добавок при возведении сооружений на основе шлакосодержащих цементов является экономически и практически обоснованным.

1. Корчунов И.В., Ахметжанов А.М., Потапова Е.Н. Влияние природы водоредуцирующих добавок на свойства цемента // Успехи в химии и химической технологии, 2017. Т. XXXI, № 3 (184). С. 52-54.
2. Корчунов И.В., Торшин А.О., Курдюмова С.Е., Дмитриева Е.А., Потапова Е.Н. Влияние эффективных водоредуцирующих добавок на свойства цемента // Сухие строительные смеси. 2017. № 2. С. 31-35.

Шевурдов В.П., Насакин О.Е., Илларионова Е.С.

Синтез, противоопухолевая активность аннелированных полицианозамещенных пентакарбо- и азотсодержащих гетероциклов

*Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова
(Россия, Чебоксары)*

doi:10.18411/lj-31-03-2018-10

idsp: 000001:lj-31-03-2018-10

Аннотация

На основе этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила и гидразонов α,β -непредельных альдегидов синтезированы полицианозамещенные пентакарбо- и азотсодержащие гетероциклы из которых наиболее высокую химическую и противоопухолевую активность имеют соединения содержащие в циклах этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильный фрагмент.

Ключевые слова: этан-1,1,2,2-тетракарбонитрил, гидразоны, противоопухолевая активность.

Проблема создания новых противоопухолевых средств является одной из наиболее актуальной задачей стоящей перед человечеством, так как онкологические заболевания наносят огромный ущерб обществу. Одним из перспективных направлений является синтез новых цианосодержащих соединений [1]. По данным Национального института рака (США) наивысшую противоопухолевую активность из всех известных лекарственных средств и химических веществ имеет цианосодержащее органическое соединение - цианоморфолиноадриамицин (NSC-357704).

Карбонитрилы являются неотъемлемой и важной частью многих процессов биосинтеза органических соединений, образующихся в растениях и организмах (витамин В12, рибцилин, антибиотик тойокамицин, цианогенные глюкозиды, цианолипиды, индол-3-ацетонитрил, β -циано-L-аланин др.). Наиболее вероятно предположение о том, что карбонитрилы в растениях является промежуточным продуктом синтеза белков. Многие карбонитрилы ингибируют рост опухолевых клеток и являются лекарственными средствами [1]. Выбор темы обусловлен также взаимосвязью живых систем с карбонитрилами, цианосодержащими соединениями. Так, при взаимодействии крови животных с железными опилками и поташом образуется желтая кровяная соль. Это соединение содержит в своем составе шесть цианогрупп и является источником получения синильной кислоты. А синильная кислота и продукты на ее основе являются основой формирования важнейших органических структур – аминокислот, белков и других – при возникновении и функционировании живых систем на Земле [2].

Для реализации потенциала карбонитрилов мы нашли новый подход – это получение уникальных структур на основе этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила и гидразонов α,β -непредельных альдегидов. При изучении этих соединений выявляются ценные и уникальные свойства, что представляет интерес использовать их для практических целей в различных отраслях промышленности, в медицине. Лекарственные препараты на основе фенилгидразина производились уже в начале 20 века. Применение соединений гидразина обеспечило выдающиеся успехи в лечении психических заболеваний и туберкулеза. Производные гидразина изучаются в связи с проблемами онкологии и генетики. Это

является стимулом для развития методов синтеза и исследований химических превращений цианозамещенных гидразиновых соединений.

С целью разработки новых методов синтеза биологически активных соединений с цитостатическим действием проведено исследование по получению аннелированных полицианозамещенных пентакарбо- и азотсодержащих гетероциклов на основе этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила и гидразонов α,β -непредельных альдегидов. Были использованы диметилгидразон и тиосемикарбазон кротонового альдегида. При взаимодействии этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с диметилгидразоном кротонового альдегида образуется 3-(2,2-диметилгидразинил)-5-метилциклопентан-1,1,2,2-тетракарбонитрил 1. Его нитрозирование и затем нагревание с соляной кислотой приводит к 2,5-диметил-3,4-дигидро-2Н-циклопента[е][1,2,4]триазин-6,6,7,7-тетракарбонитрилу 2.

Бицикл 2 необычно легко, при комнатной температуре, за несколько секунд присоединяет две молекулы метанола под действием каталитических количеств основания (триэтиламин, пиперидин, морфолин и др.) с образованием 10-амино-4,8-диметил-12,12-диметокси-1,9-дициано-3,4,6,11-тетразатрицикло[7.3.0.0^{2,7}]до-дека-2,8,11-триена 3.

При реакции этан-1,1,2,2-тетракарбонитрила с тиосемикарбазоном кротонового альдегида происходит формирование циклопентанового фрагмента и затем, за счет CN – NH взаимодействия образуется 3а,4,4-трициано-3-имино-5-метилгексагидроциклопента[с]-пиразол-2(1Н)-карботиоамид 4. Была исследована антипролиферативная активность соединения 4. Использована модель *in vitro*, позволяющая стандартизовать условия эксперимента для повторяющихся серий по методике «NCI-60 One-Dose Screen». Результаты исследований показали, что данное соединение наиболее активно по отношению к клеточным линиям лейкемии (HL-60(TB), K-562), рака легкого (A549/ATCC, NCI-H522), рака толстой кишки (HCC-2998, HT-29), меланомы (MALME-3М, UACC-257). Значительно более высокую антипролиферативную и противоопухолевую активность имеет соединение 2 и в среднем, на 60 клеточных линиях LC50=10 мкМ (LC50 – концентрация вещества вызывающая гибель 50 % опухолевых клеток).

Рисунок 1. Молекулярная структура 3а,4,4-трициано-3-имино-5-метилгексагидроциклопента[с]пиразол-2(1Н)-карботиоамида 4 (PCA)

Этот показатель превышает активность известных противоопухолевых препаратов таких как бусульфан, цисплатин и др. Соединение 3 противоопухолевую активность не проявило. Таким образом, трансформация этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента у бицикла 2, связанная с уменьшением количества нитрильных групп в результате присоединения двух молекул метанола (тетразотрициклотриен 3) приводит к полной потере противоопухолевых свойств. Эти данные подтверждают выдвинутую ранее теорию о фармакофорности этил-1,1,2,2-тетракарбонитрильного фрагмента [1].

1. Шевердов В.П., Насакин О.Е., Давыдова В.В. Проблема рака и карбонитрилы: монография. Чебоксары: Издательство ЧГУ им. И.Н. Ульянова, 2017, 176 с.
2. Гудман Ф. Морхауз Ф. Органические молекулы в действии. М.: Мир, 1977. 336 с.