На правах рукописи

Иванова Елизавета Сергеевна

СИНТЕЗ НОВЫХ АЗОТОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В РЕАКЦИЯХ ТРИЗАМЕЩЁННОГО ГИДРАЗИНА С ТЕТРАЦИАНОЭТИЛИРОВАННЫМИ КЕТОНАМИ

1.4.3. – Органическая химия

(химические науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени кандидата химических наук

Нижний Новгород
2026

Работа выполнена на кафедре органической и фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова».

Научный руководитель: **НАСАКИН Олег Евгеньевич**
доктор химических наук, профессор ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

Официальные оппоненты: **ОСМАНОВ Владимир Кимович**
доктор химических наук, доцент, профессор кафедры «Производственная безопасность, экология и химия» ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»

СТРЕЛЬНИК Алексей Дмитриевич
кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела медицинской химии инновационного научно-технологического центра фармацевтики ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва»

Защита диссертации состоится **«21» января 2027 г. в 11.00** часов на заседании объединённого диссертационного совета 99.0.041.02 на базе ННГУ им. Н.И. Лобачевского и Института металлоорганической химии имени Г. А. Разуваева по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП 20, пр. Гагарина 23, корп. 2
С диссертацией можно ознакомиться на сайте https://diss.unn.ru/files/2026/1704/diss-Ivanova-1704.pdf и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Отзывы на автореферат просим отправлять в одном экземпляре по адресу 603022, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина 23, корп. 5, к. 148, ННГУ им. Лобачевского, учёному секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 О.Г. Замышляевой, e-mail: zam.olga@mail.ru

Автореферат разослан «**21» ноября 2026 г.**

Учёный секретарь диссертационного совета 99.0.041.02, доктор химических наук, доцент — Замышляева Ольга Георгиевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Важной и актуальной задачей современной органической химии является целенаправленное создание новых типов веществ, обладающих высокой и разнообразной биологической активностью. Одним из перспективных классов органических соединений, проявляющих высокую биологическую активность, являются азотсодержащие гетероциклы. К ним относятся различные производные пиррола – 4-(5-(4-фторфенил)-4-(пиридин-4-ил)-1*H*-пиррол-2-ил)-1-метилпиридин-4-олы и 1,8-дигидродибензо[3,4:6,7]циклогепта[1,2-*b*]пиррол, обладающие противовоспалительным действием; 9*H*-хинолино[4,3,2-*de*][1,10]фенантролин-9-оны, подавляющие рост опухолевых клеток; производные хинолина и 6-фтор-4-оксо-4,4*a*-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, применяемые для лечения туберкулёза. Для получения большинства из перечисленных структур в органическом синтезе активно применяются гомологи трёхзамещенного производного гидразина – *N,N*-диметил-2-метиленгидразина (метиленовое производное, МДГ).

Несмотря на то, что МДГ достаточно легко получается мгновенной экзотермической реакцией из наиболее коммерчески доступного формалина, его химические превращения мало изучены в органическом синтезе по сравнению с другими гидразонами - глиоксаля, акролеина, кротоналя, метакролеина. Тем не менее, МДГ является интересным синтоном ввиду ярко выраженной двойственности донорно-акцепторных свойств, что объясняет его способность взаимодействовать и как электрофил, и как нуклеофил. В связи с этим актуально исследование синтетических возможностей МДГ.

Для реализации вышеуказанного будут использованы наши компетенции по работе с полицианоорганическими соединениями (ПЦС). Нами отмечалась биоактивность многих гетероциклических производных ПЦС. Они способны к каскадным химическим превращениям с формированием сложных гетероциклических структур. В связи с этим для МДГ были выбраны тетрацианоэтилированные кетоны (ТЦК) как доступные и достаточно сильные СН-кислоты (pK_a, 2,8 – 4,2).

Степень разработанности темы. На кафедре органической и фармацевтической химии систематически проводятся работы в

области полицианоорганической химии для синтеза соединений с разнообразной биологической активностью. В результате были получены образцы, проявившие себя в качестве потенциальных препаратов для лечения онкологии, зоба, малярии. Введение в синтетическую практику МДГ, на наш взгляд, перспективно для получения потенциальных лекарств, направленных, например, на лечение туберкулёза. В настоящее время эта тема совершенно не разработана. Целенаправленное развитие предложенного синтетического пути позволит открыть новую нишу в органической и фармацевтической химии.

Цель диссертационной работы – синтез новых типов азотсодержащих гетероциклических соединений в реакциях гидразона формальдегида, или метиленового производного метилированного гидразина (МДГ), с тетрацианоэтилированными кетонами и изучение их биологической активности.

Для достижения сформулированной цели предполагалось решить следующие задачи:

1) Выяснить влияние природы тетрацианоэтилированных кетонов на их реакцию с метиленовым производным и строение конечных продуктов;

2) Найти оптимальные условия для увеличения выходов конечных продуктов и сокращения времени протекания химических процессов в п. 1;

3) Найти практическую значимость полученных соединений в п. 1 путём проведения первичного скрининга *in vitro* на антимикобактериальную активность на клеточной линии *MBT* $H_{37}R_v$ и цитотоксичность на условно-нормальных клетках человека, HSFи MSC, и шести чистых линиях онкологии: MCF-7, MDA-MB-231, HCT-116, HCT-15, PC-3, NCI-H322M.

Объекты и методы исследования. Объекты исследования – реакции тризамещённого гидразина с тетрацианоэтилированными кетонами, биологическая активность конечных продуктов этих реакций. Идентификация целевых структур проводилась стандартными инструментальными методами (^{1}H и ^{13}C ЯМР, ИК-, масс-спектроскопия, масс-спектроскопия высокого разрешения, РСА). Исследование антимикобактериальной активности соединений проводилось на плотной питательной среде Middlebrook 7H10, эффективность образцов в ингибировании клеточного штамма *MBT* $H_{37}Rv$ определялась визуально. Оценка цитотоксичности на

условно-нормальных клеточных линиях HSF, MSC, выделенных из жировой ткани, а также шести клеточных линиях онкологии, MCF-7, MDA-MB-231, HCT-116, HCT-15, PC-3, NCI-H322M, проводилась с помощью MTT-теста. Сведения об оптической активности ряда соединений были получены УФ-спектроскопией. Очистка полученных структур проводилась методами классической перекристаллизации, флэш-хроматографией с пропусканием горячего раствора с активированным углём через оксид алюминия, колоночной хроматографией (силикагель).

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы:

-Обнаружены четыре необычные направления химических реакций гидразона формальдегида с тетрацианоэтилированными кетонами;

-Установлено, что алифатические производные образуют пирроло[3,4-*c*]пиридины; моно-α-замещённые производные циклогексанона – пирроло[3,4-*c*]хинолины; ди-α-замещённое производное 2-метилциклогексанона – эпиминометанохинолин; макроциклическое производное – циклододека[*b*]пираны;

-Обнаружено необычное взаимодействие производного 2-метилциклогексанона с гидразоном формальдегида – через разрыв *N*-*N*-связи;

-Найдено нестандартное для рассмотренных случаев взаимодействие производного циклододеканона с гидразоном формальдегида – с образованием циклододека[*b*]пирана и регенерацией исходного гидразона в этилацетате; схожей структуры с фрагментом тризамещённого гидразина и элиминированием формальдегида в карбиноле;

-Созданы новые структуры, активных в отношении туберкулёза и неизвестных микобактериям (резистентность), что поможет отодвинуть проблему их лекарственной устойчивости.

На защиту выносятся следующие положения:

1) Новые направления химических реакций метиленового производного с получением конечных продуктов четырёх различных классов:

-пирроло[3,4-*c*]пиридины (8-85%) – с алифатическими исходными реагентами;

-пирроло[3,4-*c*]хинолины (62-92%) – с циклическими производными;

-эпиминометанохинолин (48-52%) – с тетрацианоэтилированным 2-

метилциклогексаноном;
-циклододека[*b*]фураны (62-72%) – с производным циклододеканона.

2) Оптимизация условий реакций описанных выше соединений с использованием ультразвукового реактора и микроволнового излучения с увеличением выходов конечных продуктов:
-3-амино-5-(диметиламино)-1-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4*c*]хинолин-3*a*,9*b*-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК циклогексанона) – с 79 до 92%;
-3-амино-5-(диметиламино)-1-оксо-8-пропил-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4*c*]-хинолин-3*a*,9*b*-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК 4-пропилциклогексанона) – с 60 до 75%;
-3-амино-(5-диметиламино)-6-метил-1-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,4*c*]-пиридин-3а,7а-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК ацетона) – в широком интервале до 82%;
-3-амино-5-(диметиламино)-6,7-диметил-1-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,4*c*]пиридин-3а,7а-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК метилэтилкетона с тетрацианоэтильным заместителем в первом положении) – в широком интервале до 70%;
-3-амино-5-(диметиламино)-1-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4*c*]-пиридин-3*a*,9*b*-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК метилэтилкетона с тетрацианоэтильным заместителем в третьем положении) – с 15 до 85%;
-2-(диметиламино)-4*a*-метил-10-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-8*a*,4-(эпимино)хинолин-3,4(4*a,h*)-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК 2-метилциклогексанона) – с 48 до 52%;

3) Антимикобактериальная и цитостатическая активность производных МДГ - .3-амино-5-(диметиламино)-1-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-3*a*,9*b*-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК циклогексанона) и 3-амино-(5-диметиламино)-6-метил-1-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,4*c*]-пиридин-3а,7а-дикарбонитрила (МДГ + ТЦК ацетона).

Личный вклад автора. Поиск, анализ и систематизации литературных данных, идентификация структур по ^{1}H и ^{13}C ЯМР, ИК и масс-спектроскопии, оптимизация методик синтеза, составление предположительных схем с доказательством побочных продуктов и обоснованием строения промежуточных соединений выполнены лично автором. Регистрация ЯМР и ИК-спектров

выполнена д.фарм.н. Марьясовым М.А., к.х.н. Андреевой В.В., масс-спектров – Гришаевым Д.Ю., сигналов газовой хроматографии – к.х.н. Ерёмкиным А.В. Рентгеноструктурный анализ проведён к.х.н. Лодочниковой О.А. Консультация по потенциальной биологической активности соединений проведена совместно с Королевской О.С. Испытания на антимикобактериальную активность выполнены на базе ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Беляевым Д.В.; Вахрушевой Д.В.; Красноборовой С.Ю.; Диановым Д.В.; на цитотоксичность – группой исследователей НОЦ «Фармацевтики» КФУ под руководством Штырлина Ю.Г.

Степень достоверности и апробация результатов. Основные результаты проведенных исследований представлены на XX Международной молодежной научной конференции по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых», 7th International Conference on «Recycling and Waste Management». По материалам работы опубликовано 4 научных статьи (две из них – в изданиях первого квартиля (Q1)) в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для размещения индексируемых Scopus и WoS (Q1-Q3), 2 патентах и 2 тезисов докладов.

Объём и структура работы. Диссертация включает введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список использованных источников (173 наименования). Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, включает 12 таблиц, 29 схем, 51 рисунок, 2 приложения.

Изложенный материал и полученные результаты соответствуют паспорту специальности 1.4.3. – Органическая химия в пунктах 1. Выделение и очистка новых соединений, 2. Открытие новых реакций и методов их исследования и 7. Выявление закономерностей типа «структура-свойство» и отвечает требованиям, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям.

Автор выражает благодарность и признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Насакину Олегу Евгеньевичу за выбор интересной темы исследования, за внимательное руководство и советы на всех этапах выполнении работы, которые позволили получить значимые научные результаты. Автор искренне благодарит д.фарм.н. Марьясова Максима Андреевича, к.х.н. Андрееву Веру Владимировну, аспиранта Ромашова Никиту Павловича, ассистента Королевскую О.С., к.х.н.

Лодочникову О.А., к.х.н. Гришаева Д.Ю., к.х.н. Ерёмкина А.В. за неоценимую помощь и поддержку при проведении исследований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

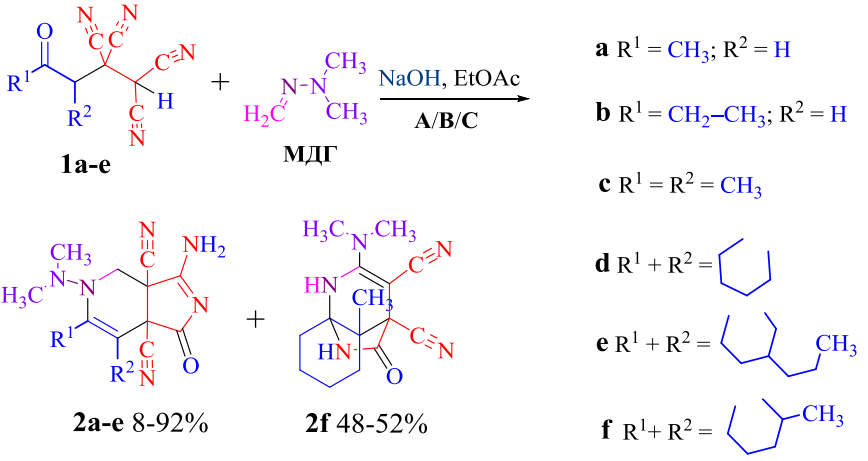
Химические превращения метиленовых производных МДГ показывают высокий синтетический потенциал их использования в химии поликарбонитрильных соединений. Полученные на их основе вещества были исследованы на биологическую активность для определения прикладного назначения.

1. Результаты синтезов на основе метиленового производного и тетрацианоэтилированных кетонов различного строения

Мы предположили, что тетрацианоэтилированные кетоны (ТЦК) – сильные органические СН-кислоты (pH 2,8), были бы идеальными реагентами для реакции Михаэля с основным МДГ. Наши ожидания оправдались в необычном и технологически одностадийном образовании сложных би- и трициклических структур с высоким выходом.

Как оказалось, заместители и углеродный скелет исходного ТЦК значительно влияют на ход реакции с МДГ, что реализуется в получении конечных продуктов разных классов. Так, при взаимодействии с алифатическими ТЦК **1a-c** образуются пирроло[3,4-*c*]пиридины **2a-c**, с производными циклогексанона **1d-f** – пирроло[3,4-*c*]хинолины **2d-e** и эпиминохинолин **2f** (в случае с альфа-замещённым реагентом **1f**) (схема 1).

Схема 1



Условия реакции: А – перемешивание при 20 °С; В – перемешивание в ультразвуковом реакторе (УЗР) с гидрохиноном (ГХ) при 10°С; С – предварительное охлаждение до 3-5 °С, микроволновое излучение (МВИ).

Структуры конечных продуктов **2a-e** на схеме 1 подтверждены инструментальными методами. В спектрах ЯМР ^{1}H сигналы алкильных заместителей располагаются в диапазоне 0.88 – 2.47 м.д. Диметиламиногруппа проявляется в области от 1.02 до 2.61 м.д. Протоны N-CH_2 располагаются в диапазоне 3.26 – 4.08 м.д. Енаминогруппа проявляется, как правило, в районе 9 м.д. По данным ЯМР ^{13}C алкильные заместители проявляются в диапазоне 14.18 – 37.85 м.д. Диметиламиногруппа – в области 39.52 – 41.14 м.д. Углерод фрагмента N-CH_2 – в области 51.08 – 51.57 м.д. Карбонитрильные группы – при 115 – 116 м.д. Карбоксильная C=O – в области 178 м.д.

Для соединений класса пирроло[3,4-*c*]хинолины(пиридины) в ЯМР ^{1}H спектроскопии характерно проявление геминальных протонов фрагмента N-CH_2 в области 3 – 4 м.д. В качестве примера представлен ЯМР ^{1}H спектр производного циклогексанона **2d** с увеличенной областью сигналов звена CH_2^4 (рис. 1).

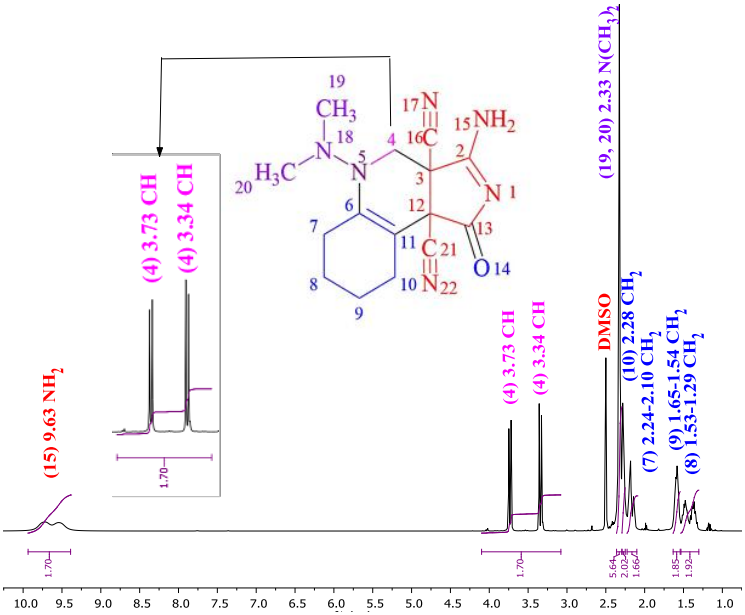


Рисунок 1 – ЯМР ^{1}H спектр производного циклогексанона **2d**

Мы связываем расположение протонов CH_2[4] в различных полях с экранированием одного из них и образованием дублета дублетов геминальных протонов H4BB в слабом поле под влиянием электроотрицательного кислорода O14A, что даёт сдвиг 3.73 м.д., другого протона H4BA – в сильном под влиянием алкильных заместителей C6 – C12, что способствует проявлению сигнала в области 3.34 м.д. (рис. 2).

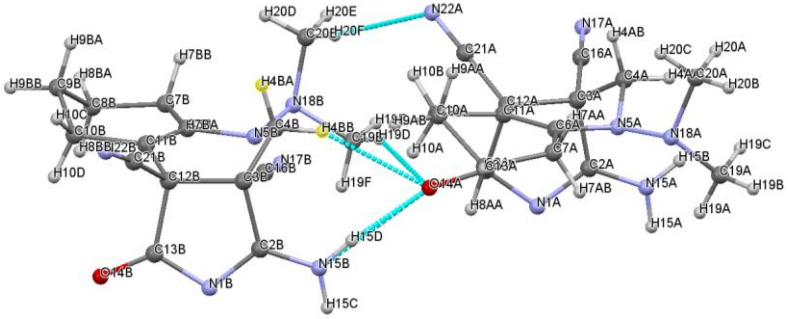


Рисунок 2 – Межмолекулярные взаимодействия соединения **2d** на основании данных РСА. Геминальные протоны выделены жёлтым маркером.

Строение молекул, образованных согласно схеме 1, наглядно демонстрирует рентгено-структурный анализ (РСА). В качестве примера были взяты образцы **2d** и **2e**, обладающие идентичным каркасом и отличающиеся наличием алкильного заместителя у одного из них (**2e**). Соединение **2d** представлено в кристалле в виде четырёх независимых друг от друга молекул с одинаковой геометрией. Водородные связи образуют атомы N1 N15 и O14 N15, что показано на рисунке 3.

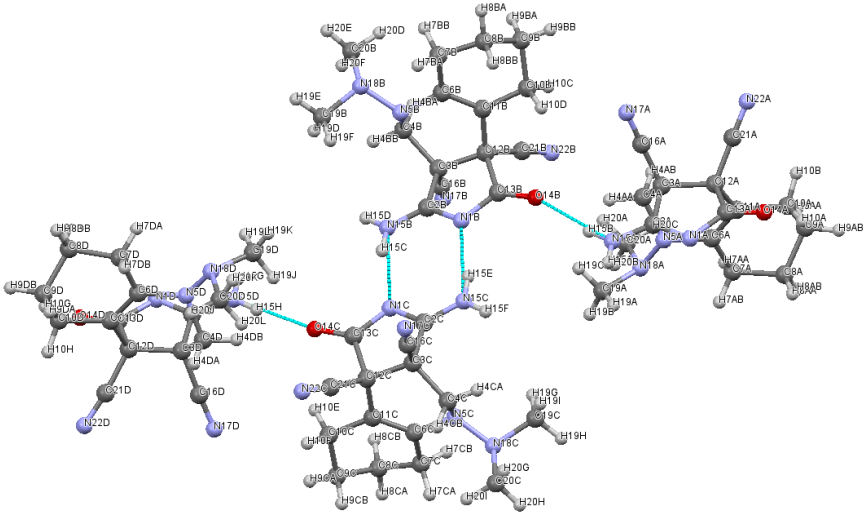


Рисунок 3 – Четыре независимые структуры в кристалле соединения **2d**

В структуре **2e** разупорядоченность, зафиксированная в хиральном центре C11, обусловлена псевдоэкваториальным положением пропильного заместителя. Интересно, что два стереоизомера одного и того же соединения кристаллизуются совместно. Общая конфигурация молекулы преобладающего диастереомера C3(*S*)C4(*R*)C11A(*R*) (зеркально-симметричная форма C3(*R*)C4(*S*)C11A(*S*)) – 85 %, минорного C3(*S*)C4(*R*)C11B(*S*) (зеркально-симметричная форма C3(*R*)C4(*S*)C11B(*R*)) – 15 % (рис. 4).

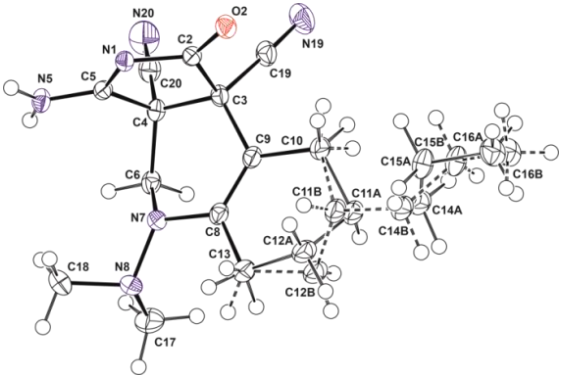
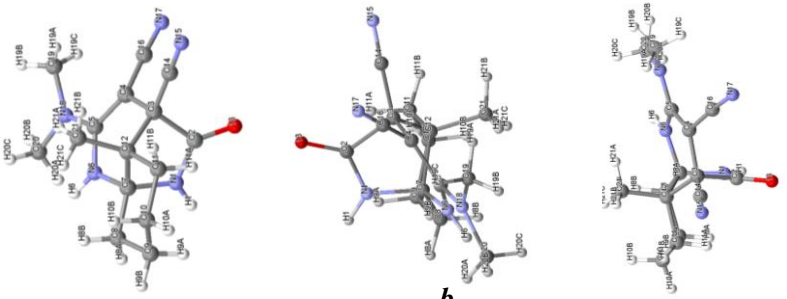


Рисунок 4 – Структура кристалла **2e**

Мостиковая структура **2f** имеет следующие спектральные характеристики: ^{1}H ЯМР алкильные заместители проявляются в диапазоне 0.89 – 1.76 м.д., диметиламиногруппа – при 2.91 м.д., пиридиновый NH^{6} – при 7.06 м.д., мостиковый NH^{1} – при 8.42 м.д. В ^{13}C ЯМР алкильные заместители располагаются в диапазоне 13.72 – 31.86 м.д. Диметиламиногруппа совпадает с пиками ДМСО, проявляется в области 40.09 м.д., две цианогруппы 11 и 14 проявляются при 115.88 и 120.99 м.д. соответственно.

Строение кристалла **2f** представлено на рисунке 5. Согласно изображению РСА, триклинный кристалл **2f** представляет собой мостиковую структуру с аксиальным метильным заместителем. Циклогексановый фрагмент в конформации «кресло» расположен аксиально атомами C8 и C12 по отношению к тригидропиридину. Мостиковые атомы C2, O13, NH1 располагается в противоположной стороне от фрагмента циклогексана и также ортогональны к тетрагидропиридину. На рисунке 5 представлено три изображения структуры в различных ракурсах, демонстрирующих: ***a*** – циклогексаноновый фрагмент в конформации «кресло», ***c*** – аксиальный метильный заместитель C12 и мостиковую структуру, ортогональную фрагменту циклогексанона, ***c*** – тетрагидропиридин в конформации «полутвист».

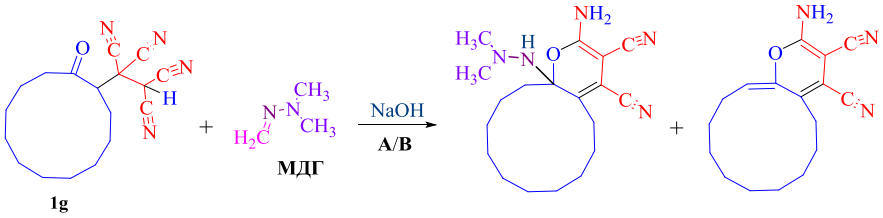


a *b* c

Рисунок 5 – Структура кристалла **2f**

Макроциклический ТЦК на основе циклододеканона **1g** приводит к образованию производных фурана **2g** и **3g**, представленных на схеме 2 и подтверждённых инструментальными методами, включая тандемную масс-спектроскопию (**2g**), и рентгено-структурный анализ (**3g**). Сначала было выделено соединение **3g** в этилацетате при условиях А. Позднее анализ тандемной масс-спектроскопии (MSMS-анализ) продемонстрировал фрагмент с массой 344.2400 г/моль, что соответствует структуре **2g**. Позднее это соединение было получено при условиях В и охарактеризовано инструментальными методами.

Схема 2



Условия реакции: А: перемешивание в этилацетате при 20 ˚С 30 мин – для получения **3g**; В: перемешивание в карбиноле при 16 ˚С 6 ч – для получения **2g**.

Полученные структуры **2g** и **3g** также подтверждены спектральными характеристиками. В ^{1}H ЯМР алкильные заместители циклододеканоновых производных **2g** и **3g** проявляются в области 1.08 – 2.20 м.д., енаминогруппы – при 8.12 м.д. для **3g** и 13.01 м.д. для **2g**. Диметиламиногруппа гидразинопроизводного **2g** даёт дуплетный сигнал в области 2.39-2.32 м.д., NH-фрагмент – при 3.23 м.д. В ^{13}C ЯМР алкильные заместители додекановых циклов **2g** и **3g** зафиксированы в диапазоне 21.47 – 28.33 м.д. Цианогруппы в основном дают сигнал при 114 м.д. Диметиламиногруппа **3g** – при 39.10 м.д.

Структура кристалла молекулы **3g** на рисунке 6, представлена в достаточно необычной конформации. Если для большинства конформеров циклододеканона и его производных характерно наличие семи внутрикольцевых атомов, то в данном строении только шесть протонов расположены внутри кольца (***a***), что сокращает расстояние между атомами и увеличивает возможные трансаннулярные взаимодействия. Соединение закристаллизовалось в конформации «Деформированная корона» (***b***).

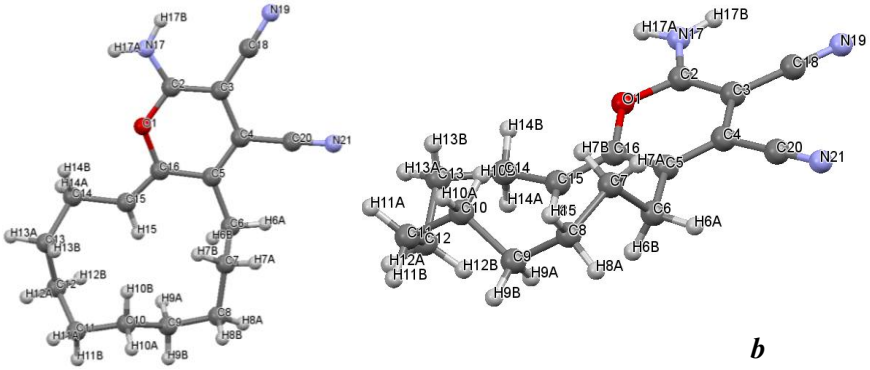


Рисунок 6 – Структура кристалла **3g**

2. Выяснение возможных промежуточных стадий формирования конечных продуктов

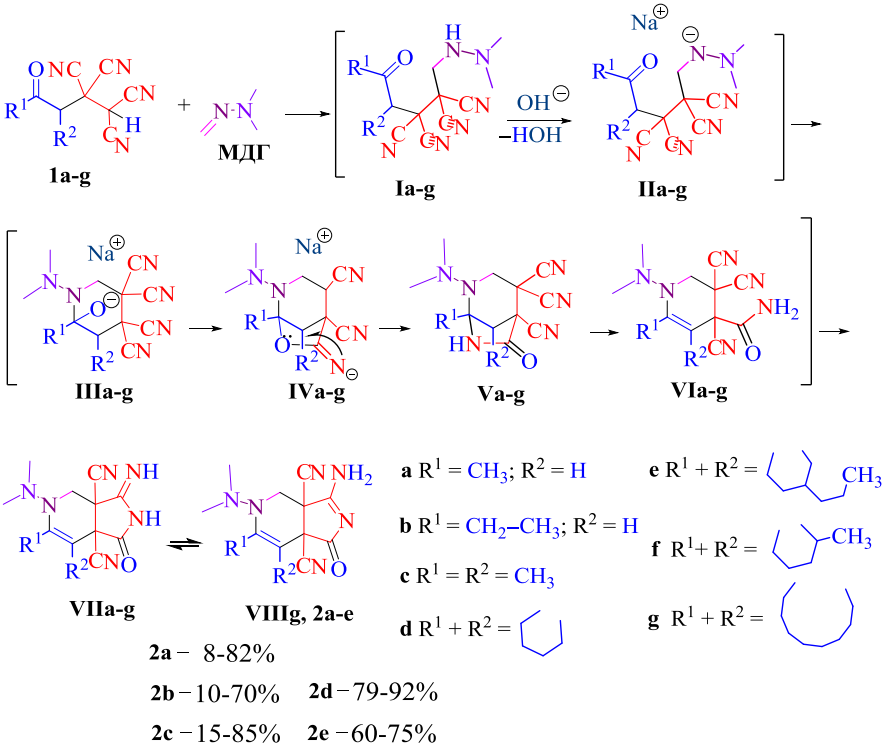
На основании полученных данных о структурах мы предположили, что аддукты алифатических **1a-c** и циклических **1d,e** ТЦК претерпевают идентичные химические превращения, за исключением производного 2-метилциклогексанона **1f**. Гипотетически его конечный продукт **2f** мог образоваться через разложение МДГ на первой стадии на синильную кислоту и диметиламин (ДМА), который присоединяется по терминальному карбонитрилу ТЦК **1f**. Однако результаты газохроматографического анализа показали отсутствие ДМА в реакционной смеси. Время удержания ДМА, полученного встречным синтезом, на хроматографической колонке составило 120 секунд. Время удерживания газов, выделившихся в ходе реакции ТЦК **1f** и МДГ, составило 30 секунд (синильная кислота) и 7 минут (этилацетат).

Из этого следует, что разложения МДГ при взаимодействии с ТЦК **1f** не происходило и формирование соединения **2f** до определённой стадии не выбивается из общей схемы для всех рассмотренных случаев.

Предположительно, аддукты всех ТЦК **1a-g** проходили через схожие промежуточные стадии до формирования пирроло[3,4-*c*]хинолинов(пиридинов). При этом производные алифатических **1a-c** и циклических **1d,e** ТЦК достигают конечных продуктов **2a-e** с идентичным структурным каркасом по схеме 3. В то время, как трансформации α-замещённого реагента **1f** отличаются после пятой стадии, макроцикла **1g** - после восьмой.

На начальном этапе, вероятно, происходит присоединение всех ТЦК **1a-g** к МДГ по типу Михаэля с образованием аддуктов **Ia-g**. Далее - их циклизация через цвиттер-ионы **IIa-g** в гидропиридины **IIIa-g**, затем - в иминолактоны **IVa-g** по типу Торпа-Циглера. Интермедиаты **IVa-g** претерпевают идентичные внутримолекулярные взаимодействия, предполагающие перегруппировку иминолактонов **IVa-g** в лактамы **Va-g**, его раскрытие **VIa-g** с циклизацией амида **VIa-g** по карбонитрилу в пирроллопиридины **VIa-g** и пирролохинолины **VIIIg**, **2a-e** (схема 3).

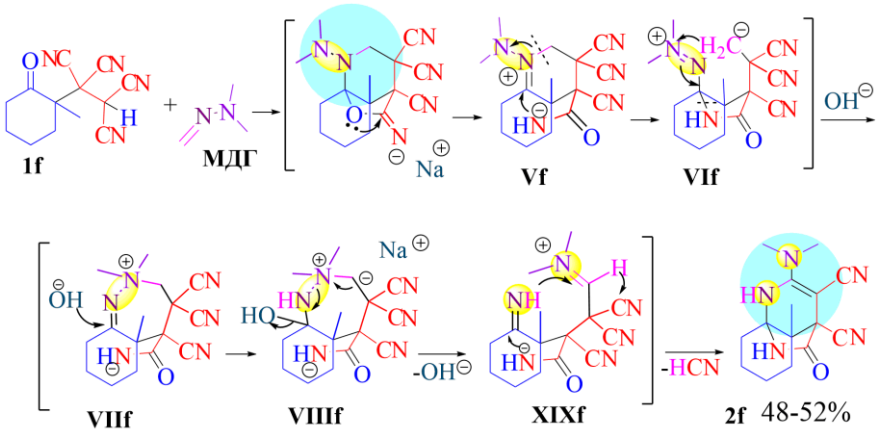
Схема 3



Химические превращения ТЦК 2-метилциклогексанона **1f** протекают по иному пути, начиная с интермедиата **IVf**. Мы предполагаем, что различия со схемой 3 обусловлены отсутствием протона в α-положении исходного ТЦК **1f** . Данные РСА позволяют судить о необычном расщеплении N-N-связи на промежуточных стадиях, вероятно, через перегруппировку структурного фрагмента 1-диметиламиногексагидропиридина (**IVf**) в 2-диметиламинотетрагидропиридин (**2f**), проходящая параллельно с переходом иминолактона в лактам. Предположительно, в процессе ее протекания образуется неустойчивый цвиттер-ион **Vf**, раскрывающийся по фрагменту 1-диметиламиногексагидропиридина в диазен **VIf**, циклизующийся в диазепин **VIIf**. Щелочная среда реакции катализирует раскрытие диазепина **VIIf** по *N-N* связи с последующим образованием 2-диметиламиногидропиридина в целевое соединение **2f**. Отщепление

циановодорода во время циклизации было подтверждено качественной реакцией на Берлинскую лазурь (схема 4).

Схема 4

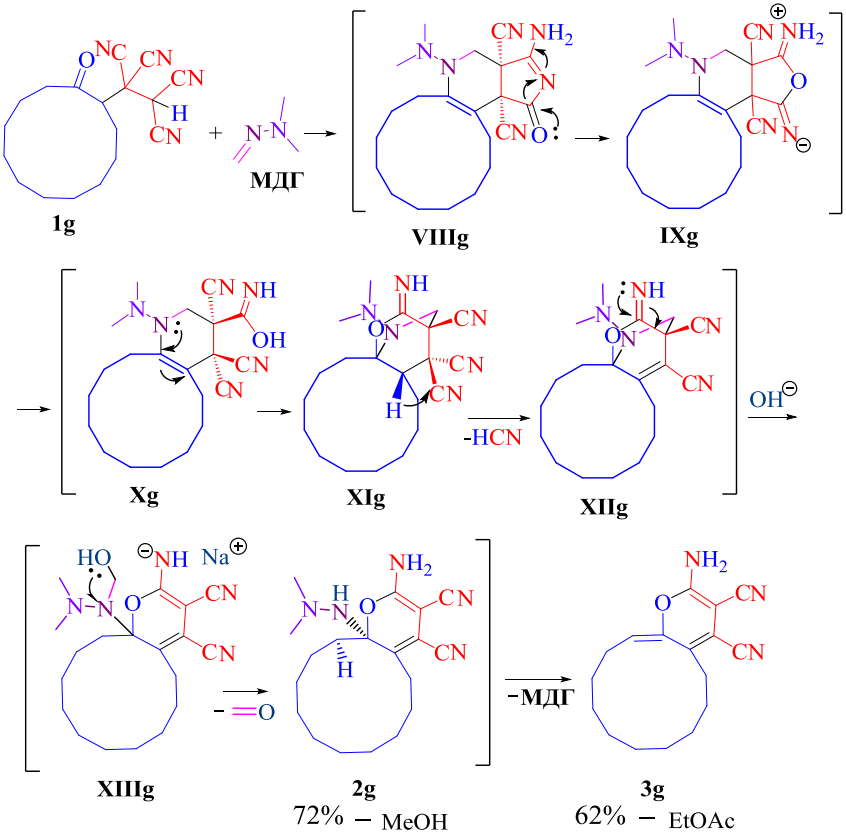


N-N – связь и атомы *N* при разрыве связи выделены жёлтым цветом, фрагмент 1-диметиламинопиридина и 2-диметиламинопиридина выделен голубым цветом

Взаимодействие производного циклододеканона **1g** с МДГ также протекает по другому направлению, приводящему к конечным продуктам, структуры которых не содержат гетероциклический азот. Исходя из знаний о строении исходного реагента **1g** с моно-замещенным α-положением, как и в большинстве рассмотренных случаях, логично утверждать, что соединение класса пирроло[3,4-*c*]пиридин **VIIIg** было образовано по стандартной схеме 3. Тем не менее, оно не выпало в осадок, как конечные продукты **2a-e**, что, предположительно, связано с высокой растворимостью **VIIIg** в этилацетате. Вследствие этого интермедиат **VIIIg** претерпевал дальнейшие химические превращения, что вероятно сопровождалось перераспределением электронной плотности в пятичленном цикле с карбоксильного кислорода на енамин с образованием цвиттер-иона **IXg** (схема 5). Его раскрытие дало структурные фрагменты гидроксилимида и карбонитрила. Они локализованы на переднем плане относительно тетрагидропиридина **Xg**. При этом две другие цианогруппы расположены на заднем плане от гетероцикла **Xg**. Позиция заместителей в предполагаемом интермедиате **Xg** была подобрана на основании структур

монокристаллов **2d** и **2e**. Мы допускаем возможность внутримолекулярного циклоприсоединения гидроксилимида (гидроксильной группой) по двойной связи **Xg**. В результате образуется мостиковая структура **XIg**. Предположительно, элиминирование синильной кислоты, подтверждённой качественной реакцией на берлинскую лазурь, приводит к образованию двойной связи в производном пирана **XIIg**. Ввиду стремления системы к сопряжению, в том же интермедиате происходит перераспределение электронной плотности с имина на фуран **XIIg**. Это должно привести к раскрытию мостиковых атомов **XIIg**, составляющих фрагмент МДГ (схема 5).

Схема 5



Мы предполагаем, что этому раскрытию также

содействовала щёлочь в составе исходного МДГ, при этом гидроксильная группа присоединилась к метиленовому фрагменту с образованием интермедиата **XIIIg**. В его предполагаемой структуре **XIIIg** вероятно, протонирование *N*-*N*-связи с последующим элиминированием формальдегида, подтверждённого хромотроповой кислотой, что дало производное циклододека[*b*]фурана **2g**, которое было подтверждено *MSMS* анализом. В этилацетате при 20 °С гидразиновый фрагмент **2g** элиминируется с регенерацией МДГ, подтверждённого ТСХ, с образованием конечного продукта **3g**.

3. Оптимизация условий синтеза конечных продуктов 2a-e и 2f

Синтезы описанных выше гетероциклических структур **2a-e** и **2f** проводились в различных условиях: 1) перемешивание реакционной смеси в этилацетате при комнатной температуре; 2) то же в ультразвуковом реакторе (УЗР) и следовым количеством гидрохинона (ГХ) при 10 °С; 3) предварительное охлаждение реакционной смеси до 3-5°С, с последующим микроволновым облучением (МВИ). Результаты показали, что производные ацетона **1a** и метилэтилкетона **1b** в реакции с МДГ при комнатной температуре образуют осмол в растворе этилацетата в течение 8 и 30 мин соответственно. ТЦК **1c** образует целевой продукт с выходом 15% и большим количеством осмола. Модификация условий с помощью УЗР, и ГХ позволяет увеличить выход пирролохинолинов **2a-c** с 0-15% до 54-67%. Наиболее подходящей методикой синтеза производных алифатических кетонов является использование микроволновой печи с увеличением выходов гетероциклов до 70-85% и сокращением времени реакций до 3,5-5 мин.

Пирроло[3,4-*c*]хинолин на основе циклогексанона был получен с наибольшим выходом – 92% и за наименьший промежуток времени – 2 мин при микроволновом излучении. Производное 4-пропилциклогексанона, наоборот, образует наибольшее количество целевого гетероцикла при стандартных условиях. Тетрацианоэтилированное производное 1-метилциклогексанона сразу же при смешении с МДГ даёт целевой продукт **2f** с выходом 48%. УЗР и МВИ ненамного увеличивают его выход до 50% и 52%

соответственно. Результаты проведённого эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Сравнение результатов при трёх условиях синтеза:

Продукты реакции	Условия проведения синтеза					
	A		B		C	
	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
2a	8	8	30	57	4	82
2b	30	10	30	54	5	70
2c	10	15	25	67	3,5	85
2d	30	84	30	79	2	92
2e	30	75	30	60	2,5	62
2f	2	48	30	50	5	52

A – перемешивание при 20 °C;
B – перемешивание в ультразвуковом реакторе (УЗР) с гидрохиноном (ГХ) при 10°C;
C – предварительное охлаждение до 3-5 °C, микроволновое излучение (МВИ).

4. Практическая значимость полученных соединений

Соединения № **2a** и **2d** были исследованы на антимикобактериальную активность. Два образца подавляют рост штамма *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}Rv$ (МВТ) в концентрации менее 0,98 мкг/мл, что попадает в верхушку общего диапазона противотуберкулёзных препаратов - от 0,0008 до 100 мкг/мл. Активность образцов ненамного отличается от эталона – Изониазида, минимальная ингибирующая концентрация (МИК) которого 0,1 мкг/мл. При этом данные соединения нетоксичны, что выгодно отличает их от эталона. Испытания проведены в научно-исследовательской лаборатории микробиологии и доклинических

исследований на восьми клеточных линиях - двум условно-нормальным клеткам человека и шести видах онкологии. Воздействие образцов на данные штаммы в большинстве случаев наблюдается при показателе IC_{50} >250 мкМ. Данные по биологическим испытаниям приведены в таблице 2, расшифровка клеточных линий - внизу таблицы.

Таблица 2 – Данные биологической активности и токсичности полученных соединений

№	МИК МБТ	Цитотоксичность IC_{50}							
	мкг/мл	мкМ							
	MBT $H_{37}R_v$	HSF	MSC	MCF-7	MDA-MB-231	PC-3	HCT-116	HCT-15	NCI-H322M
2d	<0,98	>250	>250	235,8± 104,5	~250	>250	>250	>250	>250
2a	<0,98	>250	>250	~450	188,5± 88,5	>250	~250	~250	>250
эталон	0,1	-	-	-	-	>100	-	>100	-

МИК МБТ – минимальная ингибирующая концентрация микобактерий туберкулёза;
HSF – условно-нормальные фибропласты кожи человека ;
MSC – условно-нормальные мультипотентные стволовые клетки, выделенные из жировой прослойки;
MCF-7 – эстроген-позитивная аденокарцинома молочной железы;
MDA-MB-231 – эстроген-негативная аденокарцинома молочной железы;
HCT-116 – карцинома толстого кишечника;
HCT-15 – аденокарцинома толстого кишечника;
PC-3 – аденокарцинома простаты;
NCI-H322M – карцинома лёгкого

Низкая токсичность образцов к условно-нормальным клеткам человека и высокая антимикобактериальная активность позволяет их рассматривать в качестве потенциальных «щадящих» препаратов для лечения туберкулёза.

ВЫВОДЫ

1. Впервые обнаружены четыре направления химических реакций гидразона формальдегида с тетрацианоэтилированными кетонами (ТЦК), строение которых определяет конечные продукты: 1) пирроло[3,4-*c*]пиридины (8-85%) – с алифатическими тетрацианокетонами; 2) пирроло[3,4-*c*]хинолины (62-92%) – с моно-α-замещёнными производными циклогексанона; 3) эпиминометанохинолин (48-52%) – с ди-α-замещённым производным циклогексанона; 4) циклододека[*b*]фураны (62-72%) – с макроциклическим реагентом.

1.1. Впервые выявлено необычное взаимодействие ТЦК 2-метилциклогексанона с гидразоном формальдегида, что осуществляется через разрыв *N*-*N*-связи и, вероятно, реализуется через перегруппировку промежуточного производного 1-диметиламинопиридина в 2-диметиламинопиридин (конечный продукт) - 2-(диметиламино)-4*a*-метил-10-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-8*a*,4-(эпимино)хинолин-3,4(4*a,h*)-дикарбонитрил.

1.2. Впервые обнаружено необычное взаимодействие макроциклического тетрацианокетона с метиленовым производным, катализирующим образование бициклической структуры – 2-амино-6,7,8,9,10,11,12,13-октагидро-5H-циклододека[*b*]пиран-3,4-дикарбонитрил преимущественно в этилацетате. В то время, как в карбиноле образуется 2-амино-14*a*-(2,2-диметилгидразинеил)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,14*a*-декагидро-5*H*-циклододека[*b*]пиран-3,4-дикарбонитрил.

2. Оптимизированы условия синтезов конечных гетероциклических структур с помощью ультразвукового и микроволнового реактора. Наилучший результат был отмечен для реакции циклогексанонового аддукта с гидразоном формальдегида с образованием 3-амино-5-(диметиламино)-1-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]хинолин-3*a*,9*b*-дикарбонитрила с наибольшим выходом (92%) и наименьшим промежутком времени (2 мин) в условиях микроволнового излучения.

3. Найдено, что синтезированные новые структуры – 3-амино-5-(диметиламино)-1-оксо-4,5,6,7,8,9-гексагидро-1*H*-пирроло[3,4-

c]хинолин-3*a*,9*b*-дикарбонитрил (производное циклогексанона) и 3-амино-(5-диметиламино)-6-метил-1-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,4*c*]-пиридин-3а,7а-дикарбонитрил (производное ацетона) активны против микобактерий туберкулёза. Выявлена низкая цитотоксичность образцов к условно-нормальным клеткам человека HSF и MSC.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых журналах:

1. Nasakin O.E. Research in processes of the nitrogen-containing heterocycles obtaining from intermediate of the off-spec fuel disposal — 1,1-dimethyl-2-methylenehydrazone / O.E. Nasakin, **E.S. Ivanova**, O.S. Korolevskaya, S.Yu. Vasilieva, Y. Kadyrov // Fine Chem. Technol. – 2026 – V.21 – P.304–321.

2. Ivanova E.S. Treatment of Substandard Rocket Fuel 1,1-Dimethylhydrazine via Its Methylene Derivative into Heterocycles Based on Pyrrolo-[3,4-*c*]Quinolines, Cyclododeca[*b*]piran and Pyrrole / **E.S. Ivanova**, M.A. Maryasov, V.V. Andreeva, M.P. Osipova, T.V. Vasilieva, A.V. Eremkin, O.A. Lodochnikova, D.Yu. Grishaev, O.E. Nasakin // Int. J. Mol. Sci. – 2023 – V.24. – P.13076.

3. **Ivanova E.S.** The Recycling of Substandard Rocket Fuel N,N-Dimethylhydrazine via the Involvement of Its Hydrazones Derived from Glyoxal, Acrolein, Metacrolein, Crotonaldehyde, and Formaldehyde in Organic Synthesis / **E.S. Ivanova**, M.P. Osipova, T.V. Vasilieva, A.V. Eremkin, S.A. Markova, E.I. Zazhivihina, S.A. Smirnova, Y.N. Mitrasov, O.E. Nasakin // Int. J. Mol. Sci. – 2023 – V.24. – P.17196.

4. Nasakin O.E. 3,3,4,4-Tetracyanoalkanones as expedient reagents for utilization of N,N-dimethylhydrazine / O.E. Nasakin, **E.S. Ivanova**, M.A. Maryasov, V.V. Andreeva, S.V. Karpov, O.A. Lodochnikova, D.Yu. Grishaev // Mend. Commun. – 2023 – V.33 – P.856-857.

В патентах на изобретение:

1. Патент RU2852020C1 Цианоорганические соединения, обладающие антимикобактериальной активностью, и способ их получения: прин.: 15.10.2025, опубл.: 02.12.2025 / О.Е. Насакин, **Е.С. Иванова**, О.С. Королевская, Д.В. Беляев, Д.В. Вахрушева, С.Ю. Красноборова, Д.В. Дианов // Патентообладатель:

ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» – 5с.

2. Патент RU2802332C1 Способ получения пирроло[3,4 - с]хинолинов: прин.: 05.08.2022, опубл.: 24.08.2023 / О.Е. Насакин, **Е.С. Иванова**, В.В. Андреева, М.А. Марьясов, О.А. Лодочникова // Патентообладатель: ФГБОУ ВО «ЧГУ им. И.Н. Ульянова» – 2 с.

В материалах конференций:

1. **Иванова Е.С.** Модификация синтеза 2-амино-6,7,8,9,10,11,12,13-октагидро-5*h*-циклододека[*b*]пиран-3,4-дикарбонитрила / **Е.С. Иванова**, О.Е. Насакин // XX Международная молодежная научная конференция по естественнонаучным и техническим дисциплинам «Научному прогрессу – творчество молодых», Поволжский государственный технологический университет, Йошкар-Ола, 2025 г. – С. 194–196.

2. **Ivanova E.S.** Treatment of substandard rocket fuel 1,1-dimethylhydrazine via its methylene derivative into heterocycles based on pyrrolo-[3,4*c*]-quinolines, cyclododeca[*b*]piran and pyrrole / **E.S. Ivanova**, O.E. Nasakin, Y. Kadyrow // 7th International Conference on «Recycling and Waste Management». – Las Vegas, USA. – 2024. – P.75-76.