МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»

На правах рукописи



Иванова Елизавета Сергеевна

СИНТЕЗ НОВЫХ АЗОТОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ В РЕАКЦИЯХ ТРИЗАМЕЩЁННОГО ГИДРАЗИНА С ТЕТРАЦИАНОЭТИЛИРОВАННЫМИ КЕТОНАМИ

-

1.4.3. – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель: Насакин Олег Евгеньевич,
д.х.н., профессор

Чебоксары

2026

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
1 Литературный обзор Метиленовые производные диметилгидразина. Химические превращения и биологическая активность продуктов этих ревращений. Проблема развития туберкулёза.	13
1.1 Монодиметилгидразон глиоксаля	13
1.1.1 Стереоселективность ДМГГ	13
1.1.2 МДГГ в направленном синтезе биологически активных аналогов природных соединений и потенциальных лекарственных препаратов	16
1.2 Диметилгидразоны акролеина и кротоналя	28
1.2.1 Реакции циклоприсоединения ДМГА и ДМГК	28
1.2.2 ДМГА и ДМГК в мультикомпонентном синтезе морских алкалоидов	31
1.2.3 Необычные реакции ДМГА (Удлинение углеводородной цепи)	35
1.3 Диметилгидразон метакролеина	36
1.4 Диметилгидразон формальдегида	38
1.5 Молекулярные исследования	40
1.6 Проблема развития туберкулёза и противотуберкулёзные препараты	50
2 Обсуждение результатов	53
2.1 Предположительные схемы химических превращений	53
2.2 Практическая значимость полученных соединений	77
3 Экспериментальная часть	78
3.1 Реактивы и оборудование	78
3.2 Синтетические процедуры	80
3.3 Данные рентгено-структурного анализа	95

3.4 Процедуры испытаний на антимикобактериальную активность 97
3.5 Процедуры испытаний на цитостатическую активность 98
ВЫВОДЫ 100
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ 103
Приложение А 123
Приложение Б 131

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

МДГ – метиленовое производное

ПЦС – полицианоорганические соединения

ДМГГ – диметилгидразон глиоксаля

ДМГА – диметилгидразон акролеина

ДМГК – диметилгидразон кротоналя

ДМГМ – диметилгидразон метакролеина

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ТЦК – тетрацианоэтилированные кетоны

ЛДА – литий диизопропиламид

ТГФ – тетрагидрофуран

ПХХ - пиридинийхлорхромат

ДМЭ - диметиоксиэтил

ТФУ – трифторуксусная кислота

BuLi - бутиллитий

NBS – бромсукцинимид

SEM-защита - ((2-хлорметокси)этил)триметилсилан)

TBAF - фторид третбутиламония

IC_{50} – концентрация, ингибирующая 50% клеточного штамма

МВИ – микроволновое излучение

ВЗМО – высшая занятая молекулярная орбиталь

ДМФ – диметилформамид

P-TsOH – тозиловая кислота

МАПК – митоген-активируемая протеинкиназа

COX-1 – циклооксигеназа

TNF-α - фактор некроза

GST – глутатион-*S*-трансфераза

ATF – аденозинтрифосфат

PGE_2 - простогладин E_2

LPS - липополисахарид

INF-γ - γ-интерферон

ИФА – имуноферментный анализ

ДМСО - диметилсульфоксид

МТТ-реагент – бромид (3-(4,5)-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия

MDR-штамм – мультирезистентный штамм

ПАСК – пара-амино-салициловая кислота

УЗР - ультразвуковой реактор

ГХ - гидрохинон

РСА - рентгено-структурный анализ

ДМА - диметиламин

MSMS -тандемная масс-спектроскопия

ТСХ - тонкослойная хроматография

МСВР - масс-спектроскопия высокого разрешения

МБТ - микобактерии тудеркулёза

МИК - минимальная ингибирующая концентрация

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 толтого кишечника;

HCT-15 - аденокарцинома толстого кишечника;

PC-3 - аденокарцинома простаты;

NCI-H322M - карцинома лёгкого

ВВЕДЕНИЕ

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 азотосодержащие 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*]пирролы, снижающие восполение [1]; 9*H*-хинолино[4,3,2-*de*][1,10]фенантролин-9-оны, демонстрирующие эффективность в подавлении роста раковых клеток [2-3]; производные хинолина и 6-фтор-4-оксо-4,4*a*-дигидрохинолин-3-карбоновой кислоты, направленные на лечение туберкулёза [4]. Для получения большинства из перечисленных структур в органическом синтезе активно применяются гомологи (трехзамещенные производные гидразина) гидразона формальдегида или, другими словами, метиленового производного гидразина (МДГ).

Несмотря на то, что МДГ достаточно легко получается мгновенной экзотермической реакцией из наиболее коммерчески доступного формалина [5-10], его химические превращения мало изучены в органическом синтезе [11-13] по сравнению с другими гидразонами - глиоксаля [1, 12, 14-45], акролеина и кротоналя [2, 46-51], метакролеина [52-53]. 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 исследования. 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, молярии. 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 продкутов;
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 скриннинга *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 исходными реагентами;

-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.; Краснoборовой С.Ю.; Дианoвым 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.

1 Литературный обзор

Метиленовые производные диметилгидразина. Химические превращения и биологическая активность продуктов этих ревращений. Проблема развития туберкулёза.

1.1 Монодиметилгидразон глиоксаля

Моно(диметилгидразон) глиоксаль (ДМГГ, моногидразон) - соединение, представляющее значительный научный интерес в области органической химии благодаря своему потенциалу в качестве универсального синтона для синтеза многофункциональных и биологически активных структур. ДМГГ легко синтезируется путем соединения соответствующего гидразина и глиоксаля в водном растворе при магнитном перемешивании, с последующей экстракцией желаемого продукта метиленхлоридом и последующей вакуумной дистилляцией [54]. ДМГГ характеризуется как слегка желтоватая жидкость с температурой кипения 90 ˚C при 16 Торр [54].

1.1.1 Применение МДГГ для стереоселективных синтезов

ДМГГ достаточно часто используется в стереоселективных реакциях, значимых для получения биологически активных веществ. Это связано с тем, что пространственные изомеры одного и того же соединения проявляют различные свойства и разную степень вредного воздействия на патогенные микроорганизмы и организм человека. Так, например, данный реактив был задействован в синтезе оптически чистых альфа-аминоальдегидов [55-56].

Это достижение является особенно сложным из-за рацемической природы альфа-аминоальдегидов, что затрудняет их разделение с помощью хроматографических методов [57]. Таким образом, ДМГГ служит ценным прекурсором для различных соединений, таких как интерлейкин-конвертирующие ферменты (фермент, отвечающий за превращение интерлейкина, медиатора иммунной системы, в белок); кальпаины (кальций-зависимая цистеиновая протеаза, играющая роль в деградации

белков и подвижности клеток) [58]; промежуточные продукты аминоспиртов, пептидные аналоги [59].

Также МДГГ применим в синтезе металлоорганических комплексов [55], [15], [16], используемых для изготовления тонких оптических пленок и магниево-медных сплавов [16]. Оптические пленки и оптически чистые полиметиннитрильные красители на основе МДГГ [12] могут использоваться в качестве фотосенсибилизаторов для антимикробной фотодинамической терапии.

Кроме того, в публикации [17] рассматривается направленный синтез хирального вспомогательного реагента на основе ДМГГ, чтобы получить оптически чистое, биологически активное производное камфоры. На рисунках 1 и 2 в публикации [17] представлены синтетические пути. В своей работе авторы провели конденсацию ДМГГ с камфорой **1** [17] (схема 1). Для облегчения протекания реакции был использован диизопропиламид лития (ЛДА) по нескольким причинам:

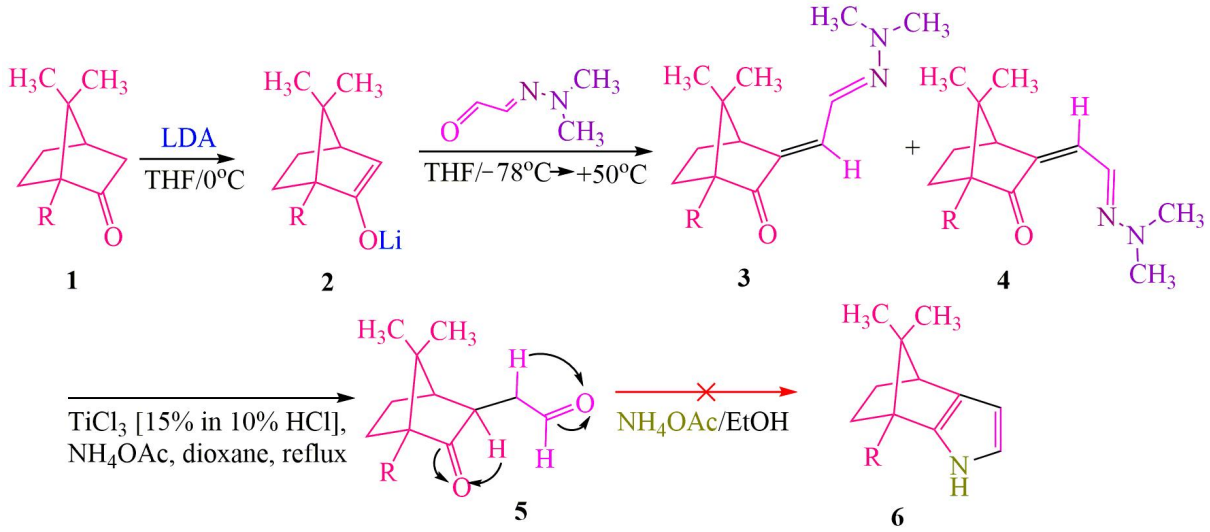


Схема 1. Аннелирование камфоры с пиррольным гетероциклом (метод 1). Красный крест означает, что ацетат аммония неподходящий реагент для получения целевого продукта 6.

ЛДА, будучи сильным основанием, стабилизирует образующийся в ходе реакции енолят лития, α-положение в камфоре испытывает стерические препятствия. Реакцию проводили при максимально допустимой температуре для процесса с участием ЛДА в тетрагидрофуране (ТГФ), которая составляет 0

°C [60]. Было замечено, что взаимодействие между ДМГГ и енолятом **2** зависит от температуры. При - 78 °C равновесие смещается в сторону алкоголятов лития, тогда как при +50 °C оно благоприятствует образованию желаемых изомеров **3**(*E*) и **4**(*Z*). Рацемическая смесь изомеров **3**/**4** может быть восстановлена до 1,4-дикарбонильного соединения **5** с помощью хлорида титана, что исключает необходимость отделения *E*-изомера от *Z*. Однако попытки циклизации промежуточного соединения **5** с помощью ацетата аммония приводили к разложению исходного реагента до аммиака и уксусной кислоты (схема 1). В поисках альтернативного метода циклизации (схема 2) авторы работы [17] селективно восстановили кето-группу до гидроксила, используя борогидрид натрия. Это способствовало удалению п-толуолсульфокислоты (тозиловой кислоты) как легко отщепляемой уходящей группы [61], что впоследствии привело к замыканию пиррольного кольца. Результаты показали, что только один изомер, а именно *Z*-изомер, участвовал в процессе циклизации, что привело к получению соединения **4**. Расщепление *N*-*N*-связи пиррольного кольца **11** было осуществлено добавлением натрия в жидком аммиаке при перемешивании в автоклаве при комнатной температуре, что привело к соединению **6** (схема 2).

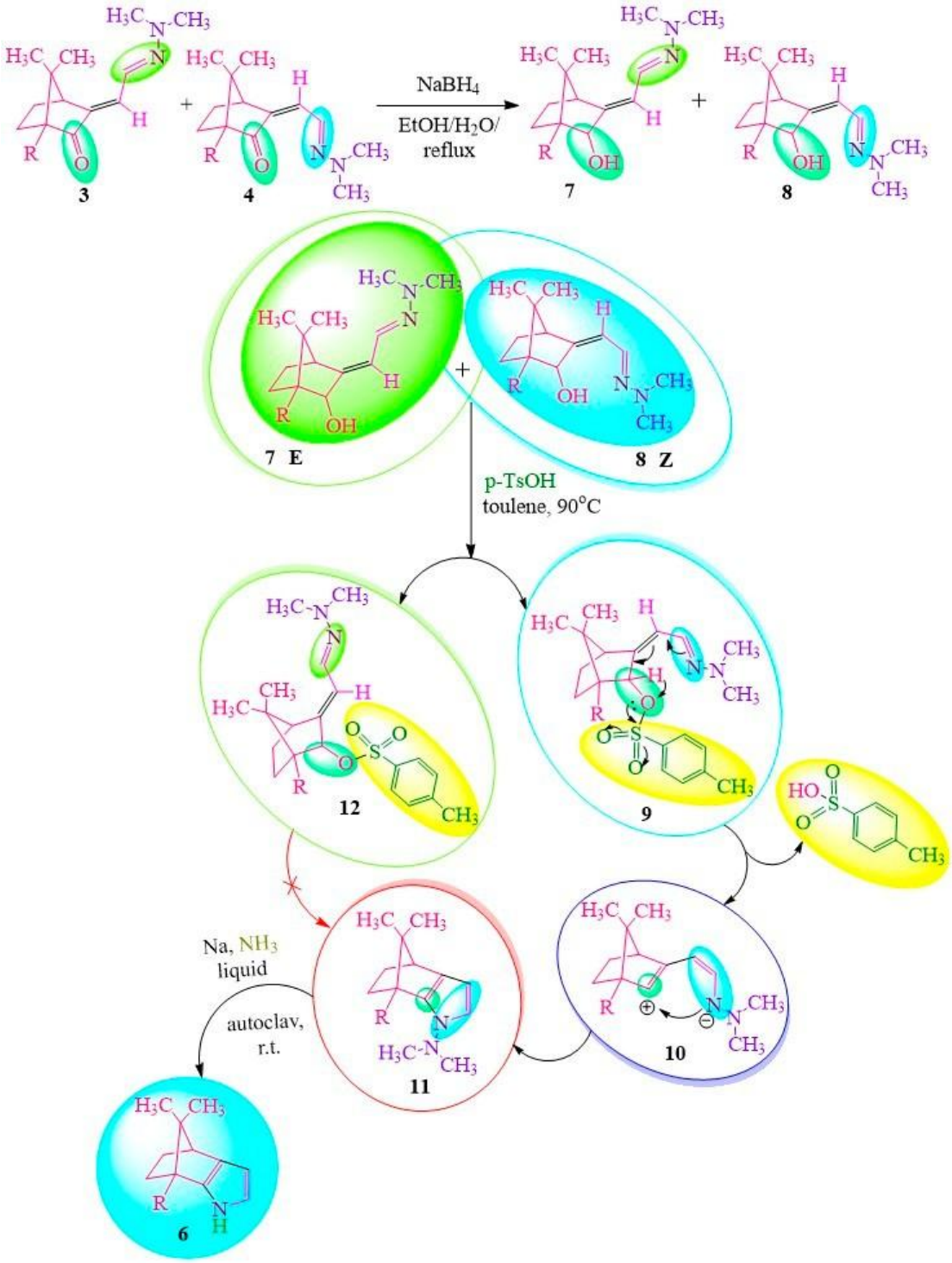


Схема 2. Аннелирование камфоры с пиррольным гетероциклом (метод 2).

1.1.2 ДМГГ в направленном синтезе биологически активных аналогов природных соединений и потенциальных лекарственных препаратов

ДМГГ активно применяется в реакциях образования гетероциклических соединений для создания производных различных фармацевтических субстанций [18-34] и алкалоидов [35-38]. Авторы публикации [38] разработали методики синтеза биологически активных пиррол-2-илпиридинов на основе

НДМГ и его глиоксалевого производного ДМГГ (схема 3). Среди них α-пирролилпиридин ингибирует пиррол-4-гидроксилазу [38, 62], что влияет на биосинтез и стабильность коллагена [62], а β-пирролилпиридин проявляет нейропротекторную активность [63].

Для получения пиррольного кольца авторы работы [38] использовали внутримолекулярную конденсацию по методу Кнорра. Сначала диметилгидразон **13** был метилирован с получением соединения **14**, которое затем превращалось в ацеталь **15** с последующим гидролизом ацетальной группы **15** в присутствии трифторуксусной кислоты (ТФУ). Элиминировние воды из соединения **16** дало диен **17**, который зациклизовался в желаемое соединение **18**. Этот метод оказался пригодным для синтеза пиррол-пиридинов **II** и **III**. Однако в случае пиррол-пиридина **I**, который действует как ингибитор пропил-гидроксилазы-I, возникли сложности на стадии алкилирования, что привело к снижению выхода. В связи с этим авторы разработали альтернативный путь – конденсацию 2-ацетилпиридина **I** с ДМГГ в присутствии трет-бутилата калия [64]. Последний, действует как сильное основание и эффективно депротонирует «критическую» терминальную метильную группу. Полученный продукт конденсации **19** был впоследствии циклизован в пиррол **21** с одновременным расщеплением связи *N*-*N* [38], при этом использовался более безопасный альтернативный реагент, дитионит натрия, по сравнению с ранее описанным методом с использованием легковоспламеняющегося натрия в аммиачном растворе [17]. Авторы работы [38] сообщили об успешном и быстром получении соединения **19**. Однако на последующем этапе часть желаемого продукта **21** была потеряна из-за его высокой летучести, что привело к скромному выходу, составившему всего 17 % (схема 3).

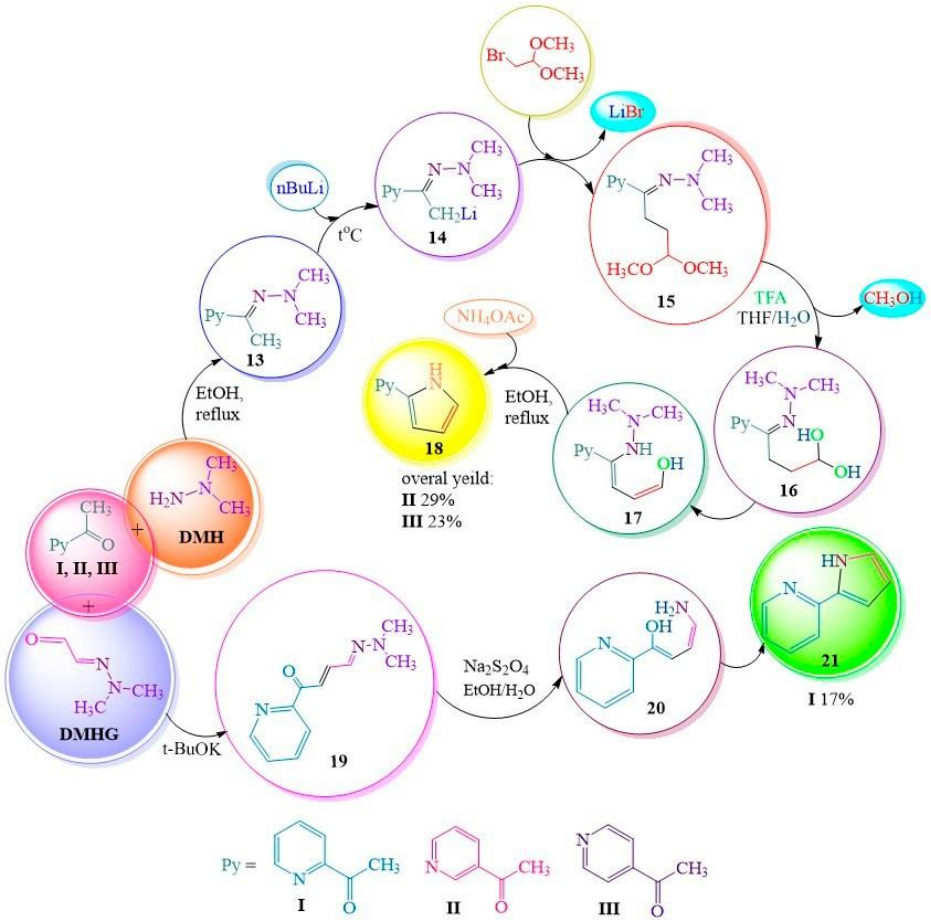


Схема 3. Получение пиррол-2ил-пиридинов методами А (синтез Кнорра) и В.

Кроме того, ДМГГ и его производные [65], [66] были использованы в синтезе производных морских алкалоидов [35-37]. Среди них изостемофолин [35], обладающий инсектицидными свойствами [67]; бенз[*c*][2,7]нафтиридин, амфимедин, цистодитины и пиридо[4,3,2-*mn*]акридон [36], оказывающие высвобождение ионов кальция, противовирусные эффекты, антимикробные свойства и цитотоксичность против клеток лейкемии мыши (*L1210*) [36]. Более того, была отмечена ингибирующая активность в отношении лимфомы (оценивалась на клеточной линии *L1210*, IC_{50} = 9,7 мкг/мл), карциномы (оценивалась на клеточной линии *KB*, IC_{50} > 10 мкг/мл) и холинэстеразы [37]. В публикации [36] ДМГГ задействован в синтезе морского алкалоида пиридо[4,3,2-*mn*]акридона. Моногидразоновый фрагмент вводится в пиридиновое кольцо с помощью ЛДА (диизопропиламида лития) в тетрагидрофуране (ТГФ) при -70 ˚С для поддержания кинетического контроля и

предотвращения разложения ЛДА, поскольку он быстро депротонирует целевой продукт [60]. Литирование пиридина **22** в итоге произошло в β-положении, а не в γ-положении. Авторы работы [36] объясняют это, ссылаясь на перегруппировку пиразолов *(«dancerearrangement»)* в публикации [68].

Перегруппировка от промежуточного соединения **23** к **24** проходила в несколько стадий (схема 4). Благодаря высокой основности литиевое производное **23** взаимодействовало с исходным реагентом **24** по ионообменному механизму, приводя к образованию 3-литий-2-хлорпиридина **23a** и 3,4-дииод-2-хлорпиридина **23b**. Йодно-литиевый обмен в ходе реакции **23a** и **23b** привёл к продукту перегруппировки **24** и одновременной регенерации исходного соединения **22**, которое затем вновь включалось в циклический процесс до полного превращения в интермедиат **24**. Литированные производные непосредственно взаимодействовали с иодид-ионом, который проявлял более высокую реакционную способность по сравнению с хлорид-ионом (схема 4).

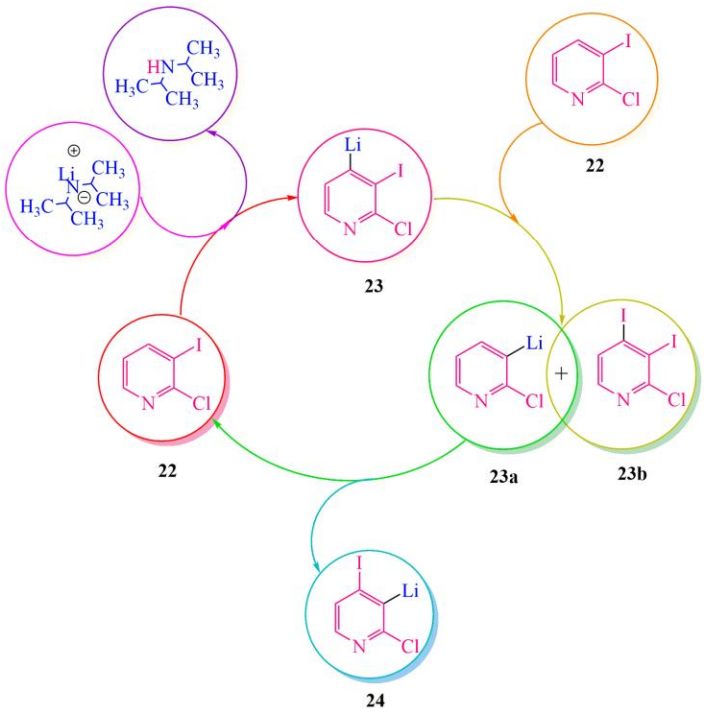


Схема 4. Взаимодействие **22** с ЛДА

По мнению авторов работы [36], литирование пиридина (схема 5) происходило в γ-положении с последующим превращением интермедиата **23** в

более стабильную форму **24**.

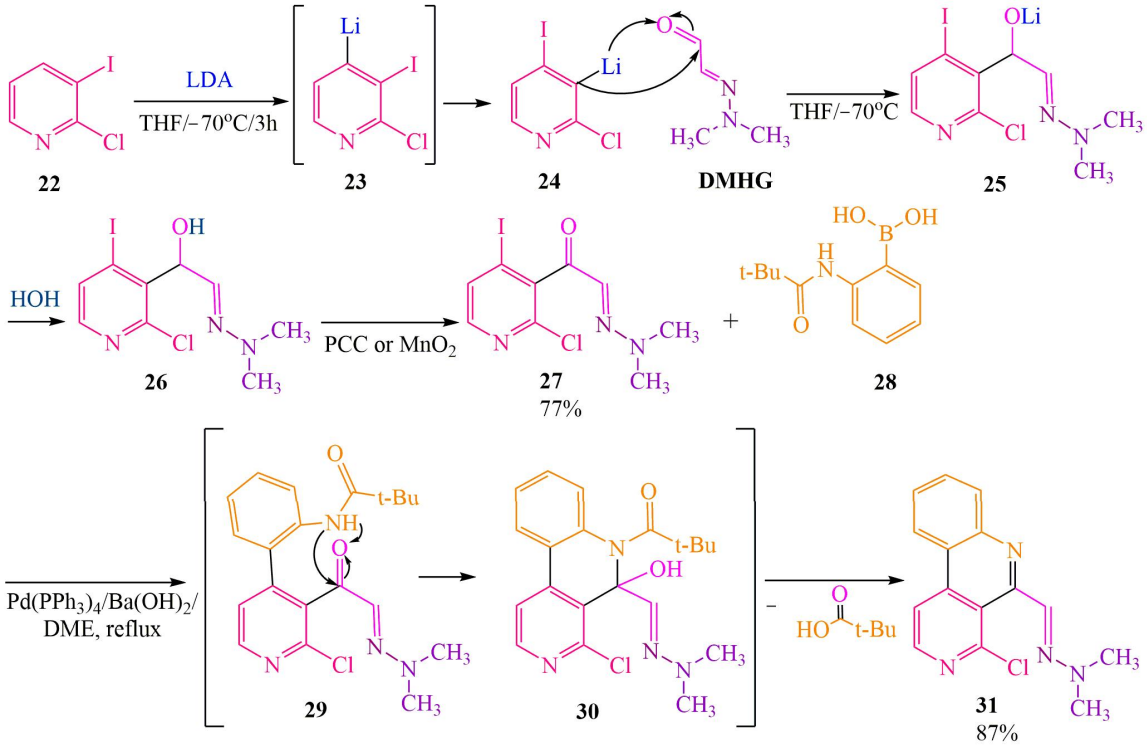


Схема 5. Получение ацетилпиридина с последующим кросс-сочетанием.

Соединение **24** и ДМГГ при взаимодействии дают спирт **26**. Этот продукт был впоследствии окислен до ацетилпиридина **27** с использованием диоксида марганца или пиридинийхлорхромата (ПХХ) с выходом 77 % [36] (схема 5). После этого авторы работы [36] применили реакцию кросс-сочетания. В отличие от традиционных условий Сузуки, включающих карбонат калия и диглим (бис-2-метоксиэтиловый эфир) [69], авторы использовали гидроксид бария и диметоксиэтил (ДМЭ) в качестве более основной системы. Эта модификация позволила увеличить выход желаемого продукта **31** (87 %), полученного в результате кросс-сочетания ацетилпиридина **27** с бороновой кислотой **28**, с последующей внутримолекулярной циклизацией амида **29** и элиминированием трет-бутилкарбоновой кислоты **30** (схема 5).

Были предприняты попытки синтезировать на основе ДМГГ ингибиторы *p38 MAP*-киназ (митоген-активируемых протеинкиназ) [49-50], направленные на снижение выработки провоспалительных цитокинов, которые способствуют разрушению тканей при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, воспалительное заболевание суставов. В одном из методов [1] (схема 6) авторы

предлагают проводить конденсацию на основе ДМГГ в щелочной среде, спиртовом растворе, без использования металлоорганических реагентов. Такой подход выбран потому, что исходные альдегиды **32a,b** не препятствуют енолизации из-за расположения атомов. Авторы работ [1, 39] провели циклизацию гидразонов **33a,b** с последующим расщеплением *N-N* связей с использованием водно-спиртового раствора дитионита натрия, аналогично методу, описанному выше [38] (схема 6).

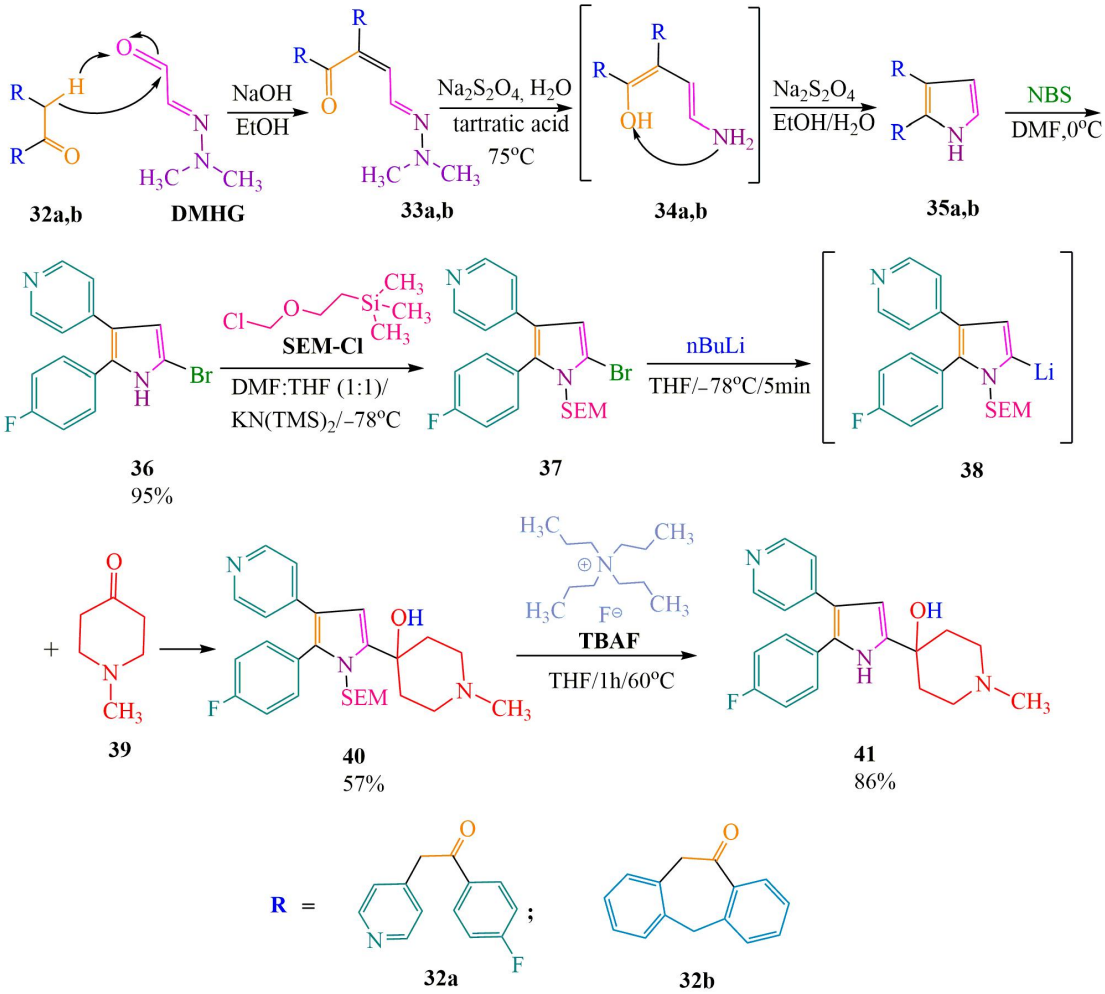


Схема 6. Внутримолекулярная циклизация в пиррольное кольцо и дальнейшие химические превращения соединения **35a**.

Полученный гетероцикл **35a** при взаимодействии с бромсукцинимидом (*NBS*) подвергался дальнейшим химическим превращениям (схема 6) в 2-бромпиррол **36**. Галогенирование сопровождалось литированием, в результате чего получился 2-литийпиррол **38**. Его конденсация с *N*-метилпиперидоном **39** привела к продукту **40** с выходом 57%. Однако металлоорганический агент *BuLi* обладает хорошо выраженными основными свойствами и, следовательно,

взаимодействует с кислотным гетероатомом. Чтобы избежать побочных реакций, авторы работы [1] ввели *SEM*-защиту ((2-(хлорметокси)этил)триметилсилан) с последующим литированием пиррола **37** и его конденсацией с *N*-метилпиперидином **39**. Для снятия *SEM*-защиты с соединения **40** был выбран фторид третбутиламмония (*TBAF*) [70], позволяющий проводить реакцию в мягких условиях и обеспечивающий хороший выход целевого продукта **41**.

В случае 4-[5-(4-фторфенил)-4-пиридин-4-ил-1*H*-пиррол-2-ил]-1-метил-пиперидин-4-ола **41** [1] биологическая активность была подтверждена со значением IC_{50}, равным 0,13 мкМ. Однако 1*H*-8-окса-1-аза-дибензо[*e,h*]азулен1*H*-дибензо[2,3:6,7]азепино[4,5-*b*]пиррол **35b** [71-72] не проявил ингибирующей активности (IC_{50} > 10 мкмоль $дм^{-3}$). В таблице 2, секции 1.6 «Молекулярные исследования» представлены сведения о биологической активности данных соединений из статей [1, 71-72].

Исследуемое соединение (ДМГГ) было использовано в синтезе менее известных тиобазидалиновых производных антибиотиков [40] (схема 7). На первом этапе авторы публикации [40] провели конденсацию тиолактона **42**, полученного из тетроновой кислоты, с ДМГГ в присутствии пиперидина. Затем гидразон **43** вступил в реакцию с диазометаном в охлажденном ТГФ для предотвращения воспламенения диазометана. Затем метоксигруппы **44a,c** были преобразованы в аминогруппы **45a,c** (см. заместители в Таблице 1) путем добавления аммиака или метиламина к раствору EtOAc:гексан (1:1) при 10 ◦C. Ожидаемое соединение **46c** было получено гидролизом гидразона **45c** в среде концентрированной соляной кислоты. Кислота **45b** была получена гидролизом эфира **45a** в сухом ацетонитрильном растворе в атмосфере азота. Авторы, вероятно, выбрали ДМГГ в качестве реагента по двум причинам: он обладает защитной группой, а насыщение электронами карбонильного азота в гидразоне **45a,b,c** повышает реакционную способность альдегидной группы (схема 7).

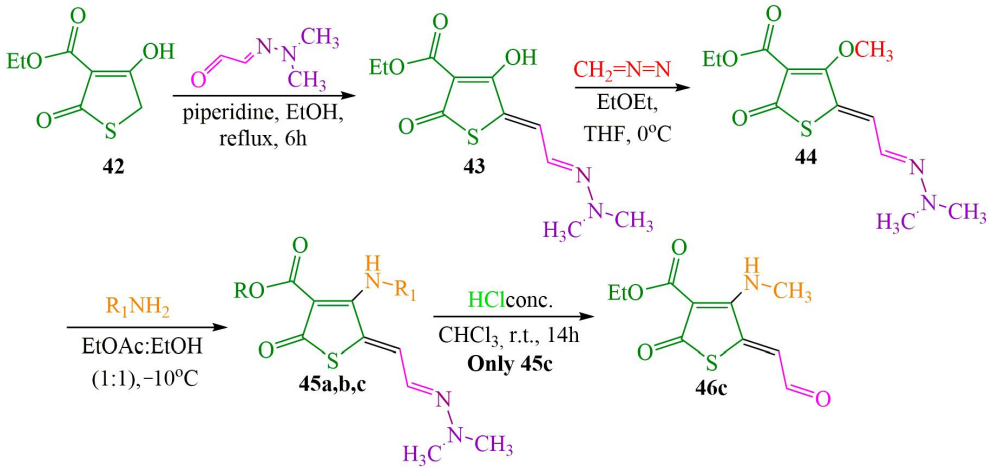
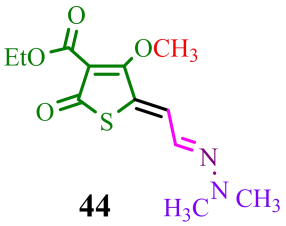
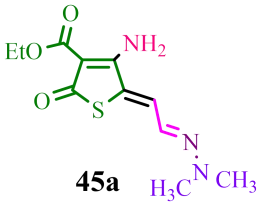
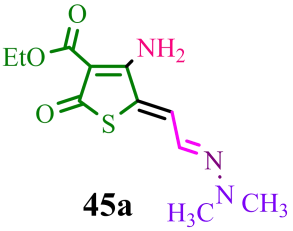
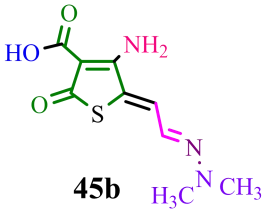
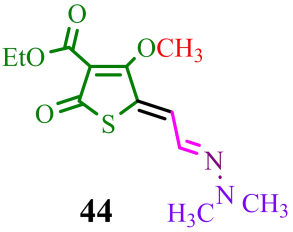
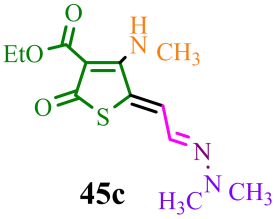


Схема 7. Синтез тиобазедалина.

В таблице 1 приведены условия для преобразования гидроксильной группы.

Таблица 1. Реагенты и свойства для синтеза соединений **45a,b,c.**

Реагенты	**Условия**	**Продукты**
 **44**	Сухой, газообразный NH_3, -10°C, EtOAC:EtOH (1:1)	 **45a**
 **45a**	Сухой ацетонитрил, N_2, кипячение с обратным холодильником, 1ч	 **45b**
 **44**	CH_3NH_2, -10°C, EtOAC:EtOH (1:1)	 **45c**

8-Метилтиено[2,3-*g*]хинолин-4,9-дион, обладающий противогрибковой активностью, был синтезирован из ДМГГ [41]. Синтез состоял из двух стадий: первая стадия включала реакцию Виттига, а вторая - реакцию Дильса-Альдера (схема 8). Реакцию Виттига (схема 8) проводили в дихлорметане при

температуре 40 °C. Желаемый продукт был получен с выходом 85,2% и впоследствии очищен с помощью колоночной хроматографии со смесью диэтиловый эфир:этилацетат (5:1) в качестве элюента.

Терт-бутират **49** также был прореагирован с бромбензотиофенедионом **51** (схема 8) при 0 °C для предотвращения его разложения [42]. Синтез проводили в безводном этаноле в присутствии карбоната натрия для удаления бромистого водорода и диметиламина и восстановления карбоксильной группы промежуточного соединения **52**. В результате был получен желаемый продукт, 5-метилтиено[3,2-*g*]хинолин-4,9-дион **53** (схема 8).

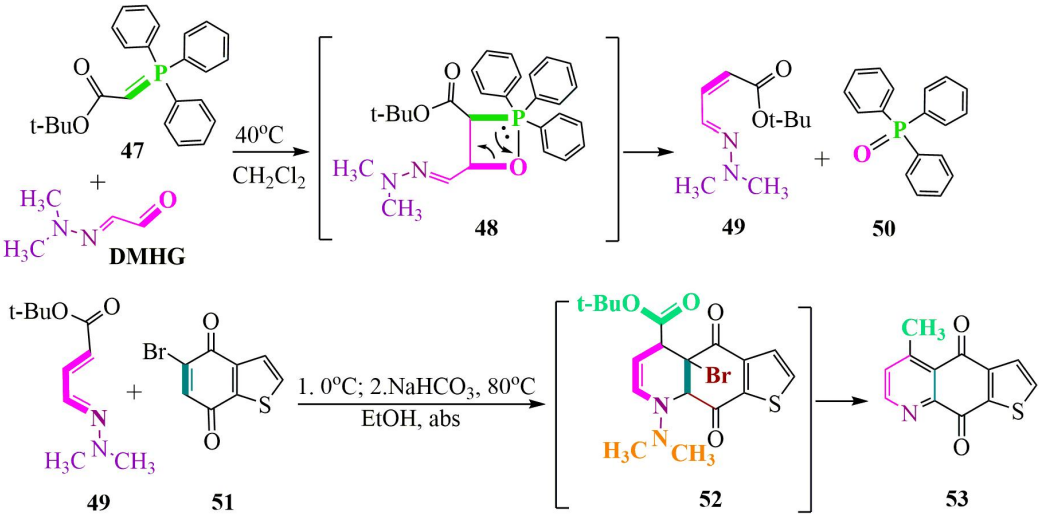


Схема 8. Синтез метилентионохинолин-4,9-диона.

ДМГГ [43] и его производные [73], применимые в синтезе фторсодержащих пиразолов, представляют интерес для фармацевтической и агрохимической промышленности [74]. В первом случае [43] гетероцикл был синтезирован с помощью рутениевого катализа на основе трибромфторметана (схема 9), а во втором [73] - из трифторуксусного ангидрида (схема 10).

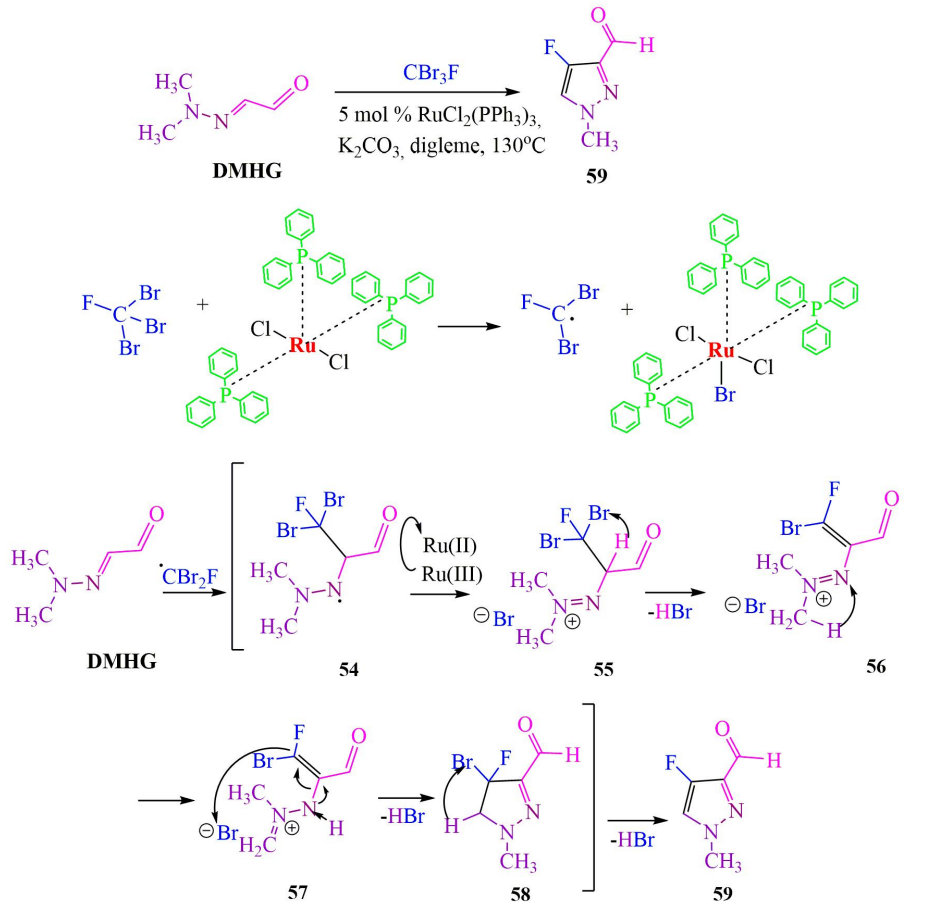


Схема 9. Окислительно-восстановительный механизм рутениевого катализатора

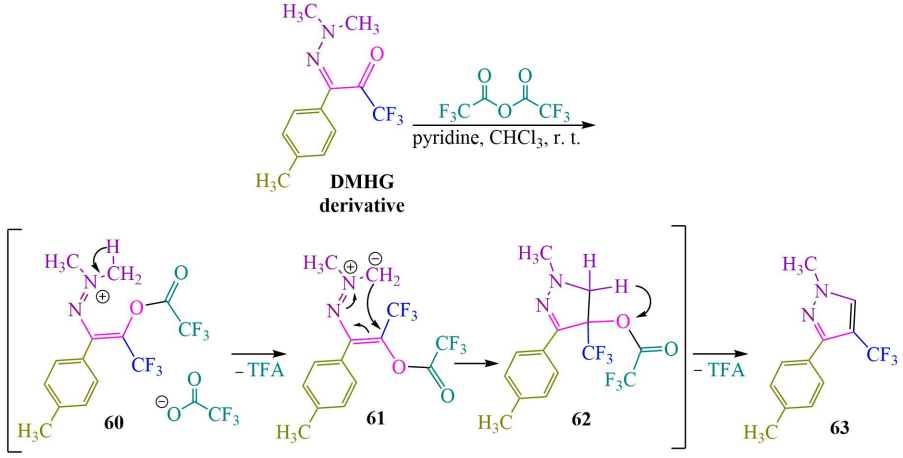


Схема 10. Циклизация производных ДМГГ в пиразол

Рассмотренные производные внесли свой вклад в тенденцию современной органической химии - реакции кросс-сочетания. Так, в 2017 году [43] был предложен катализируемый рутением синтез фторированного пиразола 59 (схема 9). Авторы [43] предположили, что окисление Ru(II) до Ru(III) осуществляется через захват галогенид-иона рутением Ru(II) из CBr_3F, превращающийся в радикал·CBr_2F, который присоединяется к ДМГГ. Продукт

присоединения - аминил **54** дегалогенирует Ru(III), восстанавливая его до Ru(II), а сам **54** окисляется до соли диазолия **55**. Её основность катализирует элиминирование бромоводорода с образованием соединения **56** и его енолизацией в имин-ион **57**, циклизующийся в пиразолин **58**. При элиминировании бромоводорода пиразолин **58** превращается в пиразол **59** (схема 9).

Авторы публикации [73] синтезировали фторированный пиразол **63** через реакцию трифторметилсодержащего производного ДМГГ с трифторуксусным ангидридом (схема 10). Их взаимодействие, катализируемое пиридином в хлороформе при комнатной температуре, даёт соль **60**, которая при элиминировании ТФУ переходит в метилид **61**. Его циклизация в гидропиразол **62** сопровождается отщеплением ТФУ с образованием пиразола **63** (схема 10).

Интересно протекает цклизация ДМГГ с гиппуровой кислотой **64** в изоксазол **66** [44], соответствующий критериям Липинского [75] для лекарственных субстнаций. Авторы [44] в смеси уксусного ангидрида и раствора ацетата натрия хлорируют гиппуровую кислоту **64** хллорокисью фосфора с одновременной конденсацией с ДМГГ. Интермедиат **65** претерпевает внутримолекулярную циклизацию в изоксазол **66** (схема 11).

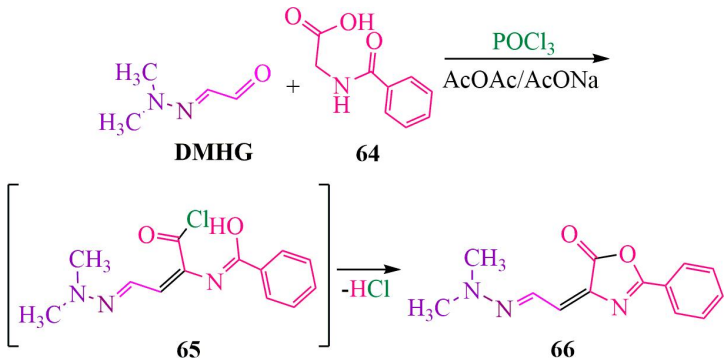


Схема 11. Циклизация производного гиппуровой кислоты в изоксазол.

Интересные химические превращения (схема 12) представлены в публикации [45], где рассматриваются реакции без растворителей и катализируемые пипиридином при микроволновом облучении (МВИ) - эффективном методе сухого органического синтеза [76-85].

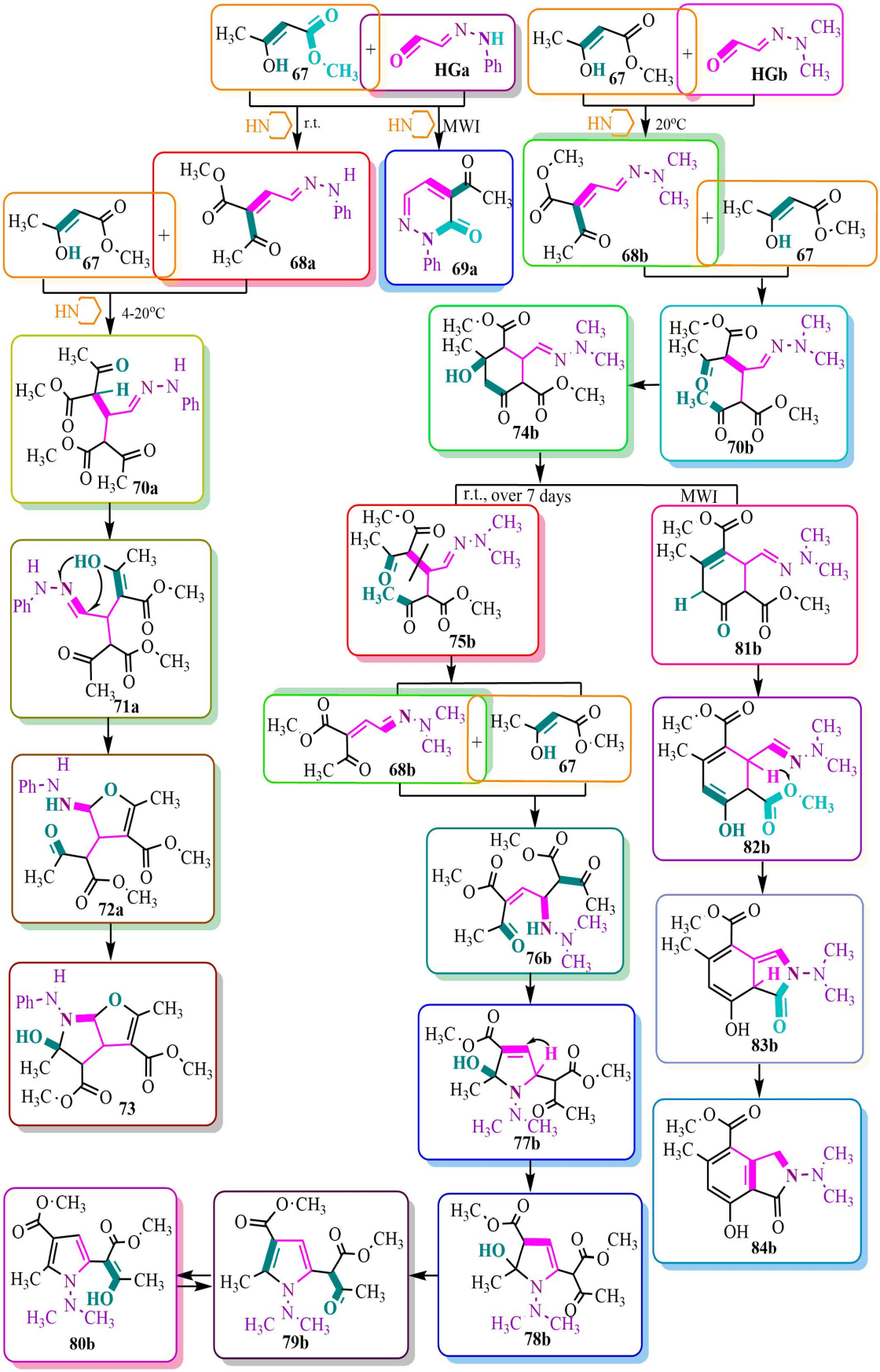


Схема 12. Синтезы, катализируемые пипиридином при различных условиях

Фенилгидразон (**HGa**) и диметилгидразон (**HGb**) реагируют с ацетоуксусным эфиром в соотношении 1:1 с образованием сопряженных соединений **68a** и **68b**. Производное фенилгидразона **68a** при катализе MWI циклизуется в *N*-фенилпиридазин **69a** через элиминирование метилового спирта. Реакции продуктов конденсации **68a** и **68b** с ацетоуксусным эфиром **67** протекают по-разному. На начальном этапе оба соединения имеют общую стадию, на которой энольная форма **67** присоединяется к двойной связи C-C соединений **68a** и **68b**. Впоследствии диметилгидразон **70b** образует промежуточный циклогексанон **74b**, а производное фенилгидразона **70a** циклизуется в фуропиррол **73** по реакции Робинсона [86].

Авторы работы [45] обнаружили, что производное циклогексанона **74b**, оставленное при комнатной температуре на 7 дней, подвергается превращению в *N*-диметиламинопиррол **80b**. На начальном этапе соединение **74b**, вероятно, разлагается на исходные реагенты **67** и **68b** через раскрытие циклогексанонового кольца с последующим расщеплением гидразоновой связи **75b**. Затем ацетоуксусный эфир **67** присоединяется к связи *C-N* соединения **68b**, в результате чего образуется эфир-кетон **76b**. Последний. подвергается циклизации с образованием дигидропиррола **77b**, а структура **78b** - 1,3-гидридному переносу с элиминированием воды. Это приводит к образованию пиррола **79b** и энольного соединения **80b**, которые существуют в таутомерном равновесии.

Однако в ходе встречного синтеза микроволновое облучение исходного соединения **74b** в условиях 300 Вт и 160 ◦C в течение 30 мин (эквивалентно 7 дням при комнатной температуре) привело к другим результатам. Вместо ожидаемого продукта **80b** был получен совершенно новый бензопиррол **84b**. Превращения включали элиминирование метанола из циклогексанона **74b**, затем энолизацию кетона **81b** и элиминирование карбинола из метилового эфира **82b**. В конечном итоге 1-3-гидридный перенос в лактоне **83b** привел к образованию ароматического сочлененного гетероцикла **84b** (схема 12).

1.2 Диметилгидразоны акролеина и кротоналя

Метилендиметилгидразоны акролеина ДМГА (бесцветное масло [87]) и кротоналя ДМГК (бесцветное масло, 55-58 °C/15 Торр [46]) являются строительными блоками для различных азот- и кислородсодержащих гетероциклов. Химические свойства ДМГА и ДМГК (в частности, насыщение электронами [46]) позволяют широко использовать их в реакциях циклоприсоединения [46, 49, 88].

1.2.1 Реакции циклоприсоединения ДМГА и ДМГК

ДМГА был использован в синтезе дигидро- [46] и тетрагидропирановых структур [47], которые являются компонентами различных природных продуктов [46], [89]. К ним относятся циклические сахариды, полученные из кокосового ореха [89], ирциниастатины (цитотоксины, вызывающие некроз в клетках злокачественных новообразований), выделенные из морских губок и обладающие потенциалом противораковых агентов [90], а также различные морские продукты, обладающие широким спектром биологической активности - противоопухолевыми, иммуностимулирующими и обезболивающими свойствами [91]. В современной научной литературе производное метилен гидразона (ДМГА) приобрело значительную популярность как фундаментальный компонент для конструирования гетеро-циклических структур. В публикации [46] этот реагент был использован в качестве диенофила в реакции Дильса-Альдера. Классический вариант этой реакции представляет собой две основные проблемы, связанные с α,β-ненасыщенными карбонильными соединениями: (1) существенный энергетический барьер между диеном и диенофилом; (2) отсутствие региоселективности в химическом процессе.

Первое объясняется несоответствием энергетических подуровней на границах молекулярных орбиталей, что затрудняет реакцию между реагентами. Вторая обусловлена тем, что высшая занятая молекулярная орбиталь (ВЗМО) занята электронами в α- и β-положениях. Такое расположение электронов способствует циклоприсоединению одновременно в двух направлениях, что

приводит к образованию побочных продуктов.

Авторы работы [46] предложили усовершенствовать метод реакции Дильса-Альдера, используя в качестве диенофила диметилгидразон акролеина (ДМГА) (схема 13). Электронодонорный эффект имина ДМГА способствует насыщению системы, тем самым снижая энергетический барьер между реагентами. Для активации диена **74** в качестве катализаторов использовались соли редкоземельных металлов. Наиболее благоприятный результат наблюдался при использовании гептафторбутанола европия кампферата (условие *a*), который является широко используемым катализатором в энантиоселективных реакциях Дильса-Альдера. Реакцию проводили в толуоле при комнатной температуре в течение 15 ч, в результате чего был получен целевой продукт **77** с количественным выходом (схема 13).

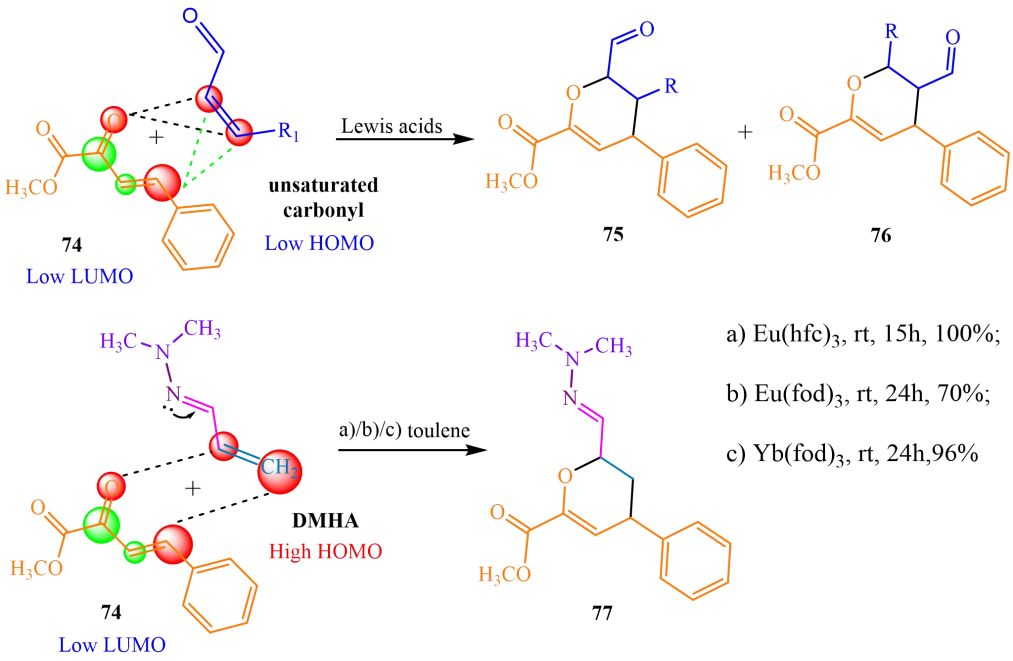


Схема 13. Классическая реакция Дильса-Альдера в сравнении с синтезом на основе ДМГА.

Разработан метод одностадийного синтеза пиперидино-индолохинолинов, которые являются труднодоступными. Эти соединения являются ключевыми компонентами аналогов морского алкалоида дискорабдина *C*, в частности, гидрированных аддуктов Дильса-Альдера **79** и **80** [47] (схема 14). В этом методе реакция Дильса-Альдера на основе ДМГА с индолохиноном **78** сопровождалась одновременным селективным восстановлением, катализируемым палладием в атмосфере водорода в спиртовом растворе при давлении 10 бар в течение ночи.

Полученную реакционную смесь очищали с помощью хроматографии с использованием оксида алюминия в качестве сорбента. Желаемые продукты этой реакции были получены в виде голубых кристаллов с выходами 64% для соединения **79** и 3% для соединения **80** (схема 14).

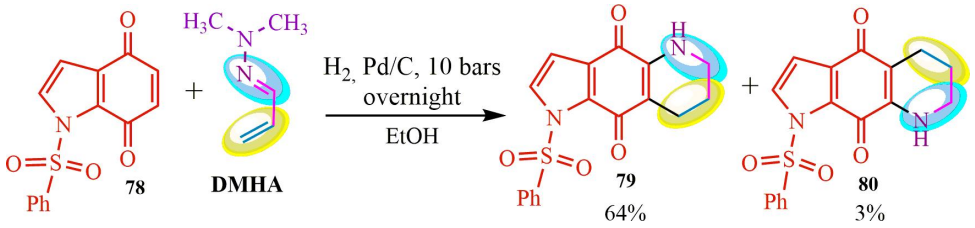


Схема 14. Реакция Дильса-Альдера с последующим гидрированием.

Реакция Дильса-Альдера с ДМГА в качестве диена была исследована ранее ([48], 1992). Было замечено, что акрилонитрил **81** участвует в синтезе диена на основе ДМГА не только через [4+2] циклоприсоединение, но и через [2+2] циклоприсоединение. В результате в ацетонитриле при температуре 140 ˚C был получен бициклооктан **83** с выходом 11%. Аналогичная реакция была проведена в бензоле в присутствии гидрохинона при 120 ˚C, что привело к образованию шестичленного продукта диенового синтеза **82** с выходом 67% (схема 15).

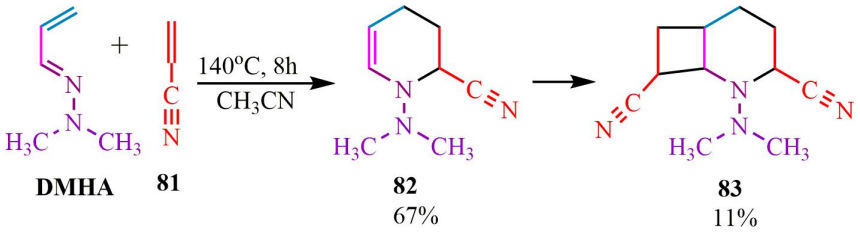


Схема 15. Бициклическая структура диенового синтеза.

Однако реакции циклоприсоединения диенов и диенофилов могут протекать по разным путям. Поэтому авторы публикации [49] исследовали взаимодействие хинонмоноимида **84** с диметилгидразадиеном ДМГК в этаноле при 0 ˚C. Было обнаружено, что реакция протекает в двух направлениях (схема 16). Одно направление включало [2+3]-циклоприсоединение, в результате которого образовывался аддукт **87**. В другом направлении происходит [2+4]-циклоприсоединение, в результате которого образуется соединение **88**. Вступив в реакцию со второй

молекулой хинон-имина **84**, аддукт **88** по методу Дильса-Альдера образовал тетрациклический продукт **89**. Последний подвергся медленной изомеризации с образованием ароматического аминофенола **90** в дейтерированном растворителе хлороформе и еще медленнее в полярных растворителях, таких как ацетон и этилацетат [49] (схема 16).

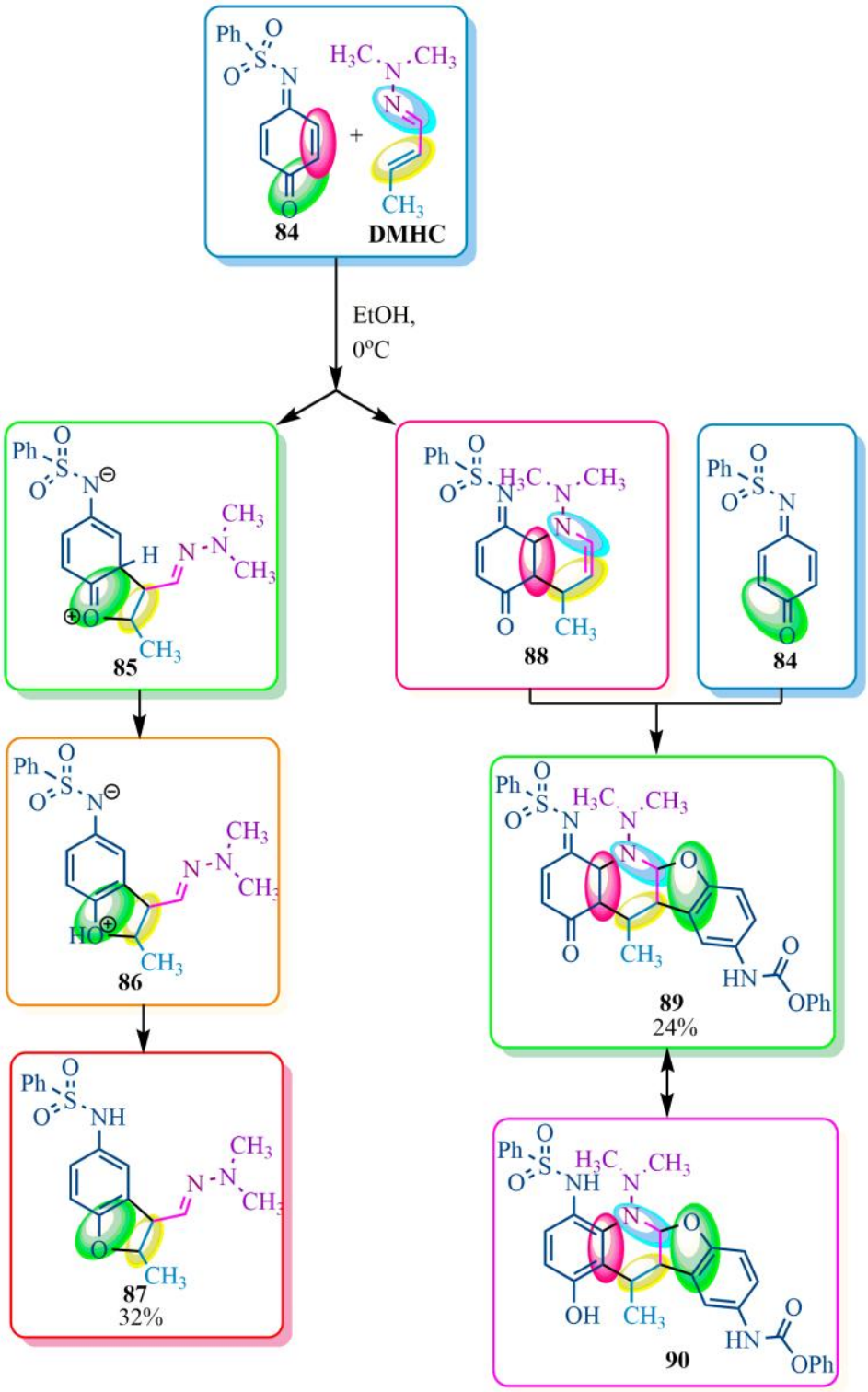


Схема 16. Новое направление реакции циклоприсоединения.

1.2.2 ДМГА и ДМГК в мультикомпонентном синтезе морских алкалоидов

В литературе на основе ДМГА описаны различные методы получения пиридиновых структур, являющихся морскими алкалоидами, и их структурных аналогов, обладающих противоопухолевой активностью [47, 88, 92-94]. К ним относятся асцидидемин [88, 92] и тетрагидроацидемин [2].

Синтез последнего соединения **102** описан в публикации [2] (схема 17). Авторы работы [2] осуществили синтез соединения **102** путем восстановления нитрогруппы исходного кетона **91** до соответствующего амина **92** с выходом 99 % в присутствии железа в уксусной кислоте и каталитического количества хлористого водорода. Впоследствии амин **92** подвергался галогенированию в смеси этилового эфира и хлороформа с небольшим избытком брома (1:0,9), что приводило к образованию целевого соединения **93** с выходом 62%. Затем бромированный аддукт **93** был подвергнут реакции Фридландера [95] с циклогексаноном **94**, что привело к образованию трициклического продукта 95 с выходом 100%. Соединение **95** было далее окислено до хинона **97** с использованием нитрата церия-аммония (ЦАН) благодаря его способности избирательно воздействовать на эфирные функциональные группы, в частности на метоксигруппу [3]. Реакцию окисления проводили в водной среде ацетонитрила, и соединение **97** было получено с выходом 98 %. Диенофил **97** был также использован в реакции гетеро-Дильса-Альдера с ДМГА с получением аддукта **98** с выходом 79 %. Аддукт **98** служил в качестве метилен-активного линкера в последующей реакции Манниха, что привело к образованию целевого соединения **101** с выходом 14% (Схема 17).

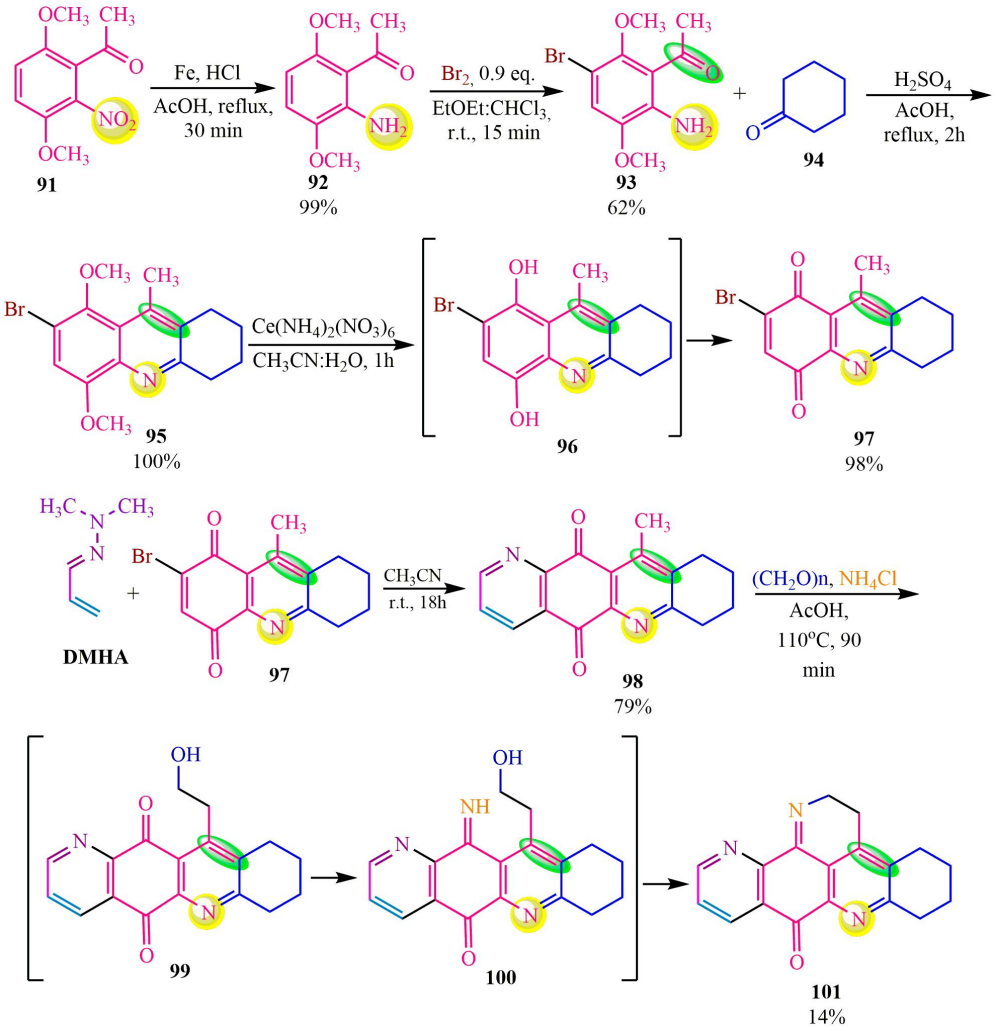


Схема 17. Синтез тетрагидроасцидемина.

В статье [2] приведены данные о противоопухолевой активности синтезированных производных **98** и **101** в сравнении с известным алкалоидом асцидидемином [2] против четырех клеточных линий в концентрации 10^{-6} М [2].

Высокую противоопухолевую активность также показали производные асцидидемина [50] (схема 18). Их синтез начинался с [4+2]-циклоприсоединения диенов ДМГА и ДМГК к диенофилам **102a**, **102b** и **102c** с последующим окислением диоксидом марганца в уксусном ангидриде [96], что привело к аддуктам **103a**, **103b** и **103c**. Гетероцикл **103a** был вовлечён в синтез диметиламинопроизводного **104a'** через реакцию с диметиламин гидрохлоридом с последующей нейтрализацией щёлочью. В качестве растворителя использовалась смесь воды (для растворения гидрохлорида и щёлочи) и ТГФ (для предотвращения побочных реакций). Для конденсации соединений **103a**, **103b**, **103c** и **104a'** с ДМФ по реакции Брачера [94, 97].в атмосфере инертного азота

использовали комбинацию полярных и основных растворителей - ДМФ и диэтаноламин (ДЭА). Продукты конденсации **104a**, **104b**, **104c** и **105a'** циклизовались в соответствующие фенантролин-7-оны **105a**, **105c**, **106a'** и **106b** (схема 18). Атом брома в фенантролиноне **106b** [50] был замещен на различные аминогруппы (схема 18). Введение диметиламино и *N*-пиперидино групп проходило в водном ТГФ и основной среде с образованием соединений **107b** и **109b**, соответственно. Амин **108b** был получен из азида натрия. Взаимодействие аминогруппы **108b** с альдегидами и ацеталями с боргидридом натрия и ТФА привело к производным **110**, **111** и **112**. Хлор (соединение **108**) был введён в структуру **105c** с помощью хлоргидрида фосфорной кислоты. Гидроксильные и бутиловые группы (структуры **106** и **108**, повторно) - реакцией с бутиловым спиртом в присутствии хлорида аммония [50] (схема 18).

Синтезированные аналоги морских алкалоидов были протестированы на 12 линиях раковых клеток [3]. Значение IC_{50} этих соединений на 12 клеточных линиях составило 10^{-6} М.

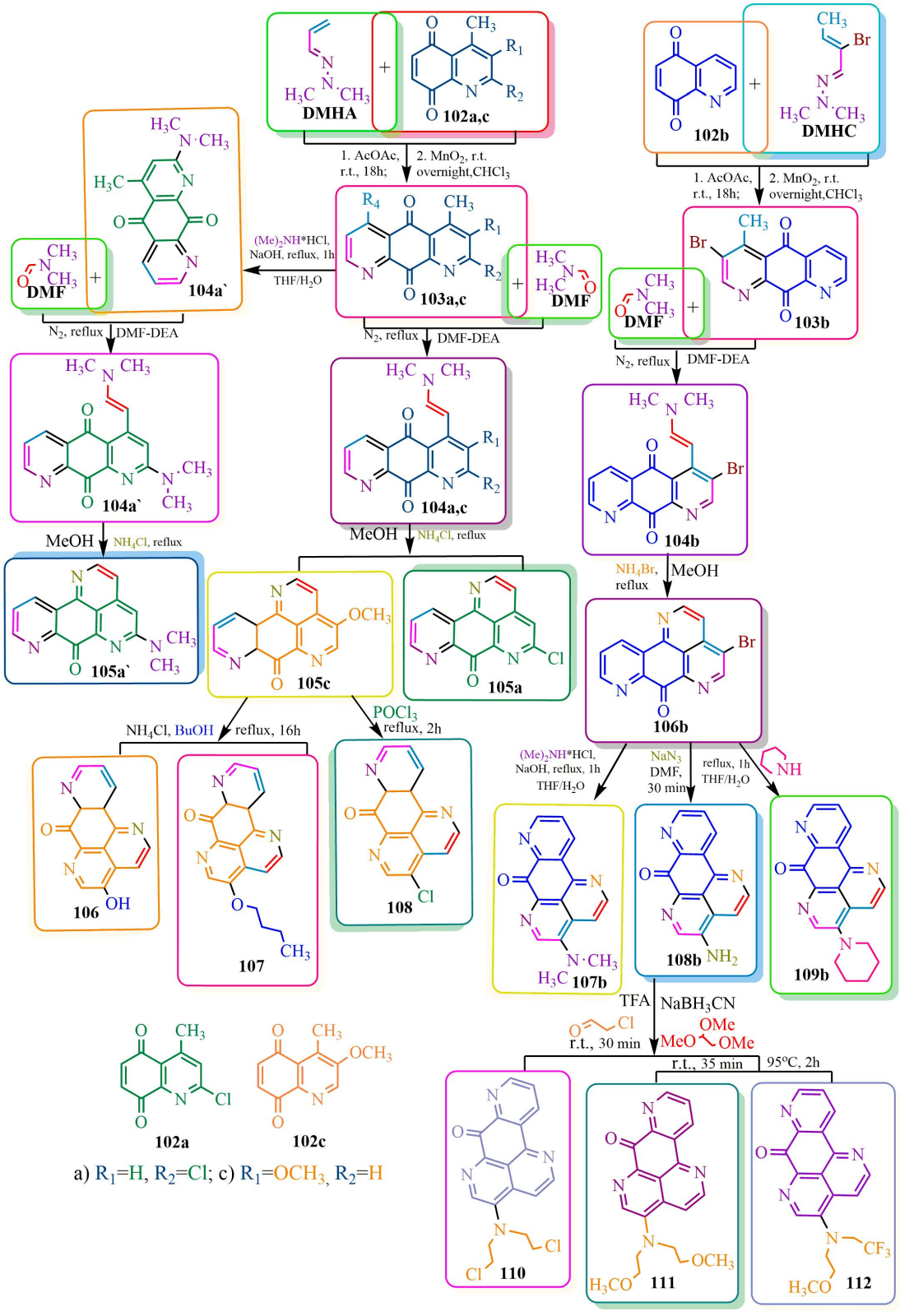


Схема 18. Синтез производных фенантролин-7-она на основе ДМГА и ДМГК.

1.2.3 Необычные реакции ДМГА (Удлиннение углеводородной цепи)

Удлинение цепи ДМГА, описанное в публикации [51] (схема 19), также представляет интерес для органического синтеза. В качестве электрофила использовался гидрохлорид *N,N*-диметилформиния **114** в абсолютном диметилформамиде (ДМФ). Авторы работы [51] предположили, что ДМГА присоединяется к *N,N*-диметилформиминию **114** (схема 19) через его таутомерную форму **113**, при этом водород замещается на метиленовую группу промежуточного соединения **115**, расположенную у диметиламиногруппы. При добавлении одного эквивалента N,N-диметилформиминия **116** к ДМГА образовалась соль **117**. Кристаллизация соли **117** была достигнута путем добавления **DMF*HCl**, что привело к образованию дигидрохлоридного продукта **117**. Однако когда было добавлено двукратное количество реагента **114a**, соединение **118** закристаллизовалось независимо без высаливания (схема 19).

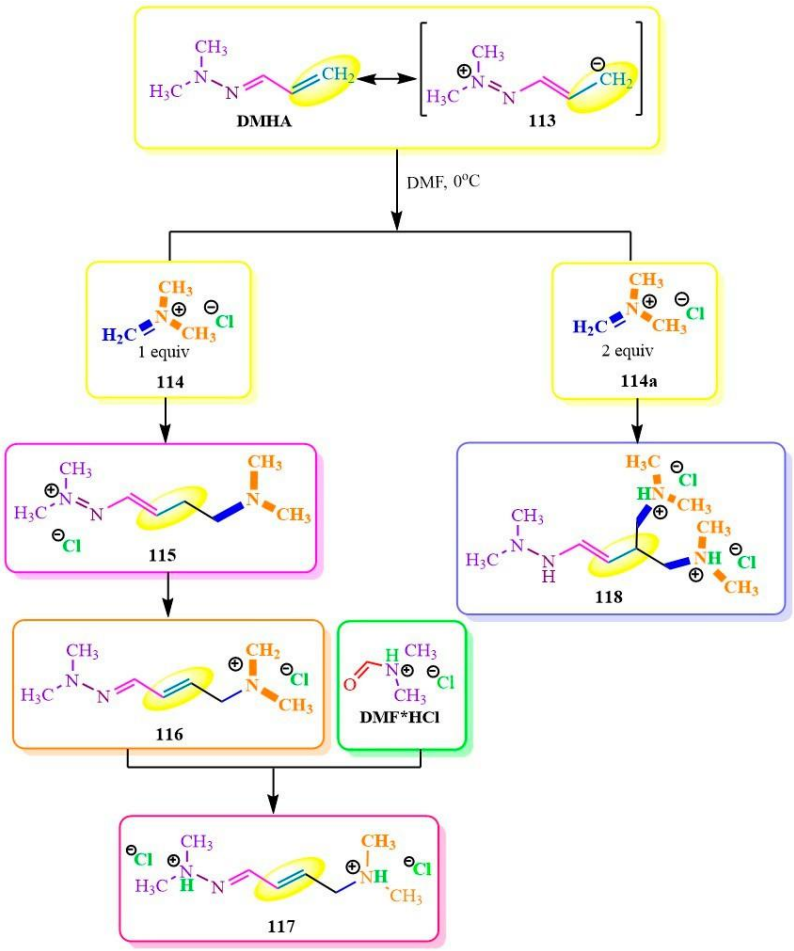


Схема 19. Аминирование хлорида *N,N*-диметиламиноформиния.

1.3 Диметилгидразон метакролеина

Диметилгидразон метакролеин (ДМГМ) (бесцветное масло, т.пл. 40-42 °C/20 Торр [98]) применим в синтезе тетрагидрохинолинового кольца [52, 53], входящего в состав различных природных продуктов. К ним относятся бензостатины – антиоксиданты липидов, снижающие вероятность патагенеза [99] и токсичность глутамата [100]; куспарин и аллокуспарин с противотуберкулезной активностью [101], мартеллиновая кислота с активностью против конъюнктивита [102].

В 2021 году авторы публикации [52] сообщили об увеличении выхода производных бензостатина **124** (90%) за счет вибрационной шаровой мельницы с частотой 20 Гц и соответствующего катализатора в реакции Поварова (схема 20). На первой стадии проводилась конденсация п-анизидина **119** с фенилглиоксалем **120** для получения основания Шиффа **121**. На второй – оно **121** было введено в реакцию с ДМГМ под катализом тозиловой кислотой (*p*-TsOH). Каталитический процесс, вероятно, протекал через следующие шаги: 1) протонирование *p*-TsOH имина **121**, с образованием тозилата **122**; 2) депротонирование фенильного кольца **123** при присоединении к соли **122** ДМГМ; 3) регенерацию тозиловой кислоты при циклизации арила **123** в тетрагидрохинолин **124** (схема 20).

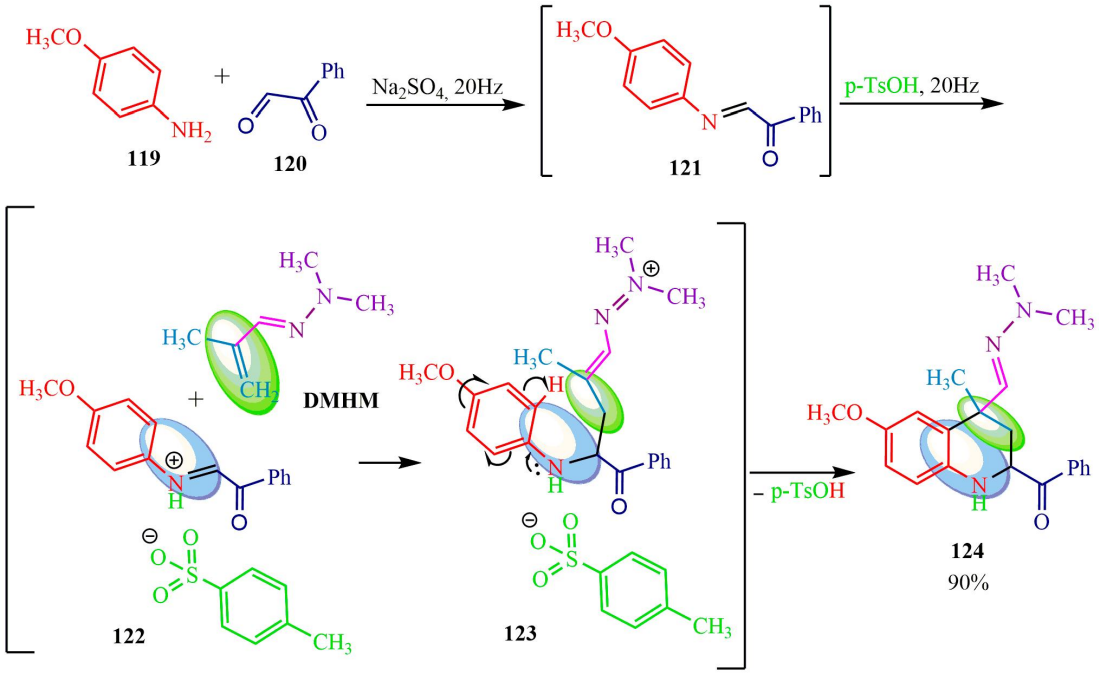


Схема 20. Модифицированная реакция Поварова.

Синтетические возможности ДМГМ в реакции Поварова были описаны в публикации [53] (схема 21). Реакция ДМГМ с основанием Шиффа **125** под катализом хлорида индия (III) в ацетонитриле при комнатной температуре протекала с образованием 1) тетрагидрохинолина **128** – по классической схеме реакции Поварова; 2) трициклической структуры **132** и 3) диметилгидразона **134** – по иным направлениям. Дигидропирролоиндол **132** образовался через присоединение ариламина **129** по *C=C* связи интермедиата **127**, с формированием интермедиата **130**, циклизовавшегося в пирролидин **131**, затем – в финальный продукт **132** и образовавшего побочный продукт – дизамещённый гидразин. Он прореагировал с исходным соединением **125**, с образованием диметилгидразона **134** (схема 21).

Увеличение выхода дигидропирролоиндола **132** до 93 % осуществлялось в системе катализатор/растворитель BF_3*Et_2O/$CHCl_3$ [53]. В некоторых случаях были также получены незначительные количества продуктов трансаминирования и тетрагидрохинолина (схема 22). Проведение синтеза в концентрированном растворе той же системы, как и предполагалось, увеличило выход конденсата **132**, но привело к образованию диастереомеров. Избыток ариламинов способствовал реакциям трансаминирования, а не циклизации с получением желаемого соединения **132** [53] (схема 22).

Структура **132** схожа с этил 7-фтор-3,4-дигидропирроло[3,4-*b*]индолами, проявляющими нейролептическую активность [103], и 3,4-дигидропирроло[3,4-*b*]индол-1(2*H*)-онами, известными как агонисты серотониновых рецепторов [104], [105]. ДМГМ находит применение в синтезе антрациклиновых структур, которые имеют большое значение в лечении онкологии [106].

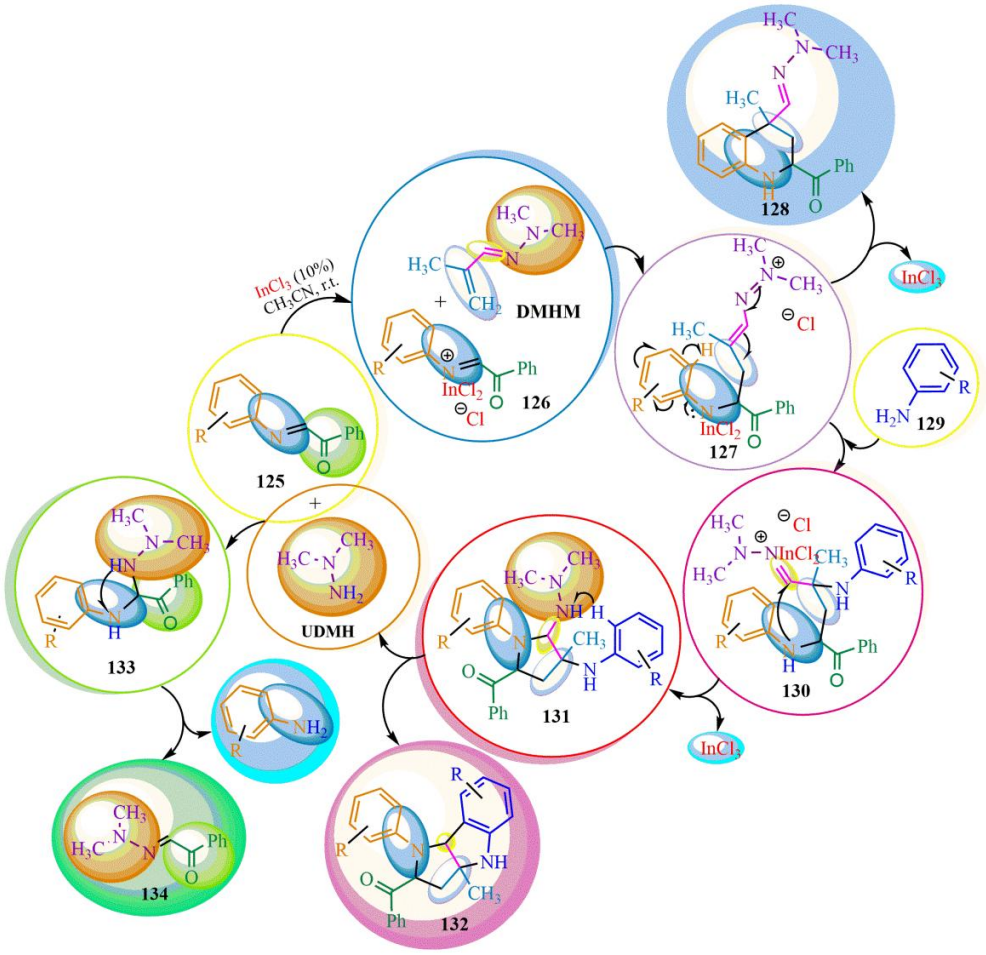


Схема 21. Направления реакции по типу Поварова

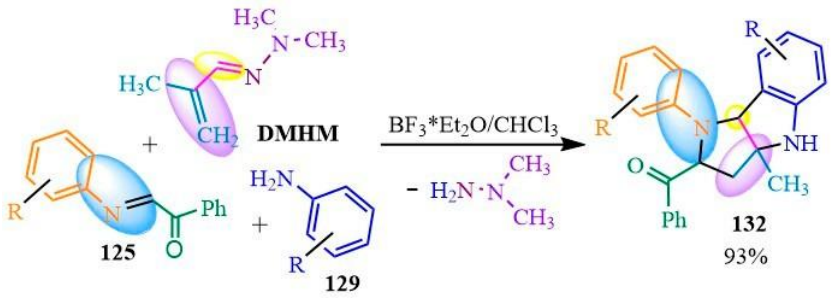


Схема 22. Выходы трициановинильного производного **132** при аминировании хлорида *N,N*-диметиламиноформиния.

1.4 Диметилгидразон формальдегида

Диметилгидразон формальдегида (МДГ) перспективен в синтезе фармацевтических субстанций. Например, его производное – β-лактам [11] ингибирует бактерии [107], сериновые протеазы [108], эластазы лейкоцитов [109], протеазы цитомегаловируса [110], тромбин [111], простат-специфического антигена [112]; абсорбирует холестерин [113], триптазу [114], проявляет противоопухолевую активность [115]. β-Лактам **138** [11]

(схема 23) получен через дегидрогалогенирование триэтиламином хлорангидрида **135** с формированием кетена **136**, который с МДГ образует цвиттерион **137**, циклизующийся в азетидин **138** (схема 23).

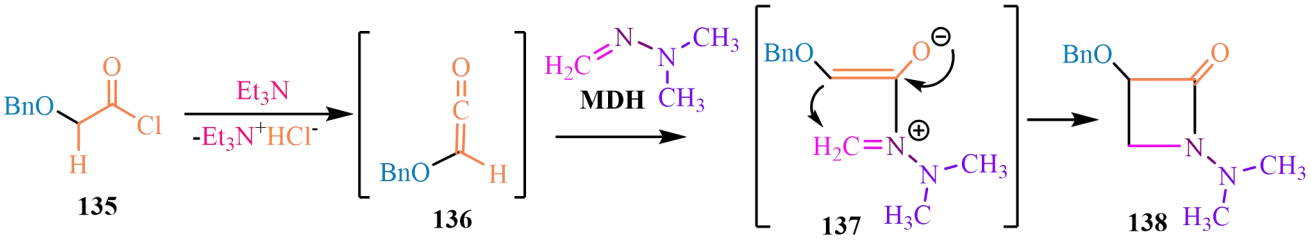


Схема 23. Формирование четырёхчленного гетероцикла.

МДГ содержит подвижные протоны метиленового звена, что наглядно демонстрирует его реакция с ТЦЭ (тетрацианоэтиленом) с образованием трицианогидразона **139** – потенциального антимикробного красителя и фотосенсибилизатор [12] (схема 24).

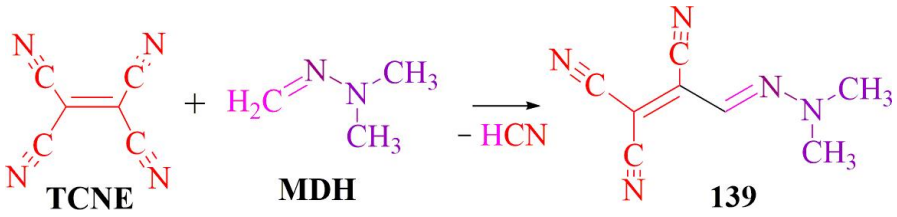


Схема 24. Взаимодействие МДГ и ТЦЭ.

МДГ способен вступать в реакцию [4+2]-циклоприсоединения Альдера-Рикетта (схема 25), с производным тетразена **140**, образуя сначала бициклическую структуру **141** затем – после высвобождения азота, триазинамин **142** [13] (схема 25).

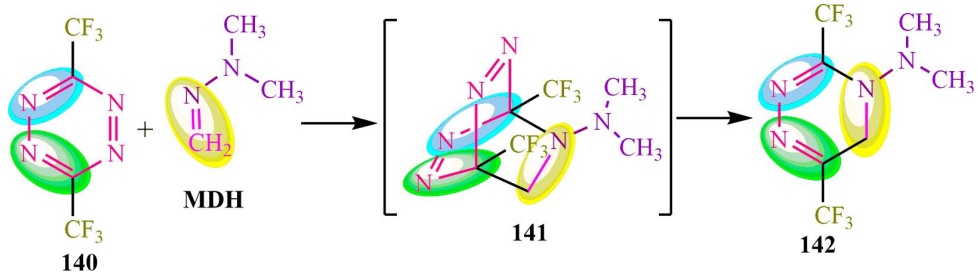


Схема 25. Циклизация [4+2].

1.5 Молекулярные исследования

Рассмотренные в обзоре конечные продукты, полученные с использованием гидразонов, обладают достаточно широким спектром биологической ативности.

Тризамещённые пирролы на основе МДГГ, полученные в статье [1] (схема 6, раздел 1 «Монодиметилгидразон глиоксаля») были испытаны в качестве ингибиторов митоген-активируемых протеинкиназ *p38* (*p38* МАПК), то есть на способность лечения хронических воспалительных заболеваний [1]. В качестве препарата сравнения был использован Адезмапидон *SB203580*, выпускающийся под торговым названием «Сероград» [116] и являющимся наиболее эффективным ингибитором *p38* МАПК [1], что обуславливает его активное применение в абдоминальной хирургии и гинекологии для предотвращения спайки тканей при открытых и лапроскопических операциях [117]. Препарат *SB203580*, помимо киназы *p38α* (IC_{50} 0,45 μM), также ингибирует фермент *COX-1* (циклооксигеназу), защищающий стенки желудка [118]. Снижение активности *COX-1* вызывает риск образования язвы [1].

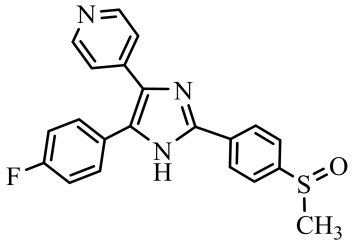
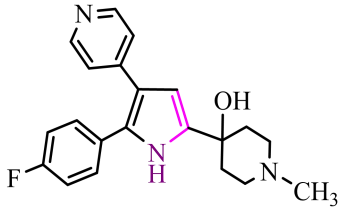
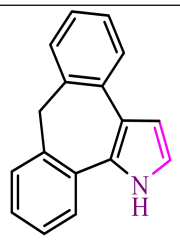
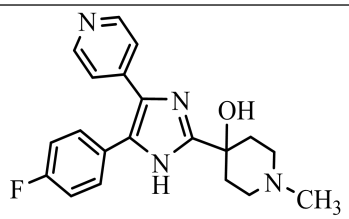
В связи с этим авторы [1] поставили цель создания потенциальных противовоспалительных препаратов, эффективно ингибирующих p38α и практически нейтральных к *COX-1*. Исследователи [1] также брали на учёт воздействие образцов на фактор некроза *TNFα*, вызывающий воспаление для защиты организма от чужеродных тел [119].

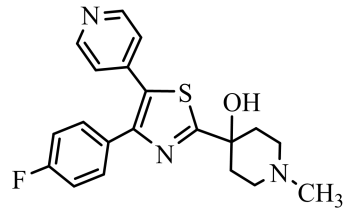
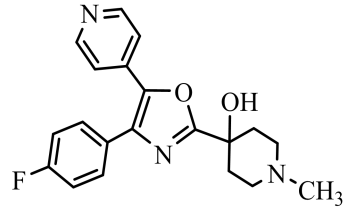
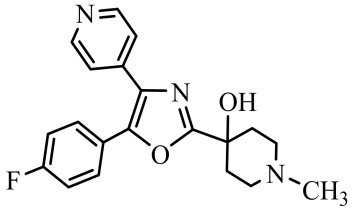
Испытания ингибирующей активности соединений в отношении киназы His-*p38α* мышиного происхождения [120] проводились в среде *GST-ATF-2* – слитого белка глутатион *S*-трансферазы [121] в присутствии 120 μ M холодного аденозинтрифосфата для поддержания активной фосфорилированной формы протеинкиназы [122].

В таблице 2 приведены данные биологической активности в отношении *p38α, COX-1, TNFα* производного МДГГ **41** [1] и **35b** [39], эталонного препарата *SB203580* в сравнении со схожими по структуре гетероциклами, представленными в публикации [1]. Соединение **41,** полученное из МДГГ, продемонстрировало достаточно высокую *p38* МАПК-ингибирующую

активность (IC_{50} 0,13 μM) и наиболее низкую токсичность к *COX-1* (IC_{50} >100 μM). Кроме того, соединение **41** в концентрации 50% эффективно подавляет синтез белка *TNFα* (IC_{50} 0,125 μM). Однако, в концентрации 10 мг/кг или 0,028 μ M, образец **41** ингибировал только 18% *TNFα*. Соединение **35b** продемонстраровало низкую активность подавления *TNFα* (> $10^{[71]}$ μмоль $дм^{-3}$), что позволяет судить о его низкой эффективности в снижении воспалительных процессов.

Таблица 2. Ингибирующая активность в отношении киназы *p38α*

Соединения	*p38α* IC_{50} (μM)	*COX-1* IC_{50} (μM)	*TNFα* IC_{50} (μM)	*TNFα* % ингибирования при 10 мг/кг
 **SB203580**	0,45	5	-	-
 **41**	0,13[1]	>100[1]	0,125[1]	18[1]
 **35b**	-	-	> 10[71] μмоль $дм^{-3}$	-
	0,09[1]	>100[1]	0,015[1]	77[1]

	0,045[1]	73[1]	0,145[1]	0[1]
	0,35[1]	>100[1]	0,18	50
	2[1]	-	-	-

"-" – биологические испытания не проводились

p38α – протеинкиназа; фермент, ответственный за реакции клетки на внешние и внутриклеточные стрессы [1];

COX-1 – циклооксигеназа; фермент, катализирующий производство простогладинов – производных омега-3 или омега-6-полиненасыщенных жирных кислот, защищающих слизистую оболочку желудка и регулирующих свёртываемость крови [118];

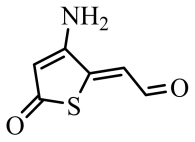
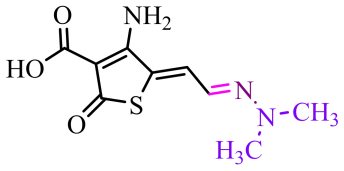
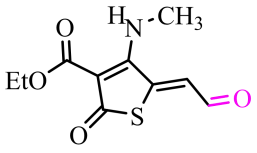
TNFα – фактор некроза, белок, усиливающий воспаление для защиты организма от чужеродных антигенов [119].

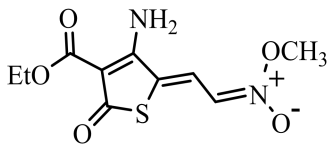
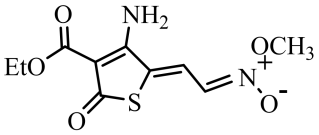
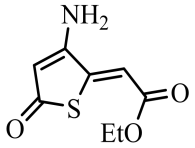
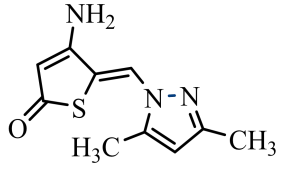
Авторы публикации [40] протестировали активность аналогов Тиобазедалина и производных МДГГ (схема 7, раздел 1 «Монодиметилгидразон глиоксаля») в отношении различных бактерий и грибов.

Испытания на противогрибковую активность проводились на четырёх различных штаммах, описания которых приведены после таблицы 4. В качестве питательной среды авторы [40] использовали агар *YMG* с низким содержанием pH [123], что способствует росту грибов и подавлению развития бактерий и других микроорганизмов с высоким pH [123]. Агар *YMG* в концентрации 20 г/л был снабжён экстрактами солода (10 г/л), дрожжей (4 г/л) и глюкозы (4 г/л) в качестве факторов роста. Грибы прогревались в агаре в температурном диапазоне 27-37 °C.

Биологическая процедура определения антибактериальной активности была проведена на четырёх клеточных линиях. Они были выращены в питательном бульоне *Nutrient Broth* [124] для широкого спектра нетребовательных к питательной среде микроорганизмов. В качестве фактора роста был добавлен только 2% агар, представляющий собой смесь полисахаридов [125]. В таблицах 3 и 4 представлены показатели противогрибковой и антибактериальной активности для производных МДГГ, эталонного препарата – Тиобазедалина и других схожих по структуре соединений из статьи [40]. Авторы [40] приводят показатели ингибирующей зоны соединений на бумажном диске диаметром 6 см, инокулированном (модифицированном) бактериями или грибами, диффундирующими в агар в количестве 50 мкг на диск. Тиобазидалиновый аналог **46c**, синтезированный из производного ДМГГ **45b**, обладает ингибирующей активностью в отношении всех видов грибов [40] и наибольшей антимикробной активностью в отношении *Bacillus brevis* [126].

Таблица 3. Противогрибковая активность. Диаметр ингибирующей зоны (нм).

Соединения	*Mucor miehei*	*Paecilomyces varioti*	*Penicillium notatum*	*Nematospora coryli*
 **Тиобазедалин**	15	11	-	16
 **45b**	-	-	-	-
 **46c**	20	20	12	22

	15	11	-	13
	18	15	-	15
	11	10	-	9
	9	9	-	10

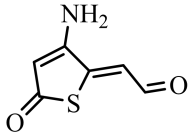
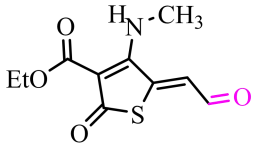
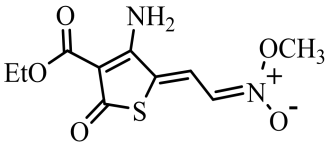
Mucor miehei – используется для производства ренина («сычужного фермента») и молока [127];

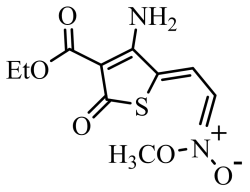
Paecilomyces varioti – плесень, образующаяся в гниющей древесине, почве и вызывающая ряд инфекционных заболеваний [128];

Penicillinium notatum – встречается в почве, на растениях, в воздухе, в помещениях, в морях [129];

Nematospora coryli – вызывают сигматоникоз - болезнь, поражающую хлопчатник, сою, пекан, гранаты, цитрусовые и семейство фисташковых [130].

Таблица 4. Антибактериальная активность Диаметр ингибирующей зоны (нм).

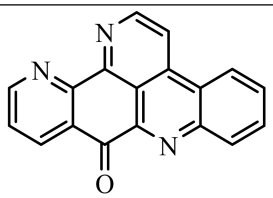
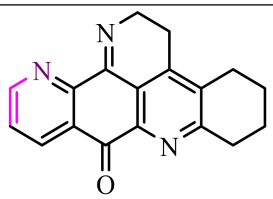
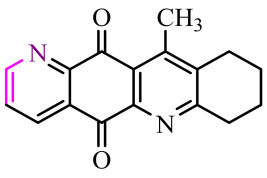
Соединения	*Bacillus subtilis*	*Bacillus brevis*	*Micrococcus luteus*	*Enterobacter dissolvens*
 **Тиобазедалин**	-	-	-	-
 **46c**	10	19	-	-
	8	-	-	-

	19	-	-	20

Bacillus subtilis – «сенная палочка», участвующая в микробиоценозах почвы, кишечника человека и млекопитающих, и встречающаяся в воде и воздухе [131];
Bacillus brevis – бактерии, встречающиеся в воде, воздухе, почве, и разлагающихся организмах [126];
Micrococcus luteus – ярко жёлтые или золотистые бактерии, образующиеся в почвах, пыли, воздухе, воде, а также на поверхности кожи в полости рта, слизистых оболочках, ротоглотке и верхних дыхательных путях [132]; они не представляют опасности для здорового человека, но в случае ослабления иммунитета может стать условно-патогенным микроорганизмом, устойчивым к антибиотикам [132];
Enterobacter dissolvens – грамм-отрицательная бактерия, которую можно найти в воде, канализации, почве и растениях [133], при ослаблении иммунитета некоторые штаммы провоцируют инфекцию мочевыделительных и дыхательных путей [133].

Производные ДМГА и аналоги морского алкалоида Асцидемина, опубликованные в статьях [2] и [3], показали высокую цитотоксичность на различных клеточных линиях онкологии. Химические реакции для синтеза этих соединений приведены на схемах 17 [2] и 18 [3] раздела 3 «Диметилгидразоны акролеина и кротоналя». Обозначения клеточных линий приведены внизу после каждой таблицы 5 и 6. Результаты испытаний на клеточных линиях онкологии приведены в таблицах 5 и 6.

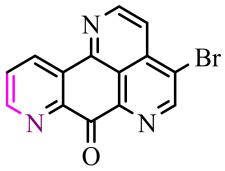
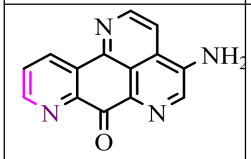
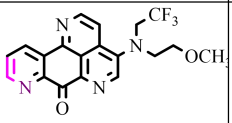
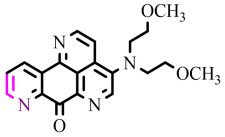
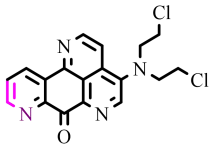
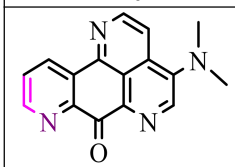
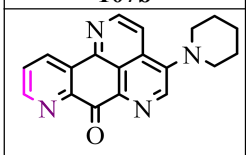
Таблица 5. Противоопухолевая активность Асцидемина и его производных (IC_{50}*10^{-6}M).

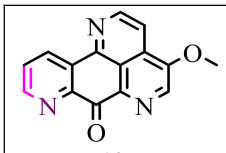
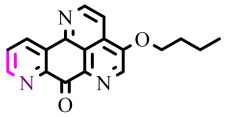
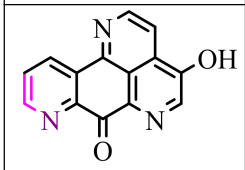
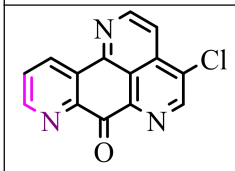
Соединения	 **Асцидемин**	 **101**	 **98**
p-388	0,4[91]	1,74	>35,9
A-549		0,04	45
HT-29	0,3[91]	0,3	18
MEL-28		0,17	18

p-388 – мышиная лимфома [2];

A-549 – человеческая немелкоклеточная карцинома лёгкого [2];
HT-29 – человеческая карцинома толстой кишки [2];
MEL-28 – человеческая меланома [2].

Таблица 6. Противоопухолевая активность (IC_{50}*10^{-6}M).

Соединения	U-87MG	U-373MG	SW1088	T24	J82	HCT-15	LoVo	MCF7	T-47D	A-549	A-427	PC-3
 **105a**	5	5	7	6	>10	6	6	7	>10	6	5	>10
 **106b**	2	5	5	6	6	4	5	4	5	7	4	6
 **108b**	3	5	4	4	>10	6	6	2	9	5	7	7
 **112**	0,9	0,4	0,1	0,08	4	0,7	0,2	0,3	0,9	6	2	0,7
 **111**	0,9	0,7	0,009	0,009	>10	0,9	0,8	0,5	>10	1	0,08	0,007
 **110**	0,09	0,05	0,05	0,02	0,5	0,08	0,03	0,02	0,6	0,5	0,4	0,05
 **107b**	0,7	0,6	0,5	0,5	0,7	0,9	4	0,5	5	0,6	0,3	0,6
 **109b**	0,08	0,3	0,002	0,0004	5	0,09	0,06	0,009	0,006	0,7	0,006	0,0004

 **105c**	0,05	0,07	0,08	0,06	0,8	0,09	0,7	0,06	6	0,05	0,07	0,08
 **107**	2	0,6	4	0,7	4	3	4	0,8	4	6	0,6	0,5
 **106**	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	8	>10	>10
 **108**	6	5	5	5	3	6	6	2	4	5	3	6

U-87MG, U-373MG, SW1088 – глиобластома [3];
T24, J82 – рак мочевого пузыря [3];
HCT-15, LoVo – рак толстой кишки [3];
MCF7, T-47D – рак груди [3];
A-549, A-427 – немелкоклеточный рак легких [3];
PC-3 – рак простаты [3].

1.6 Проблема развития туберкулёза и противотуберкулёзные препараты

На сегодняшний день туберкулёз является одним из самых трудноизлечимых бактериальных заболеваний. Резистентность бактерий к лекарственным препаратам осложняет лечение. Кроме того, мультирезистентные (MDR) штаммы [134] проявляют устойчивость одновременно к нескольким лекарствам и обуславливают остро прогрессирующий характер заболевания [135].

Наиболее распространённым MDR-штаммом является *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}R_v$ – туберкулёз лёгких [136]. По литературным данным этот штамм чрезвычайно устойчив ко многим внешним факторам на открытом воздухе, а также сохраняет высокую жизнеспособность в анаэробных условиях [135, 136] [137]. *Mycobacterium tuberculosis* $H_{37}R_v$ может длительный период существовать в живом организме и провоцировать болезнь даже через несколько лет после заражения [138]. По статистике каждый четвертый человек на Земле является

носителям туберкулёза лёгких. Микобактерия уносит больше жизней, чем основные группы бактериальных заболеваний вместе взятые (до 3 млн.) [139].

Россия по показателям смертности от туберкулёза лёгких на 2023 г. в два раза опережала Белоруссию, в шесть раз – Польшу, и в сорок семь – Финляндию [139]. В настоящее время одная третья часть населения страны [4] заражена туберкулёзом, в том числе и Чувашская Республика. Противотуберкулезные диспансеры в Чебоксарах, Новочебоксарске, Канаше работают с полной нагрузкой.

В 2023 году в данном регионе была установлена активная форма туберкулёза у 404 больных или 34,6 % на 100 тысяч населения [140]. Этот показатель на 3,4 % ниже, чем в 2022 году (35,8 %). Количество смертей от данного заболевания также упало на 14%, что соответствует 3,7% на 100 тысяч населения. Несмотря на незначительные улучшения ситуации в 2023 году, эпидемия продолжает прогрессировать, особенно в Цивильске (79,8), Красноармейске - (79,5), Шумерли – (56,0), Вурнарах (55,6), Канаше (50,3). Наивысший показатель смертности по ЧР зафиксирован в пяти муниципальных округах республики: Порецком (28,7), Марпосадском (15,9), Шумерлинском (14,7), Козловском (13,2) и Моргаушском (13,0). Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в ЧР - Чувашии в г. Канаш» зафиксировал возрастание эпидемии в два раза – в г. Канаш, в Комсомольском и Шемуршинском районах, в три раза – в Ибресинском и Яльчикском районах [140].

Эталонным и коммерчески доступным противотуберкулёзным препаратом является Изониазид (108р./100 шт./300 мг), входящий в перечень клинических рекомендаций «Туберкулез у взрослых» (2024) [4]. Однако его применение ограничено высокой резистентностью, токсичностью и нагрузкой на печень [141]. Проблема токсичности Изониазида была решена через его конденсацию с ванилином для создания Фтивазида [142]. Тем неменее, данный препарат значительно уступает в эффективности лечения туберкулёза его исходнику - Изониазиду [143].

Таким образом, перед крупнейшими фармацевтическими компаниями мира стоит задача разработки лекарств, которые обладают такой же эффективностью

как Изониазид, но более низкой токсичностью и не вызывают привыкание микробактерий. Все попытки за долгий пятидесятилетний период привели только к двум препаратам, созданным компанией “Johnson’s & Johnson’s” – Бедаквилин (Сиртуро, TMC207, бедахилин), относящийся к бициклическим нитроимидазолам [144], и Деламанид - к диарилхинолинам [145]. В 2012 году Бедаквилин был официально зарегистрирован в качестве противотуберкулезного препарата [144]. Наряду с этим было доказано, что его потребление вызывает аритмию [144]. Деламанид в настоящее время находится под наблюдением [145].

Ещё одной немаловажной проблемой в борьбе с туберкулёзом является отсутствие закономерности между структурной формулой действующего вещества лекарственного средства с его биологической активностью. Все существующие препараты, такие как изониазид, рифампицин, пиразинамид, стрептомицин и этамбутол; для лечения инфекции, вызванной лекарственно устойчивым возбудителем. Левофлоксацин, моксифлоксацин, линезолид, спарфлоксацин и ряд других, менее активных – циклосерин, ПАСК (пара-амино-салициловая кислота) [4], в том числе сравнительно недавно разработанные бедаквилин и деламанид относятся к совершенно разным классам соединений (рис. 1). В связи с этим проведение корреляции структуры с биоактивностью невозможно.

Среди всех лекарственных препаратов, представленных на рисунке 1, моксифлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин и бедаквилин имеют схожую структуру, основу которой составляет хинолин. В связи с этим, а также с широким спектром биологического воздействия производных диметилгидразонов (от грибковых инфекций до онкологии), мы решили испытать серию полученных нами гидразинопроизводных - пирролохинолинов на антимикобактериальную активность.

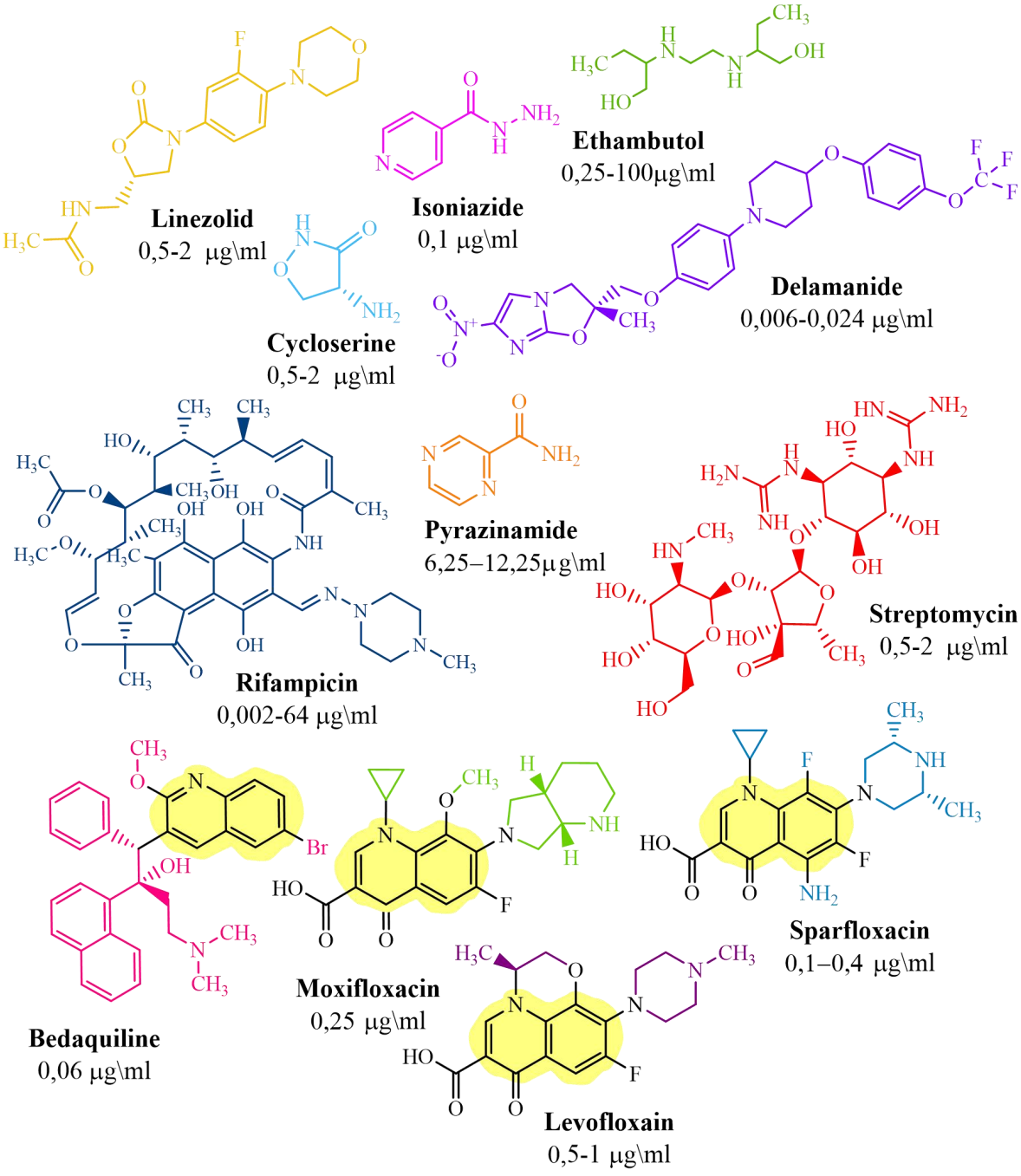


Рисунок 1. Структуры действующих противотуберкулёзных препаратов с указанием их антимикобактериальной активности. Жёлтым обведён фрагмент хинолина в структурах.

2 Обсуждение результатов

Как показал литературный обзор, в сравнении с гидразонами других альдегидов, метиленовое производное (МДГ) наименее изучено в органическом синтезе. Этот гидразон интересен тем, что он обладает как электрофильными, так и нуклеофильными свойствами и может вступать в реакции как по двойной связи, так и по подвижному водороду. Электрофильность МДГ обусловлена электроотрицательностью атома азота в C=N связи. Тем не менее, диметиламиногруппа – сильный донор, способный сместить электронную плотность в сторону углерода, что способствует подвижности протонов МДГ (рис. 2).

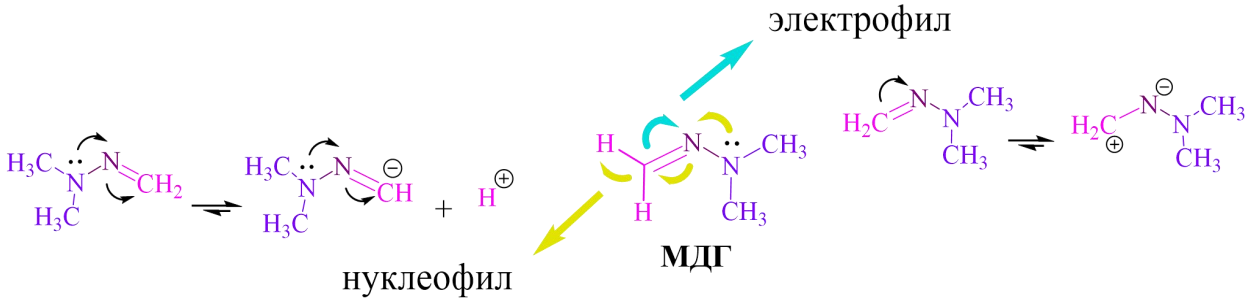


Рисунок 2 - Электрофильность и нуклеофильность МДГ

В связи с этим исследование синтетического потенциала МДГ представляет интерес с точки зрения теоретической химии. Мы предположили, что тетрацианоэтилированные кетоны (ТЦК), содержащие как *CH*-кислотный центр [146], так и основную карбонильную группу, были бы идеальными реагентами для МДГ [147].

Действительно взаимодействие ТЦК и МДГ в этилацетате за короткий промежуток времени дало необычные гетероциклические структуры, идентифицированные спектральными методами и рентгено-структурным анализом (РСА). Результаты, описанные в данном разделе, представлены в ряде наших публикаций [148-152].

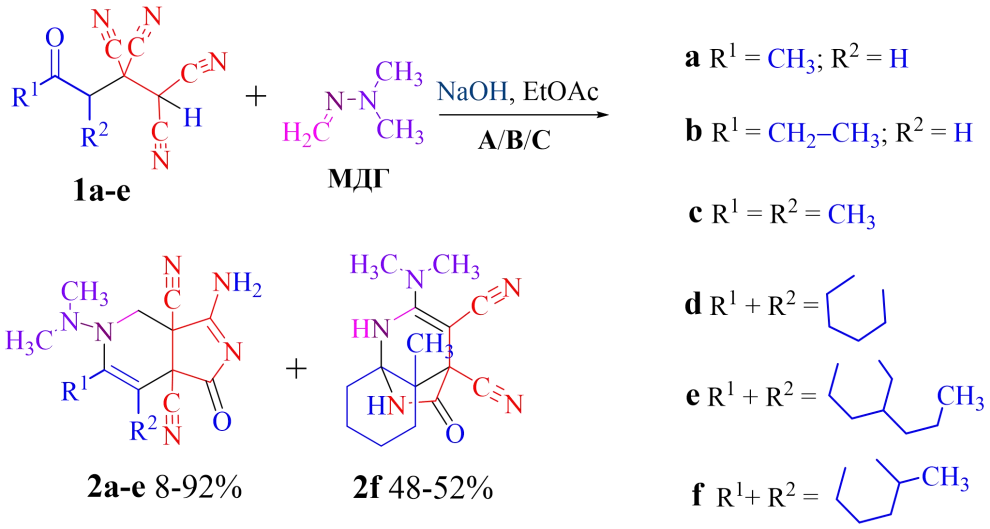
2.1 Результаты синтезов на основе метиленового производного и тетрацианоэтилированных кетонов различного строения

Мы предположили, что тетрацианоэтилированные кетоны (ТЦК) – сильные

органические CH-кислоты (pH 2,8), были бы идеальными реагентами для реакции Михаэля основного МДГ. Наши ожидания оправдались в необычном и 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 26).

Схема 26



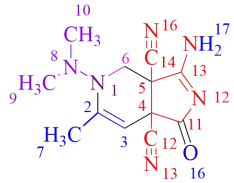
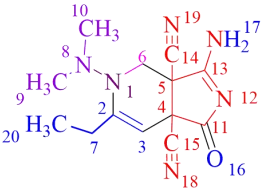
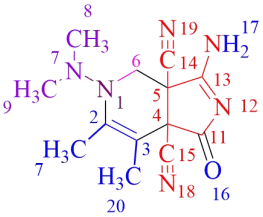
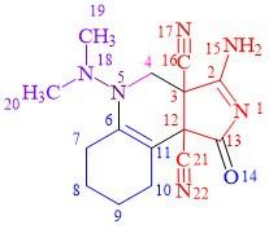
Условия реакции: A: перемешивание при 20 °C; B: перемешивание в ультразвуковом реакторе (УЗР) с гидрохиноном (ГХ) при 10 °C; C: предварительное охлаждение до 3-5 °C, микроволновое излучение (МВИ)

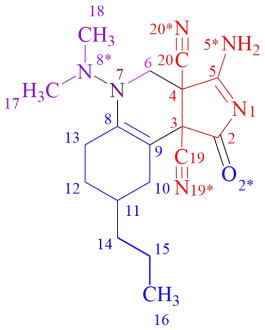
Структуры конечных продуктов **2a-e** на схеме 26 подтверждены инструментальными методами. Спектральные характеристики вместе с температурами плавления и соответствующими структурными формулами приведены в таблице 7.

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.

Таблица 7. Данные по структурам, выходу, температурам плавления, ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C и масс-спектрам производных гидразона формальдегида

№ структуры	Т.пл., °C	ИК, ν_{max}/см$^{-1}$	ЯМР^{1}Hδ, м.д., J, Гц (ДМСО-d_6)	ЯМР ^{13}C м.д., (ДМСО-d_6)	МСВР (ESI) и масс-спектры, *m/z*
 **2a**	160-161	1651 (с.) (C=C), 1750 (с.) (C=O), 2257 (оч. с.) (C≡N), 3480 (оч. с., уш.) (NH_2)	9.63 (д, J = 78.4 Гц, 2H, NH_2^{17}), 3.73 (д, J = 11.7 Гц, 1H, CH^3), 3.35 (д, J = 9.2 Гц, 2H, CH_2^6), 2.33 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.10 – 1.80 (м, 3H, CH_3^7)	178.27 (C=O), 177.07 (C^9), 144.94 (C^2), 116.16 (CN^{12}), 115.24 (CN^{14}), 95.07 (CH^3), 59.76 (C^5), 52.94 (C^4), 51.08 (CH_2^6), 40.15 ($N(CH_3)_2$), 21.88 (CH_3^7)	$C_{12}H_{14}N_6O$ 258.12 (100.0%)
 **2b**	165-166	1639 (с.) (C=C), 1745 (с.) (C=O), 2260 (с.) (C≡N), 3395 (оч. с., уш.) (NH_2)	9.61 (д, J = 115.6 Гц, 2H, NH_2), 4.35 (д, J = 4.2 Гц, 1H, CH^3), 4.08 – 3.00 (дд, 2H, CH_2^6), 1.37 – 1.17 (м, 2H, CH_2^7), 1.02 (д, J = 6.2 Гц, 6H, $N(CH_3)_2$), 0.88 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH_3^{20})	178.07 (C=O), 177.15 (C^9), 145.03 (C^2), 116.19 (CN^{14}), 115.30 (CN^{15}), 94.70 (CH^3), 62.07 (C^5), 53.33 (C^4), 51.57 (CH_2^6), 40.17 ($N(CH_3)_2$), 19.63 (CH_2^7), 14.18 (CH_3^{20})	$C_{13}H_{16}N_6O$ 272.14 (100.0%)
 **2c**	167-169	1624 (с.) (C=C), 1736 (с.) (C=O), 2243 (с.) (C≡N), 3457 (оч. с., уш.) (NH_2)	5.27 (с, 3H, NH_2), 4.02 (дд, J = 7.0 Гц, 2H, CH_2^6), 2.61 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.19 (с, 3H, CH_3^7), 1.49 (с, 3H, CH_3^{20})	178.07 (C=O), 177.15 (C^9), 145.03 (C^2), 116.19 (CN^{14}), 115.30 (CN^{15}), 94.70 (C^5), 62.07 (C^4), 51.57 (C^5), 41.14 (CH_2^6), 39.96 ($N(CH_3)_2$), 19.63 (CH_3^7), 14.18 (CH_3^{20})	$C_{13}H_{16}N_6O$ 272.14 (100.0%)
 **2d**	217–219	1659 (с.) (C=C), 1736 (оч. с.) (C=O), 2241 (w) (C≡N), 3291 (оч. с., уш.) (NH_2)	9.63 (д, J = 30.32 Гц, 2H, NH_2), 3.73 (д, J =11.67 Гц, 1H, CH_2^4), 3.34 (д, J = 11.75 Гц, 1H, CH_2^4), 2.33 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.28 (м, 2H, CH_2^{10}), 2.24–2.10 (м, 2H, CH_2^7),	178.15 (C=O), 177.07 (C^2), 144.94 (C^6), 116.16 ($C\equiv N^{21}$), 115.24 ($C\equiv N^{16}$), 95.07 (C^{11}), 59.76 (C^3), 52.94 (C^{12}), 51.08 (CH_2^4), 39.52 ($N(CH_3)_2$), 24.92 (CH_2^7), 24.55(CH_2^8), 22.01	$[M + H]^+$ 299.1620 (выч. для $[C_{15}H_{19}N_6O]^+$— 299.1620).

			1.65–1.54 (м, 2H, CH_2^9), 1.53–1.29 (м, 2H, CH_2^8).	(CH_2^9), 21.88 (CH_2^{10}).	
 **2e**	214–216	1640 (с.) (C=C), 1745 (с.) (C=O), 2251 (с.) (C≡N), 3494 (оч. с., уш.) (NH_2)	9.61 (д, J = 15.42 Гц, 2H, NH_2), 3.96 (д, J =11.66 Гц, 1H, CH_2^6), 3.20 (д, J = 11.63 Гц, 1H, CH_2^6), 2.47 (м, 2H, CH_2^{10}), 1.91 (т, J = 12.45 Гц, 2H, CH_2^{13}), 1.72 (м, 2H, CH_2^{12}), 1.49–1.42 (м, 2H, CH^{11}), 1.38–1.28 (м, 2H, CH_2^{14}), 1.28–1.17 (м, 2H, CH_2^{15}), 1.04 (с, 3H, NCH_3^{17}), 1.03 (с, 3H, NCH_3^{18}), 0.88 (т, J = 7.01 Гц, 3H, CH_3).	178.07 (C=O), 177.15 (C^5), 145.03 (C^9), 116.19 (C≡N^{20}), 115.30 (C≡N^{19}), 94.70 (C^8), 62.07 (C^4), 53.33 (C^3), 51.57 (CH_2^6), 39.55 ($N(CH_3)_2^{17,18}$), 37.85 (CH^6), 31.91(CH_2^{14}, CH^{11}), 28.41(CH_2^{13}), 25.33 (($CH_2^{10,12}$)$_2$), 19.63 (CH_2^{15}), 14.18 (CH_3).	$[M + H]^+$ 341.2090 (выч. для $[C_{18}H_{24}N_6O]^+$— 341.2090).

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. 3).

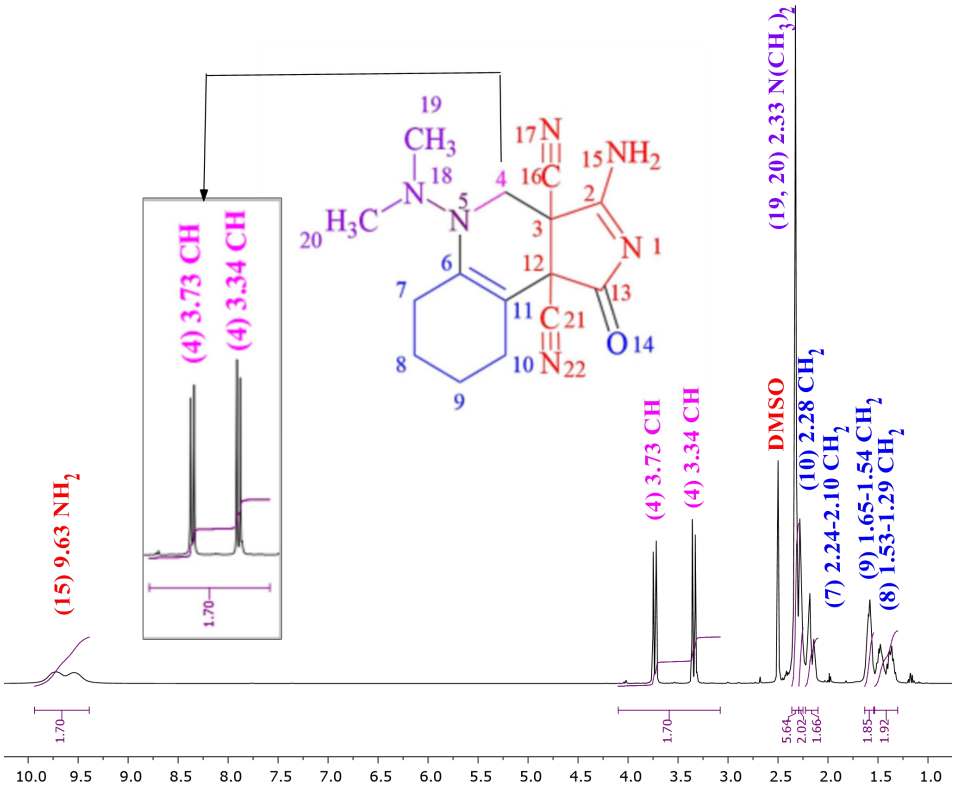


Рисунок 3 - ЯМР ^{1}H спектр производного циклогексанона **2d**

Мы связываем расположение протонов CH_2^4 в различных полях с

экранированием одного из них H4BB в слабом поле электроотрицательного кислорода O14A, что даёт сдвиг 3.73 м.д., другого H4BA – в сильном поле алкильных заместителей C6 – C12, что способствует проявлению сигнала в области 3.34 м.д. (рис.4).

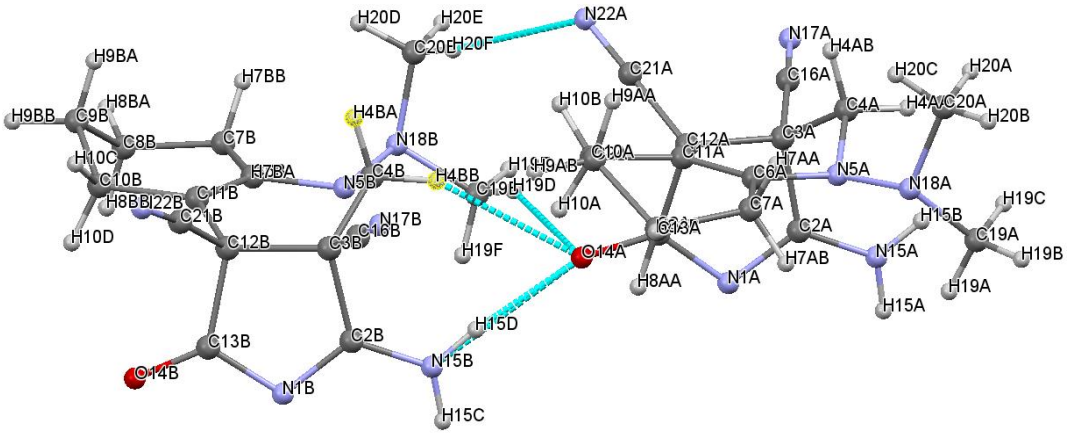


Рисунок 4 - Межмолекулярные взаимодействия соединения **2d** на основании данных РСА. Геминальные протоны выделены жёлтым маркером.

В ЯМР ^{13}C спектре интересно то, что алкильные заместители проявляются с близкими по значению сигналами – атомы 7 и 8 – 24.92 и 24.55 м.д. соответственно; атомы 9 и 10 – в областях 21.88 и 22.01 м.д. (рис. 5).

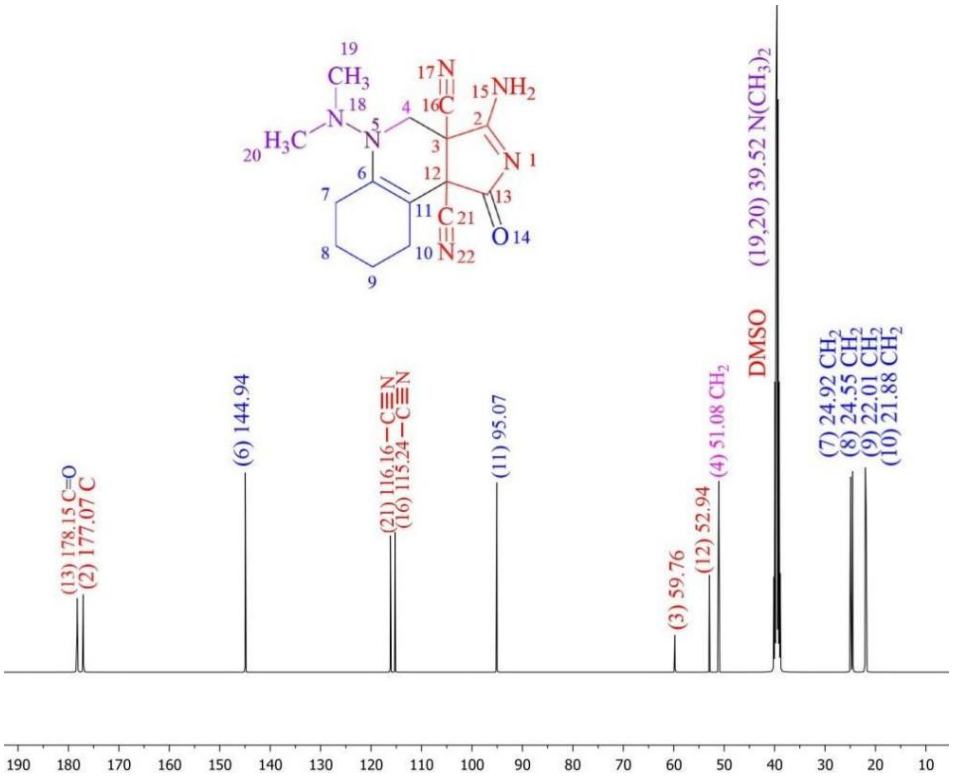


Рисунок 5 - ЯМР ^{13}C спектр производного циклогексанона **2d.** Базовая линия скорректирована функцией "*Base Line Correction*"

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 6.

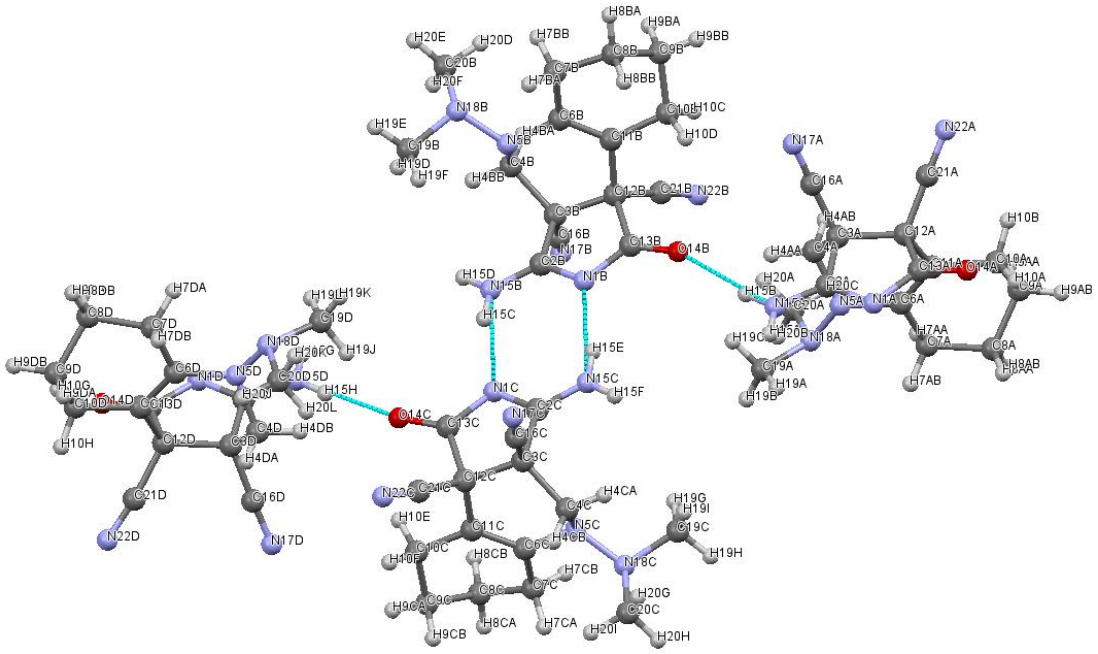


Рисунок 6 - Четыре независимые структуры в кристалле соединения **2d**

Соединение **2e** в кристалле состоит из его двух стереоизомерных форм, накладывающихся друг на друга, что не проявилось в ЯМР спектрах (рис. 6 – 7). Предположительно, в растворе вещество **2e** находятся в мезоформе. Протоны метилов 17 и 18 (рис. 6) исследуемого образца **2e** проявляются в гораздо более сильном поле 1.04 – 1.03 м.д., в отличие от его структурных аналогов с диметиламиногруппой в области 2.3 – 2.8 м.д. На основании РСА логично утверждать, что значительному экранированию метильных заместителей 17 и 18 способствует длинная углеродная цепь пропильного радикала. На рисунке 32 показано, что протоны С18 находятся в сильном магнитном поле терминального метила С16, а протоны С17 располагаются на противоположной стороне. Из этого следует, что метилы С16 и С17 в ходе инверсии диметиламиногруппы поочередно подвергаются экранированию алкильного фрагмента С18, поэтому проявляются на ЯМР ^{1}H спектре как дуплет (рис. 7).

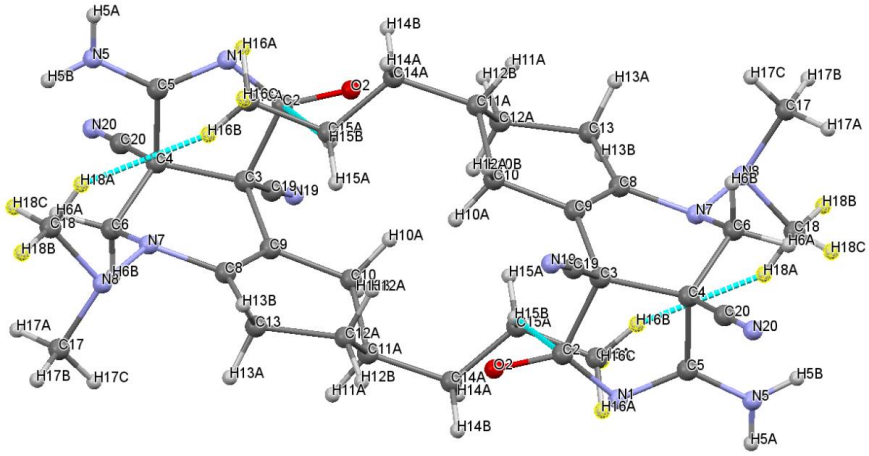


Рисунок 7 - Межмолекулярные взаимодействия соединения **2e** на основании данных РСА. Протоны одного из метилов диметиламиногруппы C18 и терминальный метил пропильного заместителя C16, взаимоэкранирующие друг друга выделены жёлтым маркером.

В структуре **2e** звено CH_2[6] рядом с асимметричным атомом также содержит геминальные протоны, проявляющиеся как дуплеты в области 3.96 и 3.20 м.д. (рис. 8), что аналогично его гомологу **2d** (рис. 8).

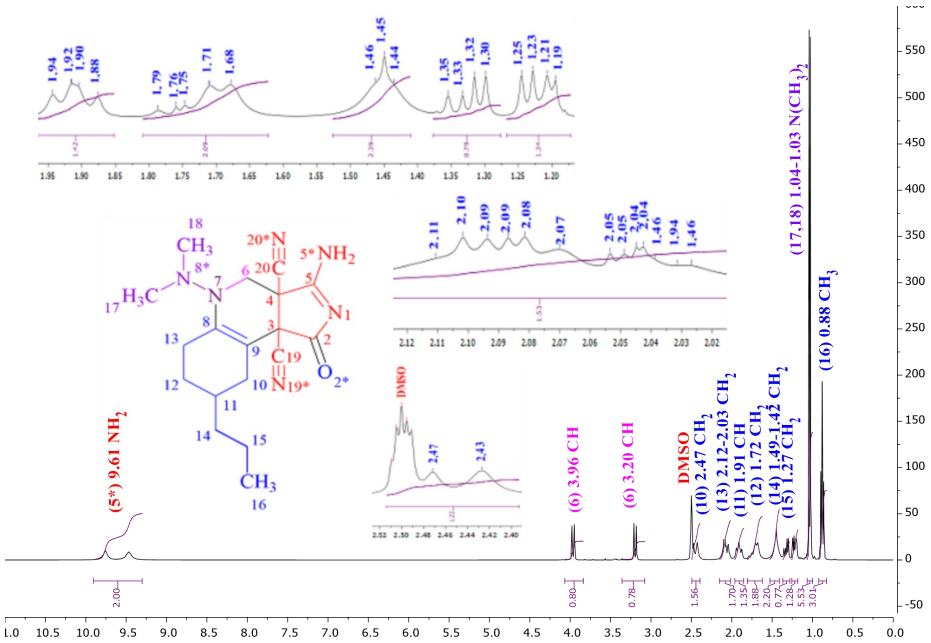


Рисунок 8 - Спектр ^{1}H ЯМР соединения **2e**

В спектре ЯМР ^{13}C исследуемого образца **2e** метилы диметиламиногруппы также совпадают с пиками ДМСО (39.55 м.д.) и проявляются единичным сигналом (рис. 9). Углероды пропильного заместителя C15 и C16 располагаются в наиболее сильном поле 19.63 м.д. и 14.18 м.д. соответственно. Атом C14, вблизи центра асимметрии C11, находится в относительно слабом поле – 31.91 м.д., что также

объясняется межмолекулярными взаимодействиями (рис. 9).

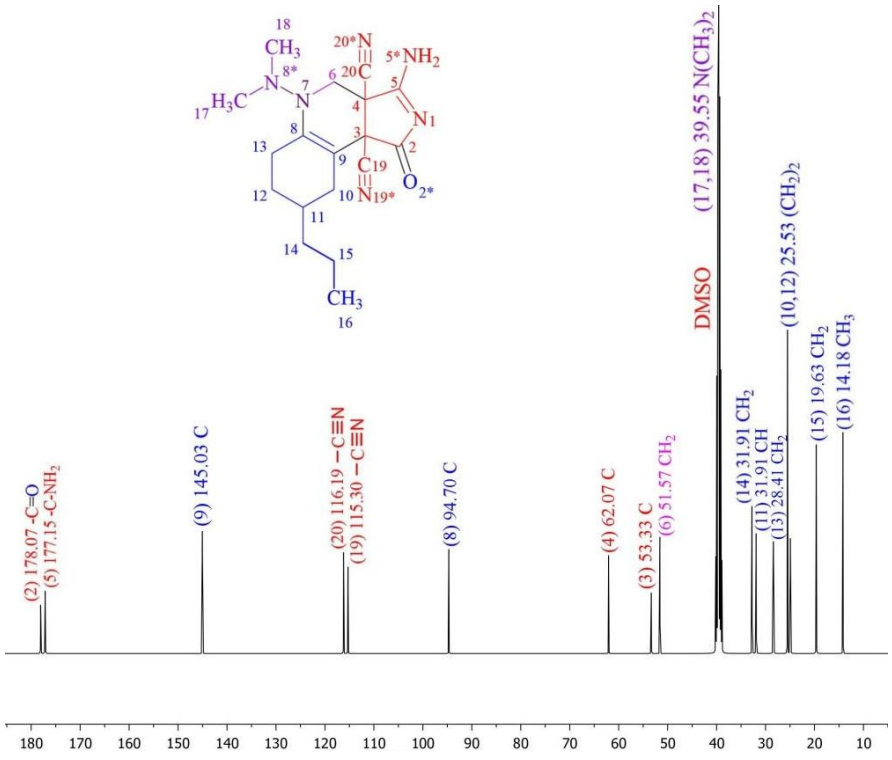


Рисунок 9 - Спектр ^{13}C ЯМР соединения **2e**. Базовая линия скорректирована функцией "*Base Line Correction*".

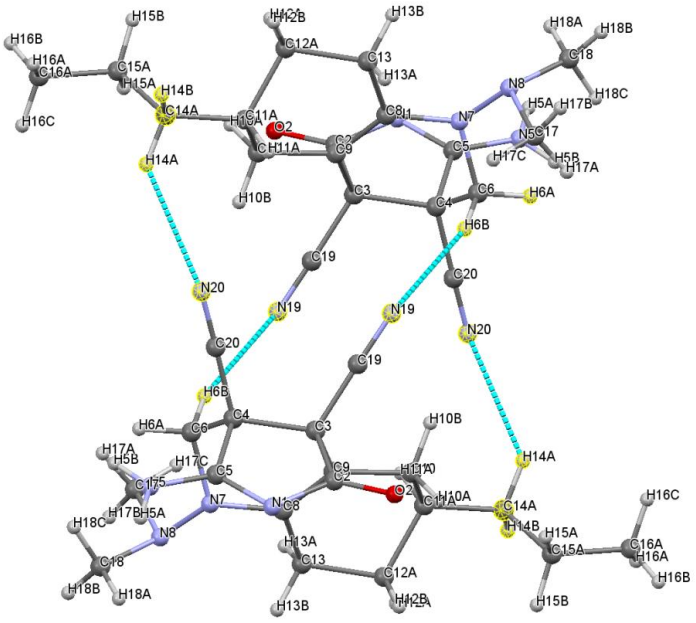


Рисунок 10 - Межмолекулярные взаимодействия атомов C14 и N20, H6 и N19, выделенных жёлтым маркером.

Дело в том, что атом C14 экранирует в слабое поле азот цианогруппы N20 – 31.91 м.д. по ЯМР ^{13}C (рис. 9), что показано на рисунке 10. Кроме того, один из геминальных протонов H6 располагается в магнитном поле другой цианогруппы

N19, что объясняет его смещение в более слабое поле – 3.96 м.д. по ЯМР ^{1}H (рис. 8).

В структуре **2e** разупорядоченность, зафиксированная в хиральном центре C11, обусловлена псевдоэкваториальным положением пропильного заместителя. Интересно, что два стериоизомера 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. 11).

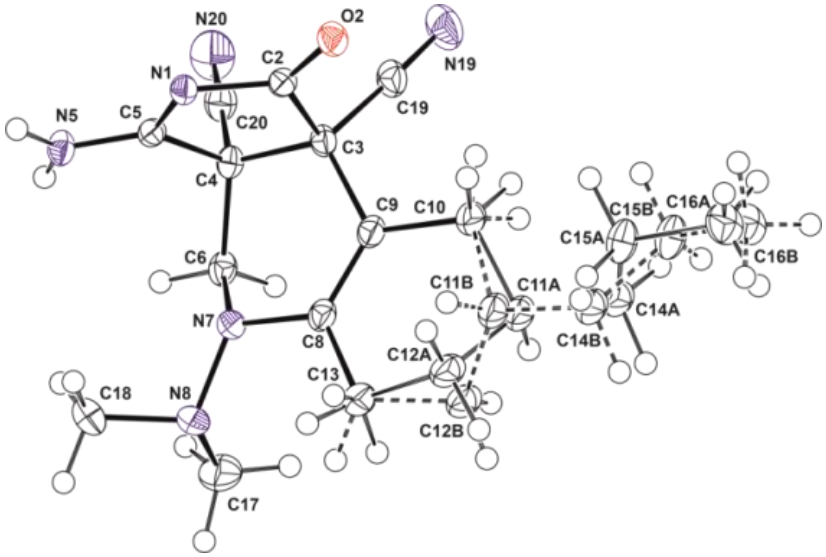
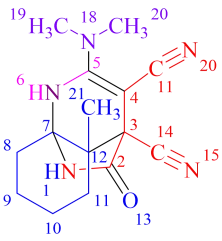


Рисунок 11 - Структура кристалла **2e**

Результаты анализа структуры **2f** инструментальными методами приведены в таблице 2. В ^{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.

Таблица 8. Данные по структурам, выходу, температурам плавления, ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C и масс-спектрам соединения **2f**

№ структуры	Т.пл., °C	ИК, ν_{max}/см$^{-1}$	ЯМР^{1}Hδ, м.д., J, Гц (ДМСО-d_6)	ЯМР ^{13}C м.д., (ДМСО-d_6)	МСВР (ESI) и масс-спектры, *m/z*
 **2f**	>250	1579 (с.) (C=C), 1717 (оч. с.) (C=O), 2168 (оч. с.) (=C-C≡N), 2242 (слаб.) (C≡N), 3167 (уш.), 3282 (слаб.) (NH)	8.42 (с, 1H, NH^{1}), 7.06 (с, 1H, NH^{6}), 2.91 (с, 6H, N(CH$_3$)$_2$), 2.03–1.07 (м, 8H, (CH$_2^{12-7}$)$_4$), 0.89 (с, 3H, CH$_3$)	168.68 (C=O), 157.75 (C^{5}), 120.99 (C≡N^{14}), 115.88 (C≡N^{11}), 71.98 (C^{5}), 54.29 (C^{7}), 51.62 (C^{12}), 40.67 (C^{3}), 40.09 (N(CH$_3$)$_2^{19,20}$), 31.86 (CH$_2^{8}$), 26.66 (CH$_2^{11}$), 20.86 (CH$_2^{9}$), 20.06 (CH$_2^{10}$), 13.72 (CH$_3$).	[M + H]$^+$ 286.1668 (выч. для [C$_{15}$H$_{20}$N$_5$O]$^+$— 286.1668)

По данным ЯМР ^{1}H восемь протонов циклогексанового кольца 8, 9, 10, 11 проявляются в виде четырёх мультиплетов в диапазоне 1.76-1.15 м.д. (рис. 12). Такие проявления обусловлены наличием двух асимметричных атомов в цикле C7 и C12, магнитным полем мостиковой структуры состава C2O13NH1, а также межмолекулярными взаимодействиями, показанными на рисунке 13. С учётом этих факторов логично утверждать, что один из протонов C8 экранирован электроотрицательными атомами N17 и O13 соседней молекулы (рис. 13) в наиболее слабое поле 1.76-1.73 м.д. (рис. 12). Четыре экватериальных протона 8, 9, 10, 11 (рис. 13) проявляются как дуплет дуплетов в диапазоне 1.63-1.29 м.д. (рис. 12). Двум аксиальным протонам 9 и 11 в цис-положении относительно мостиковой структуры (рис. 13) соответствует сигнал мультиплета в области 1.51-1.29 м.д. (рис. 12). Аксиальный протон 10, не подвергающийся влиянию ни мостиковой структуры C2O13NH1, ни электроотрицательных атомов соседней молекулы, проявляется в виде дуплета в относительно сильном поле 1.21-1.15 м.д.

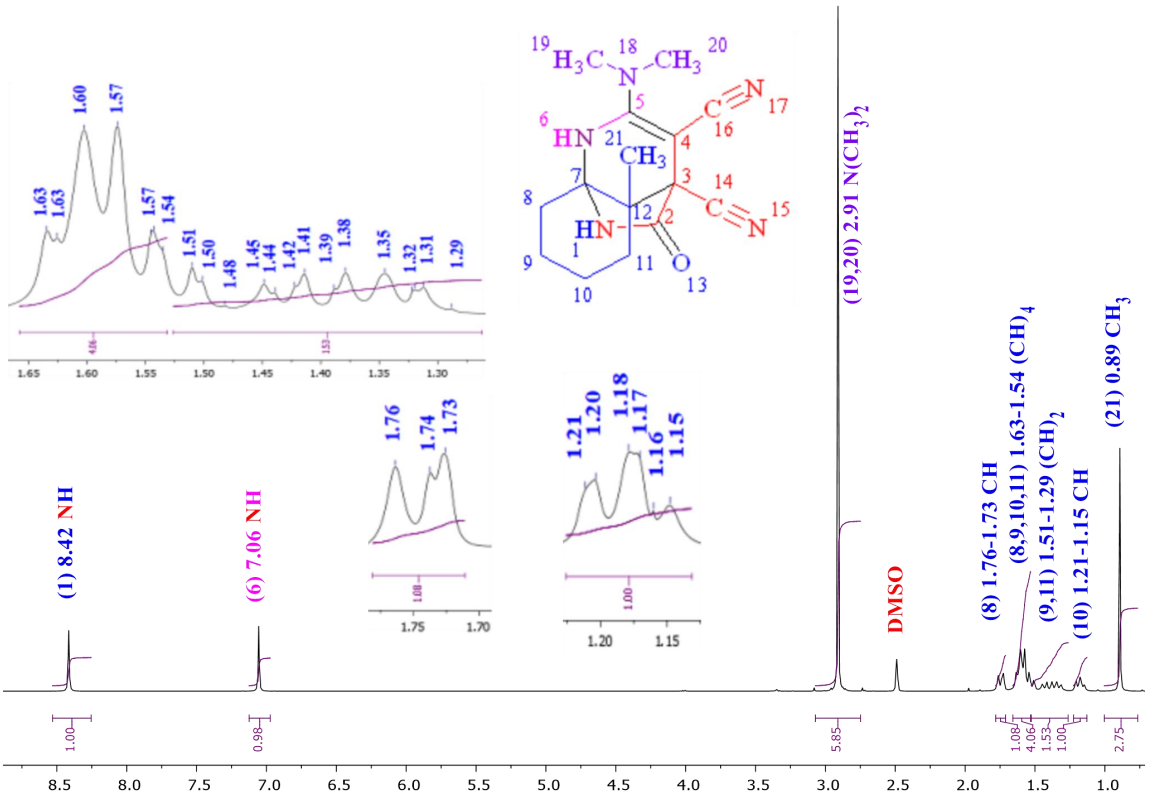


Рисунок 12 - Спетр ^{1}H ЯМР соединения **2f**

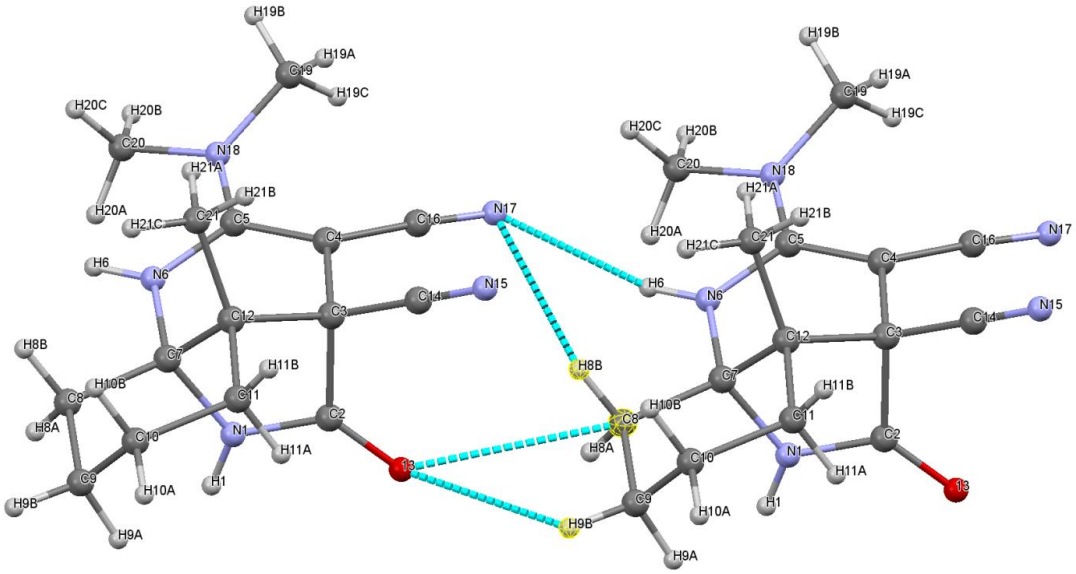


Рисунок 13 - Межмолекулярные взаимодействия **2f**, экранируемые протоны и углероды выделены жёлтым маркером

На спектре ЯМР ^{13}C (рис. 14), так же как и в протонном спектре, C10 располагается в сильном поле относительно других циклогексановых атомов, что составляет 20.06 м.д., C8 – в более слабом поле 31.86 м.д. Нетипичным является сдвиг одной из цианогрупп C16N17 в наиболее слабое поле – почти 121 м.д. (рис. 14). Вероятно, это обусловлено образованием водородных связей карбонитрильного

азота N17 с протонами атомов C8 и N6, что показано на рисунке 14.

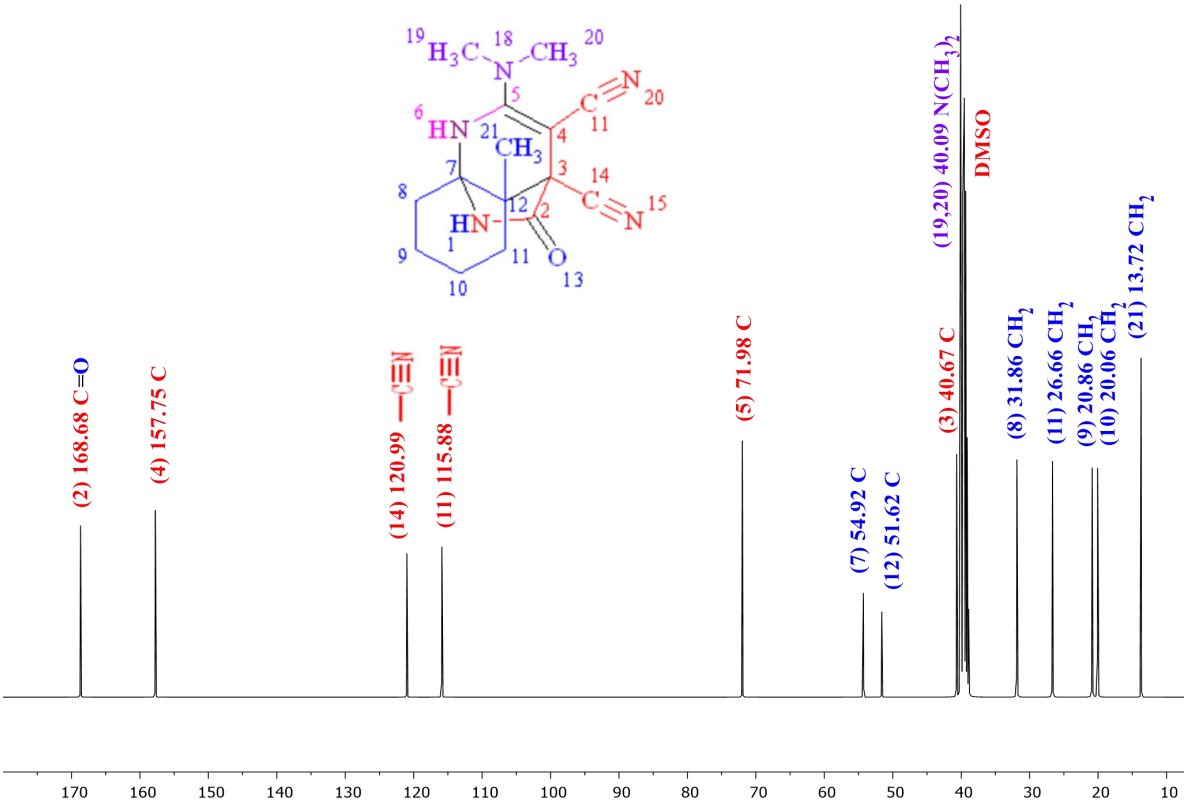


Рисунок 14. - Спектр ^{13}C ЯМР соединения **2f**. Базовая линия преобразована с помощью функции "*Base Line Correction*"

Строение кристалла **2f** представлено на рисунке 15. 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 15 представлено три изображения структуры в различных ракурсах, демонстрирующих: ***a*** – циклогексаноновый фрагмент в конформации «кресло», ***b*** – аксиальный метильный заместитель C12 и мостиковую структуру, ортогональную фрагменту циклогексанона, ***c*** – тетрагидропиридин в конформации «полутвист».

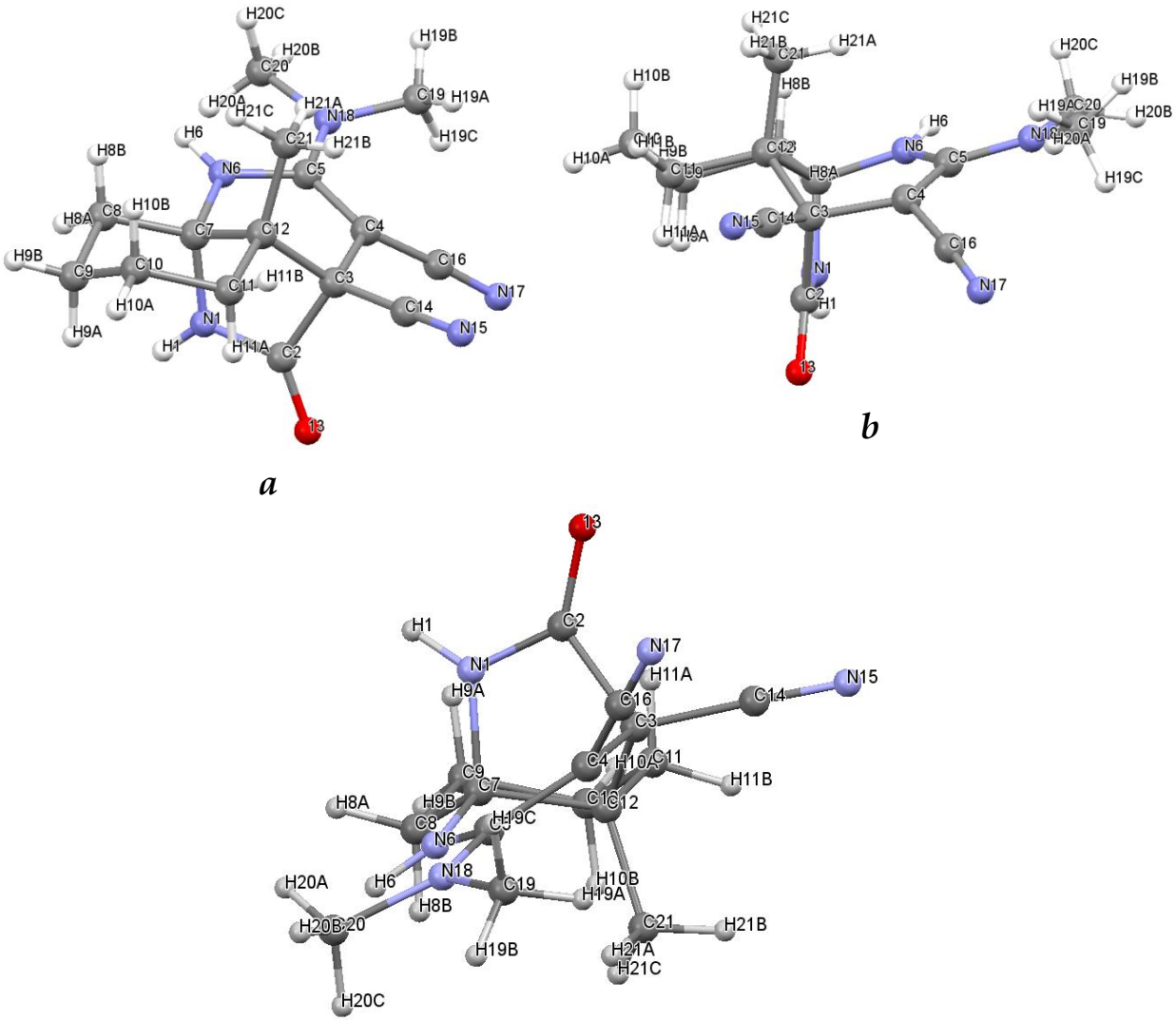


Рисунок 15 - Структура кристалла **2f**

Анализ тандемной масс-спектроскопии (MSMS-анализ) также оказался информативен для вещества **2f**. Помимо протонированных ионизированных форм данной структуры, спектры показали натриевые производные как самого соединения, так и его удвоенной массы. Предположительно, ионы Na^+ вымывались из стекла виалы и при ионизации электроспреем взаимодействовали с **2f**, что указывает на сродство анализируемого образца с катионом щелочного металла (рис. 16).

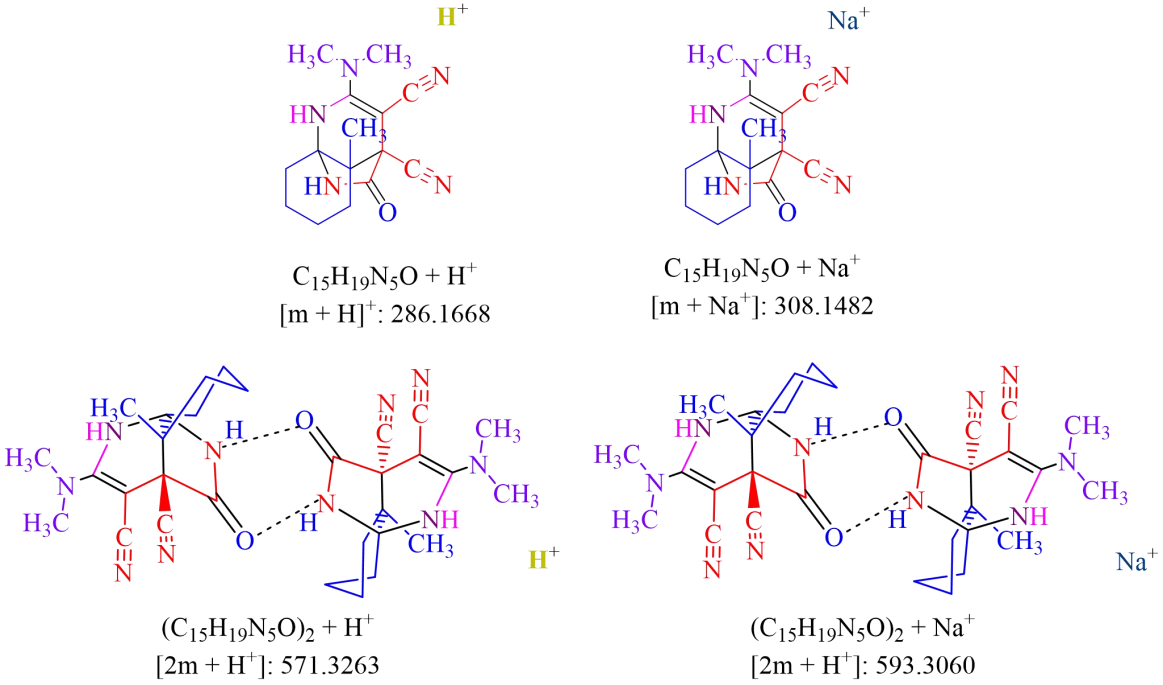


Рисунок 16 - Структуры производных **2f** на основании MSMS-анализа

Мы полагаем, что удвоенным массам образца **2f**, протонированной формы с *m/z* 571.3263 и натриевому производному с *m/z* 593.3060, соответствуют структуры на рисунке 5, демонстрирующего объединение двух молекул водородными связями мостиковых атомов. Предположение было выдвинуто на основании данных РСА, идентифицирующего водородные связи двух идентичных структур атомами N1-O13 (рис. 17).

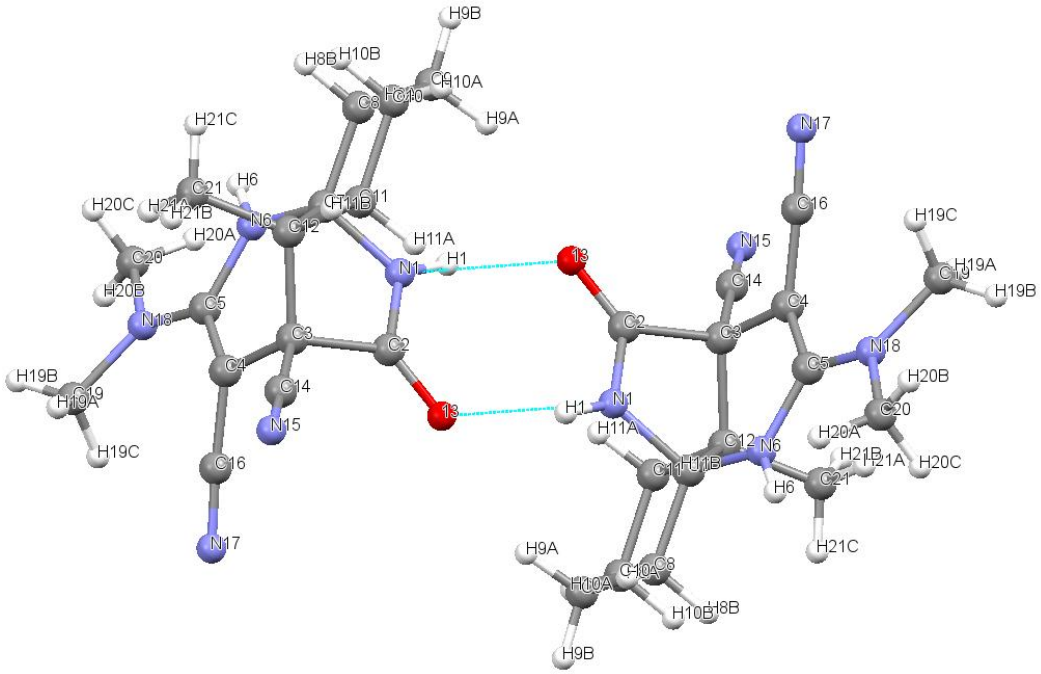
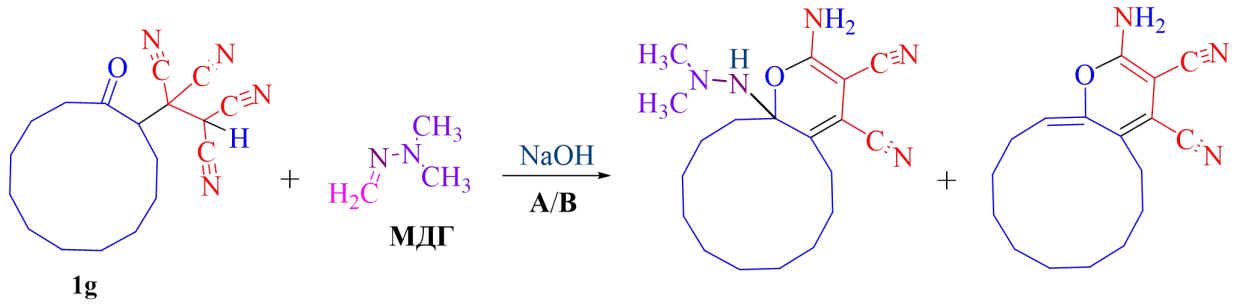


Рисунок 17 - Водородные связи между двумя молекулами **2f**

Макроциклический ТЦК на основе циклододеканона **1g** приводит к образованию производных фурана **2g** и **3g**, представленных на схеме 27 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 27



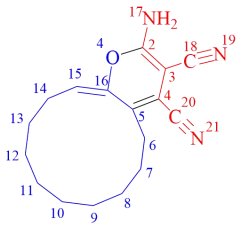
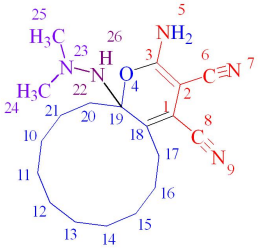
2g 72%
$[C_{19}H_{29}N_5O + H^+]$
344.2440

3g 62%
$[C_{17}H_{21}N_3O + H^+]$
284.1763

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, представленными в таблице 9. 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.

Таблица 9. Данные по структурам, выходу, температурам плавления, ИК, ЯМР ^{1}H, ^{13}C и масс-спектрам производных гидразона формальдегида

№ структуры	Т.пл., °C	ИК, ν_{max}/см$^{-1}$	ЯМР^{1}Hδ, м.д., J, Гц (ДМСО-d_6)	ЯМР ^{13}C м.д., (ДМСО-d_6)	МСВР (ESI) и масс-спектры, *m/z*
 **3g**	210–212	1547 (с.) (C=C), 1658 (оч. с.) (C=C), 1731 (слаб. (=C-O), 2182 (с.), 2233 (с.) (C≡N), 3379 (оч. с., уш.) (NH_2)	8.12 (с, 2H, NH_2), 5.27 (т, J = 8.16 Гц, 1H, CH^{15}), 2.20 (кв, J = 6.15 Гц, 2H, CH_2^{14}), 1.67–1.08 (м, 16H, $(CH_2^{13-6})_8$).	163.23 (C^2), 145.43 (C^{16}), 130.86 (C^5), 116.93 (C^4), 115.23 (CH^{15}), 114.61 ($C{\equiv}N^{20}$), 114.00 ($C{\equiv}N^{18}$), 104.30 (C^3), 28.33 (CH_2^6), 27.93 (CH_2^7), 27.53 (CH_2^8), 26.72 (CH_2^9), 26.43 (CH_2^{10}), 26.20 (CH_2^{11}), 25.85 (CH_2^{12}), 25.66 (CH_2^{13}), 25.09 (CH_2^{14}).	$[M + H]^+$ 284.1763 (выч. для $[C_{17}H_{22}N_3O]^+$— 284.1763)
 **2g**	272	1547 (с.) (C=C), 1656 (оч. с.) (C=C), 1729 (слаб.) (=C-O), 2178 (с.), 2231 (с.) (C≡N), 3275 (слаб.) (NH), 3380 (оч. с., уш.) (NH_2)	13.01 (с, 2H, NH_2^5), 3.23 (с, 4H, NH^{26}), 2.39 (с, 3H, CH_3^{24}), 2.32 (с, 3H, CH_3^{25}), 2.08 (дт, *J* = 6.5 Гц, 1H, CH_2^{20}; 2H, CH_2^{17}), 1.87 (с, 1H, CH_2^{20}), 1.65 – 1.23 (м, 14H $(CH_2)_8^{16, 15, 13-10}$), 1.12 (с, 2H, CH_2^{13})	158.76 (C^3), 131.62 (C^{18}), 115.23 (C^1), 114.59 ($^6C{\equiv}N$), 113.99 ($^8C{\equiv}N$), 104.34 (^{19}C), 55.57 (C^2), 39.10 ($N(CH_3)_2^{25,24}$), 28.31 (CH_2^{20}), 27.93 (CH_2^{15}), 27.53 (CH_2^{13}), 26.72 – 25.09 ($(CH_2)^{10,14,16,17}$), 23.97 (CH_2^{12}), 22.10 (CH_2^{11}), 21.47 (CH_2^{21})	$[M + H]^+$ 344.2440 (выч. для $[C_{19}H_{30}N_5O]^+$— 344.2445)

Особенностью ^{1}H ЯМР-спектров циклододека[*b*]фурана **3g** является проявление кольцевых протонов 6 – 13 в виде синглета, расположенного в диапазоне 1.67 – 1.08 м.д. (рис. 18). Это связано с тем, что макроциклические фрагменты **3g**, находясь в магнитном поле друг друга (рис. 19), взаимно аннигелируются, что приводит к проявлению единичного сигнала на протонном спектре (рис. 18).

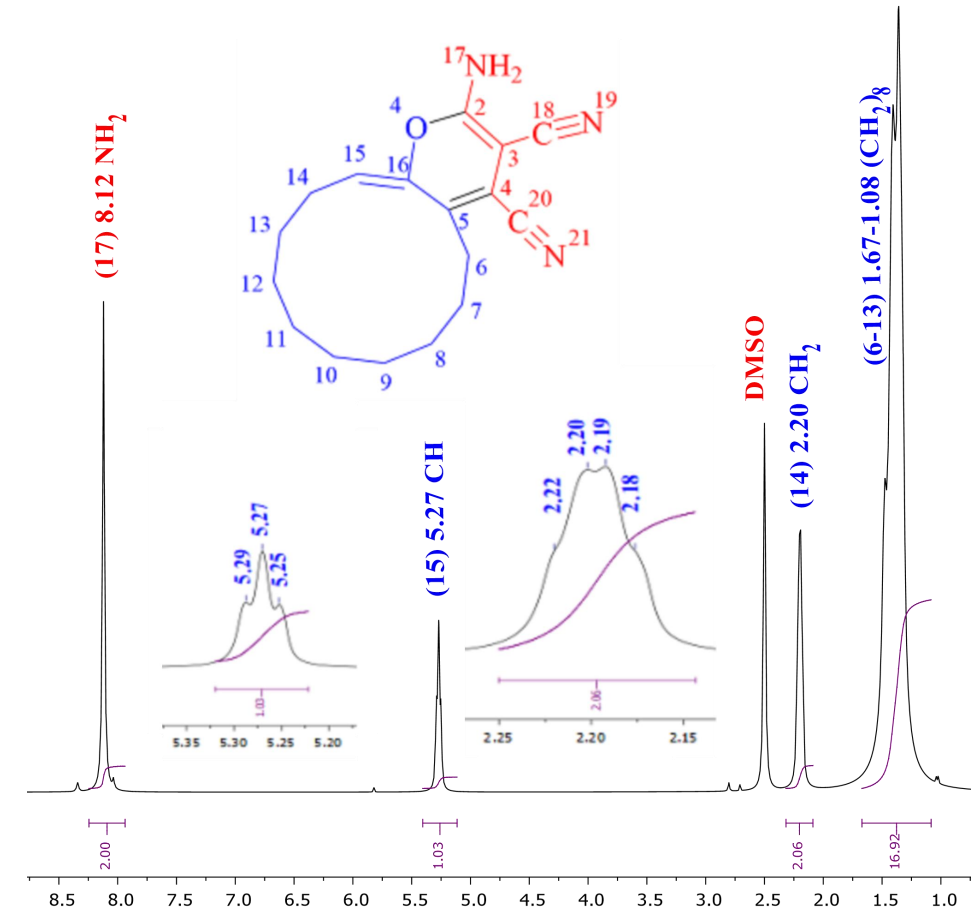


Рисунок 18 - Спектр ^{1}H ЯМР соединения **3g**

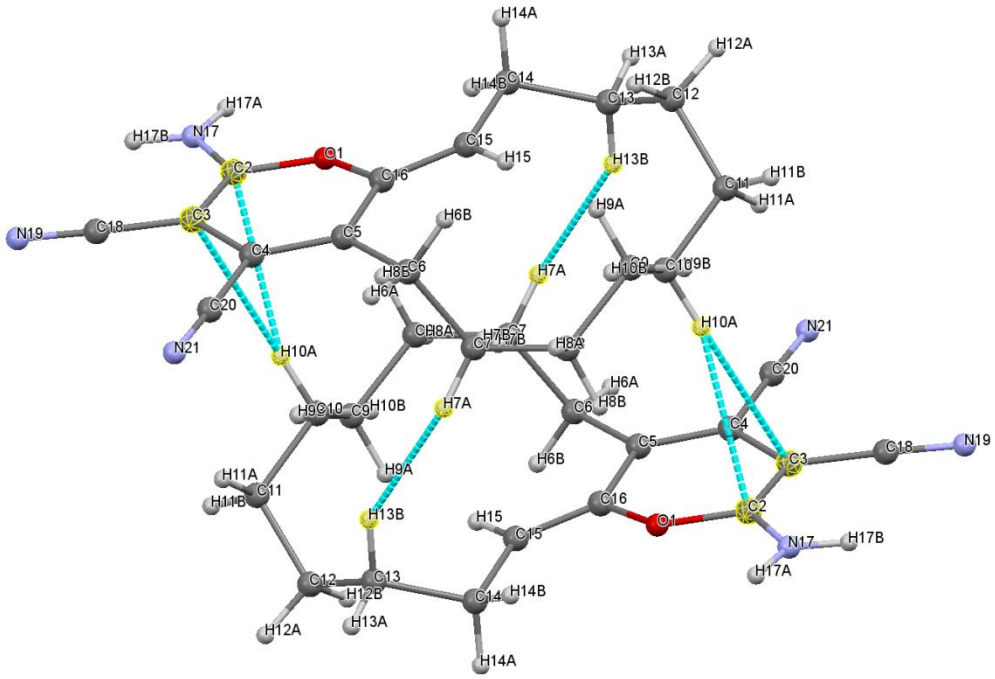


Рисунок 19 - Межмолекулярные взаимодействия макроцикла **3g**

Межмолекулярные взаимодействия циклододека[*b*]фурана **3g** интересны тем, что макроциклы отталкиваются друг от друга протонами H7 и H13 и в то же время притягиваются протоном H10 к двойной связи C2C3.

В спектре ЯМР ^{13}C углероды макроцикла 6-14 также проявляются близкими по значению сигналами в диапазоне 28.33 – 25.09 м.д. (рис. 20).

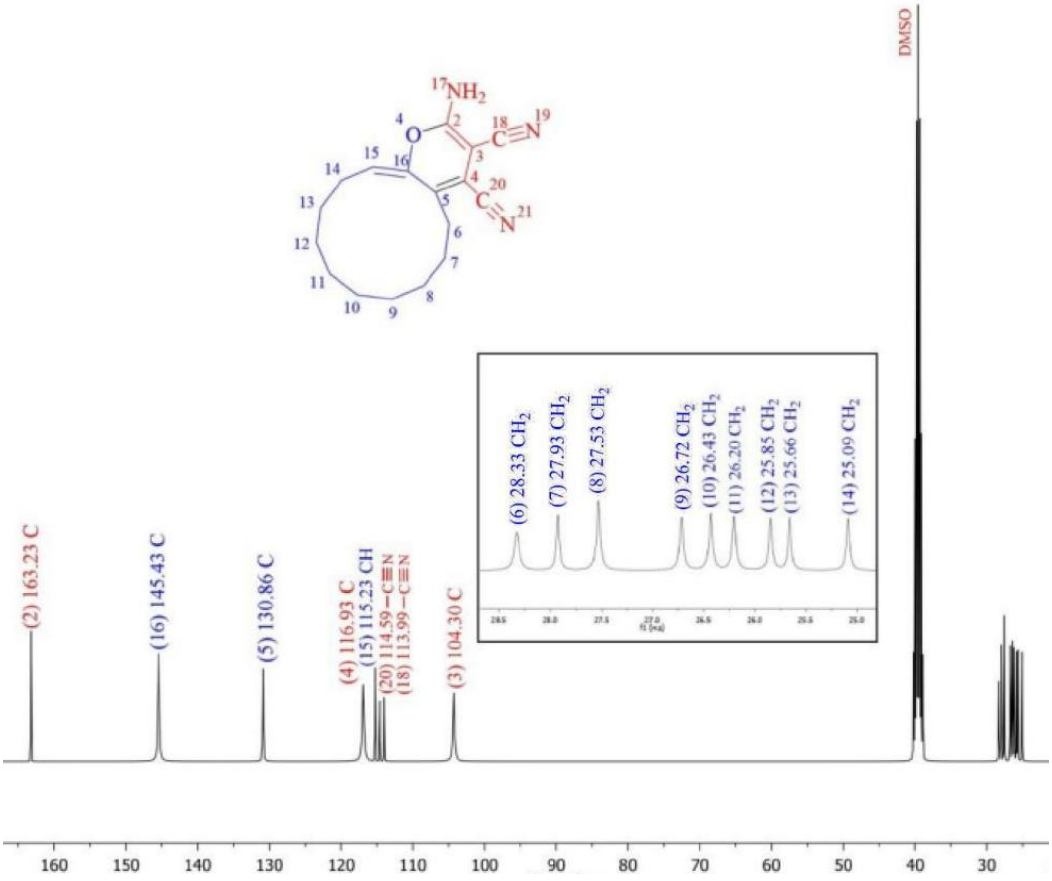
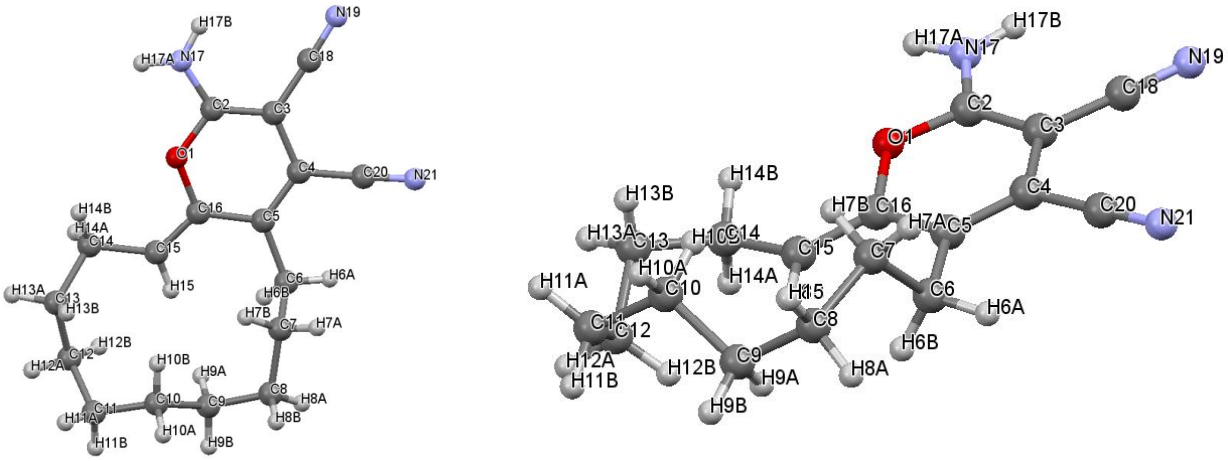


Рисунок 20 - Спетр ^{1}H ЯМР соединения **3g**. Базовая линия скорректирована функцией "*Base Line Correction*"

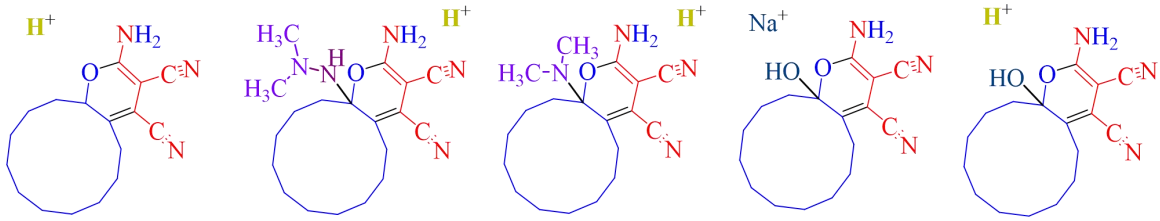
Структура кристалла молекулы **3g** на рисунке 19, представлена в достаточно необычной конформации. Если для большинства конформеров циклододеканона и его производных характерно наличие семи внутрикольцевых атомов, то в данном строении только шесть протонов расположены внутри кольца (***a***), что сокращает расстояние между атомами и увеличивает возможные трансаннулярные взаимодействия. Соединение закристаллизовалось в конформации «Деформированная корона» (***b***).



a *b*

Рисунок 21 - Структура кристалла **3g**

Как показал MSMS-анализ, для полученного соединения **3g** характерны реакции присоединения. На спектре были обнаружены фрагменты гидроксила, диметиламина (ДМА), замещённого гидразина, встроенные в структуру **3g**. Исследуемое соединение также проявило сродство к ионам Na^+. Структуры, полученные в ходе MSMS-анализа, представлены на рисунке 22.



$C_{17}H_{23}N_3O + H^+$ [m + H^+]: 284.1763	$C_{17}H_{23}N_3O$ + UDMH + H^+ [m + UDMH + H^+]: 344.2440	$C_{17}H_{23}N_3O$ + DMA + H^+ [m + DMA + H^+]: 329.2340	$C_{17}H_{23}N_3O$ + HOH + H^+ [m + HOH + Na^+]: 324.1699	$C_{17}H_{23}N_3O$ + HOH + H^+ [m + HOH + H^+]: 302.1844

Рисунок 22 - Структуры производных **3g** на основании MSMS-анализа

Гидроксил в ионизированной структуре **3g** появился в ходе присоединения воды из состава эллюента (A - 95%H_2O + 5%CH_3CN + 0.1%HCOOH, B - 95%CH_3CN + 5%H_2O+ 0.1%HCOOH). Фрагменты ДМА и замещённого гидразина свидетельствуют о протекании реакции в трёх различных направлениях: образование циклододека[*b*]пирана **3g**, присоединение замещённого гидразина к пирану **3g**, его **3g** реакция с ДМА. Аддукт (m/z 344.2440) присоединения замещённого гидразина к пирану **3g** – соединение **2g** было получено с выходом 72% в карбиноле. Эта реакция, показанная на схеме 2 при условиях B, проводилась в течение 6 часов при 16 ˚C.

2.2 Выяснение возможных промежуточных стадий формирования конечных продуктов

Би- и трициклические структуры образуются необычно и с высокими выходами в реакциях на основе МДГ. Кроме того, эти одностадийные синтезы протекают в достаточно легкореализуемых условиях - в этилацетате при комнатной температуре и щелочном катализе. Химические исследования в основной среде с тем же классом исходнных соединений также описаны в более ранних публикациях нашего вуза [153] - реакция, катализируемая гидроксидом натрия, и [154] - реакция, катализируемая морфолином. Конечными продуктами тех синтезов являются спиросоединения [153] (щелочной катализ) и пирролы [154] (катализ морфолином), в нашем случае (щелочной катализ) получаются сочленённые гетероциклы - пирроло- и эпиминохинолины.

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 [155], 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).

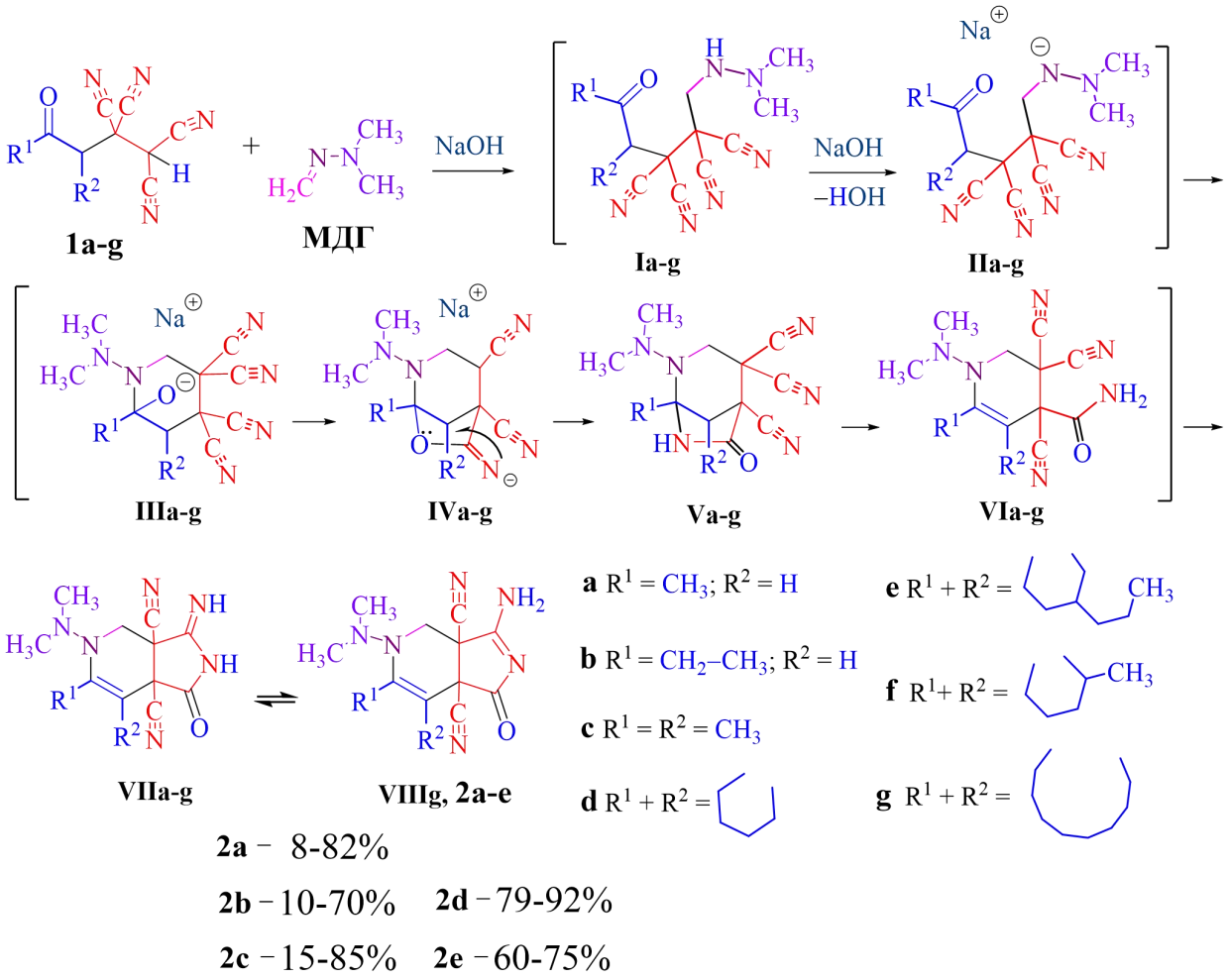
Из этого следует, что разложения МДГ при взаимодействии с ТЦК **1f** не происходило и формирование соединения **2f** до определённой стадии не выбивается из общей схемы для всех рассмотренных случаев.

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 28. 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 [147] 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 [156]. 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 28).

Схема 28



2a – 8-82%

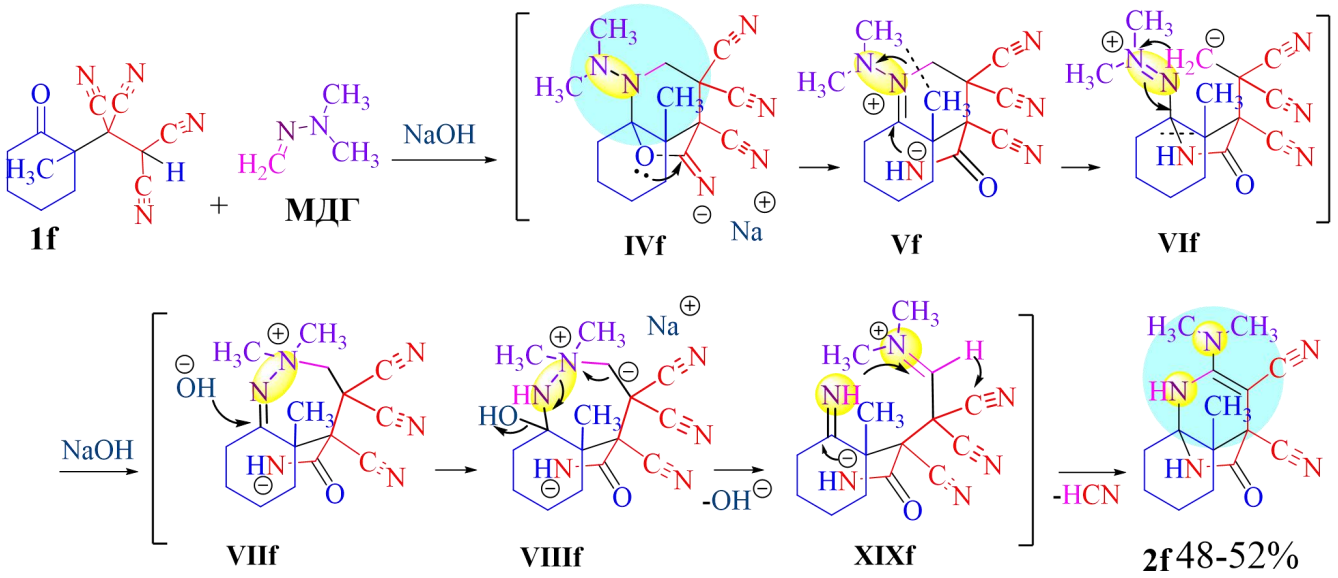
2b – 10-70% **2d** – 79-92%

2c – 15-85% **2e** – 60-75%

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** [157], циклизующийся в диазепин **VIIf**. Щелочная среда реакции катализирует раскрытие диазепина **VIIf** по *N-N* связи с последующим образованием 2-диметиламиногидропиридина в целевое соединение **2f** [159, 160]. Отщепление циановодорода во время циклизации было подтверждено качественной реакцией на Берлинскую лазурь (схема 29).

Схема 29

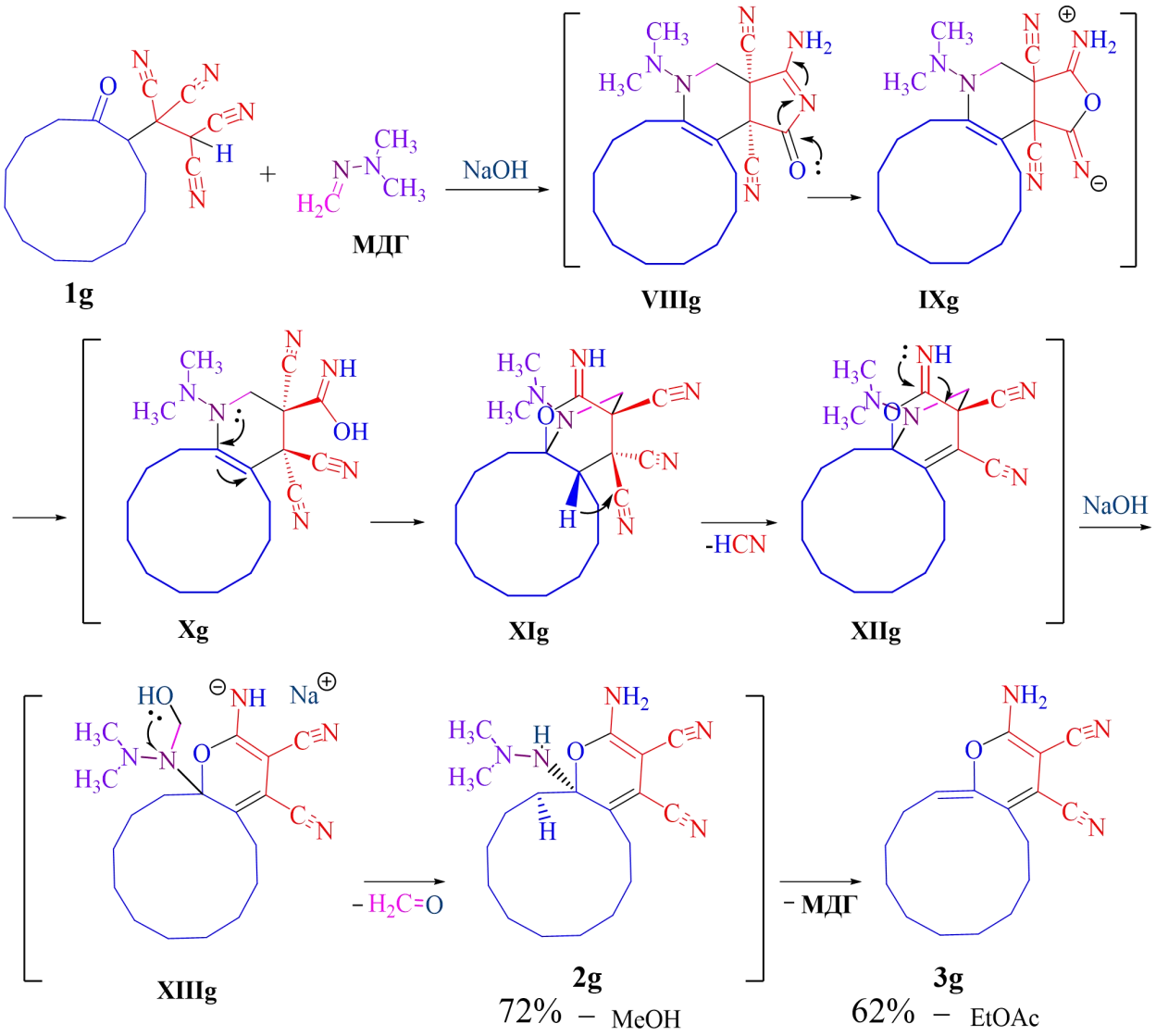


N-N – связь и атомы *N* при разрыве связи выделены жёлтым цветом, фрагмент 1-диметиламинопиридина и 2-диметиламинопиридина выделен голубым цветом

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 28. 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 30). 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 30).

Схема 30

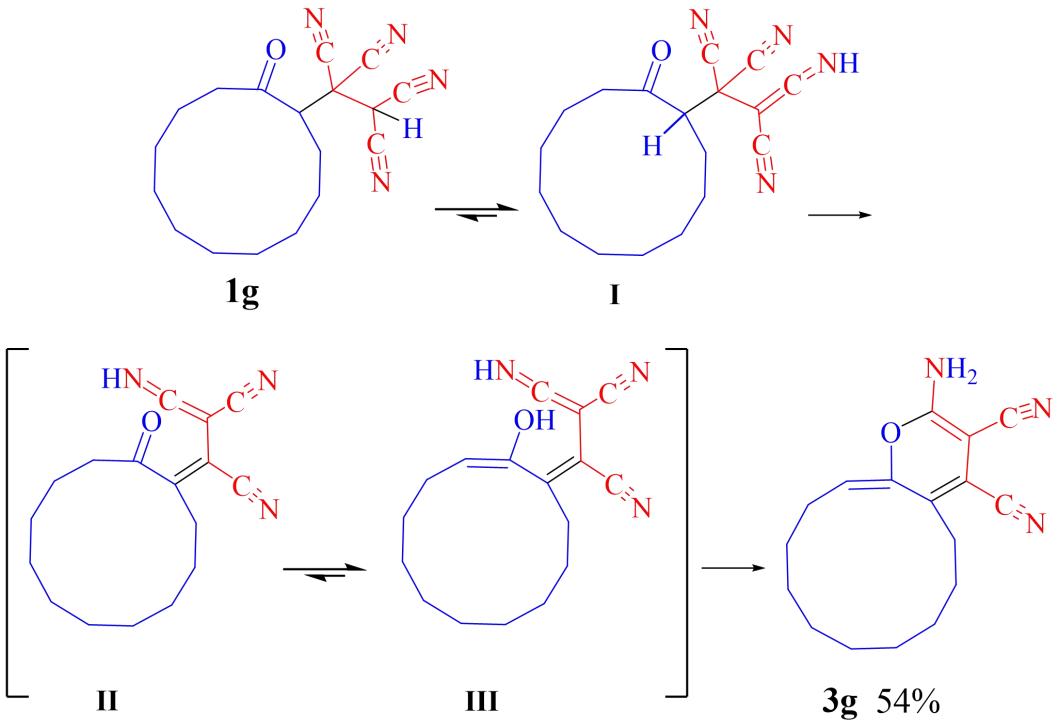


Мы предполагаем, что этому раскрытию также содействовала щёлочь в составе исходного МДГ, при этом гидроксильная группа присоединилась к метиленовому фрагменту с образованием интермедиата **XIIIg**. В его предполагаемой структуре **XIIIg** вероятно, протонирование *N*-*N*-связи с последующим элиминированием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

Тем не менее, выпадение в осадок продукта **3g** в этилацетате наблюдалось и без добавления МДГ к соответствующему ТЦК. При этом растворение ТЦК циклододеканона даёт целевой продукт **3g** через 24ч, в то время как при реакции с

МДГ то же образуется через 30 мин. Мы связываем медленную циклизацию **1g** в **3g** без МДГ с протеканием обратимых химических процессов на промежуточных стадиях. К ним относятся переход тетрацианоэтила **1g** в кетенимин **I** [160], кетона **II** в енол **III** (схема 31).

Схема 31



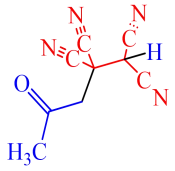
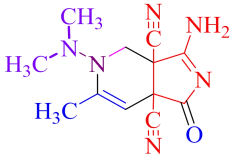
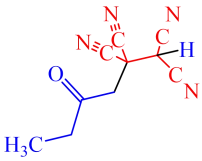
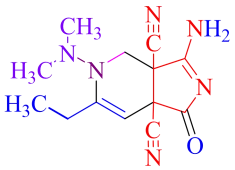
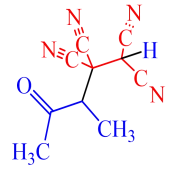
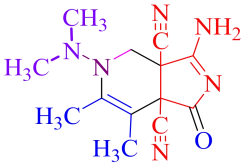
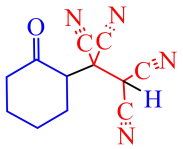
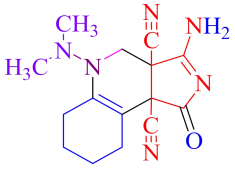
2.3. Оптимизация условий синтеза конечных продуктов 2a-e и 2f

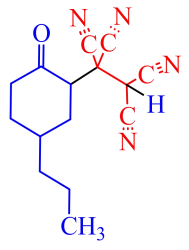
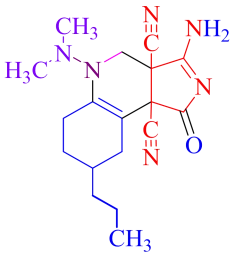
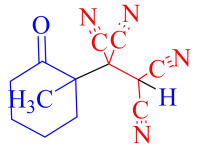
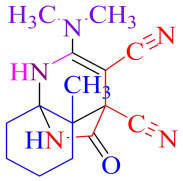
Синтезы описанных выше гетероциклических структур **2a-e** и **2f** проводились в различных условиях: 1) перемешивание реакционной смеси в этилацетате при комнатной температуре; 2) то же в ультразвуковом реакторе (УЗР) и следовым количеством гидрохинона (ГХ) при 10 °С; 3) предварительное охлаждение реакционной 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 10.

Таблица 10. Сравнение результатов при трёх условиях синтеза:

Исходные ТЦК	Продукты реакции	Условия проведения синтеза					
		перемешивание при 20 °С		УЗР, гидрохинон, 10 °С		МВИ	
		Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %	Время, мин	Выход, %
 **1a**	 **2a**	8	8	30	57	4	82
 **1b**	 **2b**	30	10	30	54	5	70
 **1c**	 **2c**	10	15	25	67	3,5	85
 **1d**	 **2d**	30	84	30	79	2	92

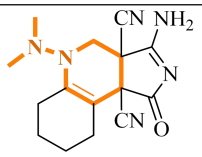
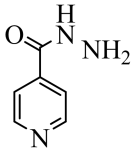
 **1e**	 **2e**	30	75	30	60	2,5	62
 **1f**	 **2f**	2	48	30	50	5	52

“-“ означает, осмоление реакционной смеси через указанный промежуток времени без выпадения целевого продукта в осадок

2.4. Практическая значимость полученных соединений

Соединения № **2a** и **2d** были исследованы на антимикобактериальную активность. Два образца подавляют рост штамма *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* (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 11, расшифровка клеточных линий - внизу таблицы.

Таблица 11. Данные биологической активности и токсичности полученных соединений

Структура и номер	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.

3 Экспериментальная часть

3.1 Реактивы и оборудование

Для получения используют следующие соединения: диметилгидразон формальдегида (CAS: 2035-89-4), циклогексанон (ГОСТ 24615-81), 4-пропилциклогексанон (CAS: 40649-36-3), этилацетат (ГОСТ 8981-78), ацетон ГОСТ 2768-84, метилэтилкетон ГОСТ 2280-43, тетрацианоэтилен (Acros Organics).

Все реагенты, были приобретены у коммерческих поставщиков. Тетрацианоэтилен был предварительно перекристаллизован из диоксана, кетоны (циклогексанон, 4-пропилциклогексанон, ацетон, метилэтилкетон) – перегнаны под вакуумом при пониженном давлении 20 мм.рт.ст. диметилгидразон формальдегида использовался без дополнительной очистки. Протекание реакции и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинах *Sorbfil* (пятна визуализировались в УФ-свете, при обработке парами йода или при нагревании). Температуры плавления и разложения определены на приборе *Optimelt MPA*100. ИК-спектры записаны на спектрометре ФСМ-1202 с преобразованием Фурье для образцов, диспергированных в нуйоле. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны в растворе ДМСО-d_6 с внутренним стандартом ТМС на спектрометре *Bruker AVANCE* 400 *WB* при рабочей частоте 400,13 МГц для ^{1}H и 100,61 МГц для ^{13}C.

Данные рентгеновской дифракции монокристаллов были собраны на дифрактометре *Bruker Smart Apex II CCD*. Структуры расшифрованы прямым методом с использованием программы *SHELXT*-2014/5 и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 с использованием программы *SHELXL*-2017/1 [161]. Расчеты проводились с использованием пакета программ *WinGX*-2014.1. Неводородные атомы уточнены анизотропно.

Для определения некалиброванной чистоты соединений использовали аналитическую обращенно-фазовую ВЭЖХ.7и28 с использованием колонки *Atlantis T*3 *C*18 (5μм, 150×4,6 мм); элюент А ⟶ 1,2% раствор триэтиламина в воде; элюент Б ⟶ CH_3CN; и градиентное элюирование (0 мин А:В = 85:15; 15 мин А:В = 65:35; 21 мин А:В = 65:35) скорость потока была 1,0 мл/ мин. Анализ ВЭЖХ проводили при 40 ˚С в течение 21 мин при 311 нм.

Масс-спектры соединений **2a-c** были получены с использованием квадрупольного газового хроматографа-масс-спектрометра (*GCMS-QP*2020 *NX* (*«Shimadzu»*, Дуйсбург, Германия)). Газовый хроматограф был оснащен колонкой SH-I-5MS. Диметилполисилоксан использовался в качестве неподвижной фазы. Раствор образца с концентрацией аналита 5 μмоль/л готовили путем растворения испытуемого соединения в изопропаноле.

Наборы данных для монокристаллов **2d**, **2e**, **2f** и **3g** были собраны с помощью прибора *Rigaku Xta-Lab Synergy S* с детектором *HyPix* и микрофокусной рентгеновской трубкой *PhotonJet*, использующей излучение *Cu Ka* (1,54184 Å) при низкой температуре. Изображения были проиндексированы и интегрированы с использованием пакета обработки данных *CrysAlisPro* (*"Rigaku Oxford Diffraction CrysAlisPro",* Оксфорд). Данные были скорректированы с учетом систематических ошибок и поглощения с помощью модуля *ABSPACK:* численная коррекция поглощения на основе интегрирования по Гауссу по модели многогранного кристалла и эмпирическая коррекция поглощения на основе сферических гармоник в соответствии с группой точек симметрии с использованием эквивалентных отражений. Модуль *GRAL* использовался для анализа систематических отсутствий и определения пространственной группы. Структура была решена прямыми методами с использованием *SHELXT* [162] и уточнена методом наименьших квадратов с полной матрицей на F^2 с использованием *SHELXL* [163]. Атомы, не содержащие водорода, были очищены анизотропно. Атомы водорода были размещены в расчетных положениях и обработаны как движущиеся атомы. Рисунки были сгенерированы с использованием программного обеспечения *Mercury* 4.1 [164]. Кристаллы были получены методом медленного испарения. Данные о кристаллах и параметры очистки приведены в таблице 1 (раздел 2).

Газы идентифицировали с помощью лабораторного газового хроматографа *Crystal* 5000.1 (ЗАО СКБ "Хроматек", Йошкар-Ола) с термоэлектронным детектором и системой обработки хроматографических данных *Chromatek-Analyst* при следующих условиях: температура колонки 100 °C; температура испарителя 120 °C; температура детектора 390 °C; носитель расход газа (азота) 20 $см^3$/мин,

водорода 14 $см^3$/мин и воздуха 200 $см^3$/мин.

Исследование антимикобактериальной активности соединений осуществляли с использованием плотной питательной среды *Middlebrook* 7*H*l0 с ростовой добавкой *OADC* производства *Becton Dickinson*. Питательную среду готовили в соответствии с инструкцией производителя. В качестве препарата сравнения использовали изониазид.

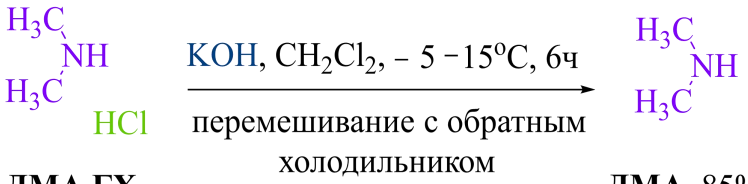
Экспланты получены от условно-здорового донора из участков кожи, не подвергавшихся воздействию солнечных лучей. Фибробласты кожи выделяли из эксплантов по стандартной методике, описанной в [165]. В экспериментах задействовали фибробласты ранних пассажей (от 2 до 10 пассажей) с жизнеспособностью не менее 90% по данным теста с трипановым синим. Мультипотентные стволовые клетки человека получены из подкожного жира условно здорового донора (послеоперационный материал) по стандартной методике с использованием коллагеназы, описанной в [166].

3.2 Синтетические процедуры.

Качественная реакция на синильную кислоту.В поглотительную склянку, установленную на магнитной мешалке, содержащую разбавленный раствор гидроксида калия, добавляли 1-3 капли 40%-ного раствора сульфата железа (II), а газообразную синильную кислоту вводили через газоотвод. Раствор энергично перемешивают и нагревают до кипения. После охлаждения реакционной смеси добавляют 10%-ный раствор соляной кислоты для получения слабокислой реакции на универсальной бумаге. Появление синего окрашивания и образование синего осадка подтвердили выделение синильной кислоты в ходе реакций.

Качественная реакция на формальдегид. К 1 мл анализируемой реакционной смеси добавили 1 мл 1%-ного спиртового раствора хромотроповой кислоты. К полученному раствору по каплям добавили 1 мл концентрированной серной кислоты. Появление фиолетового окрашивания указывает на присутствие формальдегида.

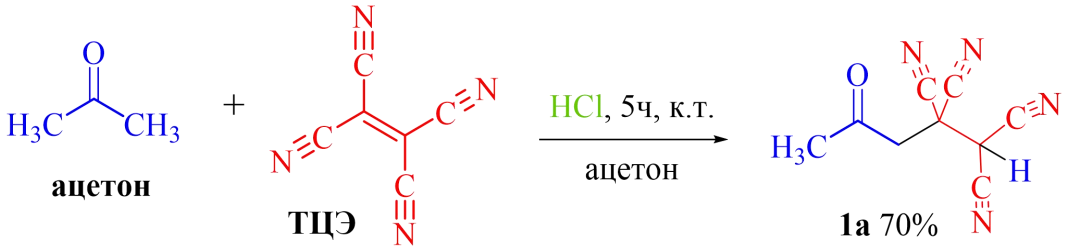
Выделение диметиламина (ДМА) из соли:



ДМА ГХ **ДМА** 85%

ДМА был получен по методу [155] с выходом 85% (2,46 г). В двухгорлую колбу объемом 50 мл помещали *N,N*-диметиламина гидрохлорид (5,3 г, 65,0 ммоль), суспендированный в дихлорметане (15 мл), и медленно, порциями добавляли мелко измельченный КОН (10,0 г, 180,0 ммоль, 2,7 экв.) для поддержания температуры от -15 до -5 °C. После перемешивания смеси в течение 1 ч фильтрация привела к получению бесцветного раствора *N,N*-диметиламина.

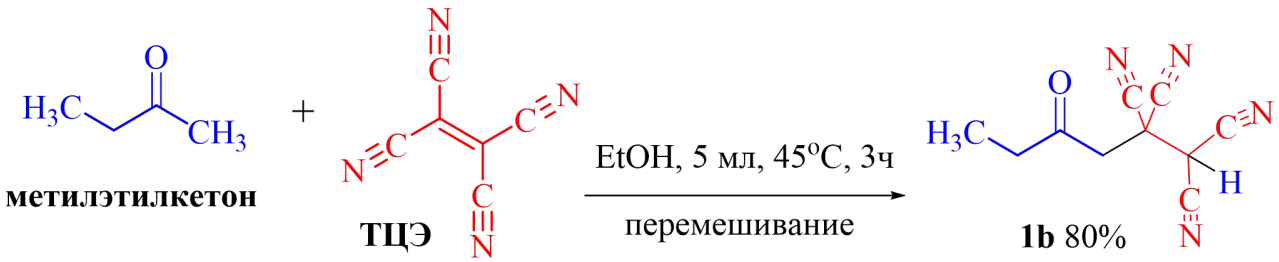
4-Оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил 1a:



ацетон **ТЦЭ** **1a** 70%

Тетрацианокетон на основе ацетона был получен путём растворения тетрацианоэтилена в ацетоне и добавления капли соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживают 5 ч. После исчезновения синей окраски на ГХ, ацетоновый раствор разбавляют водой (на 5 мл ацетона 15 мл воды) до выпадения в осадок кетонаддукта. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают холодной водой и диэтиловым эфиром для осушки. Выход аддукта ацетона 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила – 70%.

4-Оксогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрил 1b:



метилэтилкетон **ТЦЭ** **1b** 80%

6.4 г (0,05 моль) ТЦЭ, 20 мл метилэтилкетона, 20 мл безводного этилового спирта перемешивают в двух-горлой круглодонной колбе вместимостью 200 мл при

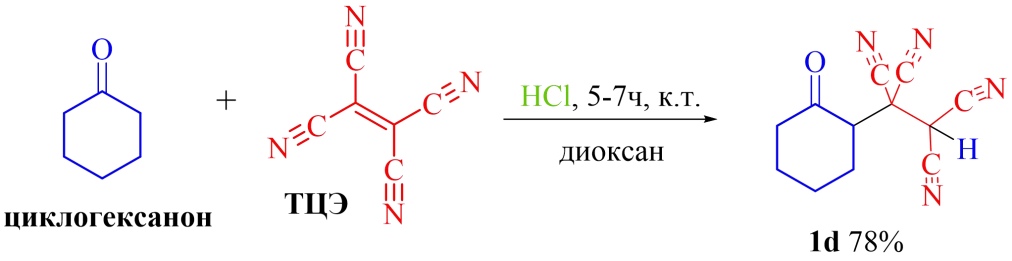
нагревании на водяной бане при температуре 45 ˚С в течение 2-3 ч до исчезновения ТЦЭ в реакционной смеси (проба с гидрохиноном). Затем из реакционной смеси под уменьшенным давлением отсасывают метилэтилкетон и спирт до сухого или частично смолообразного остатка при возможно более низкой температуре (ниже 30 ˚С), обрабатывают остаток 200 мл воды, остаток отфильтровывают, перекристаллизовывают из этилацетата, сушат. Выход аддукта 4-оксогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрила – 80%.

3-Метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил 1с:



Тетрацианокетон на основе метилэтилкетона 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил был получен путём приливания метилэтилкетона к тетрацианоэтилену, растворенному в этиловом спирте в соотношении 1,5:1 (кетон в избытке) и добавления капли серной кислоты. Реакционную смесь перемешивают при 30 ˚С в течение 5 мин. Этиловый спирт испаряют на роторном испарители, твёрдый остаток растирают водой до выпадения в осадок целевого тетрацианокетона. Выход аддукта метилэтилкетона - 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила – 72%.

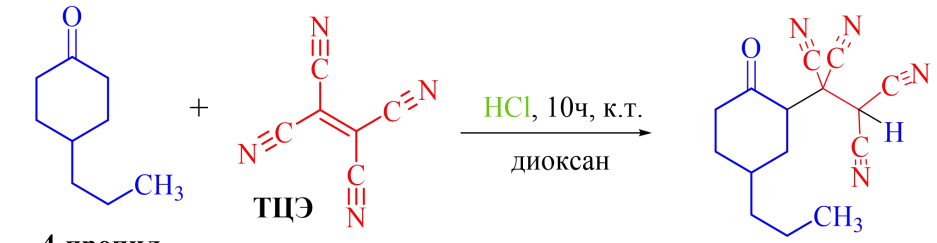
1-(2-Оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (1d):



К диоксановому раствору тетрацианоэтилена приливают циклогексанон в соотношении 1:1,5 (кетон в небольшом избытке для ускорения реакции), добавляют каплю соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживают 5-7 ч до

исчезновения синей окраски на ГХ (гидрохинон) (что свидетельствует об отсутствии тетрацианоэтилена). Затем диоксановый раствор помещают в морозильную камеру до полной кристаллизации. Замороженную реакционную массу смешивают с двукратным количеством холодной воды (на 5 мл диоксана 10 мл воды) до выпадения кристаллов белого цвета. Осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают водой и смесью этилацетат:гексан (1:1). Выход аддукта пропилциклогексанона 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила – 78%.

1-(2-Оксо-5-пропилциклогексил)этан-тетракарбонитрил (1e):



4-пропил циклогексанон

1e 76%

К диоксановому раствору тетрацианоэтилена приливают 4-пропилциклогексанон в соотношении 1:1,5 (кетон в небольшом избытке для ускорения реакции), добавляют каплю соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживают 10 ч до исчезновения синей окраски на ГХ (гидрохинон) (что свидетельствует об отсутствии тетрацианоэтилена). Затем диоксановый раствор помещают в морозильную камеру до полной кристаллизации. Замороженную реакционную массу смешивают с двукратным количеством холодной воды (на 5 мл диоксана 10 мл воды) до выпадения кристаллов белого цвета. Осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают водой и смесью этилацетат:гексан (1:1). Выход аддукта пропилциклогексанона 1-(2-оксо-5-пропилциклогексил)этан-тетракарбонитрила – 76%.

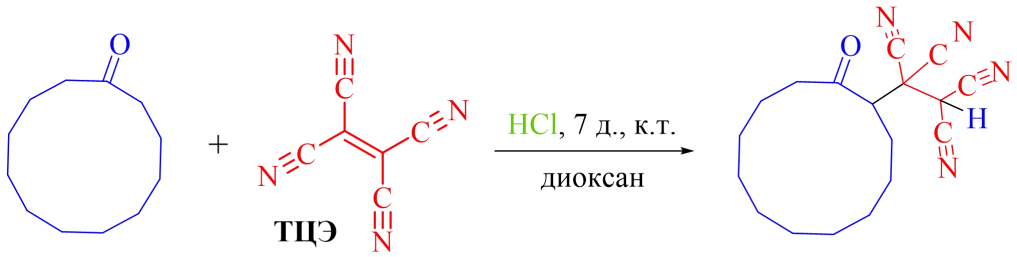
1-(1-Метил-2-оксоцилогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (1f):



2-метил циклогексанон **ТЦЭ** **1f** 69%

К диоксановому раствору тетрацианоэтилена приливают 2-метилциклогексанон в соотношении 1:2 (кетон в небольшом избытке для ускорения реакции), добавляют каплю соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживают 72 ч до исчезновения синей окраски на ГХ (гидрохинон) (что свидетельствует об отсутствии тетрацианоэтилена). Затем диоксановый раствор помещают в морозильную камеру до полной кристаллизации. Замороженную реакционную массу смешивают с двукратным количеством холодной воды (на 5 мл диоксана 10 мл воды) до выпадения кристаллов белого цвета. Осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают водой и смесью этилацетат:гексан (1:1). Выход аддукта 1-(1-метил-2-оксоцилогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила – 69 %.

1-(1-Метил-2-оксоцилогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил (1g):

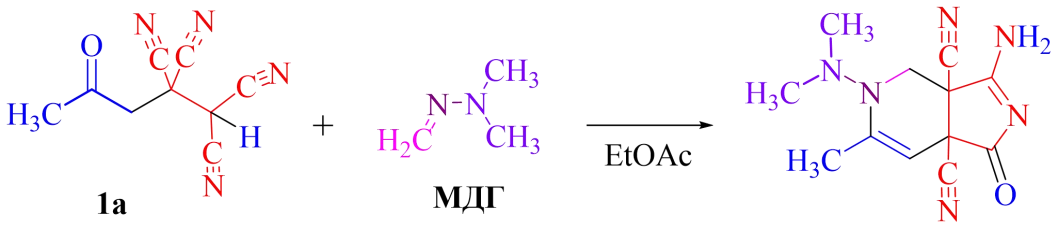


циклододеканон **ТЦЭ** **1g** 62%

К диоксановому раствору тетрацианоэтилена приливают циклододеканон в соотношении 1:2 (кетон в небольшом избытке для ускорения реакции), добавляют каплю соляной кислоты. Реакционную смесь выдерживают 72 ч до исчезновения синей окраски на ГХ (гидрохинон) (что свидетельствует об отсутствии тетрацианоэтилена). Затем диоксановый раствор помещают в морозильную камеру до полной кристаллизации. Замороженную реакционную массу смешивают с двукратным количеством холодной воды (на 5 мл диоксана 10 мл воды) до выпадения кристаллов белого цвета. Осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают водой и смесью этилацетат:гексан (1:1). Выход аддукта 1-(1-метил-2-

оксоцилогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила – 62 %.

3-Амино-5-(диметиламино)-6-метил-1-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3*a*,7*a*-дикарбонитрил 2а:

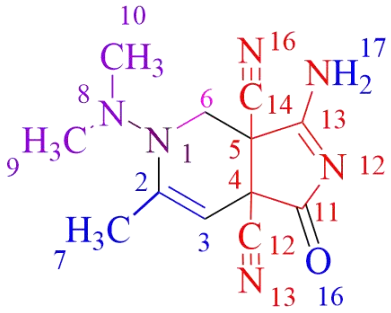


Под действием ультразвука:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,50 г по каплям приливают к 1,29 г 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила выдерживают в этилацетате при комнатной температуре в течение 30 мин в присутствии гидрохинона (ГХ) в ультразвуковом реакторе (УЗР). По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Реакционная масса имеет небольшой осмол, по этому по окончании реакции её растворяют в горячей смеси растворителей этилацетат:изопропанол (1:1) с активированным углём и пропускают через 1 см оксида алюминия, фильтрат досуха испаряют. Выход: 57%, (1,02 г).

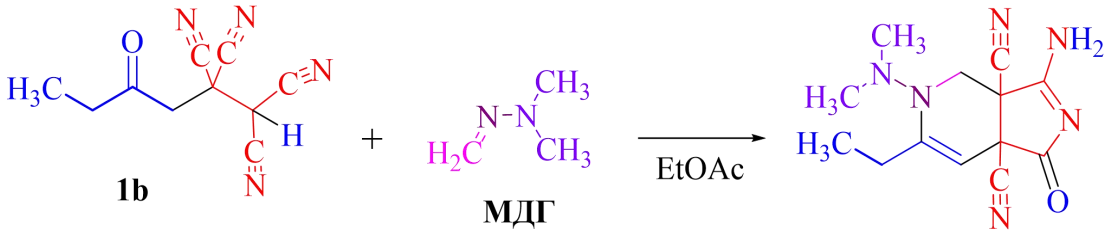
При микроволновом излучении:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,50 г по каплям приливают к 1,29 г 4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, растворённом в 5 мл этилацетата. Реакционную смесь предварительно охлаждают в холодильнике до 5 °С. Затем этилацетатный раствор помещают в микроволновую печь (Многофункциональная система микроволнового синтеза и экстракции *UWave*-2000 марки *Sineo*) при перемешивании в течение 4 мин (250 Вт). По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе ацетона. Выход 82% (1,71 г).



Т. пл. 160-161 °С. ИК, ν, см$^{-1}$: 1651 (с) (C=C), 1750 (с) (C=O), 2257 (ос) (C≡N), 3480 (ос, ш) (NH_2). ЯМР ^{1}H δ, м. д., J, Гц (ДМСО-d_6): 9.63 (d, J = 30.6 Hz, 2H, NH_2), 3.73 (d, J = 11.7 Hz, 1H, CH), 3.35 (d, J = 9.2 Hz, 2H, CH_2), 2.33 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.10 – 1.80 (m, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C м. д., (ДМСО-d_6): 178.27 (C=O), 177.07 (C), 144.94 (C), 116.16 (CN), 115.24 (CN), 95.07 (CH_3), 59.76 (C), 52.94 (C), 51.08 (CH_2), 40.15 ($N(CH_3)_2$), 21.88 (CH_3). Масс-спектр высокого разрешения (ESI), m/z: 284.1763 (выч. для $[C_{17}H_{22}N_3O]^+$—284.1763). Найдено, C 56.01; H 5.33; N 32.75. $C_{12}H_{14}N_6O$. Вычислено,%: 55.80; H 5.46; N 32.54.

3-Амино-5-(диметиламино)-6-этил-1-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3*a*,7*a*-дикарбонитрил 2b:



2b 54-70%

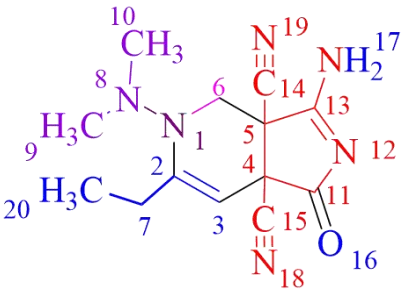
Под действием ультразвука:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,52 г по каплям приливают к 1,40 г 4-оксогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрила выдерживают в этилацетате при комнатной температуре в течение 30 мин в присутствии гидрохинона (ГХ) в ультразвуковом реакторе (УЗР). По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Реакционная масса имеет небольшой осмол, по этому по окончании реакции её растворяют в горячей смеси растворителей этилацетат:изопропанол (1:1) с активированным углём и пропускают через 1 см оксида алюминия, фильтрат досуха испаряют. Выход: 54%, (1,03 г).

При микроволновом излучении:

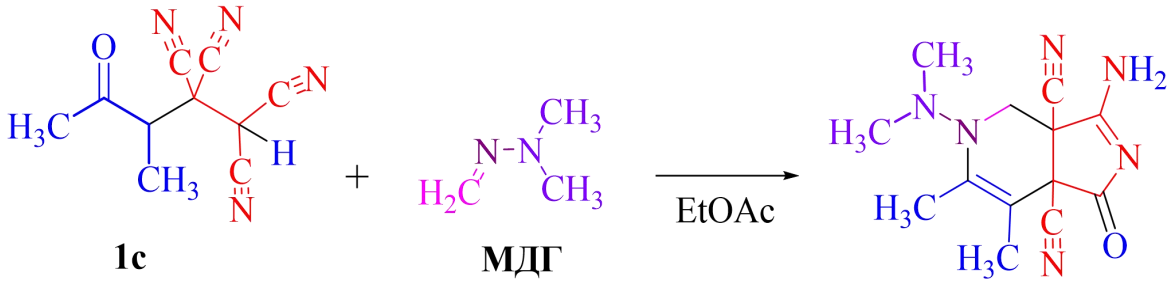
Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,52 г по каплям приливают к 1,40 г 4-оксогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрила, растворённом в 5 мл этилацетата.

Реакционную смесь предварительно охлаждают в холодильнике до 5 °С. Затем этилацетатный раствор помещают в микроволновую печь (Многофункциональная система микроволнового синтеза и экстракции *UWave*-2000 марки *Sineo*) при перемешивании в течение 4 мин (250 Вт). По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе ацетона. Выход 70% (1,33 г).



Т. пл. 166°С. 1639 (с.) (C=C), 1745 (с.) (C=O), 2260 (с.) (C≡N), 3395 (оч. с., уш.) (NH_2). ЯМР ^{1}H (400 MHz) δ, м.д.: 9.61 (д, J = 115.6 Гц, 2H, NH_2), 4.35 (д, J = 4.2 Гц, 1H, CH^3), 4.08 – 3.00 (м, 2H, CH_2^6), 1.37 – 1.17 (м, 2H, CH_2^7), 1.03 (д, J = 6.2 Гц, 6H, $N(CH_3)_2$), 0.88 (т, J = 7.1 Гц, 3H, CH_3^{20}). ЯМР ^{13}C (101 MHz) δ, м.д.: 178.07 (C=O), 177.15 (C^9), 145.03 (C^2), 116.19 (CN^{12}), 115.30 (CN^{13}), 94.70 (CH^3), 62.07 (C^5), 53.33 (C^4), 51.57 (CH_2^6), 40.17 ($N(CH_3)_2$), 19.63 (CH_2^{16}), 14.18 (CH_3^{20}). $C_{13}H_{16}N_6O$. Найд., %: C, 57.21; H, 6.08; N, 30.56. Выч., %: C, 57.34; H, 5.92; N, 30.86.

3-Амино-5-(диметиламино)-6,7-диметил-1-оксо-4,5-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-3*a*,7*a*-дикарбонитрил 2c:



1c + **МДГ** → **2c** 57-85%

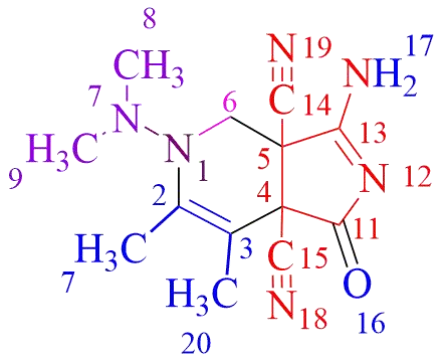
Под действием ультразвука:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,52 г по каплям приливают к 1,40 г 3-метил-4-оксогексан-1,1,2,2-тетракарбонитрила выдерживают в этилацетате при комнатной температуре в течение 10 мин в присутствии гидрохинона (ГХ) в ультразвуковом реакторе (УЗР). Затем реакционную смесь выдерживают 15 мин при комнатной температуре. По окончании реакции осадок

отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Реакционная масса имеет небольшой осмол, по этому по окончании реакции её растворяют в горячей смеси растворителей этилацетат:изопропанол (1:1) с активированным углём и пропускают через 1 см оксида алюминия, фильтрат досуха испаряют. Выход: 57%, (1,09 г).

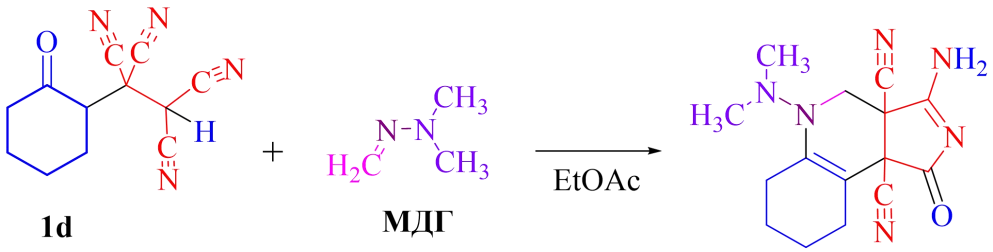
При микроволновом излучении:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,52 г мерной пипеткой по каплям приливают к 1,42 г 3-метил-4-оксопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрилу, практически полностью растворённому в 5 мл этилацетата (раствор стал однородным после полного добавления диметилгидразона формальдегида). Реакционную смесь предварительно охлаждают в холодильнике до 5 ˚С. Затем этилацетатный раствор помещают в микроволновую печь (Многофункциональная система микроволнового синтеза и экстракции *UWave*-2000 марки *Sineo*) при перемешивании в течение 3,5 мин (250 Вт). По окончании реакции осадок **1b** отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе метилэтилкетона. Выход 85% (1,64 г).



Т. пл. 168-169 °С. ИК, ν, см$^{-1}$: 1624 (с) (C=C), 1736 (с) (C=O), 2243 (с) (C≡N), 3457 (ос, ш) (NH_2). ЯМР ^{1}H δ, м. д., J, Гц (ДМСО-d_6): 5.27 (s, 3H, NH_2), 4.02 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH_2), 2.61 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.19 (s, 3H, CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C м. д., (ДМСО-d_6): 178.07 (C=O), 177.15 (C), 145.03 (C), 116.19 (CN), 115.30 (CN), 94.70 (C), 62.07 (C), 51.57 (C), 41.14 (CH_2), 39.96 ($N(CH_3)_2$), 19.63 (CH_3), 14.18 (CH_3). Масс-спектр (электронный удар), m/z: $C_{13}H_{16}N_6O$ 272.14 (100 %). Найдено, C 57.30; H 6.01; N 30.63 $C_{13}H_{16}N_6O$. Вычислено,%: C 57.34; H 5.92; N 30.86.

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 2d:



1d **МДГ** **2d** 79-92%

Стандартная процедура:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,52 г по каплям приливают к 1,40 г 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (продукт реакции метилэтилкетона с тетрацианоэтиленом), растворённом в 5 мл этилацетата. Реакционную смесь выдерживают в этилацетате при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе циклогексанона. Выход 84% (1,49 г).

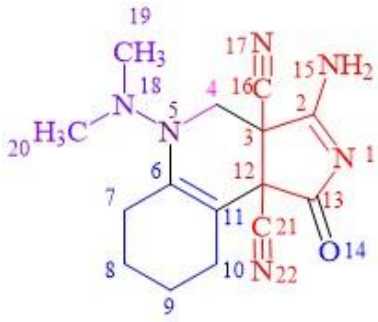
Под действием ультразвука:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,52 г по каплям приливают к 1,40 г 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила выдерживают в этилацетате при комнатной температуре в течение 30 мин в присутствии гидрохинона (ГХ) в ультразвуковом реакторе (УЗР). По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Выход: 79%, (1,40 г).

При микроволновом излучении:

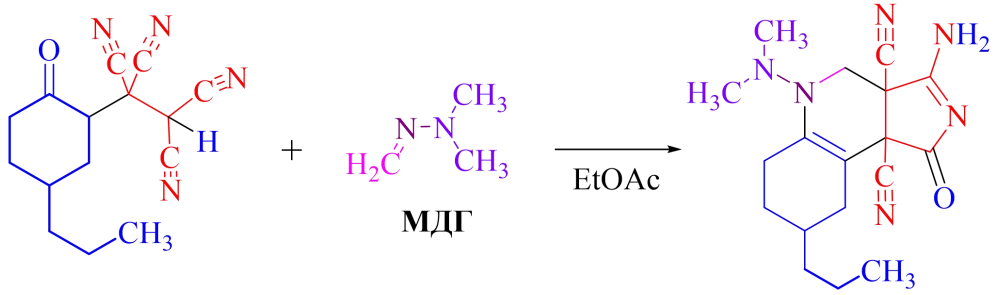
Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г по каплям приливают к 1,34 г 1-(2-оксоциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (продукт реакции метилэтилкетона с тетрацианоэтиленом), растворённом в 5 мл этилацетата. Реакционную смесь предварительно охлаждают в холодильнике до 10 ˚С. Затем этилацетатный раствор помещают в микроволновую печь (Многофункциональная система микроволнового синтеза и экстракции *UWave*-2000 марки *Sineo*) при перемешивании в течение 2 мин (250 Вт). По окончании реакции осадок **1a** отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для

убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе 4-пропилциклогексанона. Выход 92% (1,63 г).



Т. пл. 217-219°С. ИК, ν, см$^{-1}$: 1659 (с) (C=C), 1736 (ос) (C=O), 2241 (сл) (C≡N), 3291 (ос, ш) (NH_2). ЯМР ^{1}H δ, м. д., J, Гц (ДМСО-d_6): 9.63 (д, J = 78.4 Гц, 2H, NH_2), 3.54 (дд, J = 156.4, 11.7 Гц, 2H, CH_2^4), 2.33 (с, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.24 – 2.10 (м, 2H, CH_2^7), 1.65 – 1.54 (м, 2H, CH_2), 1.53 – 1.29 (м, 2H, CH_2). ЯМР ^{13}C м. д., (ДМСО-d_6): 177.07 (C=O), 144.94(C=N), 116.16 (C≡N), 115.24 (C≡N), 95.07 ($N(CH_3)_2$), 59.76 (C^{12}), 52.94 (C^3), 51.08 (CH_2^4), 24.92 (CH_2^7), 24.55(CH_2^8) , 22.01 (CH_2^9), 21.88 (CH_2^{10}). МСВР (ESI), m/z: Выч. $C_{15}H_{18}N_6O$: 298.1500 $[M]^+$, Найд.: 299.1620. Найдено, C 60,28; H 6,31; N 28,05. $C_{15}H_{18}N_6O$. Вычислено,%: C 60.39; H 6.08; N 28.17.

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*-дикарбонитрил 2e:



1e **2e** 60-75%

Стандартная процедура:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г по каплям приливают к 1,27 г 1-(2-оксо-5-пропилциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила. выдерживают в этилацетате при комнатной температуре в течение 30 мин. По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Выход 75% (1,21 г).

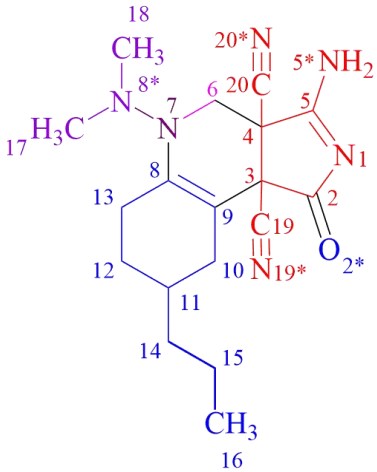
Под действием ультразвука:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г приливают к 1,27 г 1-(2-

оксо-5-пропилциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила выдерживают в этилацетате при комнатной температуре в течение 30 мин в присутствии гидрохинона (ГХ) в ультразвуковом реакторе (УЗР). По окончании реакции осадок отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Выход: 60%, (0,97 г).

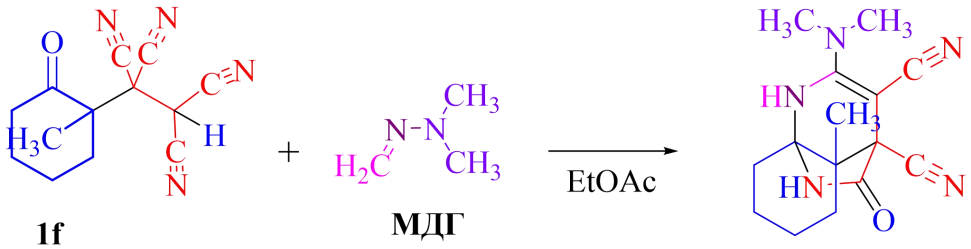
При микроволновом излучении:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г по каплям приливают к 1,27 г 1-(2-оксо-5-пропилциклогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (продукт реакции метилэтилкетона с тетрацианоэтиленом), растворённом в 5 мл этилацетата. Реакционную смесь предварительно охлаждают в холодильнике до 10 °С. Затем этилацетатный раствор помещают в микроволновую печь (Многофункциональная система микроволнового синтеза и экстракции *UWave*-2000 марки *Sineo*) при перемешивании в течение 2 мин (250 Вт). По окончании реакции осадок **1a** отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе 4-пропилциклогексанона. Выход 62% (1,63 г).



Т. пл. 214-216°С. ИК, ν, см$^{-1}$: 1640 (с.) (C=C), 1745 (с.) (C=O), 2251 (с.) (C≡N), 3494 (оч. с., уш.) (NH_2). ЯМР ^{1}H δ, м. д., J, Гц (ДМСО-d_6): 9.61 (д, J = 15.42 Гц, 2H, NH_2), 3.96 (д, J =11.66 Гц, 1H, CH_2^6), 3.20 (д, J = 11.63 Гц, 1H, CH_2^6), 2.47 (м, 2H, CH_2^{10}), 1.91 (т, J = 12.45 Гц, 2H, CH_2^{13}), 1.72 (м, 2H, CH_2^{12}), 1.49–1.42 (м, 2H, CH^{11}), 1.38–1.28 (м, 2H, CH_2^{14}), 1.28–1.17 (м, 2H, CH_2^{15}), 1.04 (с, 3H, NCH_3^{17}), 1.03 (с, 3H, NCH_3^{18}), 0.88 (т, J = 7.01 Гц, 3H, CH_3). ЯМР ^{13}C м. д., (ДМСО-d_6): 177.15 (C=O), 116.19 (C≡N), 115.30 (C≡N), 53.33 (C^{12}), 51.57 ($N^{18}CH_3^{19}$), 32.76 (CH_2^{21}), 31.91(CH^9) , 28.41(CH_2^{10}), 19.63 (CH_2^{22}), 14.18 (CH_3). HRMS(ESI), m/z: Выч. $C_{18}H_{24}N_6O$ 340.20 $[M]^+$, Найд.: 341.2090. Найдено, C, 63.48; H 7.13; N 24.65. $C_{18}H_{24}N_6O$. Вычислено, C 63.51; H 7.11; N 24.69.

2-(Диметиламино)-4*a*-метил-10-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-1*H*-8*a*,4-(эпиминометано)хинолин-3,4(4*aH*)-дикарбонитрил 2f:



2f 60-75%

Стандартная процедура:

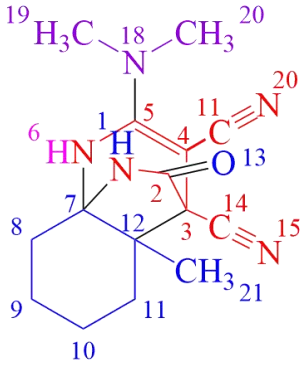
Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г по каплям приливают к 1,43 г 1-(1-метил-2-оксоцилогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (продукт реакции 2-метилциклогексанона с тетрацианоэтиленом), растворённом в 5 мл этилацетата. Сразу же после смешения раствор приобретает чёрную окраску, и желаемый продукт выпадает в осадок. По окончании реакции его отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе 2-метилциклогексанона. Выход 48% (0,82 г).

В ультразвуковом реакторе:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г по каплям приливают к 1,43 г 1-(1-метил-2-оксоцилогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (продукт реакции 2-метилциклогексанона с тетрацианоэтиленом), растворённом в 5 мл этилацетата при температуре в реационном стакане 10 °С, что достигается с помощью водно-снежной бани. Раствор перемешивается в ультразвуковом реакторе (УЗР) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь выдерживают при 10 °С 20 мин. Выпавший в осадок целевой продукт отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе 2-метилциклогексанона. Выход 50% (0,85 г).

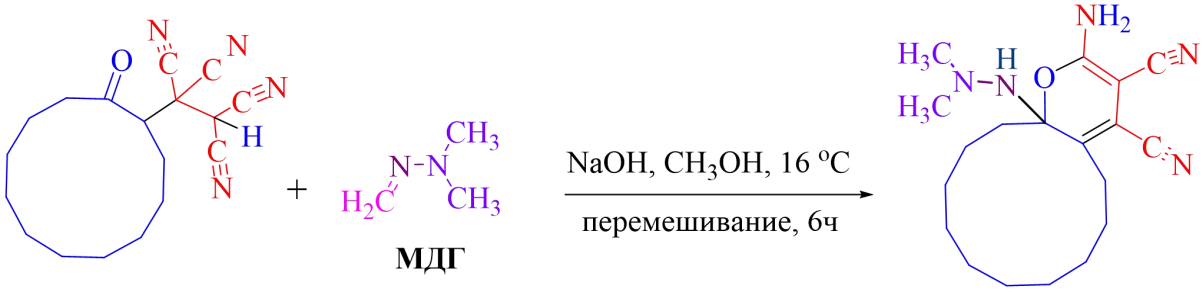
При микроволновом излучении:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г по каплям приливают к 1,43 г 1-(1-метил-2-оксоцилогексил)этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила (продукт реакции 2-метилциклогексанона с тетрацианоэтиленом), растворённом в 5 мл этилацетата. Реакционную смесь предварительно охлаждают в холодильнике до 10 °С. Затем этилацетатный раствор помещают в микроволновую печь (Многофункциональная система микроволнового синтеза и экстракции *UWave*-2000 марки *Sineo*) при перемешивании в течение 5 мин (250 Вт). По окончании реакции осадок **1a** отфильтровывают на фильтре Шота, промывают охлажденным этилацетатом. Для убеждения в формировании целевого продукта осадок сравнили по ТСХ с исходным тетрацианокетоном на основе 2-метилциклогексанона. Выход 52% (0,88 г).



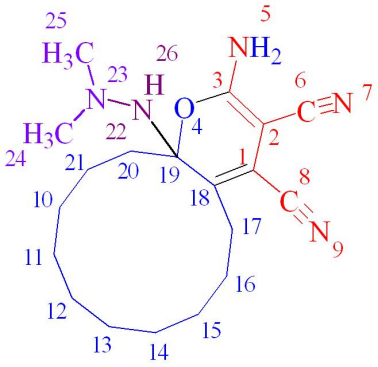
Т. пл. >250 °С. ИК, ν, см$^{-1}$ 1579 (с.) (C=C), 1717 (оч. с.) (C=O), 2168 (оч. с.) (=C-C≡N), 2242 (слаб.) (C≡N), 3167 (уш.), 3282 (слаб.) (NH). ЯМР ^{1}H δ, м. д., J, Гц (ДМСО-d_6): 8.42 (с, 1H, NH^1), 7.06 (с, 1H, NH^6), 2.91 (с, 6H, N(CH$_3$)$_2$), 2.03–1.07 (м, 8H, (CH$_2^{12-7}$)$_4$), 0.89 (с, 3H, CH$_3$). ЯМР ^{13}C м. д., (ДМСО-d_6): 168.68 (C=O), 157.75 (C^5), 120.99 (C≡N^{14}), 115.88 (C≡N^{11}), 71.98 (C^5), 54.29 (C^7), 51.62 (C^{12}), 40.67 (C^3), 40.09 (N(CH$_3$)$_2^{19,20}$), 31.86 (CH$_2^8$), 26.66 (CH$_2^{11}$), 20.86 (CH$_2^9$), 20.06 (CH$_2^{10}$), 13.72 (CH$_3$). HRMS(ESI), m/z: Выч. $C_{15}H_{20}N_5O$ 286.1668 $[M+H]^+$, Найд.: 286.1668. Найдено, C, 63.08; H 6.69; N 14.80. $C_{15}H_{20}N_5O$. Вычислено, C 6.71; H 7.11; N 24.54.

2-Амино-14*a*-(2,2-диметилгидразинил)-6,7,8,9,10,11,12,13,14,14*a*-декагидро-5*H*-циклододека[*b*]пиран-3,4-дикарбонитрил 2g:



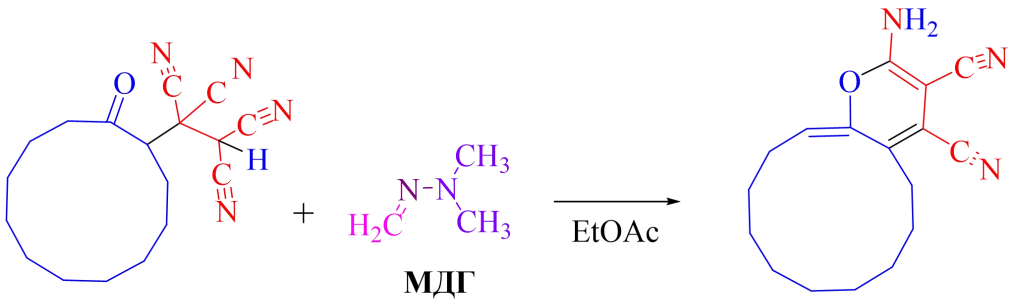
1g + **МДГ** → **2g** 72%

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г добавили к 1,85 г ТЦК **1g** растворяли в 10 мл карбинола при перемешивании в течение 6 ч при 16 °С в помещении. Через указанный промежуток времени раствор испарился до половины, и желаемый продукт выпадал в осадок. В случае, если осадка не образовывалось, реакционную смесь разбавляли 5 мл воды и испаряли на роторном испарители. Осадок растирали в остатке воды и отфильтровывали на фильтре Шотта. Выход целевого продукта составил 72% (1.47 г).



Т. пл. 172 °С. ИК, $\nu_{max}/см^{-1}$: 1547 (с.) (C=C), 1656 (оч. с.) (C=C), 1729 (слаб.) (=C-O), 2178 (с.), 2231 (с.) (C≡N), 3275 (слаб.) (NH), 3380 (оч. с., уш.) (NH_2). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d_6) δ 13.01 (с, 2H, NH_2^5), 3.23 (с, 4H, NH^{26}), 2.39 (с, 3H, CH_3^{24}), 2.32 (с, 3H, CH_3^{25}), 2.08 (дт, J = 6.5 Гц, 1H, CH_2^{20}; 2H, CH_2^{17}), 1.87 (с, 1H, CH_2^{20}), 1.65 – 1.23 (м, 14H $(CH_2)_8^{16,\ 15,\ 13\text{-}10}$), 1.12 (с, 2H, CH_2^{13}). ^{13}C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d_6) 158.76 (C^3), 131.62 (C^{18}), 115.23 (C^1), 114.59 (^{6}C≡N), 113.99 (^{8}C≡N), 104.34 (^{19}C), 55.57 (C^2), 39.10 ($N(CH_3)_2^{25,24}$), 28.33 (CH_2^{20}), 27.93 (CH_2^{15}), 27.53 (CH_2^{13}), 26.72 – 25.09 ($(CH_2)^{10,14,16,17}$), 23.97 (CH_2^{12}), 22.10 (CH_2^{11}), 21.47 (CH_2^{21}). МСВР (ESI), m/z: $[M + H]^+$ 344.2440 (выч. для $[C_{19}H_{30}N_5O]^+$— 344.2445). Найдено: C, 66.39; H, 8.53; N, 20.35. $C_{19}H_{29}N_5O$. Вычислено: C, 66.44; H, 8.51; N, 20.39.

2-Амино-6,7,8,9,10,11,12,13-октагидро-5*H*-циклододека [*b*] пирана-3,4-дикарбонитрил 3g:



1g **МДГ** **3g** 62%

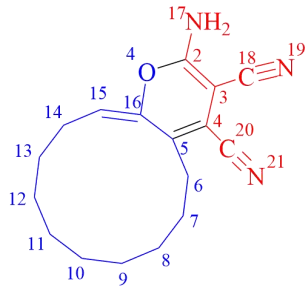
под катализом МДГ:

Диметилгидразон формальдегида в количестве 0,43 г добавили к 1,85 г ТЦК **1g** растворяли в 5 мл этилацетата и выдерживали реакцию при комнатной

температуре в течение 30 мин. Затем желаемый продукт выпадал в осадок. Процедуры выделения и очистки проводили в соответствии с упомянутой выше методикой. Выход целевого продукта составил 62% (0.18 г).

без катализа МДГ:

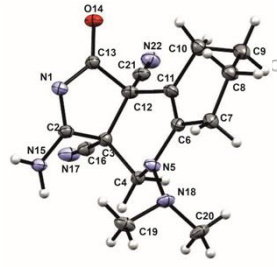
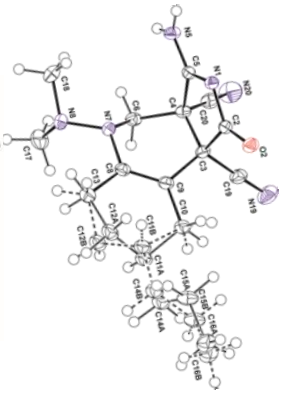
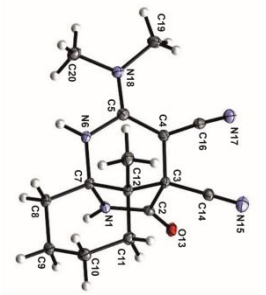
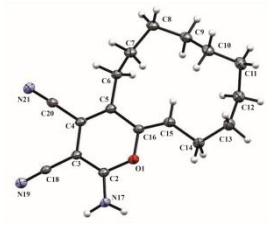
Сначала 8 ммоль ТЦК 2 растворяли в 5 мл этилацетата и выдерживали реакцию при комнатной температуре в течение 24 часов. Затем желаемый продукт выпадал в осадок. Процедуры выделения и очистки проводили в соответствии с упомянутой выше методикой. Выход целевого продукта составил 54% (0,16 г).



Т. пл. 210–212 °С. ИК, ν, см$^{-1}$: 1547 (с.) (C=C), 1658 (оч. с.) (C=C), 1731 (слаб. (=C-O), 2182 (с.), 2233 (с.) (C≡N), 3379 (оч. с., уш.) (NH_2). ЯМР ^{1}H δ, м. д., J, Гц (ДМСО-d_6): 8.12 (с, 2H, NH_2), 5.27 (т, J = 8.16 Гц, 1H, CH^{15}), 2.20 (кв, J = 6.15 Гц, 2H, CH_2^{14}), 1.67–1.08 (м, 16H, $(CH_2^{13-6})_8$). ЯМР ^{13}C м. д., (ДМСО-d_6): 163.23 (C^2), 145.43 (C^{16}), 130.86 (C^5), 116.93 (C^4), 115.23 (CH^{15}), 114.59 ($C{\equiv}N^{20}$), 113.99 ($C{\equiv}N^{18}$), 104.30 (C^3), 28.33 (CH_2^6), 27.93 (CH_2^7), 27.53 (CH_2^8), 26.72 (CH_2^9), 26.43 (CH_2^{10}), 26.20 (CH_2^{11}), 25.85 (CH_2^{12}), 25.66 (CH_2^{13}), 25.09 (CH_2^{14}). МСВР (ESI), m/z: $[M + H]^+$ 284.1763 (выч. для $[C_{17}H_{22}N_3O]^+$—284.1763). Найдено: C 72.03; H 7.42; N 14.80. $C_{17}H_{21}N_3O$. Вычислено %: C 72.06; H 7.47; N 14.83.

3.3 Данные рентгено-структурного анализа

Таблица 8. Кристаллические данные и структурное обрамление **2d**, **2e**, **2f** и **3g**.

Идентификационный код	 **2d**	 **2e**	 **2f**	 **3g**
Эмперическая формула	$C_{15}H_{18}N_6O$	$C_{22}H_{32}N_6O_3$	$C_{15}H_{19}N_5O$	$C_{17}H_{21}N_3O$
Вес формулы	298.35	428.53	285.35	283.37
Температура/K	104(7)	102.2(9)	100(1)	99.9(10)
Сингония-	триклинная	триклинная	триклинная	триклинная
Пространственная группа	P-1	P-1	P-1	P-1
a/Å	13.9756(12)	9.42370(10)	7.5867(2)	8.5574(5)
b/Å	15.0773(15)	11.97650(10)	9.1339(3)	9.7008(6)
c/Å	18.0923(13)	11.99720(10)	10.8470(4)	9.7930(4)
α/°	112.010(8)	111.2460(10)	76.621(3)	102.032(4)
β/°	93.942(7)	111.1820(10)	82.305(3)	103.106(4)
γ/°	112.380(9)	93.9690(10)	81.452(3)	101.505(5)
Объём/Å^3	3167.3(5)	1145.11(2)	719.26(4)	747.97(7)
Z	8	2	2	2
$P_{выч.}$мг/мм^3	1.251	1.243	1.318	1.258
μ/мм$^{-1}$	0.683	0.690	0.703	0.632
F(000)	1264.0	460.0	304.0	304.0
Размер кристалла/мм^3	0.18 × 0.08 × 0.02	0.208 × 0.191 × 0.123	0.1 × 0.05 × 0.04	0.15 × 0.1 × 0.04
2Θ диапазон для базы данных	5.436 - 156.656°	8.14 - 153.026°	8.424 - 152.906°	9.618 - 153.2°
Диапазон индексов	−17 ≤ h ≤ 17, −18 ≤ k ≤ 18, −15 ≤ l ≤ 22	−10 ≤ h ≤ 11, −14 ≤ k ≤ 14, −15 ≤ l ≤ 14	−9 ≤ h ≤ 8, −11 ≤ k ≤ 11, −12 ≤ l ≤ 13	−10 ≤ h ≤ 10, −12 ≤ k ≤ 12, −11 ≤ l ≤ 12
Собранные отражения	34,121	33,743	17,589	7141
Независимые отражения	12,415 [R(int) = 0.1673]	4548 [R(int) = 0.0349]	2865 [R(int) = 0.0345]	2981 [R(int) = 0.0614]
Данные/ограничения/параметры	12,415/0/801	4548/45/302	2865/0/193	2981/0/190
Степень соответствия по F^2	1.003	1.034	1.021	1.090
Конечные R индексы [I ≥ 2σ (I)]	R_1 = 0.0845, wR_2 = 0.1731	R_1 = 0.0422, wR_2 = 0.1082	R_1 = 0.0399, wR_2 = 0.0966	R_1 = 0.0821, wR_2 = 0.2250

3.4 Процедура испытаний на антимикобактериальную активность

Приготовление суспензии МБТ.

Питательную среду *Middlebrook* 7*H*10 (ростовая добавка *OADC*) производства *Becton Dickinson* готовили в соответствии с инструкцией производителя. Использовали раствор исследуемого соединения 3333.3 мкг/мл. К 15 мл агара 7*H*10 добавили 0.225 мл раствора исследуемого соединения 3333.3 мкг/мл, хорошо перемешали и разлили в чашки Петри. Таким образом, получен агар с концентрацией исследуемого соединения 50 мкг/мл (конц. ДМСО 1.5% об).

Приготовление разведений исследуемых соединений.

Разведения исследуемого соединения готовили с использованием ДМСО. Изониазид растворяли только в воде.

Растворы соединения в ДМСО готовили исходя из данных, указанных в паспорте соединения. Для приготовления растворов использовали присланные навески. Навеску соединения **9a** массой 10 мг растворяли в 1 мл ДМСО, получая базовый раствор с концентрацией 10 000 мкг/мл. Осуществляли разведение до концентрации 3333.3 мкг/мл, используя в качестве разбавителя ДМСО.

Процедура исследования

На чашки Петри с исследуемыми соединениями, препаратами сравнения и положительными контролями засевали по 100 мкл суспензии МБТ $3*10^4$ КОЭ/мл. Чашки запечатывали лентой парафилм, помещали в полиэтиленовые пакеты и запаивали. Инкубировали 21 день при 37 °C, после чего осуществляли визуальный учёт.

3.5 Процедура испытаний на цитостатическую активность

Исследование цитотоксичности в отношении условно-нормальных клеток человека проводилось по следующей методике:

Приготовление растворов.

Стоковые растворы исследуемых веществ **2a, 2d** растворяли в ДМСО с получением концентраций 20 мМ. Полученные растворы стерилизовали путем фильтрации через шприцевой фильтр (гидрофобная мембрана *PTFE* для ДМСО или гидрофильная мембрана *PES* для растворов в H_2O) с диаметром пор 0.22 микрометра.

Культивирование условно-нормальных клеток.

Условно-нормальные клетки культивировали в среде *DMEM* [167] с добавлением 20%-ной эмбриональной телячьей сыворотки [168], L-глутамина и 1% пенициллина-стрептомицина [169] в атмосфере 5%-го CO_2 при 37 °C до образования монослоя.

Процедура исследования.

Для осуществления трехдневного теста в лунки 96-ти луночного планшета вносили по 5000 клеток в 200 микролитрах культуральной среды *DMEM* с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки, *L*-глутамина и 1% пенициллина-стрептомицина. Перед внесением в планшет клетки тщательно суспензировали. Клеточную суспензию вносили в лунки планшета с помощью многоканального дозатора и стерильных наконечников. Далее планшеты с клетками инкубировали 24 часа в CO_2 инкубаторе для адгезии клеток к субстрату.

В стерильном 96-ти луночном планшете готовили серийные разведения (8 концентраций с шагом 2) анализируемых соединений в ДМСО. В качестве стартовой была выбрана концентрация 5000 мкМ. С использованием многоканального дозатора и стерильных наконечников в лунки планшета с клетками вносили аликвоты приготовленных растворов исследуемых соединений в объеме 22 микролитра в каждую лунку. Таким образом, стартовая концентрация соединений в планшете с клетками составляла 500 мкМ. Исследование проводили в трипликатах в двух независимых повторах. В контрольные лунки планшета вместо

анализируемых соединений вносили аналогичные разведения ДМСО. Стартовая концентрация ДМСО в первой лунке планшета составила 2.5%.

После внесения исследуемых веществ, клетки культивировали в CO_2-инкубаторе в стандартных условиях в течение 72 часов. На третий день культивирования конфлюентность клеток в контрольных лунках составляла 70-90% поверхности дна. По истечении времени инкубации культуральную среду с исследуемыми веществами удаляли из планшета с помощью вакуумного аспиратора.

В ванночке для многоканального дозатора готовили смесь: 9 мл культуральной среды + 1 мл МТТ-реагента [170] (5 мг/мл в растворе Хэнкса [171]) на один 96-ти луночный планшет. Приготовленную реакционную смесь вносили в объеме 100 мкл в каждую лунку планшета и инкубировали в CO_2 инкубаторе 2 часа. По истечении времени инкубации культуральную среду с реагентом удаляли вакуумным аспиратором, в каждую лунку планшета вносили 100 мкл ДМСО и инкубировали 5-10 минут. Появившееся фиолетовое окрашивание детектировали на планшетном ридере Tecan при 555 нм (референтная длина волны – 750 нм).

Результаты были представлены в процентном отношении к контролю, который не обрабатывали исследуемыми препаратами. Для препаратов строили кривую «доза-эффект» и определяли величины IC_{50} с помощью программного обеспечения *OriginPro*8.

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 ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

[1] Revesz L. SAR of 4-hydroxypiperidine and hydroxyalkyl substituted heterocycles as novel p38 map kinase inhibitors / L. Revesz, F.E. Di Padova, T. Buhl, R. Feifel, H. Gram, P. Hiestand, A.G. Zimmerlin, // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2000 - V.10 - P.1261–1264.

[2] Blanco M.d.M. Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroascididemin / M.d.M. Blanco, J.A. de la Fuente, C. Avendaño, J.C. Menéndez // Tetrahedron Lett. – 1999 – V.40 – P.4097–4098.

[3] Waters M.L. The Synthesis of Phenols and Quinones via Fischer Carbene Complexes / M.L. Waters, W.D. Wulff // Org. React. – 2008 – P.121–623.

[4] Клинические рекоммендации «Туберкулёз у взрослых». Разработчик клинической рекомендации: Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров»; Национальная ассоциация некоммерческих организаций фтизиатров «Ассоциация фтизиатров». Год утверждения: 2024.

[5] Lavrinenko I.A. 1,1-Dimethylhydrazine: Mutagenic and General Toxic Properties / [I.A. Lavrinenko, V.A. Lavrinenko] - Novosibirsk: “Bulletin of NSU; Series: Biology, Clinical Medicine”, 2012. - P. 229–233.

[6] Smolenkov A.D. Application of Ion and Ion-Pair Chromatography with Mass Spectrometric Detection for Determination of Non-Symmetric Dimethylhydrazine and Its Transformation Product / [A.D. Smolenkov, I.A. Rodin, R.S. Smirnov, O.G. Tataurova, O.A. Shpigun] - Moscow: “Bulletin of the Moscow University; Series 2. Chemistry”, 2012 - P. 5.

[7] Bugaev P.A. Hydrazine and Its Derivatives: Toxicological Characteristics, Modern Problems of Science and Education / P.A. Bugaev, A.E. Antushevich, V.L. Reinyuk, V.A. Basharin, V.V. Zatsepin // URL: https://science-education.ru/ru/article/view?Id=2 (accessed on 1 January 2017).

[8] Kolesnikov, S.V. General Information about Fuel—1,1 Dimethylhydrazine, Oxidation of Asymmetric Dimethylhydrazine (Heptil) and Identification of Its Transformation Products in Straits: Monograph; SibAK Publishing House: Novosibirsk, Russia - 2014. - V. K60 - P. 110. ISBN 978-5-4379-0359-9.

[9] Panin L.E. The effect of asymmetric dimethylhydrazine (heptil) on the production of immunoglobulins m and G and the development of immunodeficiency / L.E. Panin, E.Y. Kleimenova, G.S. Russian // Sib. Sci. Med. J. - 2005. - V. 4. - P. 42–45.

[10] Klages, F. Untersuchungen in der Hydrazinreihe. I. Die Darstellung von Tri- und Tetra-alkyl-hydrazinen / F. Klages, G. Nober, F. Kircher, M. Bock // Justus Liebig's Ann. Der Chem. - 1941 - V. 547 - P. 1–38.

[11] Martín-Zamora E. Studies on Stereoselective [2+2] Cycloadditions between N,N-Dialkylhydrazones and Ketenes / E. Martín-Zamora, A. Ferrete, J.M. Llera, J.M. Muñoz, R.R. Pappalardo, R. Fernández, J.M. Lassaletta // Chem.-Eur. J. – 2004 – V.10 – P.6111–6129.

[12] Maryasov M.A. Synthesis of 2,2-Dimethylhydrazonebut-2-enenitriles and [(2,2-Dimethylhydrazono)methyl]phenylacrylonitriles for Development of Antimicrobial Fluorescent Dyes /M.A. Maryasov, V.V. Davydova, O.E. Nasakin, S.A. Shteingolts, O.A. Lodochnikova // Russ. J. Gen. Chem. - 2021 - V.91 - P.1613–1618.

[13] Seitz G. Elektronenreiche CN-Doppelbindungen als Heterodienophile gegenüber 3,6-Bis(trifluormethyl)-1,2,4,5-tetrazin / G. Seitz, R. Mohr // Arch. Pharm. – 1986 – V.319 – P.690–694.

[14] Aleksakis A. Diastereoselectivity of hydrazone alkylation. Asymmetric synthesis of α-aminoaldehydes / A. Aleksakis, N. Lensen, P. Mangeni // Tetrahedral Lett. - 1991. - V.32 - P. 1171–1174.

[15] Chen J. 4,4-Difluoro4-boron-3a, 4a-diase-c-indac (BODIPY) Dyes modified for extended conjugation and limited rotation of bonds. / J. Chen, A. Burghart, A. Derecskei-Kovacs, K. Burgess // J. Org. Chem. - 2000 - V.65 - P.2900–2906.

[16] Kalutarage L.C. Volatility and High Thermal Stability in Mid-to-Late First-Row Transition-Metal Complexes Containing 1,2,5-Triazapentadienyl Ligands / L.C. Kalutarage, M.J. Heeg, P.D. Martin, M.J. Saly, D.S. Kuiper, C.H. Winter // Inorg. Chem. - 2013 - V.52 - P.1182–1184.

[17] Sewald N. Synthesis of homochiral camphor-ring pyrrole derivatives / N. Sewald, V. Wendisch, // Tetrahedron Asymmetry - 1996 - V.7 - P.1269–1272.

[18] Colley V. A structural basis for orientation to the conformation of a folded c-MET P-loop / V. Colley, I.N. Michaelides, K. Embry, K.J. Stubbs, U. Burgesson, I.L. Del, R.I. Storer // ACS Med. Chem. Lett. - 2020 - V.12 - P.162–167.

[19] Vanotti E. Cdc7 kinase inhibitors: Pyrrolopyridinones as potential antitumor agents. 1. Synthesis and structural–activity relations / E. Vanotti, R. Amici, A. Bargiotti, J. Bertelsen, R. Bosotti, A. Chiavolella, S. Santocanale // J. Med. Chem. - 2008 - V.51 - P.487–501.

[20] Patent WO200964675. Mapk/erk Kinase Inhibitors: applic. 18.12.2007; public. 20.09.2009./ M.E. Adams, Q. Dong, S.W. Kaldor, T. Kanouni, N. Scorah, M.B. Wallace - 85p.

[21] Patent US2009275606A1. Heterocyclic Compounds as MEK Inhibitors: applic. 21.04.2009; public. 05.11.2009./ D. Chikkanna, C. McCarthy, H. Moebitz, C. Pandit, R. Sistla - 110p.

[22] Schneller S.V. Synthesis and analysis of inhibition of xanthine oxidase 1H-pyrrolo[3,2-c] pyridine-4,6 (5H,7H)-dione (3,7-dideazaxanthine) and its two derivatives / S.V. Schneller, R.S. Hasman, L.B. McCartney, D.A. Hessinger // J. Med. Chem. - 1978 - V.21 - P.990–993.

[23] Svigel M.B. New trihydroxynaphthalene reductase inhibitors with antifungal activity identified on the basis of ligand and virtual structural screening / M.B. Svigel, S. Toure, B. Brass, T.N. Risner, J. Stoyan, S. Gobsek // J. Chem. Inf. Model. - 2011 - V.51 - P.1716–1724.

[24] Waller C.W. The structure of antibiotic T-1384 / C.W. Waller, C.F. Wolf, W.J. Stein, B.L. Hutchings // J. Am. Chem. Soc. - 1957 - V.79 - P.1265–1266.

[25] Alam M.D. Recent Advancement in Drug Design and Discovery of Pyrazole Biomolecules as Cancer and Inflammation Therapeutics / M.D. Alam, O. Alam, M. Naim, F. Nawaz, A. Manaithiya, M. Ansari, H. Khamees, S. Alshehri, M. Ghoneim, P. Alam, et al. // Molecules - 2022 - V.27 - P.8708.

[26] Bennani F.E. Overview of recent developments of pyrazole derivatives as an anticancer agent in different cell line / F.E. Bennani, L. Dudach, Y. Cherrah, Y. Ramli, K. Karruchi, M. Ansar, M.E.A. Fawzi // Bioorg. Chem. - 2020 - V.97 - P.103470.

[27] Kaur R. One-pot synthesis of [4-(tert-butyl)-1H-pyrrol-3-yl](phenyl)methanone from tosylmethyl isocyanide and carbonyl compound / R. Kaur, K. Kumar // Chem. Heterocycl. Compd - 2018 - V.54 - P.700–702.

[28] Fardis M. Effect of substitution on novel tricyclic HIV-1 integrase inhibitors / M. Fardis, H. Jin, S. Jabri, R.Z. Cai, M. Mish, M. Tsiang, C.U. Kim // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2006 - V.16 - P.4031–4035.

[29] Yamada R. Synthesis and activity of staurosporine analogs with a lactone functionality / R. Yamada, K. Fukuda, M. Kawanishi, Y. Ohmori, M. Nasu, M. Seto, S. Ōmura //Bioorg. Med. Chem. Lett. - 1996 - V.6 - P.1893–1896.

[30] Singh S.B. Oteromycin: A Novel Antagonist of Endothelin Receptor. / S.B. Singh, M.A. Goetz, E.T. Jones, G.F. Bills, R.A. Giacobbe, L. Herranz, D.L. Williams // J. Org. Chem. - 1995 - V.60 - P.7040–7042.

[31] Micheli F. Diaryl substituted pyrrolidinones and pyrrolones as 5-HT2C inhibitors: Synthesis and biological evaluation / F. Micheli, A. Pasquarello, G. Tedesco, D. Hamprecht, G. Bonanomi, A. Checchia, M. Wood // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2006 - V.16 - P.3906–3912.

[32] Butora G. 4-Amino-2-alkyl-butyramides as small molecule CCR2 antagonists with favorable pharmacokinetic properties / G. Butora, G.J. Morriello, S. Kotandaraman, D. Giadin, A. Pasternak, W.H. Parsons, M. Mccoss, P.P. Vicario, M.A. Cascieri, L. Yang // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2006 - V.16 - P.4715–4722.

[33] Silva D. Synthesis and pharmacological assessment of diversely substituted pyrazolo[3,4-b]quinoline, and benzo[b]pyrazolo[4,3-g][1,8]naphthyridine derivatives / D. Silva, M. Chioua, A. Samadi, M.C. Carreiras, M.-L. Jimeno, E. Mendes, J. Marco-Contelles, // Eur. J. Med. Chem. - 2011 - V.46 - P.4676–4681.

[34] Toja E. 1-Alkyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carboxaldehyde-O-alkyl-oximes: A new class of potent orally active muscarinic agonists related to arecoline / E. Toja, C. Bonetti, A. Butti, P. Hunt, M. Fortin, F. Barzaghi, G. Galliani, // Eur. J. Med. Chem. - 1991 - V.26 - P.853–868.

[35] Kende A.S. Total synthesis of (±)-isostemopholine / A.S. Kende, T.L. Smalley, H. Huang // J. Am. Chem. Soc. - 1999 - V.121 - P.7431–7432.

[36] Guillier, F.; Nivollier, F.; Kochennek, K.; Godard, A.; Marse, F.; Queginer, G. Synthesis of 4,5-disubstituted benzo[c][2,7] naphthyridines by combined metallization-palladium-catalyzed cross-coupling strategies. Preparation of 8h-pyrido[4,3,2-mn]acridone as a model of cystoditine alkaloids / F. Guillier, F. Nivollier, K. Kochennek, A. Godard, F. Marse, G. Queginer // Synth. Commun. - 1996 - 26 - 4421–4436.

[37] Chandra A. Complete synthesis of the lycopodium alkaloid serratesomine A using free radical-mediated vinylamination to produce a β-stannylenamine / A. Chandra, J.A. Pigza, J.S. Han, D. Mutnick, J.N. Johnston // J. Org. Chem. - 2012 - V.78 - P.822–843.

[38] Noland W.E. Five (1H-pyrrol-2-yl) pyridines / W.E. Noland, K.P. Cole, D. Britton // Acta Cryst. Sect. C Cryst. Struct. Rep. - 2003 - V.59 - P.o263–o267.

[39] Pešić D. Dibenzo[b,f]oxepin-10(11H)-one and dibenzo[b,f]thiepin-10(11H)-one as useful synthons in the synthesis of various dibenzo[e,h]azulenes / D. Pešić, I.O. Landek, R. Rupčić, M. Modrić, I. Džapo, R. Trojko, M. Mesić // J. Heterocycl. Chem. - 2011 - V.49 - P.243–252.

[40] Schachter J.E. Synthesis and biological activity of thiobazidalin / J.E. Schachter, H.-D. Stachel, K. Polborn, T. Anke,// Eur. J. Med. Chem. – 1998 – V.33 – P.309–319.

[41] Patent CN105001235B. Substituted Thiophene Benzoquinone Isoxazole Compound and Preparation Method and Application. Thereof: applic. 28.05.2013; 17.05.2017./ Sheng, C.; Zhang, W.; Liu, N.; Dong, G.; Miao, Z.; Yao, J. – 34p.

[42] Li Z. Discovery of Novel Simplified Isoxazole Derivatives of Sampangine as potent Anti-cryptococcal Agents / Z. Li, N. Liu, J. Tu, C. Ji, G. Han, Y. Wang, C. Sheng // Bioorg. Med. Chem. – 2019 – V.27 – P.832–840.

[43] Prieto A. Ruthenium-catalyzed tandem C–H fluoromethylation/Cyclization of N-alkylhydrazones with CBr3F: Access to 4-fluoropyrazoles / A. Prieto, D. Bouyssi, N. Monteiro // J. Org. Chem. – 2017 – V.82 – P.3311–3316.

[44] Ipach I. Umsetzungen mit Glyoxal-mono-dimethylhydrazon unter den Bedingungen der Knoevenagel- und Vilsmeier-Haack-Reaktion / I. Ipach, H. Lerche, L.M. Und, T. Severin // Chem. Ber. – 1979 – V.112 – P.2565–2573.

[45] Jolivet-Fouchet S. Novel pathway to 1-aminopyrroles and other nitrogen heterocycles from glyoxal monohydrazones and acylated active methylene compounds in solvent-free reactions under microwave irradiation / S. Jolivet-Fouchet, F. Hamelin, L. Texier-Boullet, P. Toupet, P. Jacquault // Tetrahedron – 1998 – V.54 – P.4561–4578.
[46] Hashimoto Y. Inverse-Electron-Demand oxa-Diels–Alder Reactions of α-Keto-β,γ-unsaturated Esters and α,β-Unsaturated Hydrazones / Y. Hashimoto, T. Ikeda, A. Ida, N. Morita, O. Tamura // Org. Lett. – 2019 – V.21 – P.4245–4249.
[47] Gentili J. First hetero-Diels–Alder reaction with indoloquinone in the presence of hydrogen and palladium / J. Gentili, R. Barret // Tetrahedron Lett. – 2005 – V.46 – P.1639–1641.
[48] Koldobskii A.B. The Synthesis of Certain α,β-Unsaturated Dimethylhydrazones / A.B. Koldobskii, V.V. Lunin, S.A. Voznesenskii // J. Org. Chem. USSR – 1992 – V.28 – P.809–826.
[49] Lomberget T. [3+2] Versus [4+2] Cycloadditions of Quinone Monoimide with Azadienes: A Lewis Acid-Free Access to 5-Amino-2,3-dihydrobenzofuranes / T. Lomberget, F. Baragona, B. Fenet, R. Barret // Org. Lett. – 2006 – V.8 – P.3919–3922.
[50] Delfourne E. Synthesis and in vitro antitumor activity of ring C and D-substituted phenanthrolin-7-one derivatives, analogues of the marine pyridoacridine alkaloids ascididemin and meridine / E. Delfourne, R. Kiss, L. Le Corre, F. Dujols, J. Bastide, F. Collignon, F. Darro // Bioorg. Med. Chem. – 2004 – V.12 – P.3987–3994.
[51] Brehme R. Aza-enamines XI.[1] Vinylogous Aza-enamines as Neutral d^3-Nucleophiles: Aminomethylations of N,N-Dimethylhydrazones of α,β-Unsaturated Aldehydes / R by. Brehme, C. Schalley, M. Grabowski, K. Nowosinski, D. Lentz // Synthesis – 2010 – V.20 – P.3556–3568.
[52] Clerigué J. Mechanochemical Aza-Vinylogous Povarov Reactions for the Synthesis of Highly Functionalized 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and 1,2,3,4-Tetrahydro-1,5-Naphthyridines / J. Clerigué, M.T. Ramos, J.C. Menéndez // Molecules – 2021 – V.26 – P.1330.
[53] Sridharan V. New Types of Reactivity of α,β-Unsaturated N,N-Dimethylhydrazones: Chemodivergent Diastereoselective Synthesis of Functionalized

Tetrahydroquinolines and Hexahydropyrrolo[3,2-b]indoles / V. Sridharan, P. Ribelles, V. Estévez, M. Villacampa, M.T. Ramos, P.T. Perumal, J.C. Menéndez // Chem.-Eur. J. – 2012 – V.18 – P.5056–5063.

[54] Severin T. Umsetzungen mit Monohydrazonen von Dicarbonylverbindungen / T. Severin, H. Poehlmann // IV. Neue Synth. Von Pyrrolen Und Pyrrolinen Chem. Berichte - 1977. - V.110 - P. 491–499.

[55] Aleksakis A. Diastereoselectivity of hydrazone alkylation. Asymmetric synthesis of α-aminoaldehydes / A. Aleksakis, N. Lensen, P. Mangeni // Tetrahedral Lett. - 1991. - V.32 - P. 1171–1174.

[56] Aleksakis A. Chiral aminal templates: Diastereoselective addition to hydrazones; an asymmetric synthesis of α-amino aldehydes / A. Aleksakis, N. Lensen, J.-P. Tranchier, P. Mangeni, J. Fenot-Dupont, J.P. Declercq // Synthesis - 1995 - V.8 - P. 1038–1050.

[57] Liu L.T. Selective reduction in N-protected α-aminolactones to lactols by lithium tri-tert-butoxyaluminohydride / L.T. Liu, H.-L. Huang, C.-L.J. Wang // Tetrahedron Lett. - 2001 - V.42 - P.1329–1330.

[58] Mullican M.D. The synthesis and evaluation of peptidyl aspartyl aldehydes as inhibitors of ice / M.D. Mullican, D.J. Lauffer, R.J. Gillespie, S.S. Mataru, D. Kay, G.M. Porritt, P.L. Evans, D.M.N. Golek, M.A. Murko, Y.-P. Luong // Bioorg. Medical. Chemical. Lett. - 1994 - V.4 - P.2359.

[59] Jurczak J. Optically active N-protected. alpha.-amino aldehydes in organic synthesis / J. Jurczak, A. Golebiowski // Chem. Rev. - 1989 - V.89 - P.149–164.

[60] Baker I. Lithium diisopropylamide / I. Baker, W.I. Lee Wong, P. Snieckus, V. Warrington, J.M.L. Barrie // In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; wiley online library: Hoboken, NJ, USA - 2004.

[61] Bagernejad B. The use of p-toluenesulfonic acid (PTSA) in organic synthesis / B. Bagernejad // Curr. Org. Chem. - 2011 - V.15 - P.3091–3097.

[62] Dowell R. Novel inhibitors of prolyl 4-hydroxylase. Part 4 pyridine-2-carboxylic acid analogues with alternative 2-substituents /R. Dowell, N. Hales, H. Tucker // Eur. J. Med. Chem. - 1993 - V.28 - P.513–516.

[63] Gao J. Evaluation of nicotine and cotinine analogs as potential neuroprotective agents for Alzheimer's disease / J. Gao, B.-L. Adam, A.V. Terry // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2014 - V.24 - P.1472–1478.

[64] Caine D. Potassiumtert-Butoxide. / D. Caine // In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; Wiley online library: Hoboken, NJ, USA - 2006.

[65] Cerè V. Indium-mediated allylation of monohydrazone N, N-dimethylglyoxal: Single-body synthesis of Bis-homoallyl and homoallylalkyl 1,2-diols / V. Cerè, F. Peri, S. Pollicino, A. Ricci // Synlett - 1999 - V.39 - P.1585–1587.

[66] Schmitt M. (E)-Ethyl β-formylacrylate methiodide dimethylhydrazon: A reactive and convenient precursor of (e)-ethyl β-formylacrylate / M. Schmitt, J.J. Bourguignon, S.G. Vermouth, // Tetrahedron Lett. - 1990 - V.31 - P.2145–2148.

[67] Sakata K. Stemospironine, a New Insecticidal Alkaloid ofStemona japonicaMiq. Isolation, Structural Determination and Activity / K. Sakata, K. Aoki, C.-F. Chang, A.S. Sakurai, S. Tamura, S. Murakoshi //Agric. Biol. Chem. - 1978 - V.42 - P.457–463.

[68] Stambul I.J. Mechanistic understanding of the dance rearrangement of halogens of iodine oxazoles / I.J. Stambul, N. Proust, M.A. Cheat // Synthesis - 2011 - V.19 - P.3083–3088.

[69] Miyaura N. The Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Phenylboronic Acid with Haloarenes in the Presence of Bases / N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki // Synth. Commun. - 1981 - V.11 - P.513–519.

[70] Li H.-Y. Tetrabutylammonium Fluoride / H.-Y. Li, H. Sun, S.G. DiMagno // In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; Wiley online library: Hoboken, NJ, USA - 2007.

[71] Pešić D. Synthesis of 2-formyl-1-aza-dibenzo[e,h] azulenes / D. Pešić, O.I. Landek, A. Čikoš, B. Metelko, V. Gabelica, B. Stanić, M. Mesić // J. Heterocycl. Chem. – 2007 – V.44 – P.1129–1133.

[72] Herlaar E. p38 MAPK signalling cascades in inflammatory disease / E. Herlaar, Z. Brown // Mol. Med. Today – 1999 – V.5 – P.439–447.

[73] Kamitori Y. Convenient synthesis of 4-triflouromethylpyrazoles by cyclization of triflouroacetylated hydrazones / Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda, S. Ohara, K. Kawasaki, N. Yoshikawa // Tetrahedron Lett. – 1988 – V.29 – P.5281–5284.

[74] Nenaidenko, V. Fluorine in Heterocyclic Chemistry; Springer: Cham, Switzerland, 2014.

[75] Lipinski C.A. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // Adv. Drug Deliv. Rev. – 2001 – V.64 – P.4–17.

[76] Loupy A. New Solvent-Free Organic Synthesis Using Focused Microwaves / A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, F. Texier-Boullet, P. Jacquault, D. Mathé // Synthesis – 1998 – V.9 – P.1213–1234.

[77] Jacquanlt, P.; Texier-Boullet, F.; Bazureau, J.P.; Hamelin, J. Phase-Transfer Catalysis: Mechanisms and Syntheses: Developed From a Symposium Sponsored by the International Chemical Congress of Pacific Basin Societies at the 1995 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, Hawaii, 17–22 December 1995; American Chemical Society; Washington, DC, USA. 1995. URL:: https://archive.org/details/phasetransfercat0000unse (accessed on 17 December 1995).

[78] Cado F. Amidine-enediamine tautomerism: Addition of isocyanates to 2-substituted 1H-perimidines, Some syntheses under microwave irradiation / F. Cado, J. Di-Martino, P. Jacquault, J.P. Bazureau, J. Hamelin // Bull. Soc. Chim. Fr – 1996 – V.133 – P.587–595.

[79] Michaud D. New route to functionalized cyclohexenes from nitromethane and electrophilic alkenes without solvent under focused microwave irradiation / D. Michaud, S. Abdallah-El Ayoubi, M.-J. Dozias, L. Toupet, F. Texier- Boullet, J. Hamelin // Chem. Commun. – 1997 – V.17 – P.1613–1614.

[80] Jolivet S. ChemInform Abstract: Improved Synthesis of β-Trimethylsilyloxy Nitriles in a Solvent- Free Reaction under Classical Heating or Microwave Activation / S. Jolivet, S. Abdallah-EL Ayoubi, D. Mathe, F. Texier-Boullet, J. Hamelin // ChemInform – 2010 – V.27 – P.1.

[81] Lerestif J.M. 1,3-Dipolar cycloaddition of imidate ylides on imino-alcohols: Synthesis of new imidazolones using solvent free conditions / J.M. Lerestif, J. Perrocheau, F. Tonnard, J.P. Bazureau, J. Hamelin // Tetrahedron – 1995 – V.51 – P.6757–6774.

[82] De la Hoz A. Microwaves in organic synthesis Thermal and non-thermal microwave effects / A. De la Hoz, A. Díaz-Ortiz, Á. Moreno // Chem. Soc. Rev. – 2005 – V.34 – P.164–178.

[83] Strauss C.R. Developments in Microwave-Assisted Organic Chemistry / C.R. Strauss, R.W. Trainor //Aust. J. Chem. – 1995 – V. 48 – P.1665.

[84] Kappe C.O. Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry. In Methods & Principles in Medicinal Chemistry Book 52 / C.O. Kappe, A. Stadler, D. Dallinger // Wiley online library: Hoboken, NJ, USA – 2012.

[85] Gedye R. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis / R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldissera, L. Laberge, J. Roussel // Tetrahedron Lett. – 1986 – V.27 – P.279–282.

[86] Rapson W.S. Experiments on the synthesis of substances related to sterols. Part II. A new general method for the synthesis of substituted cyclohexanones / W.S. Rapson, R. Robinson // J. Chem. Soc. – 1935 – P.1285.

[87] Gomez-Bengoa E. Synthesis of isoascididemin, a regioisomer of the marine alkaloid ascididemin / E. Gomez-Bengoa, A.M. Echavarren // J. Org. Chem. – 1991 – V.56 – P.3497–3501.

[88] Álvarez M. Synthesis of Ascididemine and an Isomer / M. Álvarez, L. Feliu, W. Ajana, J.A. Joule, J.L. Fernández-Puentes // Eur. J. Org. Chem. – 2000 – V.5 – P.849–855.

[89] Schaub J. Description and Analysis of Glycosidic Residues in the Largest Open Natural Products Database / J. Schaub, A. Zielesny, C. Steinbeck, M. Sorokina // Biomolecules – 2021 – V.11 – P.486.

[90] Liu Q. Design, Synthesis, and Evaluation of Irciniastatin Analogues: Simplification of the Tetrahydropyran Core and the C(11) Substituents / Q. Liu, C. An, K. TenDyke,

H. Cheng, Y.Y. Shen, A.T. Hoye, A.B. Smith // J. Org. Chem. – 2016 – V.81 – P.1930–1942.

[91] Faulkner D.J. Marine natural products / D.J. Faulkner // Nat. Prod. Rep. – 2001 – V.19 – P.1R–49R.

[92] Chackal S. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of New Anticancer Fused Pentacycles / S. Chackal, R. Houssin, N. Pommery, J.-P. Henichart // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2003 – V.18 – P.95–99.

[93] Blanco M.d.M. Synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroascididemin / M.d.M. Blanco, J.A. de la Fuente, C. Avendaño, J.C. Menéndez // Tetrahedron Lett. – 1999 – V.40 – P.4097–4098.

[94] Delfourne E. Synthesis and in vitro antitumor activity of ring C and D-substituted phenanthrolin-7-one derivatives, analogues of the marine pyridoacridine alkaloids ascididemin and meridine / E. Delfourne, R. Kiss, L. Le Corre, F. Dujols, J. Bastide, F. Collignon, F. Darro // Bioorg. Med. Chem. – 2004 – V.12 – P.3987–3994.

[95] Friedlaender, P. Ueber o-Amidobenzaldehyd / P. Friedlaender // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1882 – V.15 – P.2572–2575.

[96] Cahiez G. Manganese Dioxide / G. Cahiez, M. Alami, R.J.K. Taylor, M. Reid, J.S. Foot, L. Fader, J. Pabba // In Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (EROS); Wiley online library: Hoboken, NJ, USA – 2017 – P.1–16.

[97] Bracher F. Total Synthesis of the Pentacyclic Alkaloid Ascididemin / F. Bracher // Heterocycles – 1989 – V.29 – P.2093.

[98] Waldner A. Process for the preparation of 2,3-pyridinecarboximides / A. Waldner // Helv. Chim. Acta – 1988 – V.71 – P.486–492.

[99] Vieira S.A. Biological Implications of Lipid Oxidation Products / S.A. Vieira, G. Zhang, E.A. Decker // J. Am. Oil Chem. Soc. – 2017 – V.94 – P.339–351.

[100] Kim, W.-G. Benzastatins A, B, C, and D: New Free Radical Scavengers from Streptomyces nitrosporeus 30643. I. Taxonomy, Fermentation, Isolation, Physico-chemical Properties and Biological Activities / W.-G. Kim, J.-P. Kim, C.-J. Kim, K.-H. Lee, I.-D. Yoo // J. Antibiot. – 1996 – V.49 – P.20–25.

[101] Houghton P.J. WoldemariActivity Against Mycobacterium tuberculosis of Alkaloid Constituents of Angostura Bark, Galipea officinalis / P.J. Houghton, T.Z. Woldemariam, Y. Watanabe, M. Yates // Planta Med. – 1999 – V.65 – P.250–254.

[102] Boralkar A.N. Microbiological studies in conjunctivitis / A.N. Boralkar, P.R. Dindore, P.R. Fule, B.N. Bangde, M.V. Albel, A.M. Saoji // Indian J. Ophthalmol. – 1989 – V.37 – P.94–95.

[103] Welch W.M. Neuroleptic 4- aryltetrahydropyrrolo[3,4-b]indoles / W.M. Welch, C.A. Harbert, A. Weissman // J. Med. Chem. – 1980 – V.23 – P.704–707.

[104] Hamprecht D. 5-HT2C antagonists based on fused heterotricyclic templates: Design, synthesis and biological evaluation / D. Hamprecht, F. Micheli, G. Tedesco, D. Donati, M. Petrone, S. Terreni, M. Wood // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007 – V.17 – P.424–427.

[105] Park C.M. Synthesis and structure–activity relationship of 1H-indole-3-carboxylic acid pyridine-3-ylamides: A novel series of 5-HT2C receptor antagonists /C.M. Park, S.Y. Kim, W.K. Park, N.S. Park, C.M. Seong // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2008 – V.18 – P.3844–3847.

[106] Rathelot P. Synthesis of 3-Alkenyl-1-azaanthraquinones via Diels-Alder and Electron Transfer Reactions / P. Rathelot, V. Rémusat, P. Vanelle // Molecules – 2002 – V.7 – P.917–921.

[107] Miller M.J. Recent Aspects of the Chemistry of β-Lactams—II / M.J. Miller // Tetrahedron – 2000 – V.56 – P.IX.

[108] Singh R. Monobactams as enzyme inhibitors / R. Singh, R.G. Micetich // Idrugs Investig. Drugs J. – 2000 – V.3 – P.512–517.

[109] Finke P.E. Inhibition of human leukocyte elastase. 4. Selection of a substituted cephalosporin (L-658,758) as a topical aerosol / P.E. Finke, S.K. Shah, B.M. Ashe, R.G. Ball, T.J. Blacklock, R.J. Bonney, M. Cotton // J. Med. Chem. – 1992 – V.35 – P.3731–3744.

[110] Ogilvie W. Peptidomimetic Inhibitors of the Human Cytomegalovirus Protease / W. Ogilvie, M. Bailey, M.-A. Poupart, A.A. Bhavsar, P. Bonneau, R. Déziel // J. Med. Chem. – 1997 – V.40 – P.4113–4135.

[111] Han W.T. Azetidin-2-one derivatives as inhibitors of thrombin / W.T. Han, A.K. Trehan, J.J.K. Wright, M.E. Federici, S.M. Seiler, N.A. Meanwell. // Bioorg. Med. Chem. – 1995 – V.3 – P.1123–1143.

[112] Adlington R.M. Design and synthesis of novel monocyclic β-lactam inhibitors of prostate specific antigen / R.M. Adlington, J.E. Baldwin, B. Chen, S.L. Cooper, W. McCoull, G.J. Pritchard, B.L. Neubauer // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1997 – V.7 – P.1689–1694.

[113] Clader J.W. 2-Azetidinone Cholesterol Absorption Inhibitors: Structure−Activity Relationships on the Heterocyclic Nucleus / J.W. Clader, D.A. Burnett, M.A. Caplen, M.S. Domalski, S. Dugar, W. Vaccaro, H.R. Davis // J. Med. Chem. – 1996 – V.39 – P.3684–3693.

[114] Qian X. A Stereoselective Synthesis of BMS-262084, an Azetidinone-Based Tryptase Inhibitor / X. Qian, B. Zheng, B. Burke, M.T. Saindane, D.R. Kronenthal // J. Org. Chem. – 2002 – V.67 – P.3595–3600.

[115] Banik B.K. Heterocyclic Scaffolds I. Top / B.K. Banik // Heterocycl. Chem. – 2010 – V.22 – P.379.

[116] ГК «Фармасинтез» сообщение от 12.12.2019, URL: https://pharmasyntez.com/

[117] Zhou W.-D. SB203580, a p38 mitogen-activated protein kinase inhibitor, suppresses the development of endometriosis by down-regulating proinflammatory cytokines and proteolytic factors in a mouse model / W.-D. Zhou, H.-M. Yang, Q. Wang, D.-Y. Su, F.-A. Liu, M. Zhao, Q.-X. Chen // Hum. Reprod. – 2010 – V.25 – Issue 12 – P.3110–3116.

[118] Yokoyama C. Cloning of human gene encoding prostaglandin endoperoxide synthase and primary structure of the enzyme / C. Yokoyama, T. Tanabe // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1989 – V.165 – Issue 2 – P.888–894.

[119] van Loo G. Death by TNF: a road to inflammation / G. van Loo, M.J. Bertrand // Nat. Rev. Immunol. – 2023 – V.23 – Issue 5 – P.289–303.

[120] Herrera-Melle L. p38α Kinase governs muscle strength through PGC1α in mice / L. Herrera-Melle, B. Cicuéndez, J.A. López, P.A. Dumesic, S.A. Wilensky, E. Rodríguez, L. Leiva-Vega, A. Caballero, M. León, J. Vázquez, B.M. Spiegelman, C. Folgueira, A.

Mora, G. Sabio // Acta Physiol. (Oxf.) – 2024 – V.240 – Issue 11 – P.e14234.
[121] Udomsinprasert R. Identification, characterization and structure of a new Delta class glutathione transferase isoenzyme / R. Udomsinprasert, S. Pongjaroenkit, J. Wongsantichon, A.J. Oakley, L.A. Prapanthadara, M.C. Wilce, A.J. Ketterman // Biochem. J. – 2005 – V.388 – P.763–71.
[122] Sheehan D. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily / D. Sheehan, G. Meade V.M. Foley C.A. Dowd // Biochem. J. – 2001 – V.360 – P.1–16.
[123] Carlos R. Biodiversity and Ecophysiology of Yeasts: The Yeast Handbook / [R. Carlos, P. Cabor] – Berlin: “Springer-Verlag” – 2006 – 248p.
[124] Ohta H. Bacteria sensitive to nutrient broth medium in terrestrial environments / H. Ohta, T. Hattori // Soil Science and Plant Nutrition – 1980 – V.26 – Issue 1 – P.99–107.
[125] Замчук Л.А. Питательные среды. Большая медицинская энциклопедия / [Л.А. Замчук] — Москва: “Советская энциклопедия”. — Т. 19.
[126] Shida, O.; Takagi, H.; Kadowaki, K.; Komagata, K. Proposal for Two New Genera, Brevibacillus gen. nov. and Aneurinibacillus gen. nov. / O. Shida, H. Takagi, K. Kadowaki, K. Komagata // Int. J. Syst. Bacteriol. – 1996 – V.46 – Issue 4 – P.939–946.
[127] Preetha S. Purification and characterization of a milk clotting protease from Rhizomucor miehei / S. Preetha, R. Boopathy // World J. Microb. Biot. – 1997 – V.13 – Issue 5 – P.573.
[128] Houbraken J. Sexual Reproduction as the cause of heat resistance in the food spoilage fungus Byssochlamys spectabilis (anamorph Paecilomyces variotii) / J. Houbraken, J. Varga, E. Rico-Munoz, S. Johnson, R.A. Samson // Appl. Environ. Microbiol. – 2008 – V.74 – Issue 5 – P.1613–1619.
[129] Andersen B. Associations between fungal species and water-damaged building materials / B. Andersen, J.C. Frisvad, I. Søndergaard, I.S. Rasmussen, L.S. Larsen // Appl. Environ. Microbiol. – 2011 – V.77 – Issue 12 – P.4180–4188.
[130] Messner R. Sequences of ribosomal genes and internal transcribed spacers move three plant parasitic fungi, Eremothecium ashbyi, Ashbya gossypii, and Nematospora

coryli, towards Saccharomyces cerevisiae / R. Messner, H. Prillinger, M. Ibl, G. Himmler // J. Gen. Appl. Microbiol. – 1995 – V.41 – Issue 1 – P.31–42.

[131] Errington J. Microbe Profile: *Bacillus subtilis*: model organism for cellular development, and industrial workhorse / J. Errington, L.T. Aart // Microbiology – 2020 – V.166 – Issue 5 – P.425–427.

[132] Young M. Genome sequence of the Fleming strain of Micrococcus luteus, a simple free-living actinobacterium / M. Young, V. Artsatbanov, H.R. Beller, G. Chandra, K.F. Chater, L.G. Dover, E.B. Goh, T. Kahan, A.S. Kaprelyants, N. Kyrpides, A. Lapidus, S.R. Lowry, A. Lykidis, J. Mahillon, V. Markowitz, K. Mavromatis, G.V. Mukamolova, A. Oren, J.S. Rokem, M.C. Smith, D.I. Young, C.L. Greenblatt // JB – 2010 – V.192 – Issue 3 – P.841–860.

[133] Salimiyan rizi K. Clinical and pathogenesis overview of Enterobacter infections / K. Salimiyan rizi, K. Ghazvini, H. Farsiani // Reviews in Clinical Medicine – 2019 – V.6 – Issue 4 – P.146-154.

[134] Magiorakos A.-P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R.B. Carey, Y. Carmeli, M.E. Falagas, C.G. Giske, D.L. Monnet // Clin. Microbiol. Infect. – 2012 – V.18 – Issue 3 – P.268–281.

[135] Gordon S.V. Microbe Profile: Mycobacterium tuberculosis: Humanity's deadly microbial foe / S.V. Gordon, T. Parish // Microbiology – 2018 – V.164 – Issue 4 – P.437–439.

[136] Niobe-Eyangoh S.N. Genetic biodiversity of Mycobacterium tuberculosis complex strains from patients with pulmonary tuberculosis in Cameroon / S.N. Niobe-Eyangoh, C. Kuaban, P. Sorlin, P. Cunin, J. Thonnon C. Sola // J. Clin. Microbiol. – 2003 – V.41 – Issue 6 – P.2547–2553.

[137] Velayati A.A. Emergence of new forms of totally drug-resistant tuberculosis bacilli: super extensively drug-resistant tuberculosis or totally drug-resistant strains in Iran / A.A. Velayati, M.R. Masjedi, P. Farnia, P Tabarsi, J. Ghanavi, A.H. ZiaZarifi // Chest. – 2009 – V.136 – Issue 2 – P.420–425.

[138] Miller B.H. Identification of two Mycobacterium tuberculosis $H_{37}Rv$ ORFs involved in resistance to killing by human macrophages / B.H. Miller, T.M. Shinnick // MC Microbiol. – 2001 – V.1 – P.26

[139] Загдын З.М. Глобальное бремя туберкулеза в России и в мире как проблема общественного здоровья (историко-аналитический обзор) / З.М. Загдын, Н.В. Кобесов, Л.И. Русакова, Т.П. Васильева, О.Ю. Александрова, А.С. Галоян // Туберкулёз и болезни лёгких – 2023 – Т.101 – С.78.

[140] Кабинет министров чувашской республики. Постановление от 10 июля 2024 года N 408 О государственном докладе "О состоянии здоровья населения Чувашской Республики в 2023 году".

[141] Sankar J. Isoniazid-historical development, metabolism associated toxicity and a perspective on its pharmacological improvement / J. Sankar, A. Chauhan, R. Singh, D. Mahajan // Front. Pharmacol. – 2024 – V.15 – P.1441147.

[142] Майофис Л. С. Технология химико-фармацевтических препаратов / [Л.С. Май офис] — Л.: “Мегдиз” – 1968 — 539 с.

[143] Фтивазид. Справочник лекарств РЛС: инструкция, применение и описание вещества Фтивазид. Дата обращения: 8 июня 2010. Архивировано 3 февраля 2014 года

[144] FDA Approves 1st New Tuberculosis Drug in 40 Years. ABC News. Дата обращения: 31 декабря 2012. Архивировано 4 января 2013 года.

[145] Diacon A.H. The Diarylquinoline TMC207 for Multidrug-Resistant Tuberculosis / A.H. Diacon, A. Pym, M. Grobusch, R. Patientia, R. Rustomjee, L. Page-Shipp, D.F.M. Neeley // N. Engl. J. Med – 2009 – V.360 – Issue 23 – P.2397–2405.

[146] Middleton W.J. Cyanocarbon Chemistry. III.1Addition Reactions of Tetracyanoethylene / W.J. Middleton, R.E. Heckert, E.L. Little, C.G. Krespan // J. Am. Chem. Soc. – 1958 – V.80 – P.2783–2788.

[147] Dickinson C.L. Cyanocarbon Chemistry. XV.1A New Synthesis of 3,4-Dicyano-2(1H)-pyridones / C.L. Dickinson // J. Am. Chem. Soc. – 1960 – V.82 – P.4367–4369.

[148] Ivanova E.S. Treatment of Substandard Rocket Fuel 1,1-Dimethylhydrazine via Its Methylene Derivative into Heterocycles Based on Pyrrolo-[3,4c]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.

[149] 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.

[150] Патент RU2802332C1 Способ получения пирроло[3,4 -c]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.

[151] 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.

[152] Иванова Е.С. Модификация синтеза 2-амино-6,7,8,9,10,11,12,13-октагидро-5h-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.

[153] Fedoseev S.V. Domino synthesis of 3-amino-8-hydroxy-1,6-dioxo-2,7-diazaspiro[4.4]non-3-ene-4-carbonitriles / S.V. Fedoseev, O.V. Ershov, M.Y. Belikov, K.V. Lipin, I.N. Bardasov, O.E. Nasakin, V.A. Tafeenko // Tetrahedron Lett. – 2013 – V.54 – P.2143–2145.

[154] Belikov M.Y. Reaction between 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles and morpholine: Regioselective synthesis of 5-amino-2-(morpholin-4-yl)-3-(2-oxoalkyl)-3H-pyrrol-3,4-dicarbonitriles / M.Y. Belikov, O.V. Ershov, A.V. Eremkin, O.E. Nasakin, V.A. Tafeenko, E.V. Nurieva // Tetrahedron Lett. – 2011 – V.52 – P.6407–6410.

[155] Banert K. Too Short-Lived or Not Existing Species: N-Azidoamines Reinvestigated / K. Banert, T. Pester // J. Org. Chem. – 2019 – V.84 – P.4033–4039.
[156] Dyachenko V.D. Isopropylidenemalononitrile in the synthesis of 2-amino-4,6,6-trimethylcyclohexa-2,4-diene-1,1,3-tricarbonitrile, 6-amino-2-(4-methoxybenzoylmethylsulfanyl)-4,4-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile, and fused 2-aminopyrans according to Michael / V.D. Dyachenko, E.B. Rusanov // Russ. J. Org. Chem. – 2006 – V.42 – P.1374–1379.
[157] Dürr U. In the Dark and in the Light: Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Activation of 1,2-Diazenes / U. Dürr, H. Kisch // Synlett – 2000 – V.12 – P.1335–1341.
[158] Voelker E.J. Heterocyclic studies. 33. 5-Methyl-6-phenyl-1,2-diazabicyclo[3.2.0]-2,6-heptadiene-4-one. Thermolysis to 4-methyl-5-phenylpyridazine / E.J. Voelker, M.G. Pleiss, J.A. Moore // J. Org. Chem. – 1970 – V.35 – P.3615–3619.
[159] Moore J.A. Heterocyclic studies. XXIII. The cleavage of 2,3-dihydro-1,2-diazepin-4-ones with base / J.A. Moore, H. Kwart, G. Wheeler, H. Bruner // J. Org. Chem. – 1967 – V.32 – P.1342–1346.
[160] Hecht S.M. Structure determination of the N-methyl isomers of 5-amino-3,4-dicyanopyrazole and certain related pyrazolo[3,4-d]pyrimidines / S.M. Hecht, D. Werner, D.D. Traficante, M. Sundaralingam, P. Prusiner, T. Ito, T. Sakurai // J. Org. Chem. – 1975 – V.40 – P.1815–1822.
[161] Sheldrick G.M. SHELXT: Integration of space group definition and structural solution / G.M. Sheldrick // Act Crystallogr – 2015 – V.71 – P.3–8.
[162] Sheldrick G.M. A Brief History of SHELX / G.M. Sheldrick // Act Crystallogr. – 2007 – V.64 – P.112–122.
[163] Macrae C.F. Mercury: Visualization and analysis of crystal structures / C.F. Macrae, P.R. Edgington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R.R. Taylor, M. Tauler, J.J. Van De Strick // Appl. Crystallogr. – 2006 – V.39 – P.453–457.
[164] World Health Organization. Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis. *Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO,* 2018.
[165] Rittie L. Isolation and culture of skin fibroblasts / Rittie L. Fisher G.J. // Methods Mol. Med. – 2005 – V.117 – P.83-98.

[166] Alstrup T. Isolation of Adipose TissueDerived Stem Cells: Enzymatic Digestion in Combination with Mechanical Distortion to Increase Adipose Tissue-Derived Stem Cell Yield from Human Aspirated Fat / T. Alstrup, M. Eijken, A.B. Bohn, B. Møller, T.E. Damsgaard // Curr. Protoc. Stem. Cell Biol. – 2019 – V.48 – Issue 1 – P.e68.
[167] Dulbecco R. Plaque production by the polyoma virus / R. Dulbecco, G. Freeman // Virology – 1959 – V.8 – Issue 3 – P.396–397.
[168] Dirks W.G. Ethical Challenges Using Human Tumor Cell Lines in Cancer Research. Ethical Challenges in Cancer Diagnosis and Therapy / W.G. Dirks // Recent Results Cancer Res. – 2021 – V.218 – P.39–46.
[169] Schafer T.W. Evaluation of gentamicin for use in virology and tissue culture / T.W. Schafer, A. Pascale, G. Shimonaski, P.E. Came // Appl. Microbiol. – 1972 – V.23 – Issue 3 – P.565–570.
[170] Gavanji, S., Bakhtari, A., Famurewa, A. C., Othman, E. M. Cytotoxic Activity of Herbal Medicines as Assessed in Vitro: A Review / S. Gavanji, A. Bakhtari, A.C. Famurewa, E.M. Othman // Chem. – 2023 – V.20 – Issue 2 – P.3–27.
[171] Hanks J.H. Relation of oxygen and temperature in the preservation of tissues by refrigeration / J.H. Hanks, R.E. Wallace // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1949 – V.71 – Issue 2 – P.196–200.

Спектры ядерно-магнитного резонанса ^{1}H и ^{13}C (м.д.)

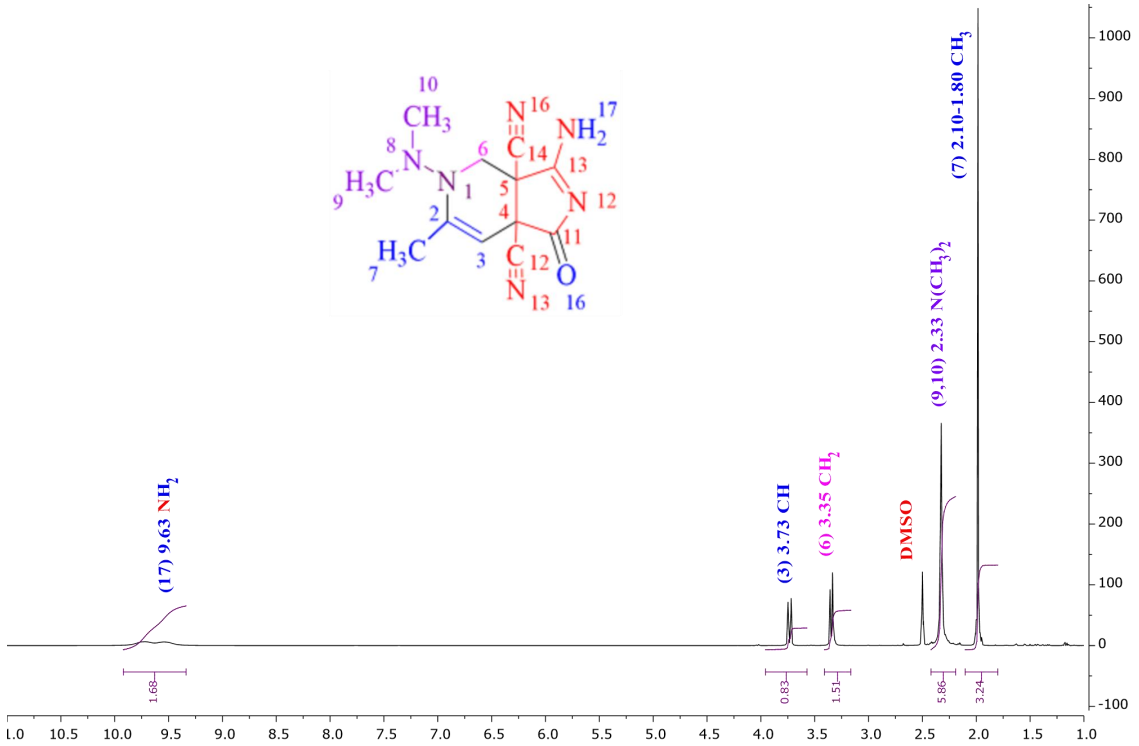


Рисунок 23. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **9a** (400 МГц, ДМСО-d_6, 298K)

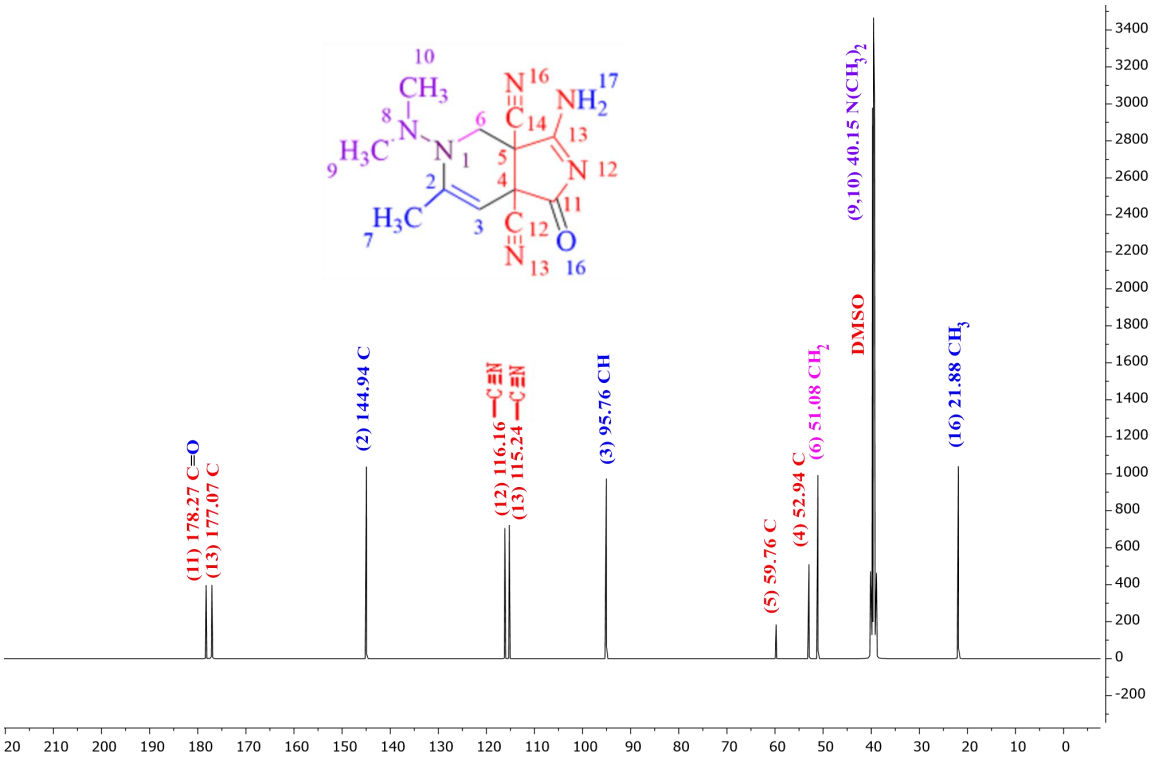


Рисунок 24. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **9a** (100 МГЦ, ДМСО-d_6, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции “*Base Line Correction*”

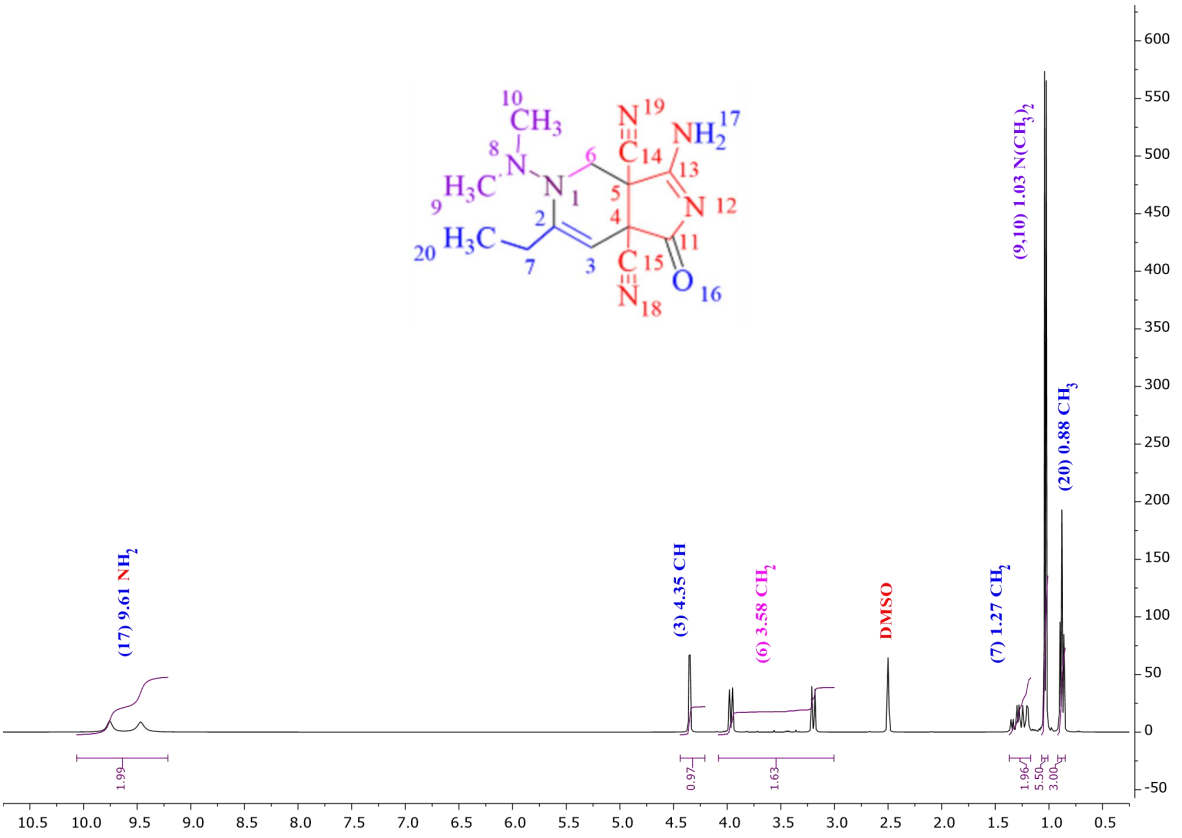


Рисунок 25. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **9b** (400 МГц, ДМСО-d_6, 298K)

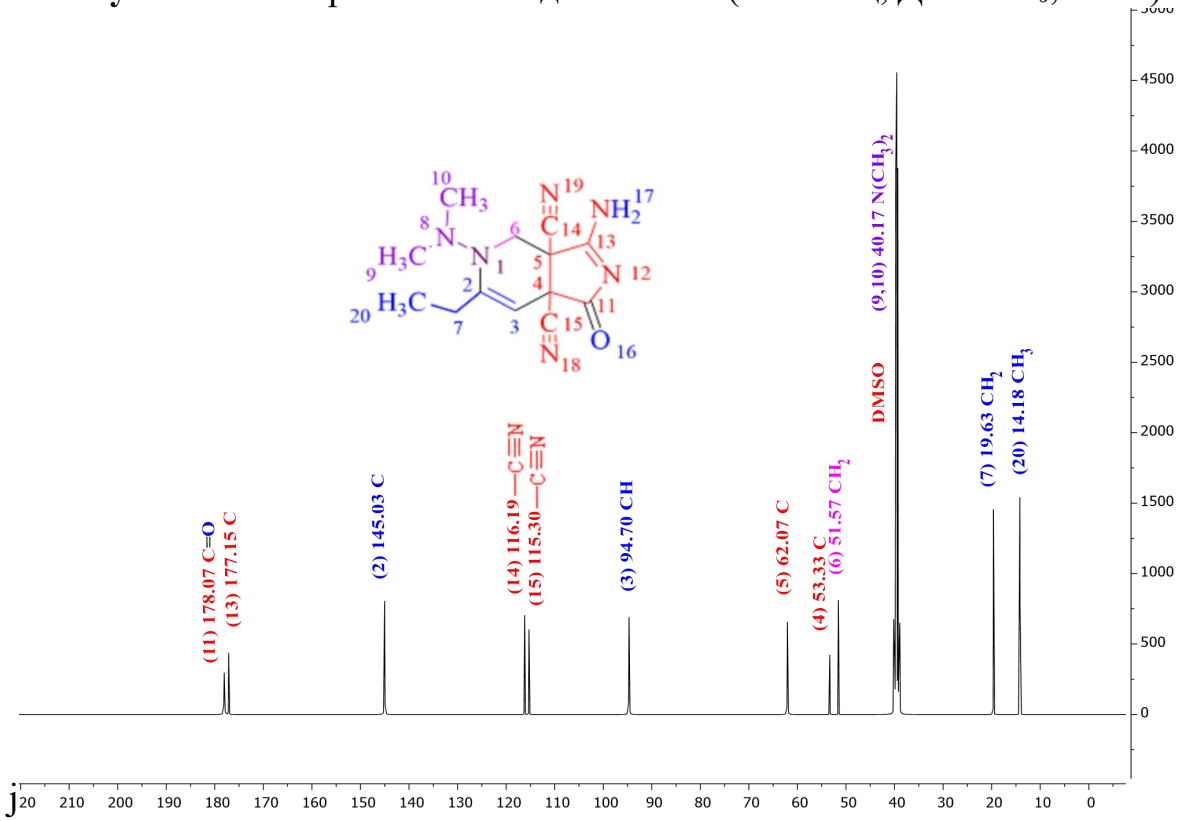


Рисунок 26. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **9b** (100 МГЦ, ДМСО-d_6, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции “*Base Line Correction*”

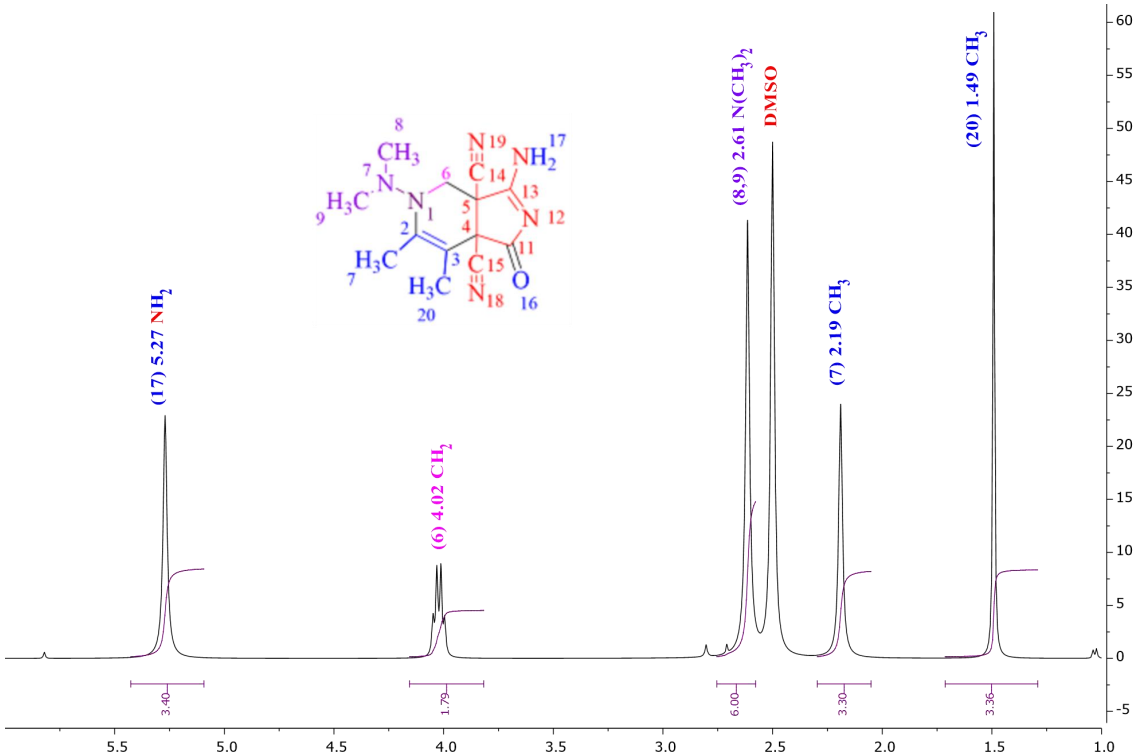


Рисунок 27. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **9c** (400 МГц, ДМСО-*d*$_6$, 298K)

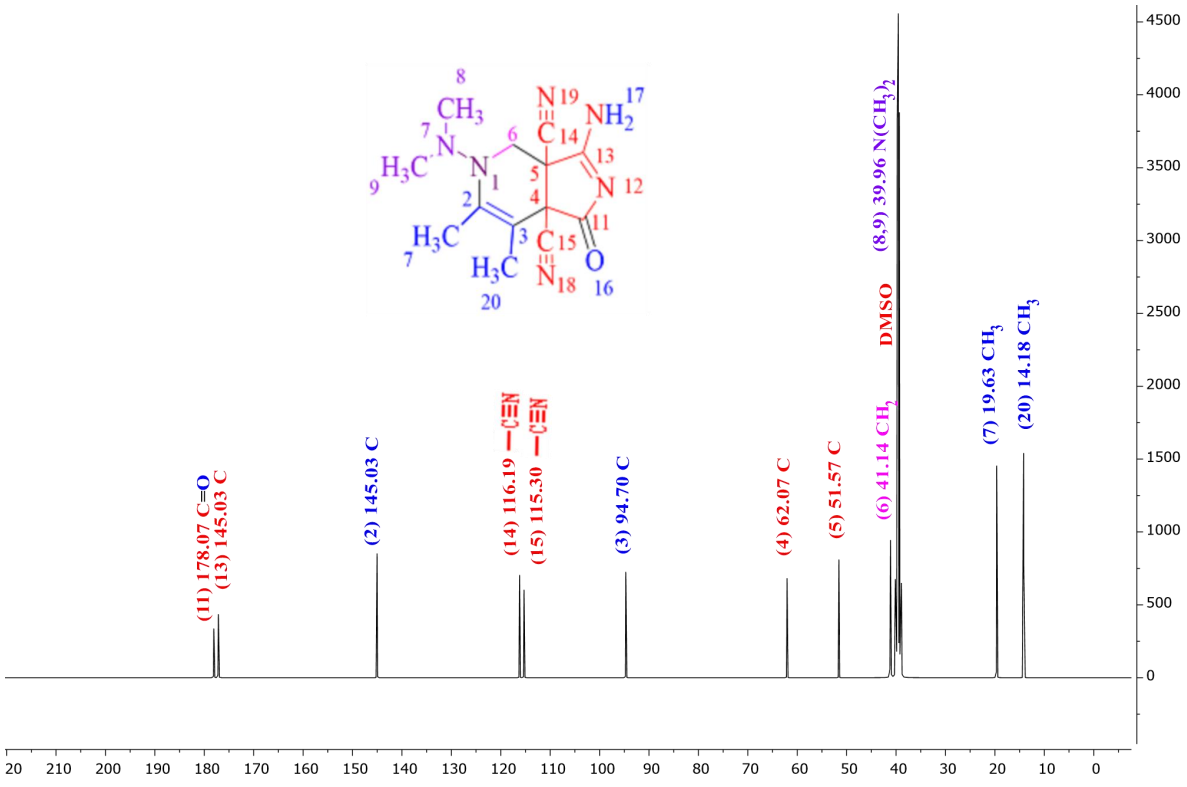


Рисунок 28. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **9c** (100 МГЦ, ДМСО-*d*$_6$, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции "*Base Line Correction*"

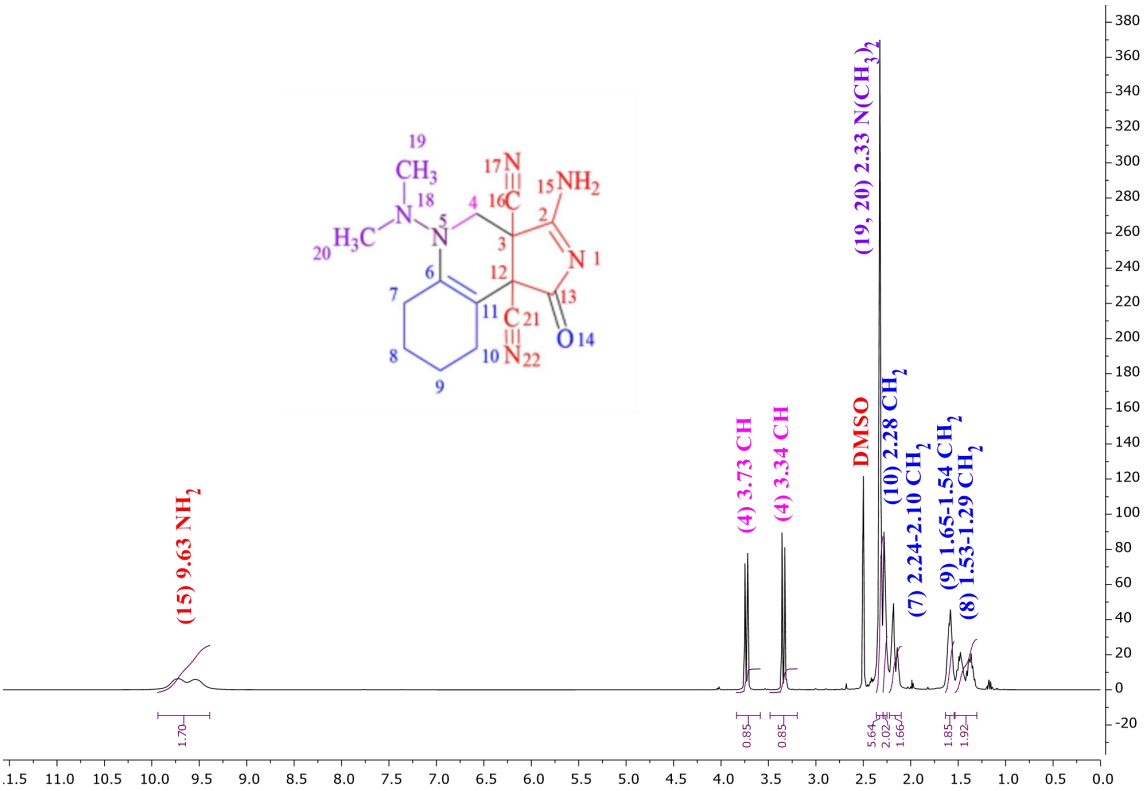


Рисунок 29. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **9d** (400 МГц, ДМСО-*d*$_6$, 298K)

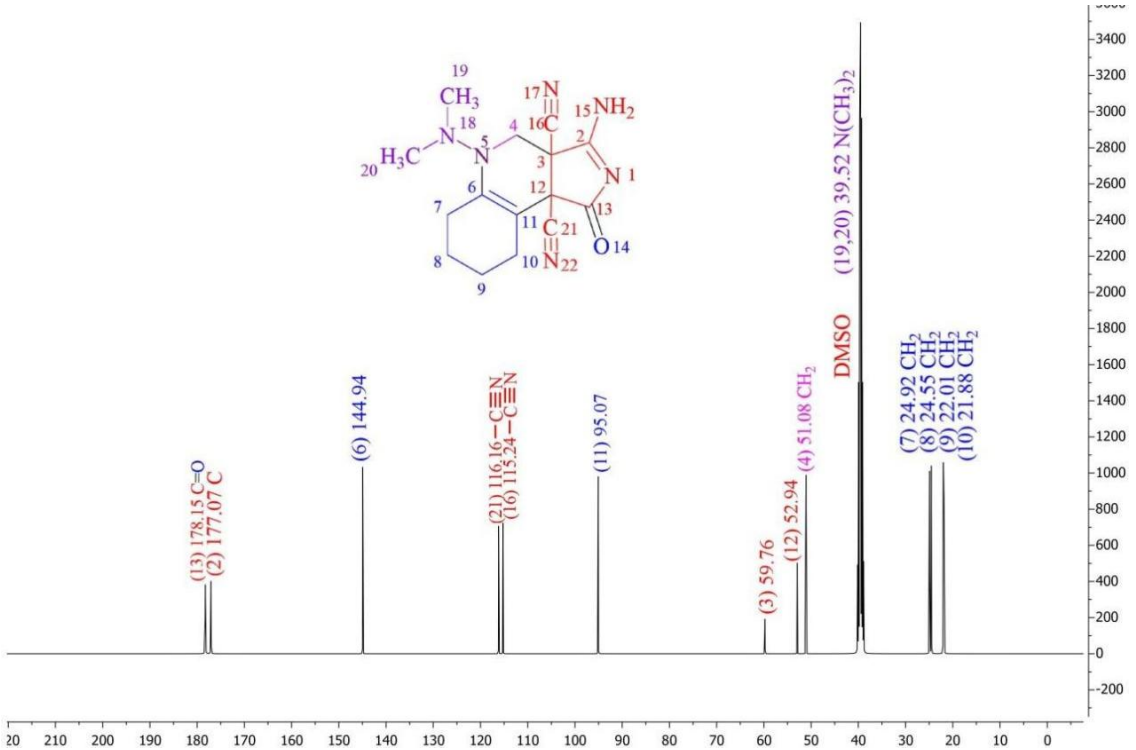


Рисунок 30. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **9d** (100 МГЦ, ДМСО-*d*$_6$, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции “*Base Line Correction*”

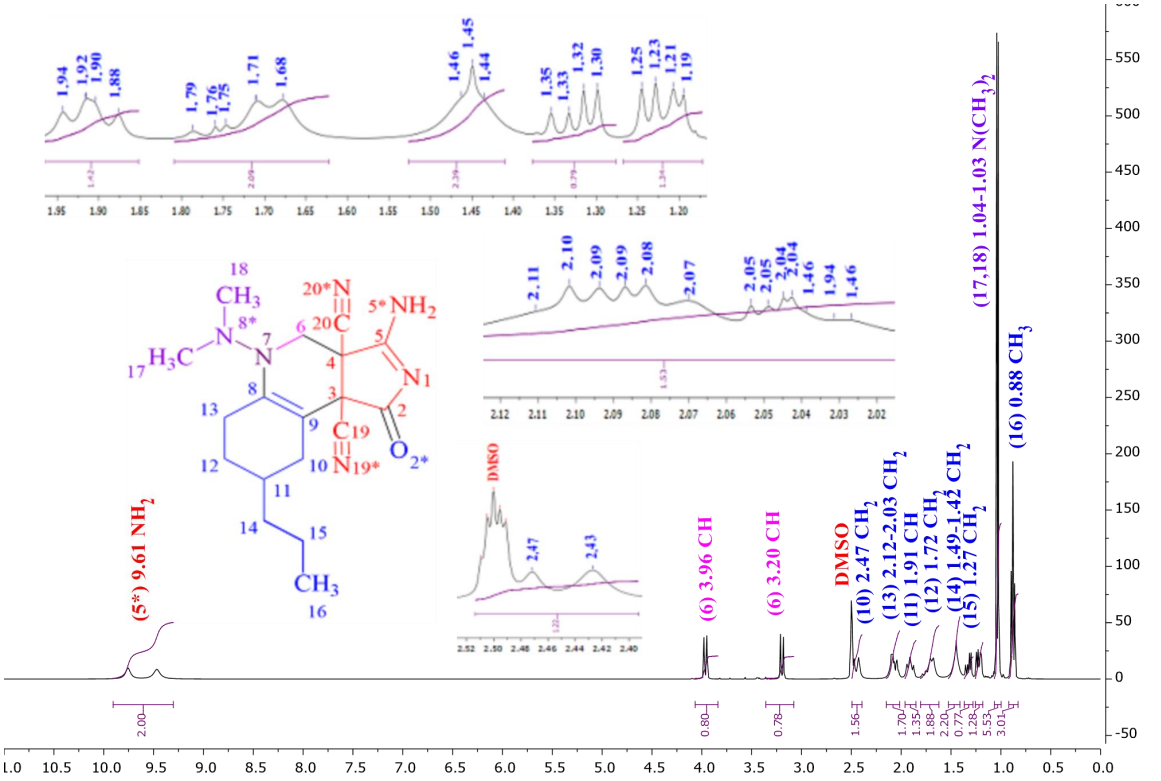


Рисунок 31. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **9e** (400 МГц, ДМСО-d_6, 298K)

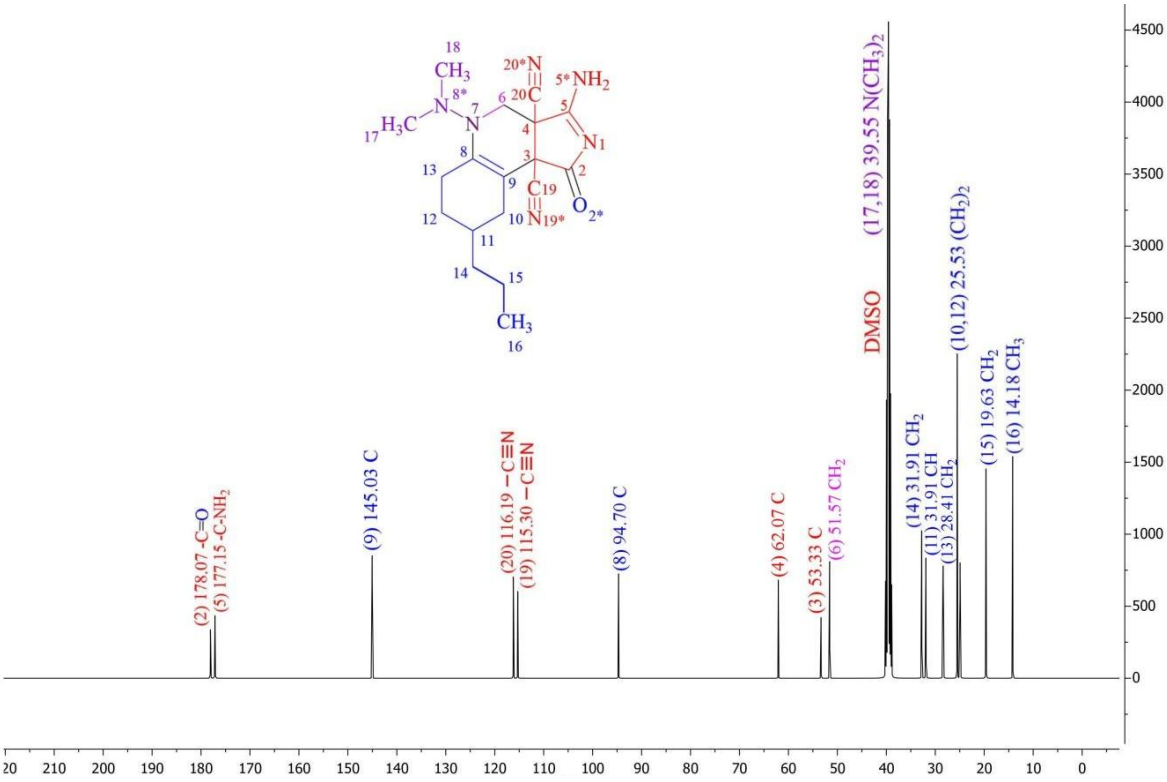


Рисунок 32. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **9e** (100 МГЦ, ДМСО-d_6, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции "*Base Line Correction*"

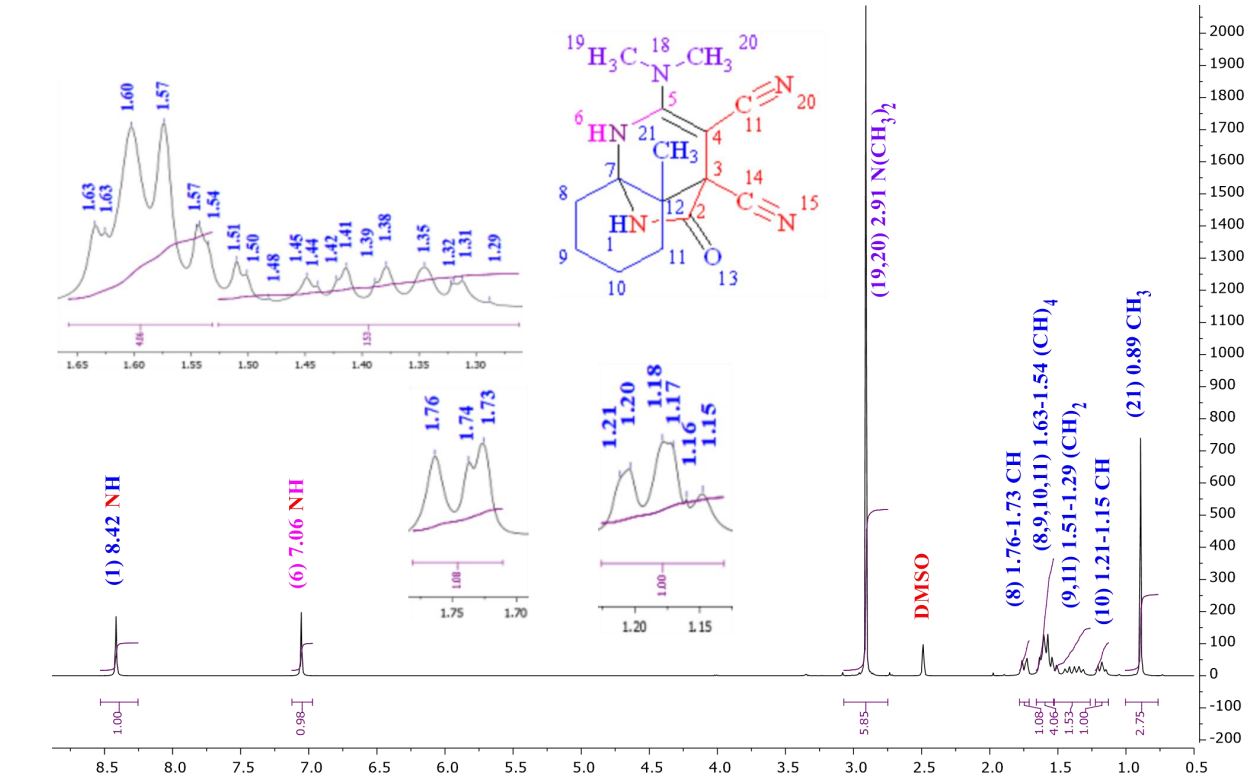


Рисунок 33. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **11f** (400 МГц, ДМСО-*d*$_6$, 298K)

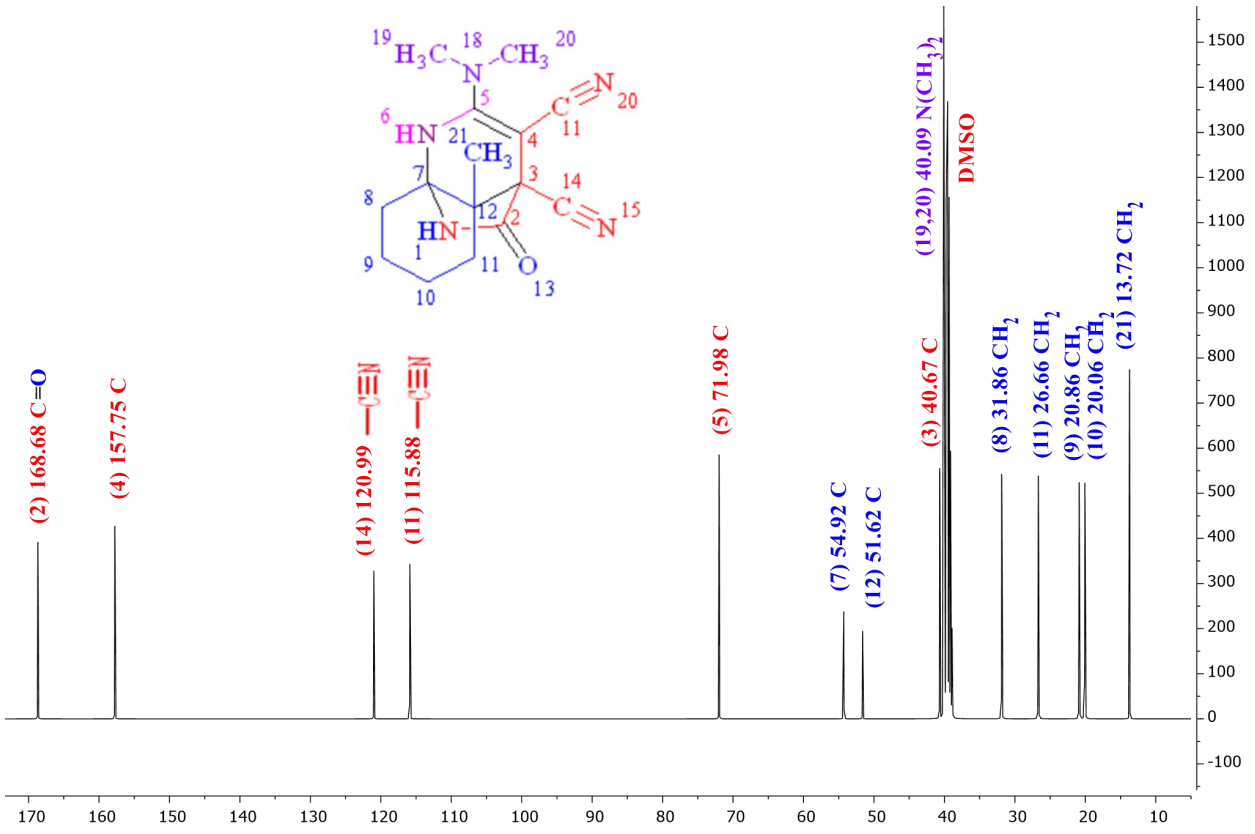


Рисунок 34. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **11f** (100 МГЦ, ДМСО-*d*$_6$, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции “Base Line Correction”

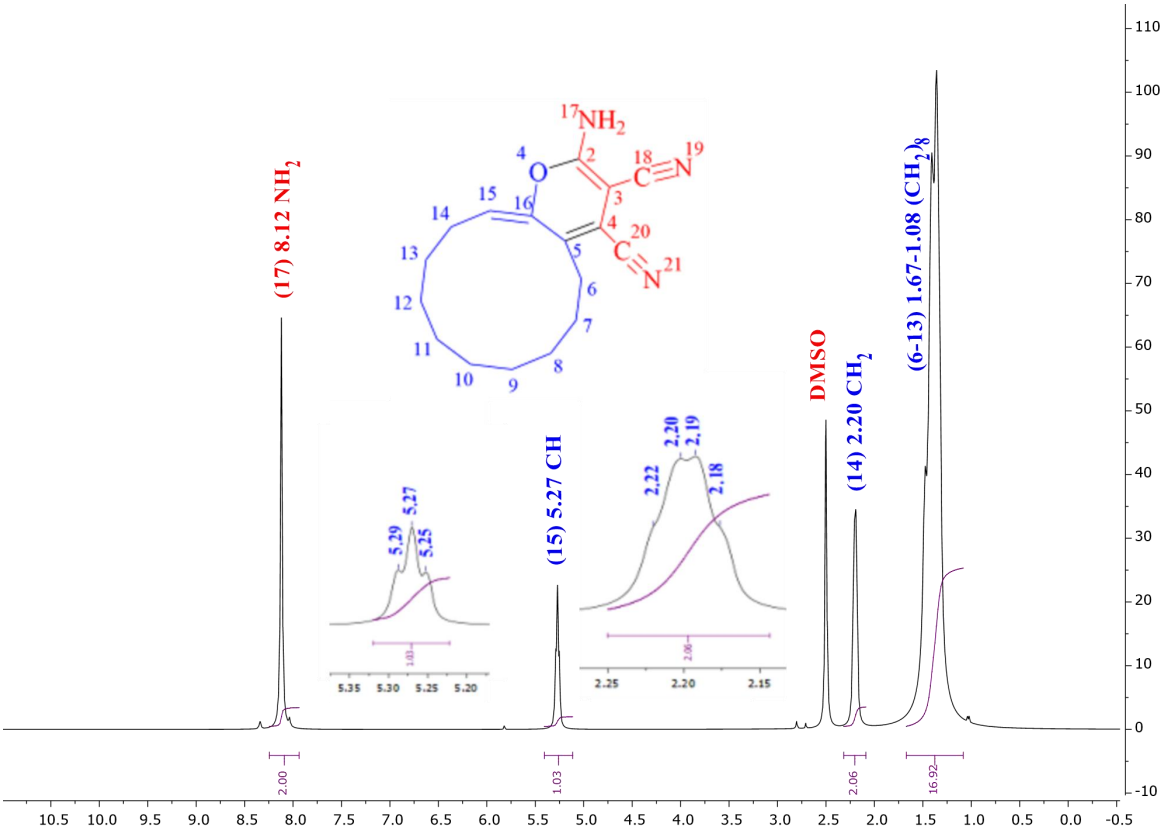


Рисунок 35. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **8** (400 МГц, ДМСО-d_6, 298K)

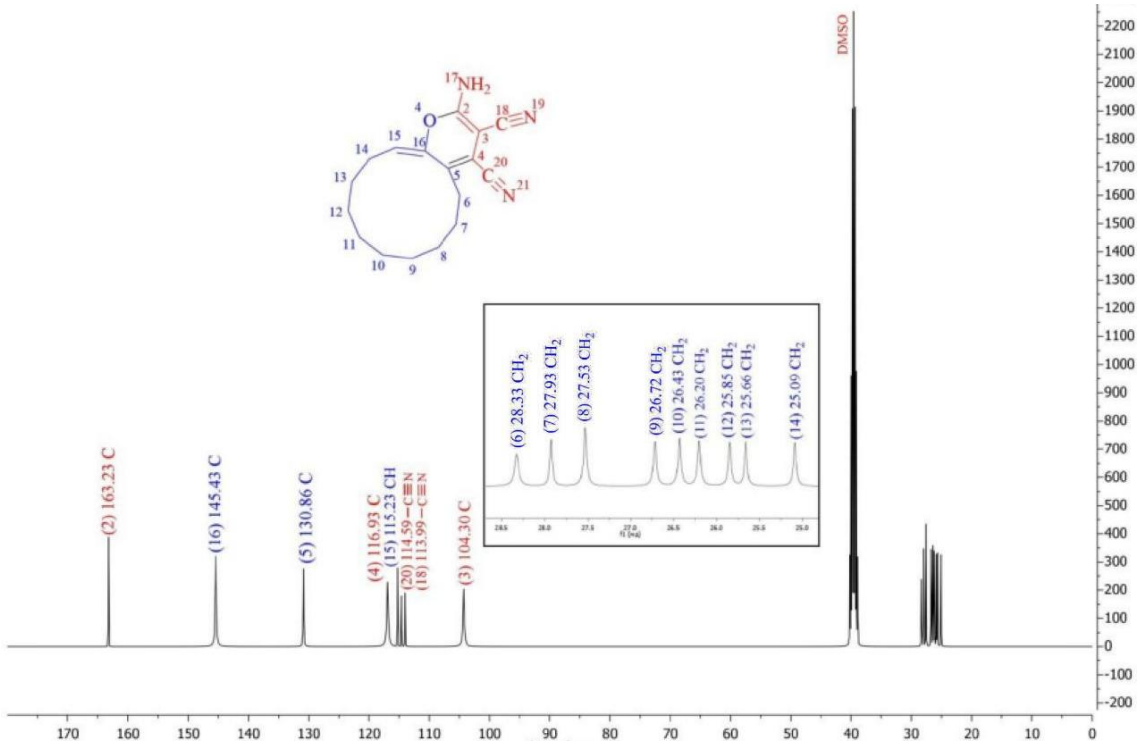


Рисунок 36. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **8** (100 МГЦ, ДМСО-d_6, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции “Base Line Correction”

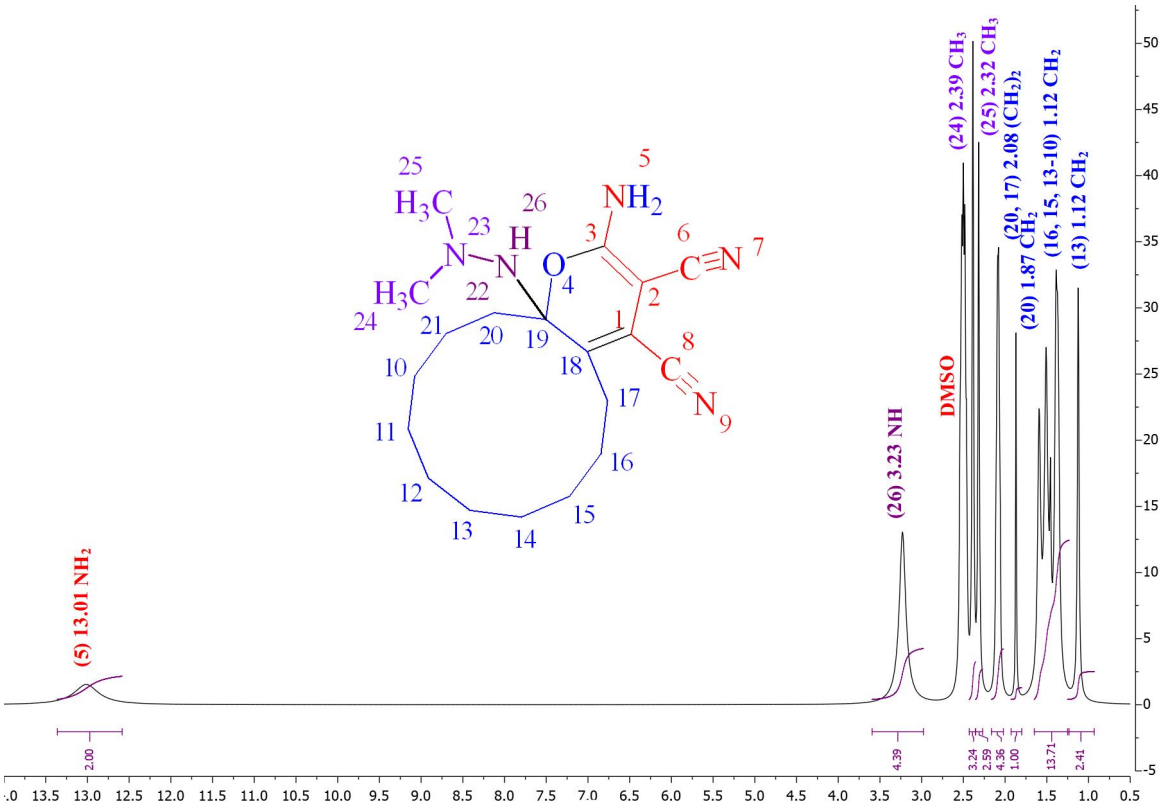


Рисунок 37. Спетр ^{1}H ЯМР соединения **8'** (400 МГц, ДМСО-d_6, 298K)

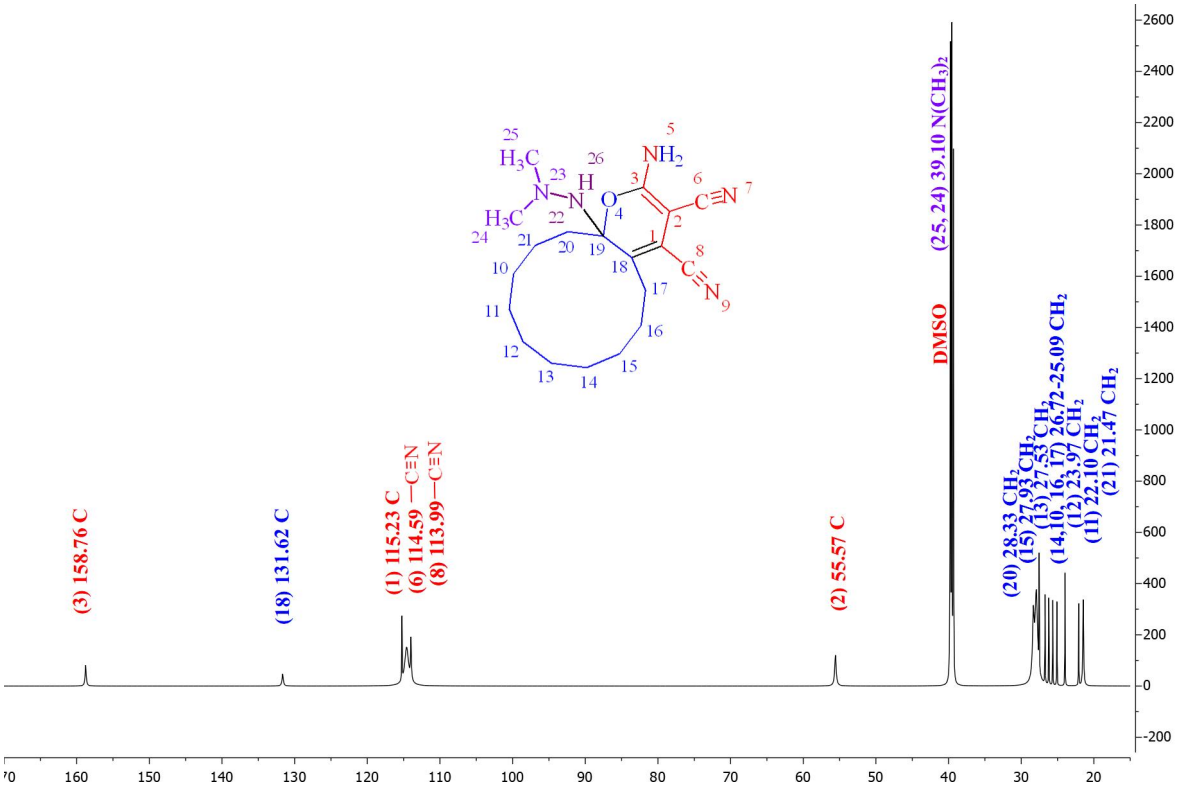


Рисунок 38. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **8'** (100 МГЦ, ДМСО-d_6, 299K). Базовая линия преобразована с помощью функции "Base Line Correction"

Масс-спектры высокого разрешения и MSMS-анализ (m/z, Da)

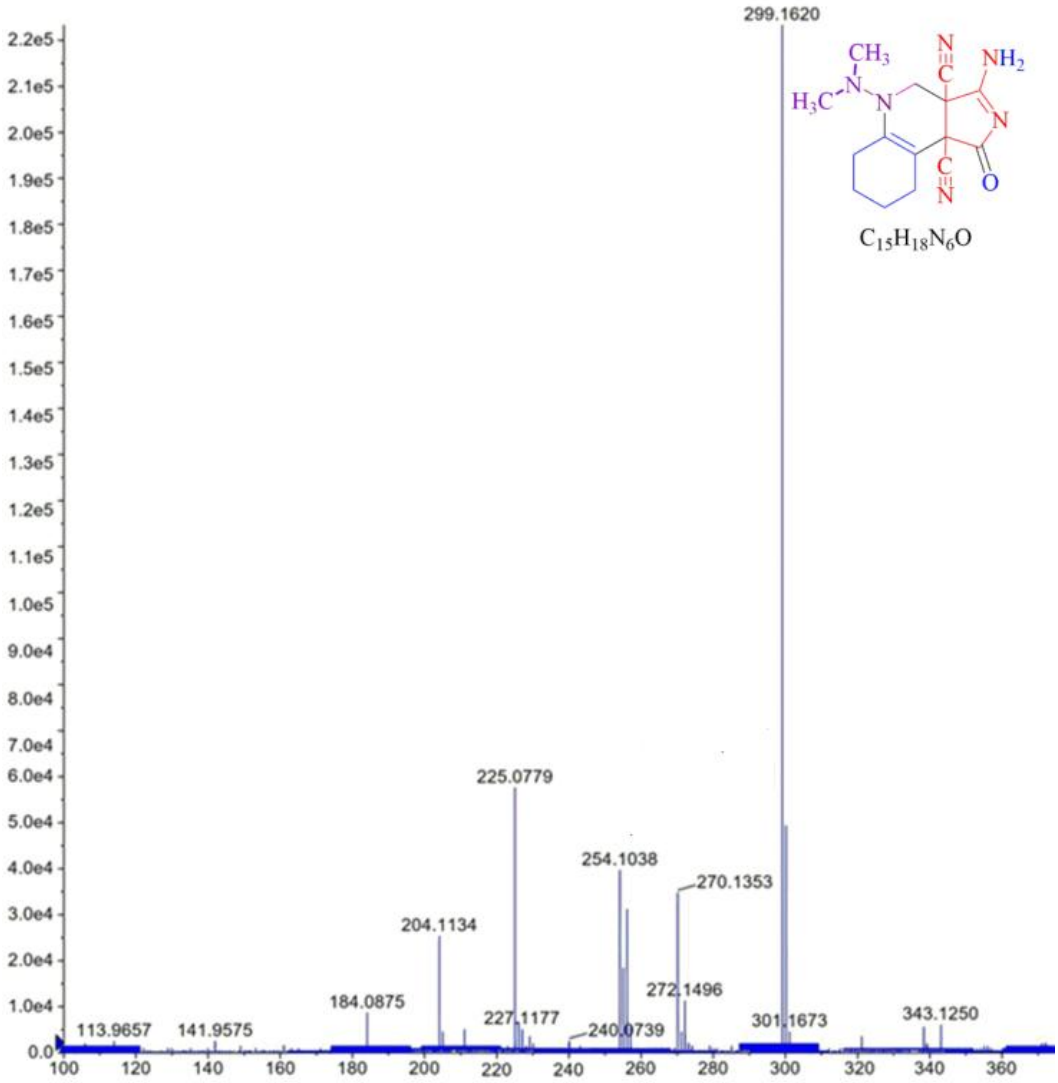


Рисунок 39. Масс-спектр высокого разрешения соединения **9d**

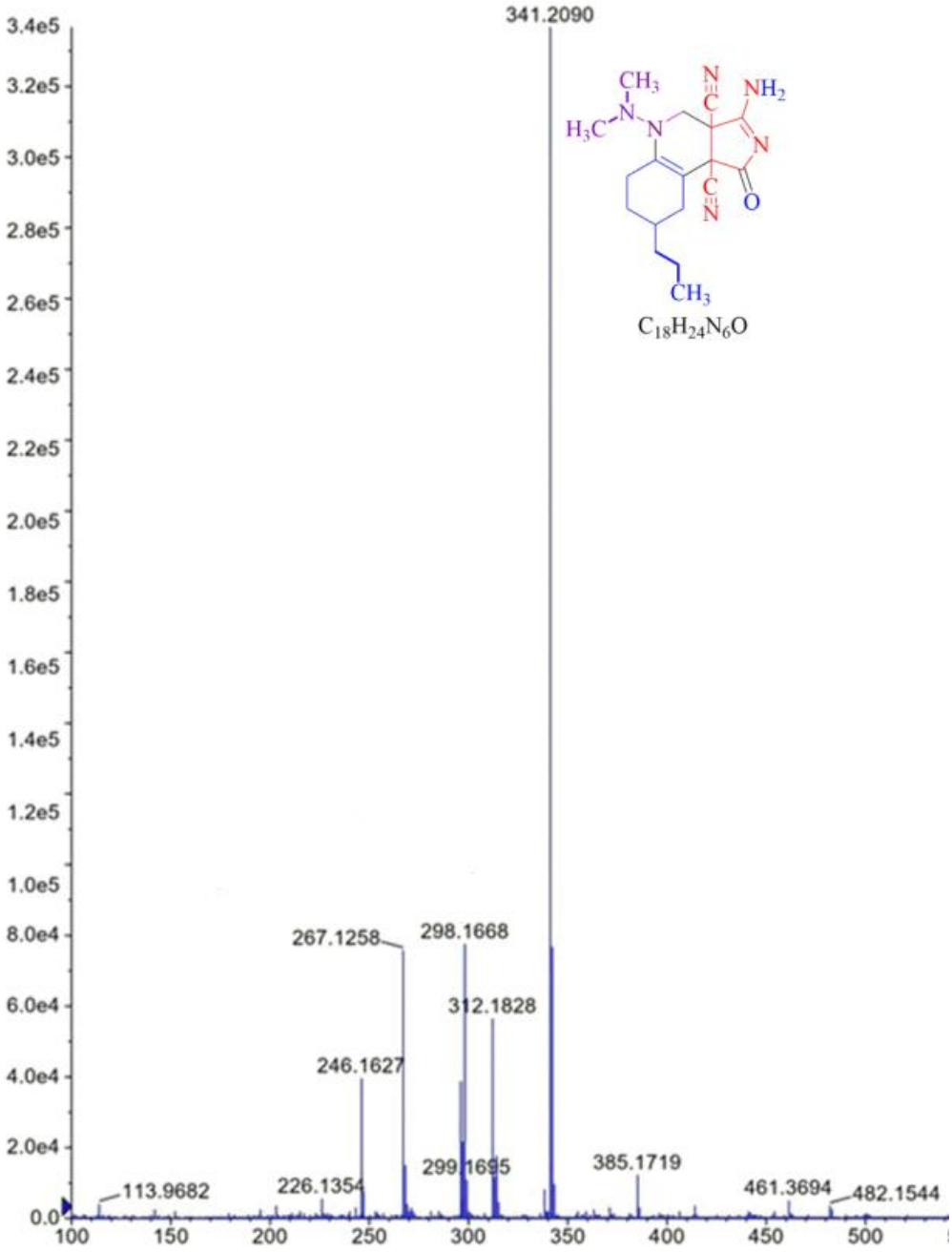


Рисунок 40. Масс-спектр высокого разрешения соединения **9d**

Масс-спектры соединения 2f

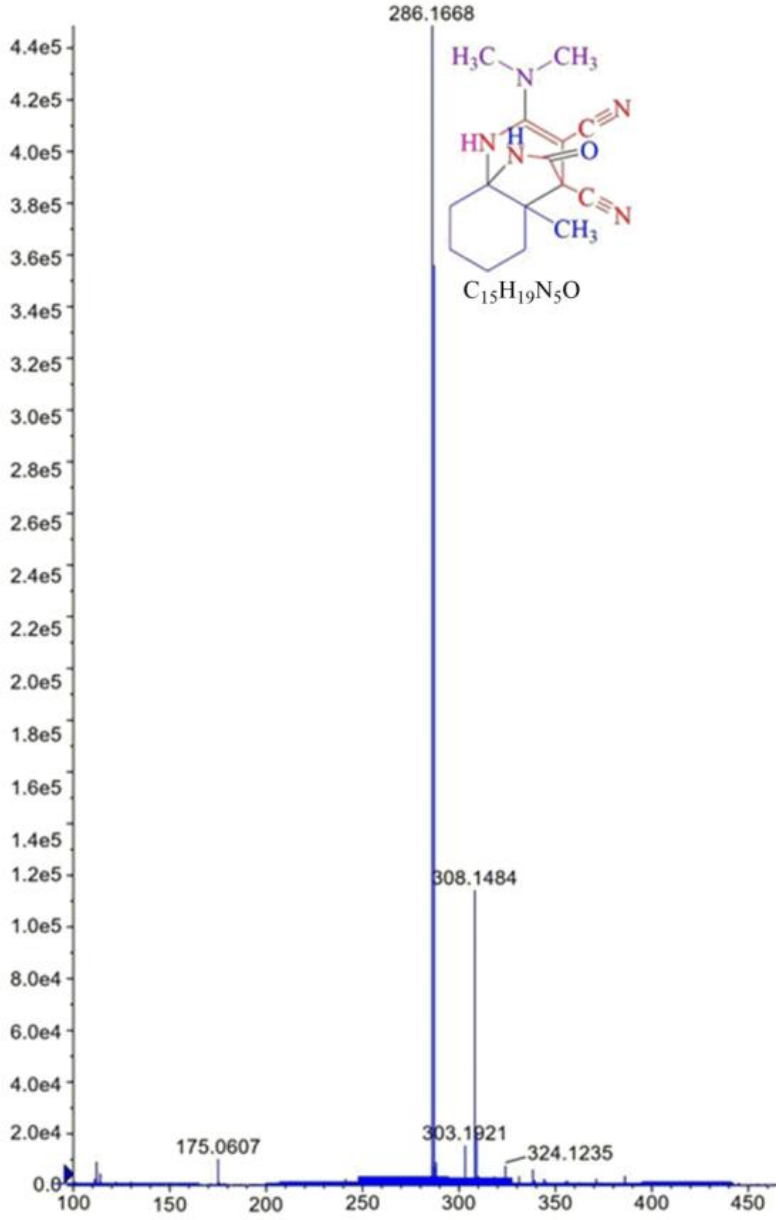


Рисунок 41. Масс-спектр высокого разрешения соединения **2f**

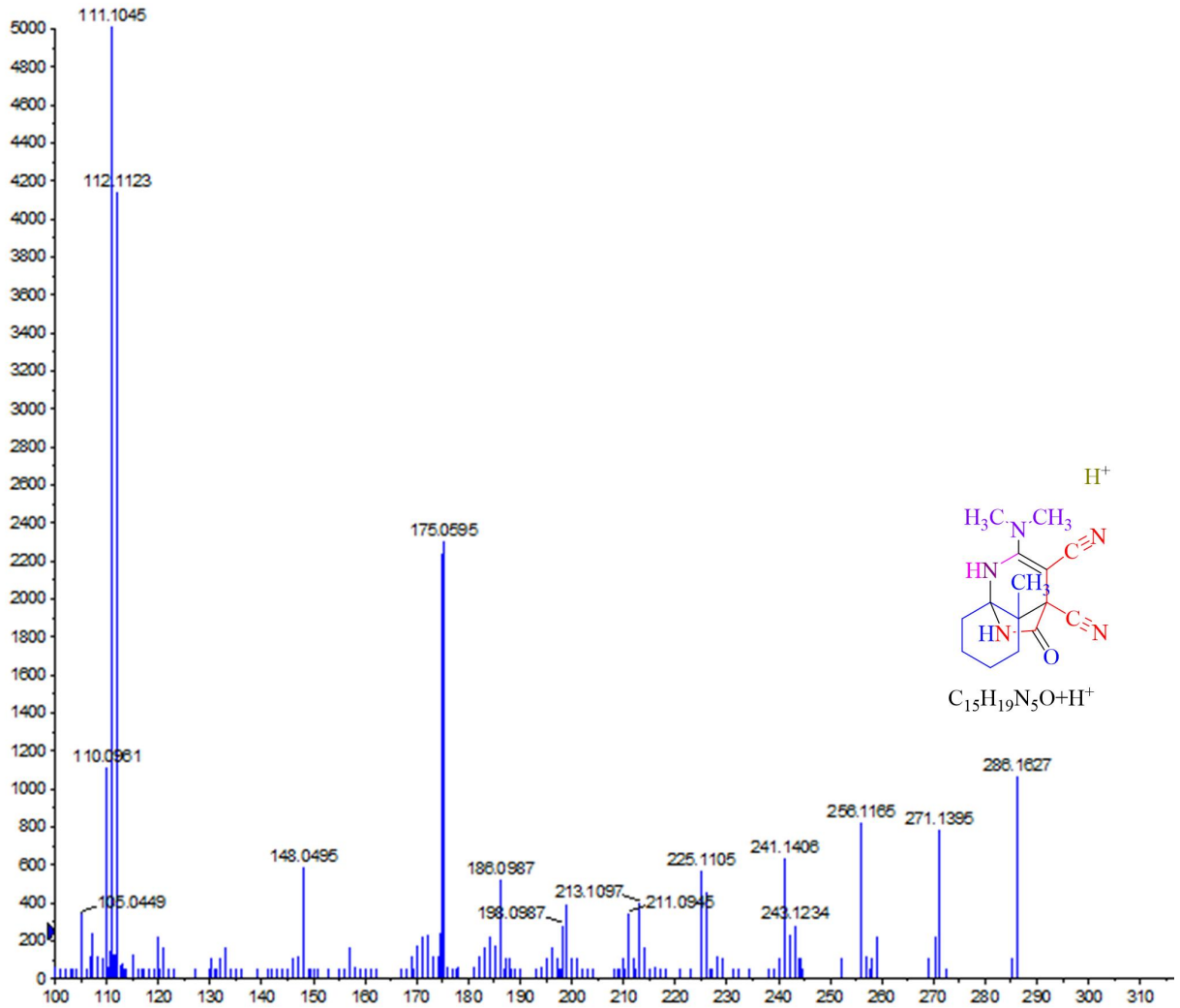


Рисунок 42. MSMS-анализ фрагмента [m + H+]: 286.1627

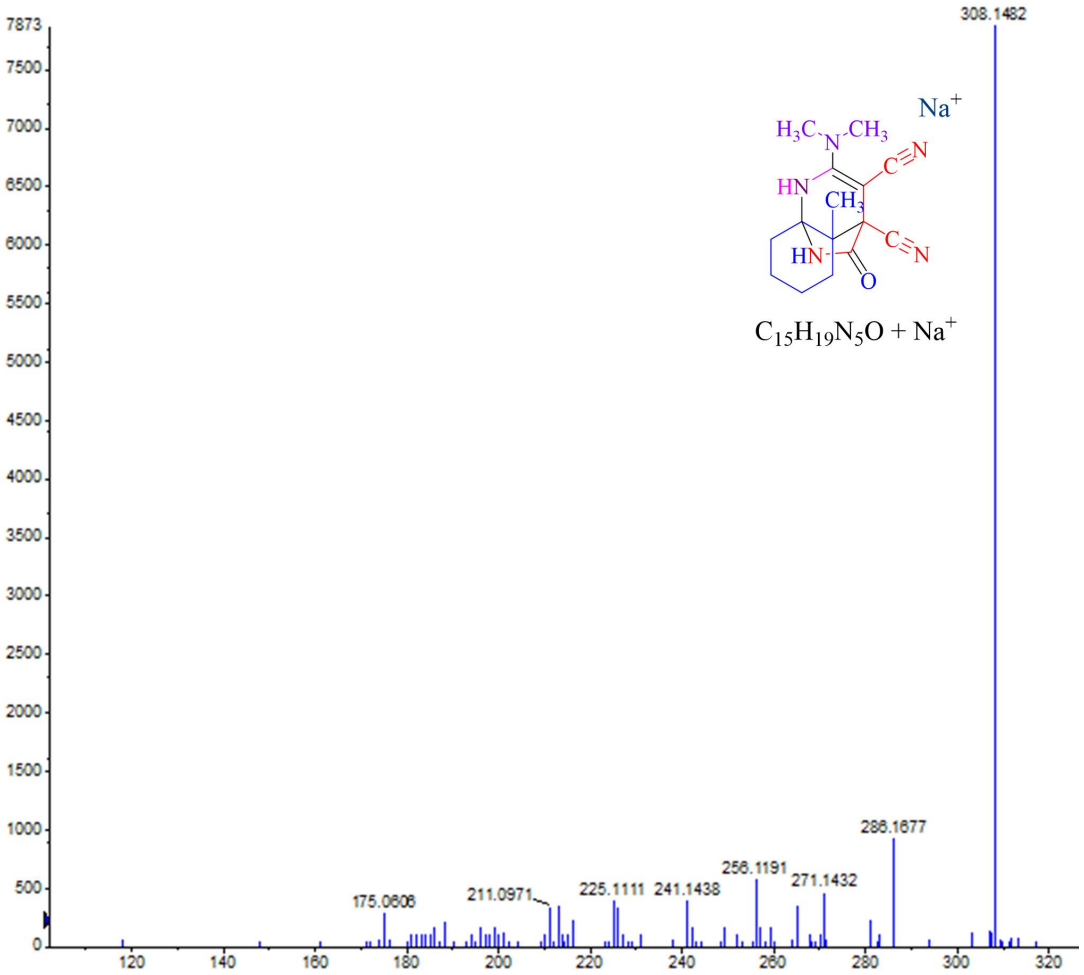


Рисунок 43. MSMS-анализ фрагмента [m + Na+]: 308.1482

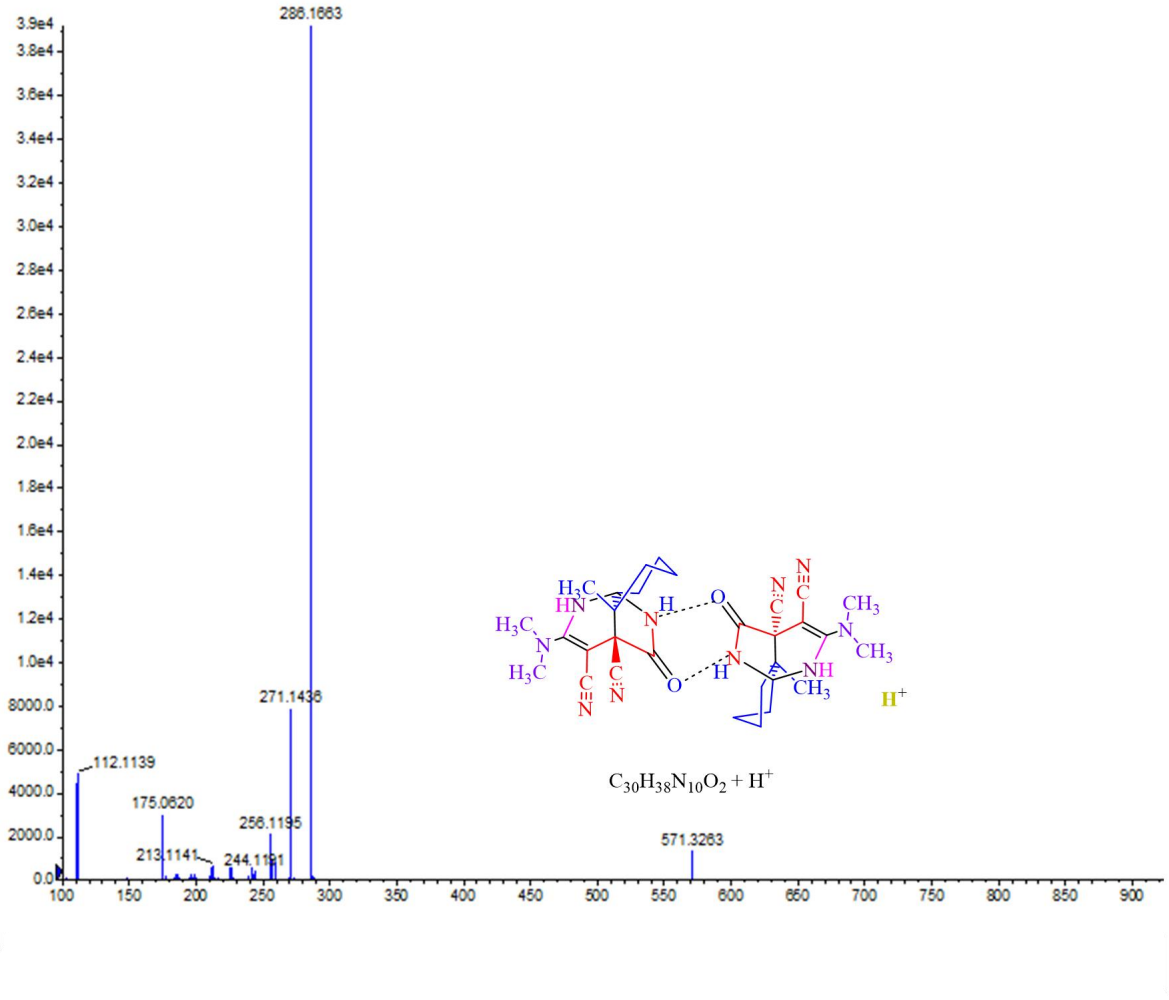


Рисунок 44. MSMS-анализ фрагмента [2m + H+]: 571.3263

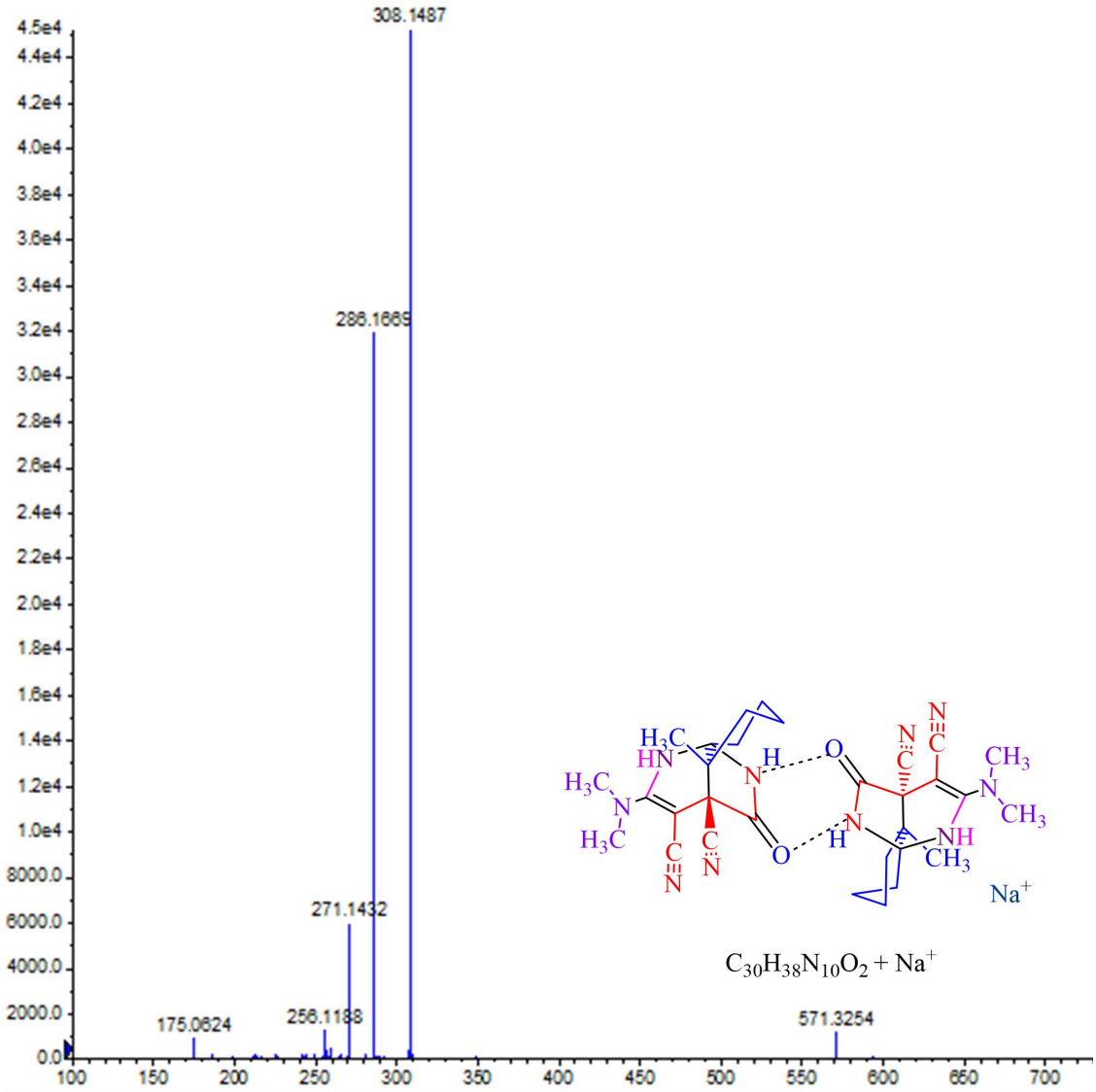


Рисунок 45. MSMS-анализ фрагмента [2m + Na+]: 593.3060

*Масс-спектры соединения **3g***

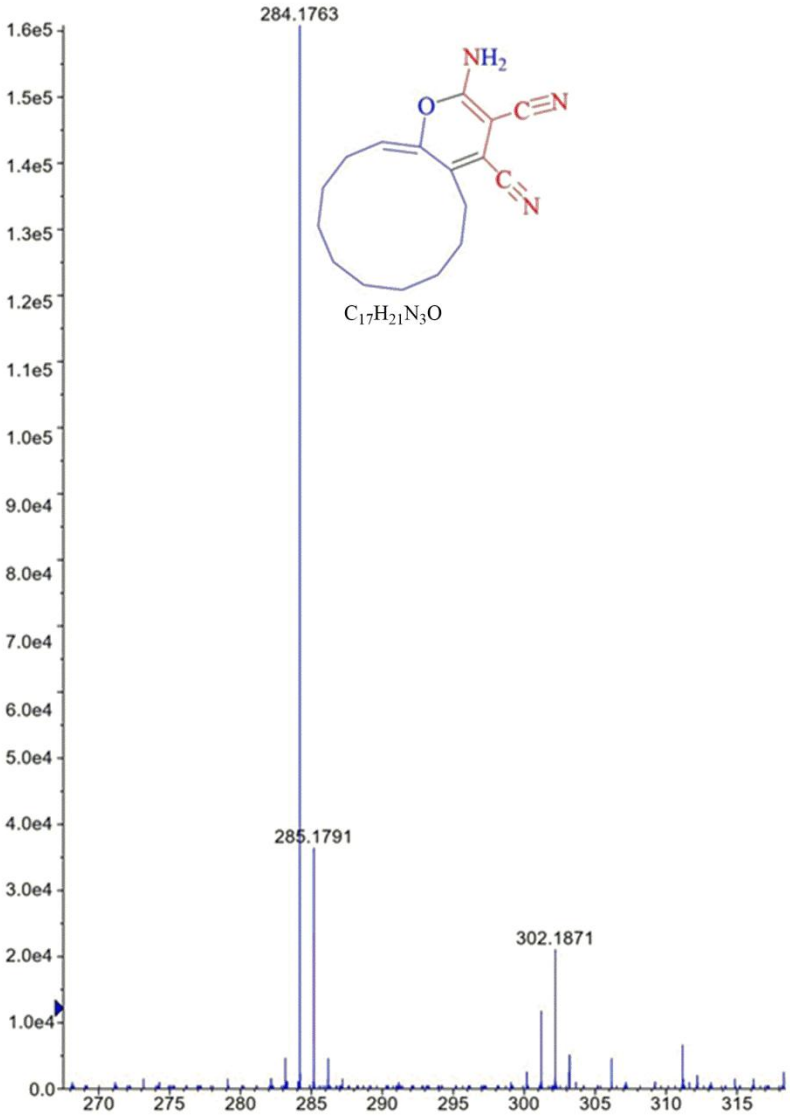


Рисунок 46. Масс-спектр высокого разрешения соединения **3g**

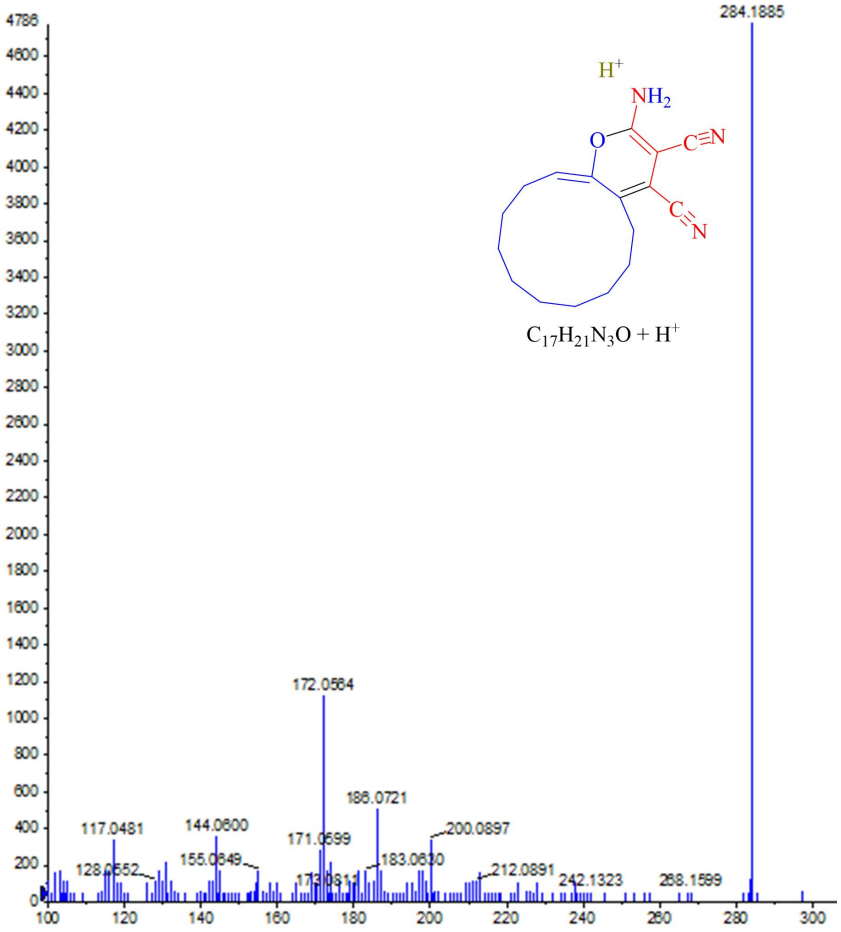


Рисунок 47. MSMS-анализ фрагмента [m + H+]: 284.1885

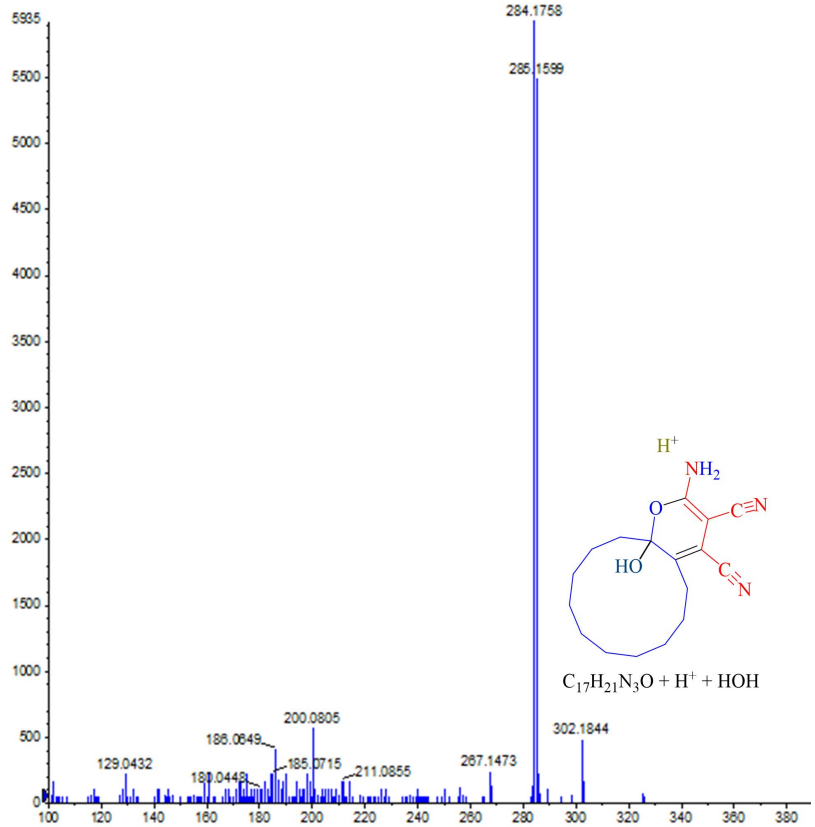


Рисунок 48. MSMS-анализ фрагмента [m + HOH + H+]: 302.1844

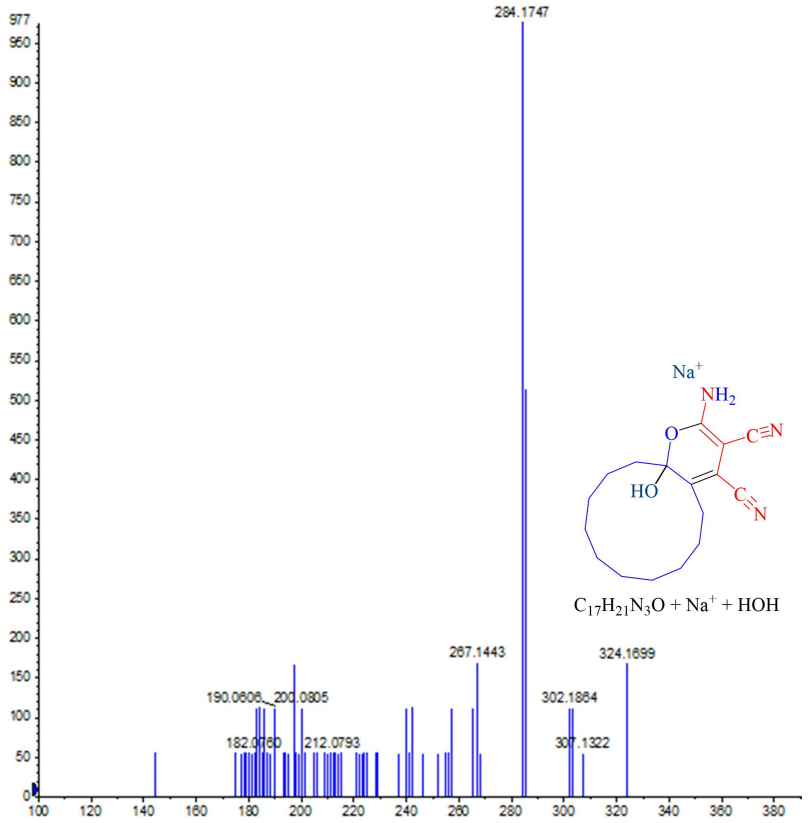


Рисунок 49. MSMS-анализ фрагмента [m + HOH + Na+]: 324.1699

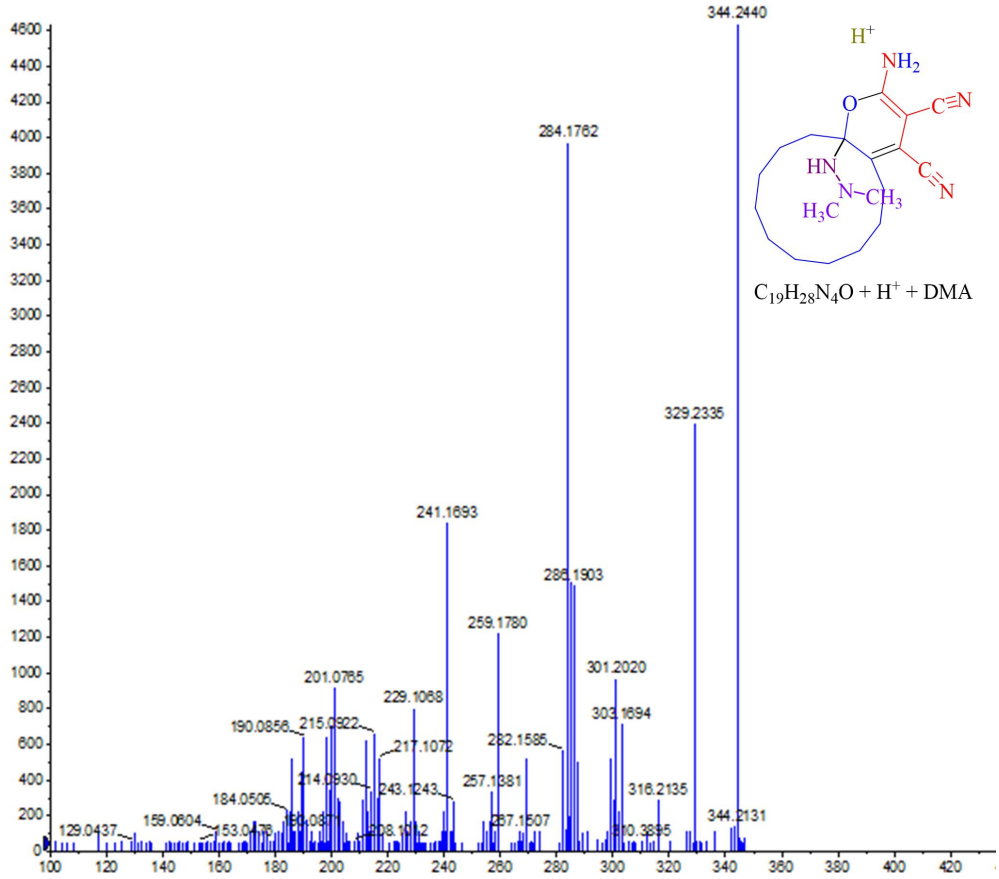


Рисунок 50. MSMS-анализ фрагмента [m + ДМГ + H+]: 344.2440

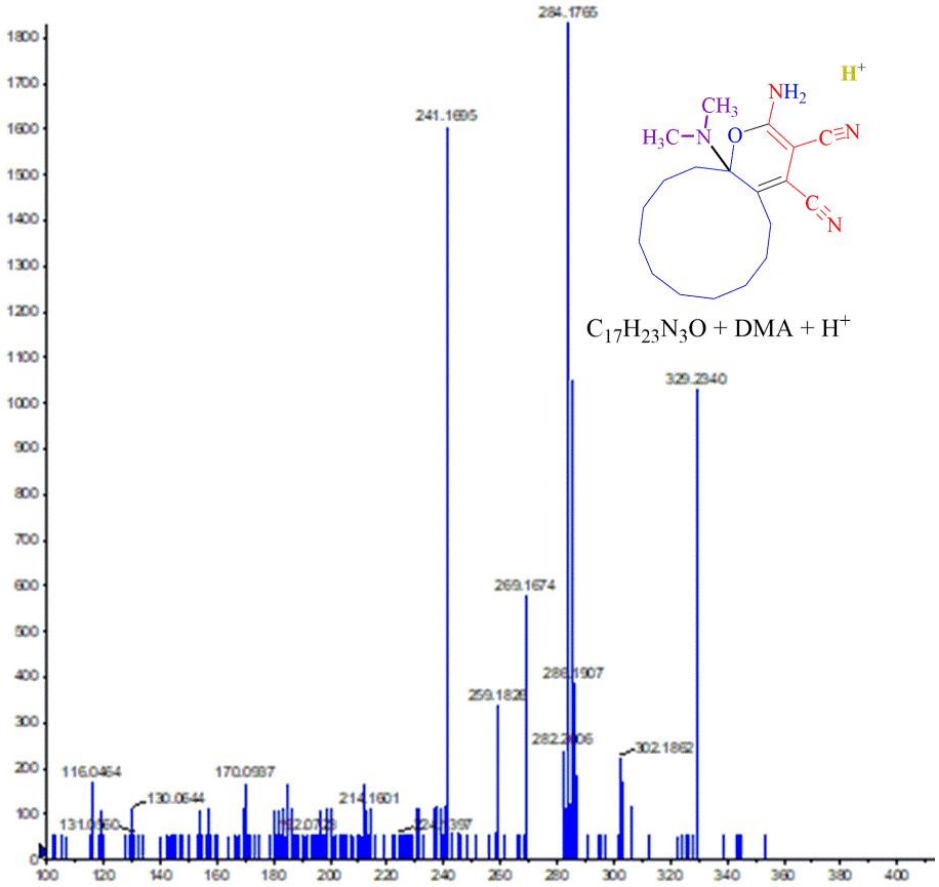


Рисунок 51. MSMS-анализ фрагмента [m + ДМА + H+]: 329.2340