

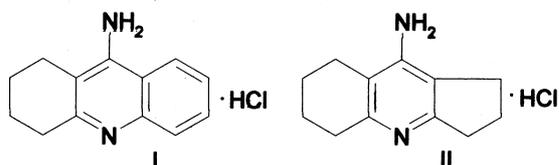
УДК 547.79

В.И. Марков, О.К. Фарат, Е.В. Великая, С.А. Варениченко

## РЕАКЦИИ 1,2,3,4,5,6,7,8-ОКТАГИДРОАКРИДИН-4-КАРБОНИТРИЛА

Изучены химические свойства 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрила (III), на основе которого синтезированы новые соединения из класса гидрированных акридинов, представляющие интерес как потенциально физиологически активные вещества.

Гидрированные производные акридина и его аналоги обладают значительной биологической активностью. В медицинской практике в последнее время нашли применение антихолинэстеразные препараты такрин (I) и амирадин (II), которые предложены для лечения болезни Альцгеймера [1, 2].

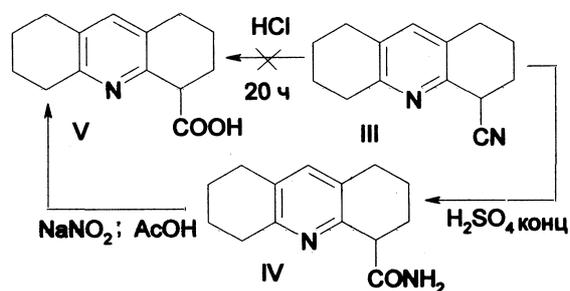


Производные 4-амилопиридина могут стимулировать нейромышечную передачу, усиливать возбуждение в тканях, проявлять антидепрессантную активность, восстанавливают проводимость в нервах и нейромышечных синапсах в случае их повреждения [3]. В связи с этим исследование в области гидрированных производных акридина представляет значительный практический интерес.

1,2,3,4,5,6,7,8-Октагидроакридин-4-карбонитрил (III) был получен ранее с низким выходом (10 %) из труднодоступных реагентов: октагидроакридина, диизопропиламида лития и N,N-диизопропилицианамида [4], химические свойства которого совершенно не исследованы.

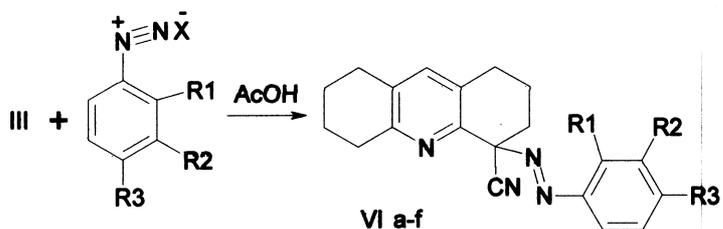
Разработанный нами способ позволил получить карбонитрил (III) с удовлетворительным выходом в две стадии, исходя из продукта конденсации циклогексанона с мочевиной [5, 6]. Нитрил (III) весьма устойчив к кислотному гидролизу. При кипячении в концентрированной соляной кислоте в течение 20 ч нитрил III остался неизменным. Амид (IV), как и ожидалось, был получен в результате взаимодействия с концентрированной серной кислотой.

Действием на амид IV нитрита натрия в уксусной кислоте была получена соответствующая кислота (V):



Строение амида IV подтверждает спектр ЯМР  $^1\text{H}$ , на котором очень четко видно сигналы двух атомов водорода амидной группы в виде синглетов — 6.8 и 7.4 м.д., сигнал ароматического протона пиридинового цикла — 7.1 м.д., СН-протон в положении 4 акридинового цикла дает триплет в области 4.5 м.д., а также сложный массив сигналов 14 алифатических протонов. Для кислоты V был определен эквивалент титрованием 0.1 н. раствором NaOH.

Взаимное влияние акцепторной цианогруппы и пиридинового цикла повышает реакционную способность СН-группы настолько, что дает возможность провести азосочетание с солями диазония.

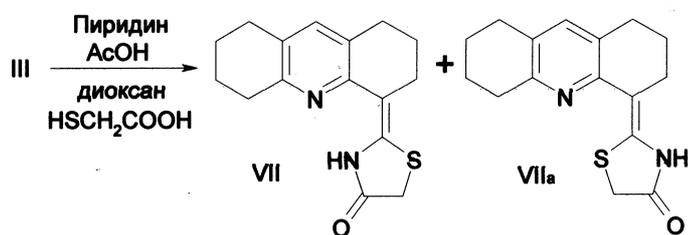


a: R1=R2=H, R3=NO<sub>2</sub>; b: R1=R3=H, R2=NO<sub>2</sub>; c: R3=R2=H, R1=NO<sub>2</sub>; d: R1=Me, R2=H, R3=NO<sub>2</sub>; e: R1=NO<sub>2</sub>, R2=H, R3=Me; f: R1=R3=H, R2=CO<sub>2</sub>H; для a-e X<sup>-</sup>=HSO<sub>4</sub><sup>-</sup>, f — Cl<sup>-</sup>.

© В.И. Марков, О.К. Фарат, Е.В. Великая, С.А. Варениченко, 2011

В спектре ЯМР  $H^1$  азосоединения VIa наблюдаются сигналы протонов нитробензольного цикла (АВ-система в области 7.5 и 8.5 м.д.), сигнал ароматического протона пиридинового цикла 7.3 м.д. и сложный мультиплет алифатических протонов 1.5—3.0 м.д., исчезает триплет СН-протона в положении 4 акридинового цикла.

К карбонитрилу III легко присоединяется меркаптоуксусная кислота по методу, описанному А.А. Толмачевым [7]. Реакция протекает в кипящем пиридине в присутствии уксусной кислоты в течение 10 ч. Анализ спектра ЯМР  $H^1$  подтверждает предложенную нами структуру соединений VII и VIIa:

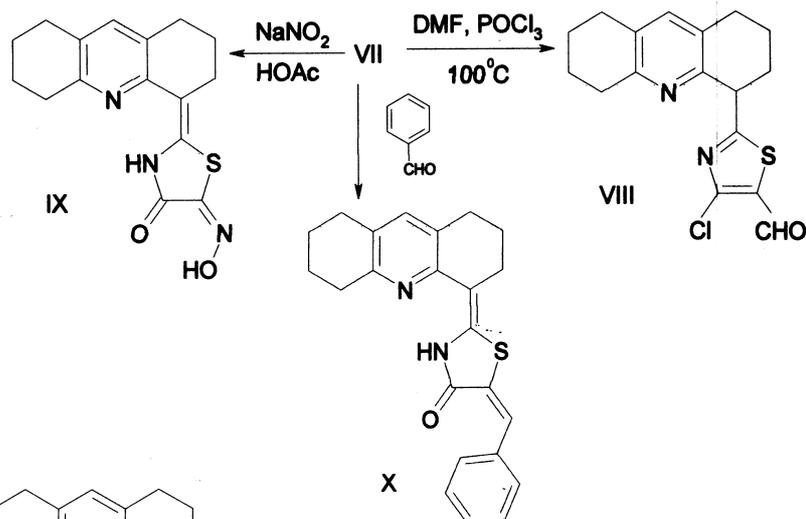


В спектре ЯМР  $H^1$  четко видны сигналы: 13 м.д. — синглет NH-протона тиазолидонового цикла, 7.2 м.д. — СН-протон пиридинового цикла у изомера VII, а также алифатические протоны в виде мультиплета. Интересно отметить, что для групп NH- и СН-протонов пиридинового цикла наблюдаются сигналы минорного изомера VIIa, составляющего не более 10 % от количества основного изомера.

Таким образом, установлено, что на основе карбонитрила III могут быть получены разнообразные производные, представляющие интерес как потенциально биологически активные вещества или как билдинг-блоки для дальнейших преобразований.

Синтез тиазолидона VII представляет интерес, поскольку веществам данного класса присущи разнообразные фармакологические свойства: антимикробные, противовирусные, также некоторые известные производные 4-тиазолидонов применяются при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, диабете, при воспалительных состояниях, значительную перспективу 4-тиазолидоны имеют в терапии рака [8, 9]. По этой причине были исследованы химические свойства этого соединения.

Формилирование вещества VII по методу Вильмайера–Хаака привело к 4-хлор-5 формил производному тиазола VIII.



При взаимодействии 4-тиазолидона VII с нитритом натрия в уксусной кислоте образуется 2-(2,3,5,6,7,8-гексагидроакридин-4(1H)-илиден)-1,3-тиазолидин-4,5-дион-5-оксим (IX).

В положении 5 тиазолидонового цикла находится достаточно активная метиленовая группа, которая проявляет СН-кислотные свойства, поэтому проведенные реакции и дают продукты модификации в указанном положении.

Следует отметить, что для поиска новых биологически активных веществ среди 4-тиазолидонов достаточно часто используется реакция Кневенегера с карбонильными соединениями в условиях щелочного катализа с образованием 5-арил-иденпроизводных, которые проявляют разноплановую фармакологическую активность [8, 9]. Мы установили, что при взаимодействии тиазолидона VII с бенальдегидом образуется соединение X.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.** Спектры ЯМР  $H^1$  получены на приборе Varian VXR-200 (200 МГц) относительно ТМС в  $DMCO-d_6$ . Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silica gel (Merck) 60 F<sub>254</sub> (хлороформ — изопропиловый спирт, 10:1).

1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбоксамид (IV). Соединение III 1.06 г (0.005 моль) при охлаждении растворили в 5—7 мл концентрированной серной кислоты (удельный вес — 1.83 г/мл) и оставили на 3 дня, после чего вылили на

лёд и нейтрализовали аммиаком до pH 6—7. Выпавший осадок отфильтровали и очистили кристаллизацией из толуола. Выход 0.78 г (68 %),  $T_{пл} = 165\text{—}167\text{ }^\circ\text{C}$

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 6.8 и 7.4 (2H, с,  $\text{NH}_2$ ), 7.12 (1H, с, CH-10), 3.6 (1H, т, CH-4), 1.5—2.8 (14H, м).

*1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбоновая кислота (V)*. 0.92 г (0.004 моль) соединения IV растворили в уксусной кислоте и при перемешивании добавили 0.008 моль нитрита натрия. Через 2 ч нейтрализовали раствором соды до нейтральной среды. Перекристаллизация из метанола. Выход 0.55 г (60 %),  $T_{пл} = 195\text{ }^\circ\text{C}$ .

*1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрил-2-азо-*n*-нитробензол (VIa)*. К раствору соли диазония, приготовленного из 1.38 г (0.01 моль) *p*-нитроанилина и 0.69 г (0.01 моль) нитрита натрия в 5 мл концентрированной серной кислоты, влили раствор 2.12 г (0.01 моль) карбонитрила (III) в уксусной кислоте, при сильном охлаждении и механическом перемешивании. Смесь перемешивали 30—40 мин и нейтрализовали 1 н. раствором карбоната калия. Выпавшее азосоединение VIa кристаллизовали из изопропилового спирта. Выход 2 г 56 %,  $T_{пл} = 135\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.5 и 8.5 (4H, АВ система, Ar), 7.2 (1H, с, CH-10), 1.5—2.8 (14H, м).

Аналогично получены соединения: VIb — выход 65 %,  $T_{пл} = 140\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.); VIc — выход 61 %,  $T_{пл} = 142\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.); VIд — выход 70 %,  $T_{пл} = 145\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.); VIe — выход 70 %,  $T_{пл} = 145\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.); VIf — выход 60 %,  $T_{пл} = 143\text{ }^\circ\text{C}$  (разл.).

*1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-тиазолидон (VII)*. К раствору 1.06 г (0.005 моль) соединения III в диоксане добавили уксусную кислоту, пиридин, тиогликолевую кислоту в мольном соотношении к III как 1:1:2:2 соответственно. Смесь кипятили на протяжении 10 ч, затем в осадок выпало вещество VII. Смесь охлаждали и кристаллы отфильтровывали. Кристаллизовали из ДМФА. Выход 1 г (70 %),  $T_{пл} = 255\text{ }^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13 (1H, с, NH), 10.6 (0.1H, с, NH), 7.2 (1H, с, CH-10), 7.1 (0.1H, с, CH-10), 3.8 (2H, с), 3.5 (0.2H, с), 1.5—2.8 (16H, м).

*4-хлор-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-ил)-1,3-тиазол-5-карбальдегид (VIII)*. 0.57 г (0.002 моль) соединения VII растворили в комплексе Вильсмайера (0.012 моль  $\text{POCl}_3$  и 0.026 моль ДМФА). Смесь нагревали в течение 3 ч при температуре, не превышающей  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , нейтрализова-

ли 1 н. раствором поташа, выпавший осадок отфильтровали и очистили перекристаллизацией из диоксана. Выход 0.33 г (50 %),  $T_{пл} = 260\text{ }^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.5 (1H, с, CHO), 7.2 (1H, с, CH-10), 3.6 (1H, т, CH-4), 1.5—2.8 (14H, м)

*2-(2,3,5,6,7,8-гексагидроакридин-4(1H)-илиден)-1,3-тиазолидин-4,5-дион-5-оксим (IX)*. К раствору 0.72 г (0.002 моль) соединения VII в 5 мл уксусной кислоты добавили 0.004 моль нитрита натрия при перемешивании и охлаждении. Через сутки осадок отфильтровали и перекристаллизовали из ДМФА. Выход 0.34 г (54 %),  $T_{пл} = 270\text{ }^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.8 (1H, с, NOH), 13 (1H, с, NH), 7.2 (1H, с, CH-10), 1.5—2.8 (14H, м).

*5-бензилиден-2-(1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-(1H)-илиден)-1,3-тиазолидин-4-он (X)*. К раствору 0.72 г (0.002 моль) соединения VII в уксусной кислоте добавили ацетат натрия (1:1) и 0.21 г (0.002 моль) бензальдегида. Смесь нагревали при температуре  $100\text{ }^\circ\text{C}$  на протяжении 8 ч. После охлаждения реакционной массы выпал осадок, который отфильтровали и перекристаллизовали из ДМФА. Выход 0.56 г (75 %),  $T_{пл} = 250\text{ }^\circ\text{C}$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.4 (1H, с, NH), 7.4—7.7 (5H, м, Ph), 7.3 (2H, с ушир., CH-10 и CH), 1.5—2.8 (14H, м).

РЕЗЮМЕ. Вивчено хімічні властивості 1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонітрилу (III), на основі якого синтезовані нові сполуки з класу гідрованих акридинів, що викликають інтерес як потенціально фізіологічно активні речовини.

SUMMARY. Chemical properties of 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile have been studied. On the basis of 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine-4-carbonitrile new compounds — derivatives of hydrogenated acridines have been synthesized as potential biologically active compounds.

1. *Машковский М.Д.* Лекарства XX века. -М.: Новая волна, 1998. -Т. 1.
2. *Huanan Hu, Liangfu Song, Junjun Zheng et al.* // *Molecules*. -2011. -**16**. -P. 1878—1887.
3. *Пат. 2039058 Россия, МКИ C07D471/02*. -Опубл. 1995.
4. *Марков В.И., Великая Е.В., Варениченко С.В., Фарат О.К.* // *Химия и современные технологии*. Тез. V Международ. научно-техн. конф. студентов, аспирантов и молодых ученых. -Днепропетровск, 2011.
5. *Пат. US № 4160094, МКУ C07D 215/16*. -Publ. 1975.
6. *Харченко А.В., Строев Ю.П., Маркова И.В.* Вопросы химии и хим. технологии. -2009. -№ 5. -С. 16—22.

7. Tolmachev A.V., Tverdokhlebov A.P., Andrushko M.M. // Synthesis. -2006. -№ 9. -P. 1433—1436.  
8. Brown C.F. // Chem. Rev. -1961. -61. -P. 463—521.

9. Shiva P. Singh, Surendra S. Parmar, Krishna Raman, Virgil I. Steinbrg. // Ibid. -1981. -81. -P. 175—203.

ГВУЗ “Український державний хіміко-технологічний університет”, Дніпропетровськ

Поступила 04.07.2011

УДК 547.781.4 + 547.783 + 547.298.1

В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк

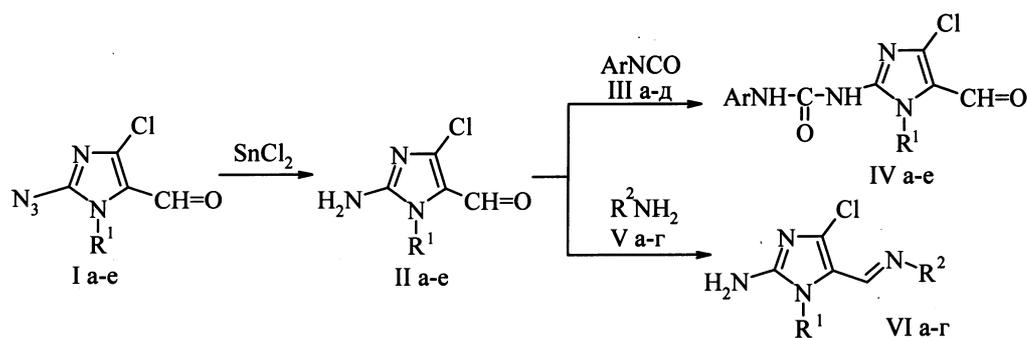
## СИНТЕЗ ТА ДЕЯКІ ПЕРЕТВОРЕННЯ 2-АМІНО-4-ХЛОРО-1H-5-ФОРМІЛІМІДАЗОЛІВ

Відновленням 2-азидо-4-хлоро-1H-5-формілімідазолів дихлоридом олова синтезовані 2-аміно-4-хлоро-1H-5-формілімідазоли, які були використані для отримання відповідних N-(2-імідазоліл)-N'-арилсечовин та N-(5-імідазоліл)метиленамінів.

*ВСТУП.* Поліфункціональні імідазоли є важливими синтетичними темплатами для раціонального дизайну нових біоактивних систем [1—3]. Особливого значення серед них набувають сполуки, які містять у своїй структурі відмінні за електронними параметрами замісники, наприклад, аміно- та альдегідну групи. Зокрема, відносно доступні 2-аміно-4-формілімідазоли використовуються для одержання ряду природних алкалоїдів, виділених із морепродуктів [4]. В той же час їх 5-формілізаміщені аналоги описані тільки для похідних імідазолу із діалкіламіногрупою в положенні 2 гетероциклу [5, 6]. В цьому ключі, з урахуванням синтетичного та фармакологічного потенціалу похідних 4-хлоро-5-формілімідазолів [7—9],

видається доцільним пошук нових представників такого типу сполук, додатково функціоналізованих у положенні 2 первинною аміногрупою.

*ЕКСПЕРИМЕНТ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТИВ.* Базовими сполуками для вирішення поставленої цілі були обрані нещодавно [6] синтезовані нами 2-азидо-4-хлоро-5-формілімідазоли (I а–е). Показано, що при дії дихлориду олова вони селективно, не зачіпаючи альдегідної групи, відновлюються до 2-аміно-4-хлоро-5-формілімідазолів (II а–д) (табл. 1). В їх ЯМР <sup>1</sup>H спектрах (табл. 2) присутні синглети протонів груп NH<sub>2</sub> (6.71—6.96 м.ч.) та CH=O (9.25—9.30 м.ч.). Остання в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C прописується синглетом у діапазоні 172.28—172.52 м.ч.



I, II: R<sup>1</sup> = Me (а), Ph (б), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); III: Ar = Ph (а), 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г), 4-*mpem*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); IV: R<sup>1</sup> = Ph, Ar = 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б); R<sup>1</sup> = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> Ar = Ph (в), 4-*mpem*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д), 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (е); V: R<sup>2</sup> = Me (а), (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (б), 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); VI: R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me (а), R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>O (б); R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (г); R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в).

© В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк, 2011