с соединением **140a**, не проявляется. Можно констатировать, что это связано не со стерическими факторами и находится в зависимости от акцепторных свойств фрагментов, или от числа нитрильных групп в α,β -положениях при фрагменте $C=NN(CH_3)_2$. Следовательно, этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент соединений **140a**, **б** оказывает непосредственное влияние на $p(N^2)-\pi(C^3=N^1)$ сопряжение. Более высокая степень $p(N^2)-\pi(C^3=N^1)$ сопряжения у соединений **140a**, **б** в сравнении с соединением **142a** и диметилгидразоном циклопентанона, а также нестандартные величины химических сдвигов спектров ЯМР¹³С соединений **140a**, **б**, вероятно, можно объяснить $\sigma(C^2-C^3)-p(N^1)$ и $\sigma(C^2-CN)-\pi(C^3=N^1)$ взаимодействиями – эффектом обратной гиперконъюгации.

Исследование реакционной способности соединений **140a**, **б** подтверждают этот вывод. Квартенизация гидразонов **140a**, **б** галоидными алкилами (CH_3I , C_2H_5Br) и диметилсульфатом, а также протонирование по N^1 и N^2 гидразонов **140a** и **140b** ми-

неральными кислотами не протекают. Эти факты свидетельствуют о значительной делокализации неподеленных электронных пар атомов азота при гидразонном фрагменте соединений **140a**, **б** в сравнении с обычными гидразонами, которые с алкилирующими агентами и кислотами реагируют с образованием соответствующих солей [42, 43]. В соответствии с предложенным $\sigma(C^2-CN)-\pi(C^3=N^1)$ взаимодействием происходит децианирование гидразона **140a** под действием некоторых восстановителей до цикlopентена **144**. Так как σ - π взаимодействие в гидразоне **140a** подразумевает образование граничной структуры А, то оно, вероятно, облегчает децианирование и образование конечного продукта **144**. В условиях проведения реакции **140a** \rightarrow **144** образование гидразина **139a** не происходит (TCX). Кроме того, если бы одной из первых стадий процесса являлось восстановление связи C=N до CH-NH, то цикlopентен **144** можно было бы синтезировать реакцией цикlopентана **139a** с аналогичными реагентами. Однако цикlopентен **144** из цикlopентана **139a** не образуется.



Таким образом, в сравнении с известными методами синтеза 3-(2,2-диметилгидразино)-5-R-1,1,2,2-тетракарбонитрилов, окисление 3-(2,2-диметилгидразино)-5-R-1,1,2,2-тетракарбонитрилов до 3-(2,2-диметилгидразино)-5-R-1,1,2,2-тетракарбонитрилов представляется более удобным вариантом их получения, так как целевые продукты образуются с более высокими выходами, время проведения процессов составляет несколько минут, окислитель – азотную кислоту – можно регенирировать отгонкой. 3-(2,2-Диметилгидразино)-5-R-1,1,2,2-тетракарбонитрилы являются перспективными синтонами, позволяющими из них получать простыми одностадийными методами полифункциональные карбо- и гетероциклические соединения. У 3-(2,2-диметилгидразино)-5-R-1,1,2,2-тетракарбонитрилов обнаружены

необычные свойства – эффект обратной гиперконъюгации и эффект уникальной активации двух нитрильных групп в этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильном фрагменте, позволяющий им необычно легко и быстро реагировать с нуклеофилами. Полагаем, что исследования в области синтеза и изучение свойств карбо- и гетероциклов, содержащих этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент среди поликарбонитрилов наиболее актуальны, в том числе и из-за того, что этот фрагмент, вероятно, является новым фармакофором алкилирующего характера действия [44].

1-(2,2-Диалкилгидразино)-4-R-2,2,3,3 тетрацианоциклопентаны **140a**, **б** и 1-диметиламино-5,5,6,6-тетрациано-4-R-пиперидин-2-оны характеризуются наиболее высокими терапевтическими индексами. По классификации К.К. Сидорова относятся к практически нетоксичным. Противоопухолевый эффект гидразонов **140a**, **б** при изменении их концентраций от 1 мкМ до 100 мкМ имеет выраженную динамику подавления развития и гибели опухолевых клеток рака предстательной железы, рака почек, рака прямой кишки, рака яичников. Соединения **140 a,б** и 1-диметиламино-5,5,6,6-тетрациано-4-R-пиперидин-2-оны по условной широте фармакологического действия превосходят препараты алкилирующего характера действия – бусульфан, цисплатин и др.

1. Blomquist A.T., Meinwald Y.C. Synthesis of some conjugated cyclobutane polyolefins and their 1,2-cycloaddition to tetracyanoethylene// *J. Am. Chem. Soc.*-1959.-№ 81.-P.667-672.

2. Hamer N.K., Stubbs M.E. Rearrangements of tetracyanoethylene to 3-methylenecyclohexa-1,4-dienes and homofulvenes// *J. Chem. Soc., Perk.Tr.1.*-1972.-P.2971-2976.

3. Prinzbach H., Fritz H., Hagemann H. $[2\pi+2\pi]$ -Photocycloadditionen in tricyclo[3.2.2.0_{2,4}]nonadien-derivaten. Synthese einfach uberbrückter tris-3-homobenzolverbindungen// *Cem. Ber.*-1974.-Bd.107.-S.1971-1987.

4. Nakahara M., Tsyda Y., Sasaki M., Osugi J. Solvent, temperature and pressure effects on the reaction between tetracyanoethylene and styrene// *Chem. Lett.*-1976.-№7.-P.731-766.

5. Erden I. Competitive dipolar cycloadditions of tetracyanoethylene to bicyclo[3.2.1]octa-2,6-diene// *Tetrahedron Lett.*-1983.-Vol.24.-P.2047-2050.

6. Huisgen R. Tetracyanoethylene and enol ethers. A model for $[2+2]$ cycloadditions via zwitterionic intermediates// *Acc. Chem. Res.*-1977.-Vol.10.-№4.-P.117-124.

7. Daub J., Himer G., Jakob L., Maas G., Pickl W., Pirzer I., Rapp K. Die $[8+2]$ -cycloaddition elektronenreicher heptafulvene: anwendungsbereich und stereochemie// *Chem. Ber.*-1985.-Bd.118.-S.1836-1856.

8. Cutler A., Ehntholt D., Giering W.P., Lennon R., Raghu S., Rosan A., Rosenblum M., Tancred J., Wells D. Chemistry of

dicarbonyl η^5 -cyclopentadienyl- η^1 -allyl- and η^2 -olefiniron complexes. Preparation and cycloadditions reactions// *J. Am. Chem. Soc.*-1976.-Vol.98.-№12.-P.3495-3507.

9. Gene-Hsiang L., Shie-Ming P., Gene-Ming Y., Shie-Fu L., Rai-Shung L. Cycloaddition of transition-metal- η^4 dienyl complexes with dienophiles: [4+2] versus [3+2] reaction pathways// *Organometallics*.-1979.-Vol.8.-N.4.-P.1106-1111.

10. Adam W., Beinhauer A., Lucchi O., Rosenthal R.J. Dienophilic and dipolar additions to bicyclo[2.1.0]pent-2-ene// *Tetrahedron Lett.*-1983.-Vol.23.-№51.-P.5727-5730.

11. Sauter H., Galencamp B., Prinzbuch H. Das vinyloge pentafulvalen synthese, zwolfelectronen-cyclisierung, cycloadditionen// *Chem. Ber.*- 1977.- Bd.110.-S.1382-1402.

12. Botter R., Jullien J., Pechina J.M., Piade J.J. Ionization potentials of unstable species: photoelectron spectrum of fulvenallene// *J. Electron Spectrosc. Relat. Phenom.*- 1978.- Vol.13.- P.141-143.

13. Sasaki T., Kamenatsu K., Iizuka K. Molecular design bei cycloaddition reactions. 25. High peri- and regiospecificity of phencyclone// *J. Org. Chem.*-1976.- Vol.41.- P.1105-1112.

14. Fickes G.N., Mets T.E. Scope of the homo Diels-Alder reaction// *J. Org. Chem.*- 1978.- Vol.43.- P.4057-4061.

15. Paquette L.A., Carr R.V.C., Bohm M.C., Gleiter R. Electronic control of stereoselectivity. 3. Stereoselection operative in [4+2] π cycloadditions to cyclopentadiene rings fused at C2, C3 to bicyclic frameworks// *J. Am. Chem. Soc.*-1980.-Vol.102.-P.1186-1188.

16. Wilt J.W., Ahmed C.Z. Synthesis and thermal reactions of 5,5-diphenylcyclopentadiene// *J. Org. Chem.*- 1979.- Vol.44.- P.4000-4002.

17. Самуилов Я.Д., Бухаров С.В., Коновалов А.М. Реакционная способность тетрафенилциклопентадиена и тетрациклона в реакции Дильса-Альдера с цианоэтиленами// *Журн. органич. химии.*- 1981.- Т.17.- С.2389-2393.

18. Самуилов Я.Д., Бухаров С.В., Коновалов А.М. Реакционная способность циклопентадиенов в реакции диенового синтеза с цианоэтиленами// *Журн. органич. химии.*- 1981.- Т.17.- С.121-125.

19. Baldwin J.E., Pinschmidt R.K. The cycloaddition of bicyclo[2.1.0.]pent-2-ene with tetracyanoethylene// *Tetrahedron Lett.*-1971.- №14.- P. 935-938.

20. Chapman O.L., McIntosh C.L., Pacansky J. Cyclobutadiene// *J. Am. Chem. Soc.*-1973.-Vol.95.-P.614-617.

21. Shimit N., Ishizuka S., Tsuji T., Nishida S. Some representative cycloadditions of vinylcyclopropane. An evidence for the two-step process in the donor-acceptor type cycloaddition// *Chem. Lett.*-1975.-P.751-756.

22. Shimizu N., Nishida S. An easy vinylcyclobutane - cyclohexene rearrangement// *J. Chem. Soc., Chem.Comm.*-1978.- P.931-932.

23. Noordstrand A.A.P., Steinberg H., de Boer T.J. The chemistry of small compounds. Part 33. Reaction of cyclopropanone acetals

with tetracyanoethylene // *Tetrahedr. Lett.*-1975.-Vol.16.-№30.-P.2611-2612.

24. Martini T., Kampmeier J.A. Reaction of 1,1-diphenylcyclopropane with tetracyanoethylene // *Angew. Chem. Internat. Edit.*-1970.-Vol.9.-№3.-P.236.

25. Wiering P.G., Steinberg H. Effect of pressure on the [2+2] cycloaddition of ethoxycyclopropane to tetracyanoethylene// *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.*-1986.-Vol.105.-P.394-397.

26. Насакин О.Е., Лукин П.М., Зильберг С.П., Терентьев П.Б., Булай А.Х., Дьяченко О.А., Золотой А.Б., Коновалихин С.В., Атовмян Л.О. Химия 1,1,2,2-тетрацианоэтана. Сообщение 8. Синтез замещенных 2-амино-1,5,5-трициано-1-циклопентенов и 3-имино-4,7,7-трициано-2-окса-бицикло[2.2.1]гептанов// *Журн. органич. химии.*- 1988.- Т.24.-Вып.5.- С.997-1007.

27. Насакин О.Е., Лукин П.М., Терентьев П.Б., Булай А.Х., Хаскин Б.А. Химия 1,1,2,2-тетрацианоэтана. 6. Синтез 1-ариламино-2,2,3,3-тетра-цианоциклопентанов взаимодействием 1,1,2,2-тетрацианоэтана с 2-алкенилиденарилaminaми// *Журн. органич. химии.*-1984.- Т.20.- С.732-735.

28. Золотой А.Б., Дьяченко О.А., Коновалихин С.В., Атовмян Л.О., Насакин О.Е., Лукин П.М., Зильберг С.П., Лыщиков А.Н., Скворцова М.Ю., Булай А.Х. Химия 1,1,2,2-тетрацианоэтана. Сообщение 7. Синтез и присоединение нуклеофильных агентов к одной из цианогрупп 3-(N',N'-диметил-

N-ацетилгидразино)-5-метил-1,1,2,2-тетрацианоциклопентана//
Изв. АН СССР, сер.хим.- 1987.- №8.- С.1818-1822.

29. Колдобский А.Б., Лунин В.В., Вознесенский С.А. Реакции циклоприсоединения некоторых α,β -непредельных диметилгидразонов // *Журн. органич. химии.*- 1992.- Т.28.- Вып. 4.- С. 809-826.

30. Noordstrand A.A.P., Steinberg H., de Boer T.J. The chemistry of small compounds. Part 33. Reaction of cyclopropanone acetals with tetracyanoethylene // *Tetrahedr. Lett.*-1975.-Vol.16.-№30.- P.2611-2612.

31. Middleton W.J. 1,1-Dicyano-2,2-bis(trifluoromethyl)ethylene // *J. Org. Chem.*-1965.-Vol.30.-P.1402-1407.

32. Shinya N., Naoki A., Takashi T., Toshino I. Unique thermal isomerization of the Diels-Alder adduct of 1,1-dicyclopropylspiro[2.4] hepta-4,6-diene with TCNE // *Chem. Lett.*- 1991.-N.3.-P.495-498.

33. Шевердов В.П., Ершов О.В., Насакин О.Е. // *Хим. фарм. журн.*-2008. -Т. 42. -№ 12. -С. 13.

34. Насакин О.Е., Лыщиков А.Н., Каюков Я.С., Шевердов В.П. // *Хим. фарм. журн.* -2000. -Т. 34. -№ 4. -С. 11.

35. Sheverdov V.P., Nasakin O.E. // *Book of Abstracts 3 Int. Sci.Pract. Conf. «Science and society».* -2013. -Vol. 1. -P.12.

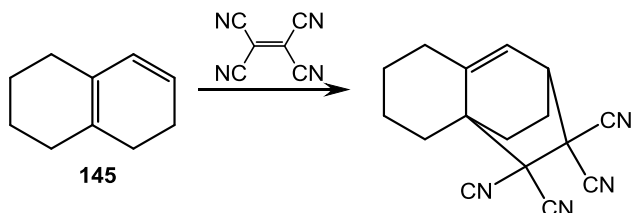
36. Шевердов В.П., Булкин В.В., Насакин О.Е., Тафеенко В.А. // *Журн. органич. химии.* - 2004. -Т. 74. -Вып. 1. -С. 91.

37. Золотой А.Б., Шевердов В.П., Лукин П.М., Прохоров А.И., Насакин О.Е., Атовмян Л.О. // Изв. АН СССР. Сер.хим.-1989. -№ 12. -С. 2867.
38. Formacek V., Desnoer L., Kelerhals H.R., Keller I., Clerc J.T.13C Data Bank. Karlsruhe: Bruker Physik, 1976. Vol. 1.-P. 200.
39. Свердлова О.В. Электронные спектры в органической химии. Л.: Химия, 1985. 248 с.
40. Rappoport Z. Chemistry of cyano group // New York: Interscience. -1970. -Ch. 5. -P. 209.
41. Streitwieser A., Koch H.F. // *J. Am. Chem. Soc.* -1964. -Vol. 86.-N 3. -P. 404.
42. Зильберман Е.Н. Реакции нитрилов. М.: Химия, 1972. С. 87.
43. Smith R.F., Walker L.E. // *J. Org. Chem.* -1962. -Vol. 27. - N 12. -P. 4372.
44. Шевердов В.П., Насакин О.Е., Давыдова В.В., Хрусталеv В.Н. Синтез и свойства 3-(2,2-диметилгидразоно)-5-Р-циклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов. // *Журн. органич. химии.*-2015. -Том 85. - № 10. -С. 1653-1658.

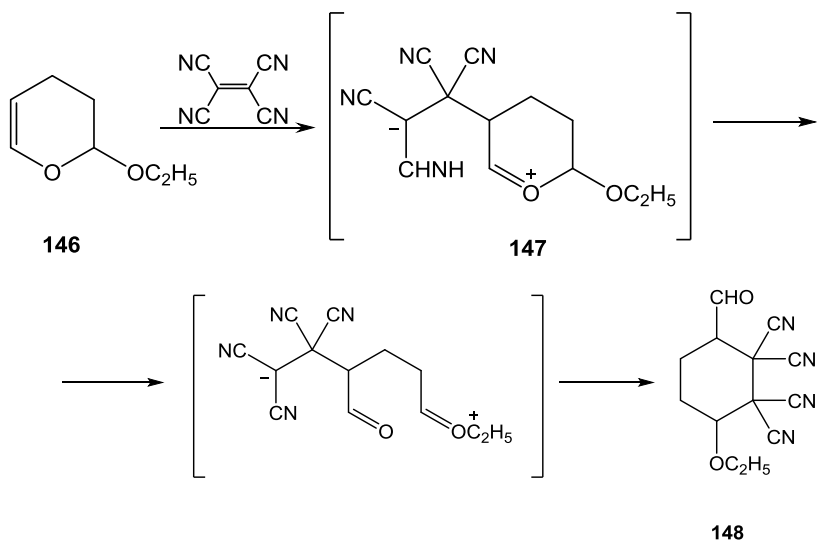
3.2.4. Тетрацианоциклогексаны

Присоединение диенофилов (ТЦЭ и др.) к сопряженным диенам протекает по схеме [2+4] циклоприсоединения. Реакция приводит к шестичленным ненасыщенным циклам. Если в диеновой или подобной системах есть структурные фрагменты, состоящие из насыщенных связей С-С, то при взаимодействии с

диенофилами может формироваться циклогексан [1-9]. Реакция ТЦЭ с диеном **145** иллюстрирует этот вариант [10].

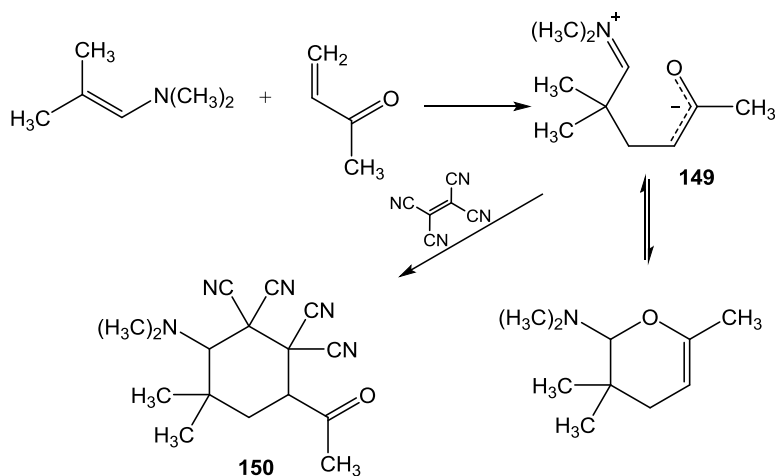


Необычная реакция протекает при взаимодействии ТЦЭ с 2-этокси-2,3-дигидро(4Н)пираном [11].

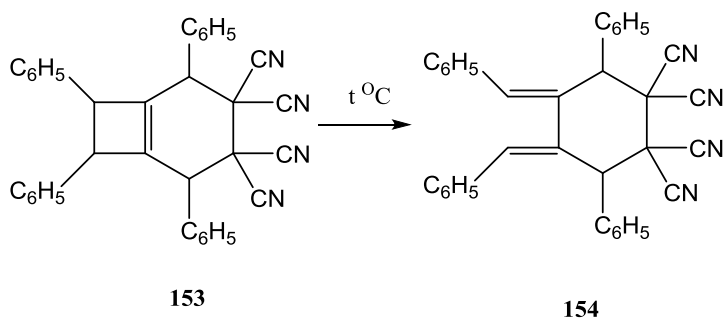
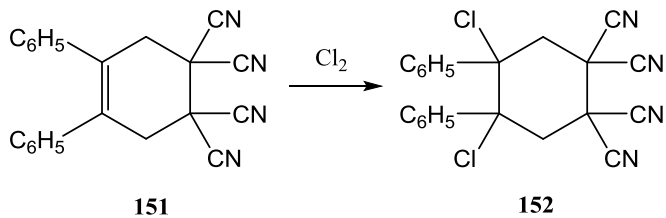


После присоединения ТЦЭ к дигидропирану **146** образуется интермедиат **147**, у которого затем разрывается дигидропирановый цикл и образуется циклогексан **148**.

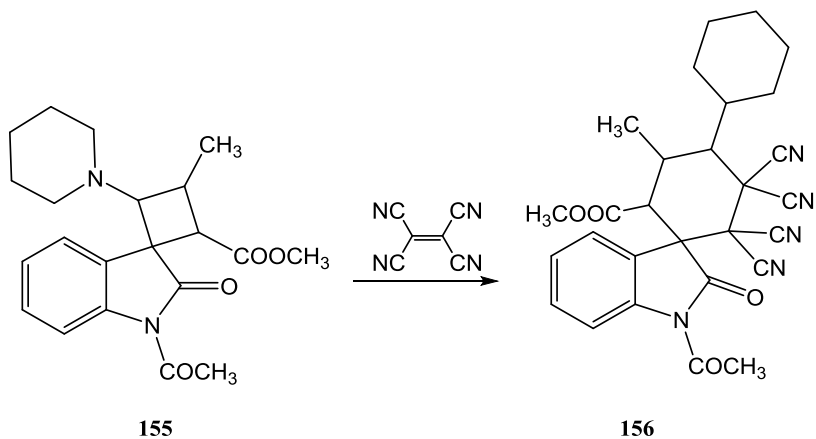
Реакция N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амина с метилвинилкетонотом относится к ступенчатому [4+2] циклоприсоединению. Несогласованное протекание реакции можно объяснить стабилизацией интермедиата **149** функциональными группами. ТЦЭ реагирует с цвиттер-ионом **149** с образованием тетрацианоциклогексана **150** [12].



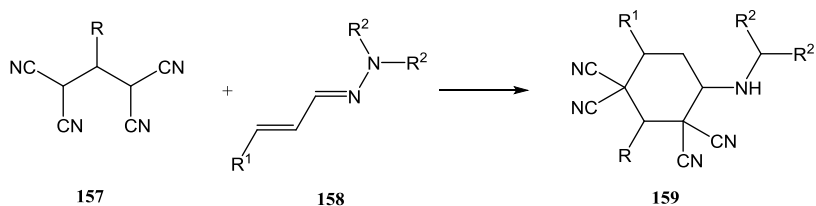
В результате хлорирования [13] и изомеризации [14] циклогексаны **151** и **153** превращаются в циклогексаны **152** и **154** соответственно.



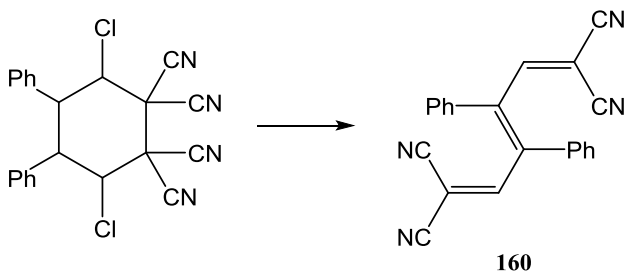
Сообщалось о том, что ТЦЭ реагирует с соединением **155** с образованием тетрацианоциклогексана **156** [15].



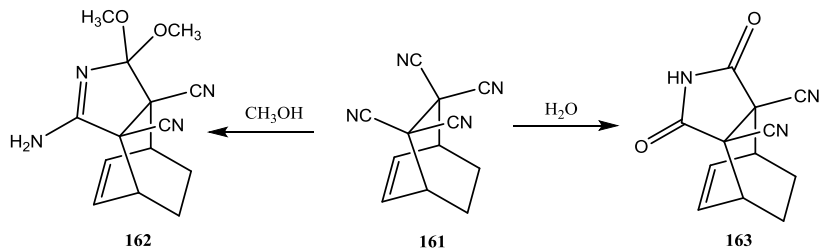
Удобным методом получения тетрацианоциклогексанов является реакция 1,1,3,3-тетрацианопропанов **157** с диалкилгидразонами α,β -непредельных альдегидов **158** [16].



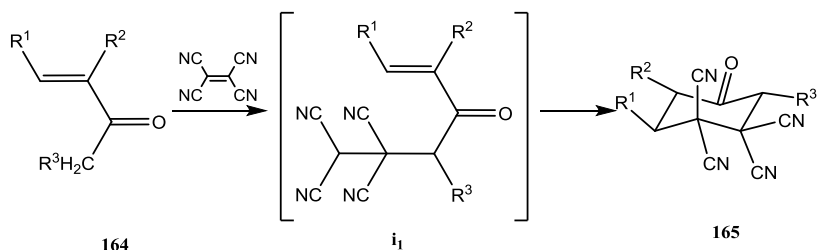
4,5-Дихлор-4,5-дифенил-1,1,2,2-циклогексантиетракарбонитрил [13] при нагревании до 260 °С претерпевает дециклизацию по пути А. Разрываются связи цикла между нитрильными группами и образуется гексатриен **160**.



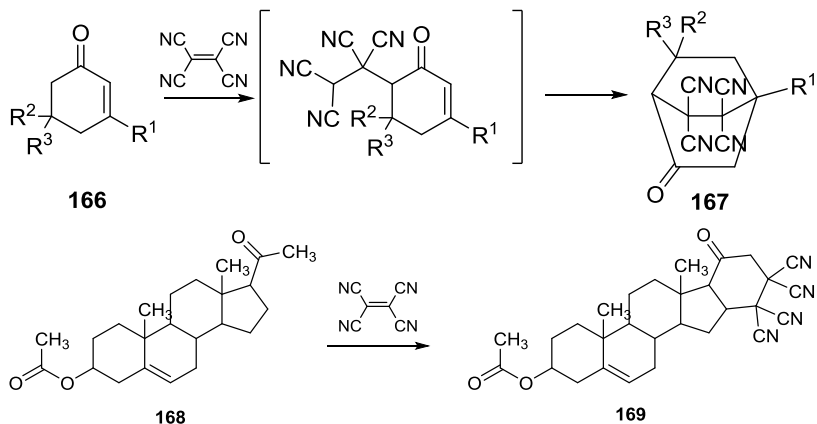
Метанолиз и гидролиз циклогексана **161** приводит к аддуктам **162** и **163** [17].



Реакцией ТЦЭ с α,β -непредельными кетонами **164** получен новый класс замещенных циклогексанов – циклогексаноны **165**, содержащие четыре нитрильные группы. Соединения **165** образуются с выходами 48-89 % [18,19].



Реакция носит общий характер, так как проведена реакция ТЦЭ с ацетатом 16-дигидропрегненолона **168** с образованием 17-ацетокси-5,5,6,6-тетрациано-10,14-диметил-8-оксопента-цикло-[11.8.0.0^{2,10}.0^{4,9}.0^{14,19}]генэйкоз-19-ена **169** и также по аналогичной схеме с ТЦЭ реагируют и циклические α,β -непредельные кетоны **166** – образуются циклогексаноны **167**.



1. Lemal D.M., Lokensgard J.P. Hexamethylprismane // *J. Am. Chem. Soc.*-1966.-Vol.88.-P.5934-5935.

2. Reaction von tetracyanäthylen mit überbrückten homotropilidensystemen und bicycle [4.2.2]decatetraen / Löffler H.P., Martini T., Musso H., Schröder G. // *Chem. Ber.*-1970.-Bd.103.-S.2109-2113.

3. Baldwin J.E., Pinschmidt R.K. The cycloaddition of bicyclo[2.1.0.]pent-2-ene with tetracyanoethylene// *Tetrahedron Lett.*-1971.-№14.- P. 935-938.

4. Hamer N.K., Stubbs M.E. Rearrangements of tetracyanoethylene to 3-methylenecyclohexa-1,4-dienes and homofulvenes// *J. Chem. Soc., Perk.Tr.1.*-1972.-P.2971-2976.

5. Prinzbach H., Fritz H., Hagemann H. [2 π +2 π] Photocycloadditionen in tricyclo[3.2.2.0^{2,4}]nonadien-derivaten. Synthese einfach überbrückter tris-3-homobenzolverbindungen// *Cem. Ber.*-1974.-Bd.107.-S.1971-1987.

6. Erden I. Competitive dipolar cycloadditions of tetracyanoethylene to bicyclo[3.2.1]octa-2,6-diene// *Tetrahedron Lett.*-1983.-Vol.24.-P.2047-2050.

7. Differences in rates of Diels-Alder reactions as experimental indicators of synchronous or asynchronous transition states / Buckle R.N., Liu P., Roberts E.W.D., Burnell D.J. // *Tetrahedron.*- 1999.- Vol.55. - P.11455-11464

8. Farber P.H., Gream G.E., Kirbride P.K. Cycloaddition reaction of some 7-alkylidencycloocta-1,3,5-trienes// *Tetrahedron Lett.*- 1980.-Vol.21.-P.2447-2450.

9. Fickes G.N., Mets T.E. Scope of the homo Diels-Alder reaction// *J. Org. Chem.*- 1978.- Vol.43.- P.4057-4061.

10. Saller S., Felzenstein A., Yovell J. Intramolecular [3+4] cycloaddition in substituted dispiro[2,3,X] alkanes systems// *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*-1974.-P.753-754.

11. Isaacs N.S., Rannala E. Reaction studies at high pressure; Part 1. Activation values of some [2+2] and dipolar cycloadditions// *J. Chem. Soc.,Perk.Tr.2.*-1975.-P.1555-1560.

12. Fleming I., Kargen M.H. Enamines. Part 2. The reactions of enamines with methylvinylketone// *J. Chem. Soc.*- 1967.- N.3.- P.226-235.

13. Noerberg H., Kzatzin H., Boldt P., Sheldrik W.S. Radicalische additionen.5. Addition von brommalononitril an alkin. Synthesen und struktur von (E)-3,4-dyphenyl-1,3,5-hexatrien-1,1,6,6-tetracarbonitrile // *Chem. Ber.*-1977. -Bd.110. - № 4. - S. 1284-1293.

14. Ouverture concertee des adducts du bisbenzyliden-1,2(E,E)-diphenyl-3,4-cyclobutane cis. Rectification des structures des produits derives / Ragaudy J., Caldavielle P., Combrisson S., Maumy M. // *Tetrahedr.Lett.*-1974.-Vol.15.-N.32.-P.2757-2760.

15. Tacconi G.I., Invernizzi A.G., Desimoni G. Heterodiene synthesis. Part 17. Reaction of 2-oxoindolin-3-yliden derivatives with enamines: a Michael partway as an alternative to 1,2- and 1,4-cycloadditions// *J. Chem. Soc., Perk. Tr.2.*- 1976.- N.17.- P.1872-1879.

16. Азотистые производные α,β -непредельных карбонильных соединений в реакциях с нитрилами 1,1,2,2 - этантетракарбоновой и 1,1,3,3-пропантетракарбоновой кислоты / Насакин О.Е., Шевердов В.П., Лукин П.М., Тафеенко В.А., Булай А.Х. // *Журн. органич. химии.*- 1992.- Т.28.- Вып.9.- С.1841-1849.

17. Стереохимия присоединения нуклеофилов к избранной нитрильной группе соединений, содержащих 1,1,2-три- и 1,1,2,2-тетрацианогруппы / Коновалихин С.В., Золотой А.Б., Зильберг С.П., Лукин П.М., Лыщиков А.Н., Дьяченко О.А., Насакин О.Е. // V Всесоюзное совещание по органической кристаллохимии: Тез.Докл.-Черноголовка.-1987.-С.39.

18. Reactions of α,β -unsaturated ketons with tetracyanoethylene / Sheverdob V.P., Ershov O.V., Nasakin O.E., Chernushkin A.N., Tafeenko V.A., Firgang S.I. // *Tetrahedron.*-2001.-Vol.57.-P.5815-5824.

19. Взаимодействие тетрацианозтилена с α , β -непредельными кетонами / Ершов О.В., Шевердов В.П., Насакин О.Е., Селюнина Е.В., Тихонова И.Г., Григорьев Д.В., Тафеенко В.А // *Журн. органич. химии.* - 2000. - Т. 36. - Вып. 4. - С. 617-618.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на появление новых противоопухолевых средств, их эффективность еще недостаточна, а спектр онкологических заболеваний, чувствительных к химиотерапии, ограничен. Поэтому не теряют актуальности вопросы синтеза уникальных полифункциональных новых химических соединений с целью разработки на их основе эффективных лекарств.

Карбонитрилы являются неотъемлемой и важной частью многих процессов биосинтеза органических соединений, образующихся в растениях и организмах (витамин В12, рицинин, антибиотик тойокамицин, цианогенные глюкозиды, цианолипиды, индол-3-ацетонитрил, β -циано-L-аланин др.). Наиболее вероятно предположение о том, что карбонитрилы в растениях является промежуточным продуктом синтеза белков. Многие карбонитрилы ингибируют рост опухолевых клеток и являются лекарственными средствами.

Перспективным является использование природного сырья, содержащего цианоглюкозиды, в комплексном лечении ряда онкологических заболеваний.

Рассмотренные цианосодержащие соединения, прежде всего тетрацианозамещенные, характеризуются наиболее высокой химической и биологической активностью.

Выбор темы обусловлен также взаимосвязью живых систем с карбонитрилами, цианосодержащими соединениями. Так, при взаимодействии крови животных с железными опилками и поташом образуется желтая кровяная соль. Это соединение содержит в своем составе шесть цианогрупп и является источником получения синильной кислоты. А синильная кислота и продукты на ее основе, как отмечено в книге М. Гудмана, Ф. Морхауза (Органические молекулы в действии. М, 1977. 336 с.), являются основой формирования важнейших органических структур – аминокислот, белков и других – при возникновении и функционировании живых систем на Земле. Аналог желтой кровяной соли – это натрия нитропруссид, содержит в своем составе три нитрильные группы и используется в медицине как высокоэффективный периферический вазодилататор. Цианосодержащие соединения и препараты в медицине и химии имеют широкое применение, но потенциал карбонитрилов еще не раскрыт. Например, задача по цианированию, в том числе тетрацианоэтированию лекарственных средств и последующих реакций, интересная и почти неисследованная область. Здесь можно ожидать необычных результатов как по химии, так и по фармакологии.

Фундаментальная проблема соотношения биологической активности и структуры цианосодержащих органических соеди-

нений и поиск на этой основе лекарственных средств нового поколения имеет принципиальное значение для органической химии и смежных с ней дисциплин. Полагаем, что наиболее перспективное направление изучения биологической активности цианозамещенных соединений – это исследование их противоопухолевой активности.

Мировым лидером в изучении проблемы рака и разработки противоопухолевых средств и препаратов является Национальный институт рака США (National Cancer Institute, NCI), который входит в Национальный институт здравоохранения (National Institutes of Health, NIH). NCI был создан в 1937 г., является главным агентством Федерального правительства США по исследованию и лечению рака. Миссия Национального института рака США – снижение смертности от злокачественных заболеваний в США и мире. Координирует Национальную противораковую программу, поддерживает научные исследования как в онкологических центрах по всей стране, так и в своих лабораториях, обучает специалистов, координирует программы образования населения.

Некоторые из препаратов для лечения рака, разработанные с участием NCI, включают: фторурацил (1962, NSC-19893), блеомицин (1973, NSC-125066), доксорубицин (1974, NSC-123127), цисплатин (1978, NSC-119875), карбоплатин (1989, NSC-241240), таксол (1992, NSC-192573) и эрбитукс (2004, NSC-632307).

Согласно данным Национального института рака (США), из всех известных соединений, лекарственных средств и препаратов наивысшую противоопухолевую активность имеют актиномицин D (NSC-3053), дидемнин В (NSC-325319), эктинастидин 743 (NSC-648766), криптоцин В (NSC-670038), халихондрин В (NSC-707389), винбластин (NSC-49842), морфолиноадриамицин (NSC-354646). Цианированное соединение на основе морфолиноадриамицина ($LC_{50}=10^{-10,7}M$) – цианоморфолиноадриамицин (NSC-357704) на два порядка более активно. Его концентрация, при которой происходит гибель 50% опухолевых клеток, составляет $LC_{50}=10^{-12,7}M$. Это самое активное из всех известных противоопухолевых средств.

Авторы надеются, что после издания данной монографии будут созданы новые, современные лекарственные средства, препараты, вспомогательные субстанции для лечения и профилактики онкологических заболеваний.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Глава 1. Рак и противоопухолевые средства	6
Глава 2. Карбонитрилы в природе	31
2.1. Цианогенные гликозиды	32
2.2. Биосинтез цианогенных гликозидов.....	51
2.2.1. Глюкозиды, предположительно образованные из фенилаланина..	54
2.2.2. Цианогенные гликозиды, образующиеся на основе тирозина...	58
2.2.3. Цианогенные глюкозиды, предположительно образованные из валина и изолейцина.....	59
2.2.4. Цианогенные глюкозиды, предположительно образующие- ся из лейцина	60
2.2.5. Глюкозиды, предположительно образующиеся из 2-(2'- циклопентенил)глицина	62
2.2.6. Цианогенные глюкозиды, предположительно образующие- ся из никотиновой кислоты.....	65
Глава 3. Синтез и свойства тетрацианоуглеродов	66
3.1. Синтез и свойства 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов.....	71
3.1.1. Реакции тетрацианоэтилена с дикарбонильными соединениями..	72
3.1.2. Соли и галогенпроизводные 4-оксоалкан-1,1,2,2- тетракарбонитрилов	79
3.1.3. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с карбонильными соединениями	81
3.1.4. Синтез 2-амино-4,5-дигидрофуран-3,5-дикарбонитрилов.....	83
3.1.5. Синтез оксоалкандикарбонитрилов	85
3.1.6. Взаимодействие 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов с органическими кислотами	86
3.1.7. Реакции с минеральными кислотами	88
3.1.8. 4-Оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы в реакциях с 1,3,5-триарил-2,4-диазапентан-1,4-диенами	91
3.1.9. Реакция 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2- тетракарбонитрила с оротовым альдегидом	93
3.1.10. Реакции 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилов и их производных при нагревании в этаноле и воде.....	95
3.2. Синтез и свойства тетрацианоциклоалканов	101
3.2.1. Тетрацианоциклопропаны	104
3.2.2. Тетрацианоциклобутаны	117
3.2.3. Тетрацианоциклопентаны	139
3.2.4. Тетрацианоциклогексаны	162
Заключение	171

Научное издание

ШЕВЕРДОВ Владимир Петрович
НАСАКИН Олег Евгеньевич
ДАВЫДОВА Вера Владимировна

ПРОБЛЕМА РАКА И КАРБОНИТРИЛЫ

Монография

Печатается в авторской редакции

Отв. за выпуск *Т.Н. Князева*
Верстка *Т.Н. Князевой*

Согласно Закону № 436-ФЗ от 29 декабря 2010 года
данная продукция не подлежит маркировке

Подписано в печать 17.07.2017. Формат 60×84/16.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Times New Roman.
Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 10,17. Тираж 350 экз. Заказ № 755.

Издательство Чувашского университета
Типография университета
428015 Чебоксары, Московский просп., 15