

Т. І. Калин¹, М. В. Мельник², Б. М. Гуцуляк³, О. В. Боднарчук²
¹ Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу
² Івано-Франківський національний медичний університет
³ Прикарпатський національний університет ім. В. Стефаника

УДК.547.835

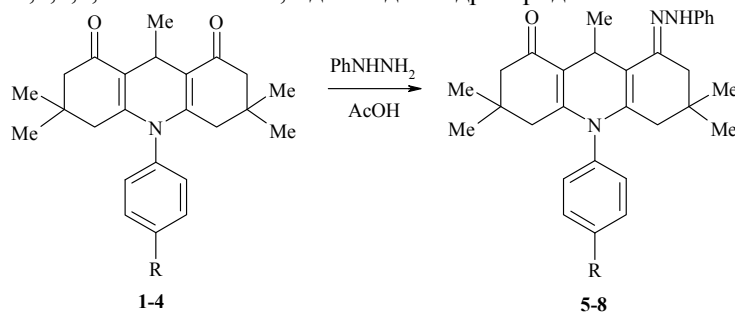
СИНТЕЗ ФЕНІЛГІДРАЗОНІВ НА ОСНОВІ 1,8-ДІОКСОДЕКАГІДРОАКРИДИНІВ

Сполуки, що містять полігідроакридиновий фрагмент, володіють антимікробною активністю [1-3] та люмінесцентними характеристиками [4-7]. Синтезовані нами раніше 9-метил-N-арил-1,8-діоксодекагідроакридинини [8] виявили високий ступінь протимікробної активності [9].

Похідні оксотетрагідроакридинів – фенілгідрозони також можуть бути використані як протимікробні препарати [10] та в лазерній техніці [11]. Тому розробка методів синтезу нових похідних декагідроакридину із функціональними замісниками у положеннях 1,8 акридинового кільця є актуальною проблемою.

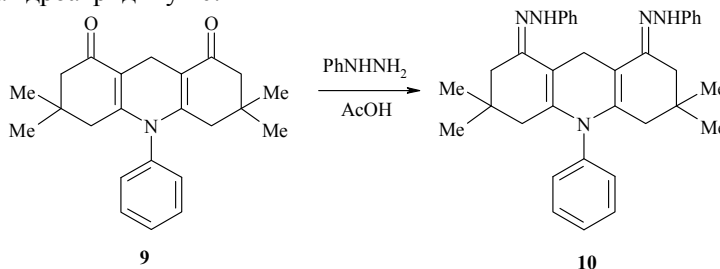
Наявність кетонних груп у молекулах 1,8-діоксодекагідроакридинів робить можливим проведення реакції з фенілгідрозиною, яку використовують для оцінки реакційної здатності цих груп. Відомі методи одержання фенілгідрозонів у воді в присутності ацетату натрію або у безводному піридині [12], в крижаній ацетатній кислоті [13]. Виявлено [14], що при нагріванні декагідроакридин-1,8-діонів, незаміщених в положенні 9, з трикратним надлишком фенілгідрозину в ізопропіловому спирті з сульфатною кислотою утворюються бісфенілгідрозони. Авторами [14] встановлено, що реакція не зупиняється на стадії утворення бісфенілгідрозонів, а перетворюється в продукт перегрупування Фішера при більшому співвідношенні сульфатної кислоти до спирту (5:1).

Нами проведено синтез фенілгідрозонів на основі 9,10-дизаміщених похідних 1,8-діоксодекагідроакридинів. Реакцію проводили в крижаній ацетатній кислоті. Внаслідок наявності системи спряження між карбонільними групами та метильної групи в положенні 9 у молекулах 1,8-діоксодекагідроакридинів існує особливість в реакціях за кетонними групами. Вона проявляється в тому, що в результаті делокалізації зарядів зменшується реакційна здатність декагідроакридиндіонів-1,8. За допомогою мас-спектрометричних досліджень встановлено, що в умовах синтезу утворюються монопохідні фенілгідрозони N-арил-3,3,6,6,9-пентаметил-1,8-діоксодекагідроакридинів **5-8**:



1,5, R=H; **2, 6**, R=COOC₄H₉; **3, 7**, R=NO₂; **4, 8**, R=Cl

Найімовірніше, наявність метильного замісника в 9-му положенні декагідроакридинового фрагменту створює певні стеричні утруднення, що зумовлює утворення моно-, а не бісфенілгідрозонів N-арил-3,3,6,6,9-пентаметил-1,8-діоксодекагідроакридинів. Натомість, проведення синтезу з декагідроакридиндіоном **9** в аналогічних умовах призвело до одержання бісфенілгідрозону N-феніл-3,3,6,6-тетраметил-1,8-діоксодекагідроакридину **10**.



Монофенілгідрозони N-арил-3,3,6,6,9-пентаметил-1,8-діоксодекагідроакридинів **5-8** та бісфенілгідрозон N-феніл-3,3,6,6-тетраметил-1,8-діоксодекагідроакридину **10** – це кристалічні речовини червоного кольору. Будова одержаних речовин підтверджена ЯМР ^1H спектрами, склад – результатами елементного аналізу та мас-спектрометрії. У спектрах ЯМР ^1H сполук **5-8** протони груп NH проявляються в діапазонах 9,6-9,9 м.ч. (табл. 1), для сполуки **10** наявні синглетні сигнали при 9,87 і 9,97 м.ч., що свідчить про нееквівалентність протонів груп NH.

Виходи та деякі фізико-хімічні константи одержаних фенілгідрозонів **5-8, 10** наведені в табл. 2.

Таблиця 1

Спектри ЯМР ^1H сполук **5-8, 10**

Сполука	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м. ч.
5	0.8-1.1 м (15H, 3,6,9-CH ₃), 1.66 д (2H, J=18Гц, 4,5-CH ₂), 2-2.5 м (6H, 2,4,5,7-CH ₂), 3.84 к (1H, 9-CH), 7.12 -7.48 м (10H, H _{аром}), 9.65 с (1H, NH)
6	0.8-1.1 м (18H, 3,6,9-CH ₃ , CH ₃ -Bu), 1.45 м (2H, CH ₂ -Bu), 1.66 д (2H, J=18Гц, 4,5-CH ₂), 1.72 м (2H, CH ₂ -Bu), 2-2.5 м (6H, 2,4,5,7-CH ₂), 3.89 к (1H, 9-CH), 4.31 т (2H, OCH ₂), 6.87-7.1 м (3H, H _{аром}), 7.32 д (2H, H _{аром}), 7.66 д (2H, H _{аром}), 7.91 м (2H, H _{аром}), 9.68 с (1H, NH)
7	0.83-1.02 м (15H, 3,6,9-CH ₃), 1.64 д (2H, 4,5-CH ₂), 2.06-2.19 м (6H, 2,4,5,7-CH ₂), 3.90 к (1H, 9-CH), 6.88-7.20 м (3H, H _{аром}), 7.33 д (2H, H _{аром}), 7.55 д (2H, H _{аром}), 7.84 м (2H, H _{аром}), 9.89 с (1H, NH)
8	0.89-1.06 м (15H, 3,6,9-CH ₃), 1.63 д (2H, J=18Гц, 4,5-CH ₂), 2.08-2.37 м (6H, 2,4,5,7-CH ₂), 3.84 к (1H, 9-CH), 6.85-7.1 м (3H, H _{аром}), 7.29 д (2H, H _{аром}), 7.45 д (2H, H _{аром}), 7.78 м (2H, H _{аром}), 9.83 с (1H, NH)
10	0.90 м (12H, 3,6-CH ₃), 2.45 с (4H, 4,5-CH ₂), 2.61с (4H, 2,7-CH ₂), 3.25 с (2H, 9-CH ₂), 6.89 т (2H, H _{аром}), 7.28-7.40 м (8H, H _{аром}), 7.59 м (2H, H _{аром}), 7.79 т (3H, H _{аром}), 9.87 с (1H, NH), 9.97 с (1H, NH)

Таблиця 2

Виходи, дані елементного аналізу та мас-спектрометричних досліджень сполук **5-8, 10**

№ сполуки	Вихід, %	Мас-спектр [M ⁺], m/z	Знайдено N, %	Формула	Обчислено N, %
5	68	454	9.11	C ₃₀ H ₃₅ N ₃ O	9.27
6	62	554	7.23	C ₃₅ H ₄₃ N ₃ O ₃	7.58
7	58	499	11.09	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₃	11.23
8	61	489	8.43	C ₃₀ H ₃₄ ClN ₃ O	8.61
10	67	–	13.09	C ₃₅ H ₃₉ N ₅	13.21

Експериментальна частина

Спектри ЯМР ^1H реєстрували на спектрофотометрі Varian Mercury-400 з робочою частотою 400 МГц, розчинник (CD₃)₂SO. Хімічні зсуви виражено в δ -шкалі відносно тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Хромато-мас-спектри отримані на приладі PE SCIEX API 150 EX [детектори UV (254 нм) та ELSD].

Контроль за ходом реакції та індивідуальністю одержаних сполук здійснювався за допомогою тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol UV-254, елюент: 1-бутанол-вода-оцтова кислота, 5:4:1.

Фенілгідрозон 1,8-діоксо-3,3,6,6,9-пентаметил-10-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8,-9,10-декагідро-акридину (**5**)

В круглодонну колбу поміщали 0.4 г (1.1 ммоль) 1,8-діоксодекагідроакридину **1**, додавали 0.33 г (0.3 мл, 3 ммоль) фенілгідрозину, 10 мл ацетатної кислоти і кип'ятили впродовж 0.5 год. В реакційну суміш додавали 12 мл етанолу, нагрівали для видалення утвореного етилацетату. Залишок розтирали з водою і перекристалізували з етанолу. Одержували 0.34 г сполуки **5**.

За аналогічною методикою отримували сполуки **6-8, 10**.

РЕЗЮМЕ

9-Метил-N-заміщені-1,8-діоксодекагідроакридини реагують з фенілгідрозином, утворюючи монофенілгідрозони, на відміну від їх аналогів – незаміщених у положенні 9 1,8-діоксодекагідроакридинів, які утворюють бісфенілгідрозони.

РЕЗЮМЕ

9-Метил-N-замещенные-1,8-диоксодекагидроакридины реагируют с фенилгидразином, образуя монофенилгидразоны, в отличие от их аналогов – незамещенных в положении 9 1,8-диоксодекагидроакридинов, образующих бисфенилгидразоны.

SUMMARY

9-Methyl-N-substituted-1,8-dioxodecahydroacridines react with phenylhydrazine and form monophenylhydrazones, in contrast to their analogues 1,8-dioxodecahydroacridines unsubstituted in position 9 that form bisphenylhydrazones.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синтез и антимикробная активность замещенных 1,8-диоксодекагидроакридинов / Ю. М. Щекотихин, Т. Г. Николаева, Г. М. Шуб [и др.] // Хим.-фарм. журнал. – 2001. – Т.35, № 4. – С. 206 – 208.
2. Structure-activity investigation of atypical acridine derivatives as antimicrobial agents / M. I. Al-Ashmawi, M. A. El-Sadek, M. A. K. El-Bermawy [et al.] // Journ. of Pharm. Sci. – 1994. – № 3. – P. 144–150.
3. Волянский Ю. Л. Синтез и противомикробная активность четвертичных солей оксотетрагидроакридиния / Ю. Л. Волянский, М. В. Мельник, Б. М. Гуцуляк // Хим.-фарм. журнал. – 1979. – № 12. – С. 36–40.
4. A new class of laser dyes from acridinedione derivatives / P. Shanmugasundaram, K. J. Prabahar, V. T. Ramakrishnan // Journ. of Heterocycl. Chem. – 1993. – V. 30, № 4. – С. 1003–1007.
5. Srividya N. Photophysical studies of acridine(1,8)dione dyes: a new class of laser dyes / N. Srividya, P. Ramamurthy, V. T. Ramakrishnan // Spectrochim. Acta, Part A: Mol. Biomol. Spectroscopy. – 1998. – V. 54, № 2. – P. 245–253.
6. Гуцуляк Б.М., Манжара В.С., Мельник М.В. А.с. 1071622 (1981) // Б. И. – 1984. – № 5.
7. Гуцуляк Б.М., Манжара В.С., Мельник М.В. А.с. 1284202 (1985) // Б. И. – 1986. – № 4.
8. Мельник М. В. Дослідження циклізації первинних ароматичних амінів з ацетальдегідом і димедоном / М. В. Мельник, О. В. Туров, Т. І. Калин. // Доп. НАН України. – 2003. – № 5. – С. 142–145.
9. Мельник М.В. Дослідження протимікробної активності похідних діоксодекагидроакридинів / М. В. Мельник, Т. І. Калин, Р. В. Куцик. // Фарм. журнал. – 2004. – № 4. – С. 78–83.
10. Мельник М. В. Дослідження протимікробної активності солей оксотетрагидроакридинів та їх фенілгідрозонів / М. В. Мельник, Р. В. Куцик // Фарм. журнал. – 2004. – № 2. – С. 58-63.
11. Гуцуляк Б. М., Манжара В. С., Мельник М. В. А.с. 1071623 (1981) // Б. И. – 1984. – № 5.
12. Физер Л. Современные методы в органической химии. / Л. Физер. – М.: ГХИ, 1960. – С.108-112.
13. Мельник М. В. Реакції солей оксотетрагидроакридинію по 9-положенню гетероциклу та карбонільній групі / М. В. Мельник //Укр. хим. журнал. – 2001. – Т.67, №6. – С.103-107.
14. Использование перегруппировки Фишера в построении 16-R-гексагидробисиндоло[2,3-а:3',2'-j]акридинов / Т. Г. Николаева, Ю. М. Щекотихин, Ю. А. Гетманенко [и др.] // Химия гетероцикл. соед. – 2000. – № 3. – С. 416–417.

Поступило до редакції 13.06.2010 р.