

Аспирант П.И. Сысоев, доцент Т.Н. Кудрявцева,
аспирант К.В. Богатырев
(Курский государственный университет) кафедра химии,
тел. (4712) 52-01-97

Синтез иминов 4-акридонкарбоксоамидов

Синтезировано восемь новых иминов 4-акридонкарбоксоамидов с помощью реакции конденсации гидразида 4-карбоксиякридона с различными альдегидами.

Eight novel 4-acridonecarboxamide azomethines have been prepared by the condensation of 9-oxo-9,10-dihydroacridine-4-carboxylic acid hydrazide with various aldehydes.

Ключевые слова: 4-карбоксиякридон, гидразид, азометин.

Синтез биологически активных веществ на основе различных, в том числе, гетероциклических соединений, являющихся структурными фрагментами применяемых в медицине препаратов, является одним из важных направлений поиска новых лекарственных средств.

Среди биологически активных соединений, активно изучаемых в настоящее время гетероциклических соединений, весьма важное место занимают производные 4-карбоксиякридона (9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоновой кислоты), для которых обнаружено противовирусное, противоопухолевое и противомикробное действие [1-3]. Кроме того, среди производных гидразидов

ряда карбоновых кислот (2-аминобензойной, изоникотиновой, никотиновой, цинхониновой) также обнаружены и применяются в фармако-терапевтической практике высокоэффективные биологически активные соединения, проявляющие антимикробную, противовоспалительную, противосудорожную активность [4]. Биологическую активность проявляют и некоторые гидразоны [5]. В связи с этим практический интерес представляет синтез арилиденгидразидов 4-карбоксиякридона.

Исходный бутиловый эфир 4-карбоксиякридона ((1), рис. 1) синтезировали с помощью реакции этерификации между бутанолом и 4-карбоксиякридоном (рис. 1).

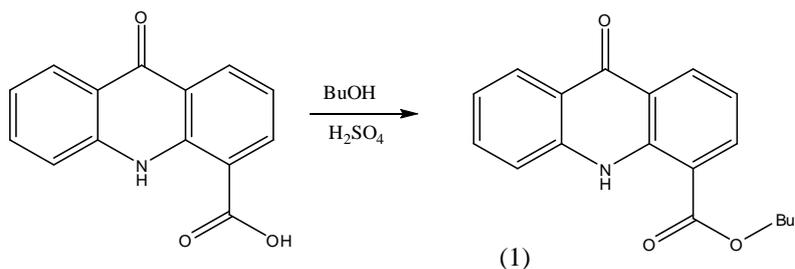


Рис. 1. Реакция этерификации между бутанолом и 4-карбоксиякридоном

Гидразид 4-карбоксиякридона ((2), рис. 2) был синтезирован реакцией гидразинолиза бу-

тилового эфира 4-карбоксиякридона (рис. 2) в кипящем бутаноле [2]:

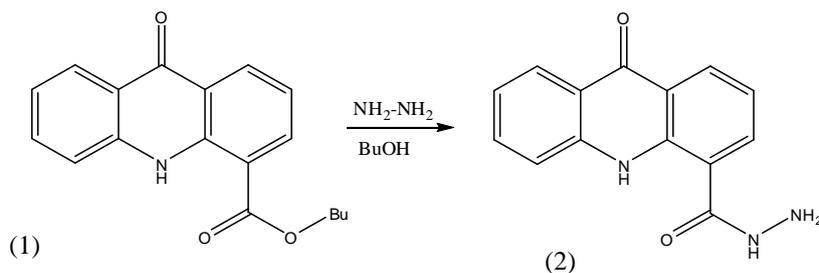


Рис. 2. Реакция гидразинолиза бутилового эфира 4-карбоксиякридона в кипящем бутаноле

Полученный гидразид представляет собой желтое высокоплавкое кристаллическое вещество, практически нерастворимое в воде и углеводородных растворителях, плохо растворимое в спиртах, хорошо растворимое в *N,N*-диметилформамиде, раствор обладает выраженной голубой флуоресценцией. Структура полученного соединения подтверждена методами ИК-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. В масс-спектре полученного соединения присутствует пик, соответствующий молекулярному иону с m/z 254. В ИК спектре соединения ((2), рис.2) присутствуют полосы поглощения, отвечающие колебаниям карбонильной группы акридонового цикла и амидной группы ($1622, 1647 \text{ см}^{-1}$ соответственно), а также полоса поглощения, соответствующая колебаниям N - H связей (3285 см^{-1}). В отличие от спектра бутилового эфира 4 - карбоксиакридоны, в ИК - спектре гидразида 4 - карбоксиакридоны исчезает по-

лоса, соответствующая колебаниям сложно-эфирной группы 1685 см^{-1} .

Реакцию конденсации гидразида 4 - карбоксиакридоны ((2), рис. 3) с ароматическими альдегидами проводили в бутаноле при комнатной температуре при эквимольном соотношении реагентов (рис. 3). На всех стадиях реакции реакционная смесь представляет собой гетерогенную систему (и исходный гидразид, и продукт реакции плохо растворимы в бутаноле), однако внешний вид твердой фазы по ходу реакции претерпевает изменения. Полноту протекания реакции контролировали методом ТСХ [6]. Ароматические альдегиды, содержащие в ядре как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители, легко реагировали с соединением ((2), рис. 3) в результате чего был получен ряд соответствующих арилиденгидразидов 4 - карбоксиакридоны (соединения (3 a-h)):

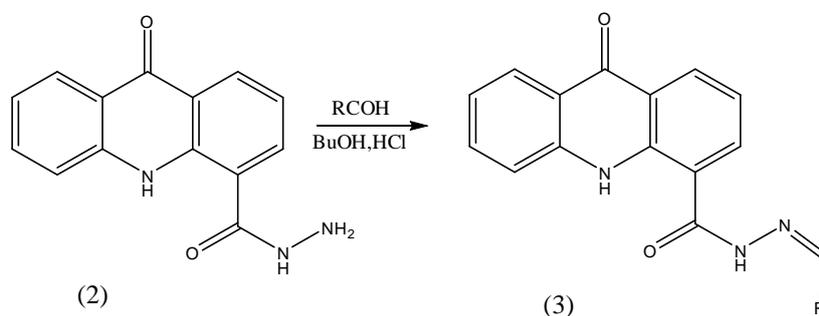


Рис. 3. Реакция конденсации гидразида 4-карбоксиакридоны с ароматическими альдегидами. R = 4-нитро-фенил (3a); R = 2 - нитро-фенил (3b); R=4-(диэтиламино)-фенил (3c); R=4-(диметиламино)-фенил (3d); R = 4-хлор-фенил (3e); R = 3,4 - диоксо-фенил (3f); R = α -бромстирил (3g); R = 4-изопропил-фенил (3h)

Полученные арилиденгидразиды 4-карбоксиакридоны представляют собой высокоплавкие кристаллические вещества, цвет которых варьируется от желтого до оранжевого. Это вещества нерастворимые в воде и углеводородных растворителях, плохо растворимые в спиртах, хорошо растворимые в *N,N*-диметилформамиде, растворы обладают хорошо выраженной голубой флуоресценцией.

В ИК-спектрах соединений ((3 a-h) рис. 3) карбонильной группе акридонового скелета соответствует интенсивная полоса поглощения в области $1621 - 1617 \text{ см}^{-1}$. Карбонильной амидной группе во всех соединениях отвечает полоса поглощения в области $1690 - 1646 \text{ см}^{-1}$. Иминной ($N_3 = C_4$) группе соответствует полоса поглощения в области $1597 - 1592 \text{ см}^{-1}$ [7]. Для полученных соединений вероятно существование *E/Z* изомеров. Однако ни

методом ТСХ, ни хромато-масс-спектрометрические исследования полученных веществ не выявили существования изомерных форм. В хроматограммах всех полученных соединений присутствует единственный пик, для которого в масс-спектре обнаруживается пик молекулярного иона арилиденгидразида. Полученные результаты согласуются с исследованием авторов [6], которые считают, что в растворах исследуемых соединений имеет место быстрое равновесное взаимопревращение *E* и *Z* изомерных форм.

Таким образом, с помощью реакции конденсации гидразида 4 - карбоксиакридоны с различными ароматическими альдегидами был осуществлен синтез новых соединений ряда арилиденгидразидов 4 - карбоксиакридоны, предположительно обладающих биологической активностью и способных выступать в

качестве синтонов в синтезе новых биологически активных соединений.

Порядок осуществления синтеза представлен далее. Чистоту исходных соединений и продуктов реакции контролировали методом тонкослойной хроматографии (пластины «Сорбфил» ПТСХ-П-В-УФ, элюент - толуол: ацетон: уксусная кислота 5:5:0,1). Состав и структуру продуктов реакции подтверждали методами ИК-спектроскопии (ИК-Фурье спектрометр типа IR - 200, фирма Nicolet, таблетки в KBr), методами хроматомасс-спектрометрии (система ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD компании Waters) и методами УФ спектроскопии (УФ-спектрометр UV-1800 фирмы Shimadzu). Бутиловый эфир 4-карбоксиякридона был получен следующим образом: к 10 г (0,021 моль) 4-карбоксиякридона приливают 50 мл бутилового спирта и 13 мл серной кислоты. Смесь кипятят при перемешивании. Контроль хода реакции осуществляют с помощью ТСХ. Растворитель упаривают, осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из бутанола. Выход составил 65 %. Т.пл. = 175±2 °С; R_f = 0,84. Масс-спектр (Электроспрей, 70 эВ), m/z

(Iотн (%)): 296 [M+H]⁺ (100). ИК-спектр (KBr), ν/см⁻¹: 1685 (C1' = O сл.эф.); 1616 (C9 = Oакр.).

Получение гидразидов 4-карбоксиякридона (2) происходит по представленной далее схеме. К смеси 10 г (3,2 ммоль) бутилового эфира 4-карбоксиякридона и 20 мл бутилового спирта, добавляют 8,2 мл гидразина моногидрата, реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 2 часов. Выпавший осадок фильтруют, перекристаллизовывают из ДМФА. Выход составил 84 %. Т.пл. = 315 ± 2 °С; R_f = 0,25. Масс-спектр (Электроспрей, 70 эВ), m/z (Iотн (%)): 254 [M + H]⁺ (100). ИК - спектр (KBr), ν/см⁻¹: 3275 (NH - NH₂); 1647 (C1' = Oамид); 1624 (C9 = Oакр.).

Общая методика синтеза иминов 4-акридонкарбоксоамидов (3 а-н) заключается в следующем: смесь 3.7 ммоль гидразидов 4-карбоксиякридона и 4.1 ммоль соответствующего ароматического альдегида в 40 мл BuOH, подкисленную 1-2 каплями концентрированной HCl, выдерживают при комнатной температуре и перемешивании в течение 1 часа. Образовавшийся продукт фильтруют и перекристаллизовывают из ДМФА. Характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Характеристики иминов 4-акридонкарбоксоамидов

R	Выход %	Т _{пл} °С	m/z	R _f	ИК - спектр (KBr), ν / см ⁻¹		
					C1'=O	C9=O	N3'=C4'
4-нитро-фенил (3a)	77	312±2	387	0,77	1690	1621	1592
2-нитро-фенил (3b)	79	307±2	387	0,81	1653	1621	1593
4-(диэтиламино)-фенил (3c)	86	274±2	413	0,79	1648	1617	1594
4-(диметиламино)-фенил (3d)	79	269±2	384	0,73	1674	1605	1643
4-хлор-фенил (3e)	78	301±2	376	0,78	1677	1621	1593
3,4-диоксо-фенил (3f)	81	290±2	374	0,48	1662	1621	1594
α-бромстирил (3g)	78	233±2	446	0,78	1646	1621	1595
4-изопропил-фенил (3h)	89	266±2	384	0,81	1649	1620	1597

ЛИТЕРАТУРА

1 Stankiewicz-Drogon, A. New acridone-4-carboxylic acid derivatives as potential inhibitors of hepatitis C virus infection [Text] / A. Stankiewicz-Drogon, L. G. Palchykovska, V. G. Kostina et al // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2008. – №16. – P. 8846.

2 Fröhlichová, Z. Spectroscopic, structural and theoretical studies of novel, potentially cyto-

toxic 4-acridonecarboxamide imines [Text] / Z. Fröhlichová, J. Tomaščíková, J. Imrich et al // Heterocycles. – 2009. – №77. – P.1019.

3 Kumar, P. Synthesis and biological evaluation of new 9-amino-acridine-4-carboxamide derivatives as anticancer agents [Text] / P. Kumar, R. Kumar, D. N. Prasad // Arabian journal of chemistry. – 2013. – №6. – P. 59.

4 Ефремов, А. Л. Синтез, свойства потенциально биологически активных производных гидразидов замещенных 2-аминоникотиновых и 2-аминоцинхоновых кислот [Текст]: автореф. ... дис. кан. фарм. наук: 14.04.02 / А. Л. Ефремов – Пермь: ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», 2011. – 23 с.

5 Машковский, М. Д. Лекарственные средства [Текст] / М. Д. Машковский. – М.: Издательство Новая Волна, 2002. – 540 с.

6 Fröhlichová, Z. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acridine/acridone moieties [Text] / Z. Fröhlichová, J. Imrich, I. Danihel et al // Spectrochim. acta. Part A. – 2009. – №73. – P. 238.

7 Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных [Текст] / Э. Преч. – М.: Мир БИНОМ, 2006. – 248 с.

REFERENCES

1 Stankiewicz-Drogon, A. New acridone-4-carboxylic acid derivatives as potential inhibitors of hepatitis C virus infection [Text] / A. Stankiewicz-Drogon, L. G. Palchykovska, V. G. Kostina et al // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2008. – №16. – P. 8846.

2 Fröhlichová, Z. Spectroscopic, structural and theoretical studies of novel, potentially cytotoxic 4-acridonecarboxamide imines [Text] / Z. Fröhlichová, J. Tomaščíková, J. Imrich et al // Heterocycles. – 2009. – №77. – P.1019.

3 Kumar, P. Synthesis and biological evaluation of new 9-amino-acridine-4-carboxamide derivatives as anticancer agents [Text] / P. Kumar, R. Kumar, D. N. Prasad // Arabian journal of chemistry. – 2013. – №6. – P. 59.

4 Efremov, A. L. Synthesis and properties of potentially biologically active derivatives of 2-substituted hydrazides aminonikotinovyh and 2 aminotsinhoninovyh acids [Text]: abstr. dis. ... cand. farm. sciences: 14.04.02 / A. L. Efremov. – Perm.: SBEA HPE "Perm State Pharmaceutical academy", 2011. – 23 p.

5 Mashkovsky, M. D. Medicines [Text] / M. D. Mashkovsky. – М.: Publishing House of the New Wave, 2002. – 540 p.

6 Fröhlichová, Z. Synthesis and properties of novel biologically interesting polycyclic 1,3,4-oxadiazoles containing acridine/acridone moieties [Text] / Z. Fröhlichová, J. Imrich, I. Danihel et al // Spectrochim. acta. Part A. – 2009. – №73. – P. 238.

7 Prech, E. Determination of the structure of organic compounds. Table spectral data [Text] / E. Prech. – М.: Mir BINOM, 2006. – 248 p.