

На правах рукописи

Сысоев Павел Ильич

**Синтез гетероциклических соединений
на основе производных
акридонуксусной кислоты**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре химии ФГБОУ ВПО «Курский государственный университет» и кафедре химии и технологии органического синтеза ФГБОУ ВПО «Российский химико-технологический университет» имени Д.И. Менделеева»

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент
Кудрявцева Татьяна Николаевна,
старший научный сотрудник
кафедры химии
ФГБОУ ВПО «Курский государственный
университет»

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
ведущий научный сотрудник
Заварзин Игорь Викторович,
заведующий лабораторией химии
стероидных соединений ФГБУН «Институт
органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН»

кандидат химических наук,
Кузнецов Дмитрий Николаевич,
доцент кафедры органической химии
ФГБОУ ВПО «Московский государственный
университет дизайна и технологии»

Ведущая организация:

ФГУП «Государственный научно-
исследовательский институт органической
химии и технологии»

Защита диссертации состоится «19» июня 2015 года в 10⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.204.04 при РХТУ им. Д.И. Менделеева (125047, Москва, А-47, Миусская пл., д.9) в _____.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Автореферат диссертации разослан

2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04

Кондратова (Пожарская) Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Синтез, изучение химических, физических и биологических свойств, а также установление практической ценности новых производных акридона (9-акридон, 9-гидроксиакридин) относится к перспективным и интенсивно развиваемым областям химии гетероциклических соединений. Представители ряда производных акридона и акридина применяются в качестве противоопухолевых, противовирусных, антибактериальных, противомаларийных, противогрибковых и противовоспалительных средств. Следует особо выделить акридонуксусную кислоту (10-карбоксиметил-9-акридон) и, применяемую на ее основе соль *меглумина акридонацетат* («Циклоферон®»), обладающую противовирусным, интерферониндуцирующим, противовоспалительным действием при отсутствии побочных эффектов.

С другой стороны, многие производные пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений: 1,3,4-оксадиазолов, 1,3,4-тиадиазолов и 1,2,4-триазолов проявляют высокую биологическую активность: антибактериальную, фунгицидную, противовоспалительную, обезболивающую, гипогликемическую, противомаларийную, противотуберкулезную и многие другие.

Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, проблема изыскания новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальной. Это обусловлено снижением эффективности лекарственных препаратов из-за появления резистентных форм микроорганизмов, наличием побочного действия, а также ограниченным сроком годности лекарственных форм.

Объединение в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов - акридонового и азольного гетероциклов, связанных метиленовым мостиком, может привести к получению соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности.

В литературе имеется мало информации о синтезе соединений в рядах производных 10-метилакридонов, содержащих пятичленные азотсодержащие гетероциклические фрагменты, в то же время имеется достаточное количество примеров, демонстрирующих синтетический и биологический потенциал для соединений подобного рода.

В связи с вышеизложенным, можно утверждать, что поиск методов синтеза новых 10-азолилметилакридонов, обладающих высокой биологической активностью при минимальных побочных эффектах, является **актуальной** задачей.

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза, изучение физико-химических и биологических свойств новых 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола.

Научная новизна. Разработаны эффективные методы синтеза функциональных производных акридонуксусной кислоты (гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов и N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов).

Синтезированы ряды ранее неописанных: 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

Разработаны оптимальные условия ацилирования 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин при варьировании растворителя и температуры: получен ряд новых N-(5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов.

Впервые с помощью ЯМР ¹H и ¹H-¹H COSY спектроскопии установлено, что синтезированные арилиденгидразиды акридонуксусной кислоты в растворах ДМСО-d₆ находятся в виде смеси *EE'* и *EZ'* конформеров, с преобладанием *EZ'*-конформера.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза новых 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов на основе производных акридонуксусной кислоты: гидразида, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, N¹-ацил-N⁴-арил-(тио)семикарбазидов.

В результате проведения противомикробных испытаний установлено, что некоторые синтезированные соединения превосходят по противомикробной активности эталон - *этакридина лактат*, а проведенные испытания на противотуберкулезную

активность позволили выявить соединение близкое по активности к эталону - *рифампицину* в отношении к штамму дремлющих клеток *M. tuberculosis* SS18b.

Апробация работы. Отдельные результаты работы доложены и одобрены на XXIII Всероссийской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (г. Екатеринбург, 2013), Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), VIII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2014» (г. Санкт-Петербург). Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования науки (научный проект № 1399 в рамках государственного задания № 2014/349).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 7 печатных работах, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в сборнике научных трудов.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 145 наименований, содержит 45 таблиц, 19 схем, 4 рисунка и 4 приложения.

Благодарности. Автор выражает глубокую благодарность своему первому научному руководителю, ныне покойному, профессору, доктору химических наук, Заслуженному деятелю науки РФ Марковичу Юрию Дмитриевичу. Автор сердечно благодарен научному руководителю Кудрявцевой Татьяне Николаевне за помощь во время работы над диссертацией. Особую благодарность выражаю Попкову Сергею Владимировичу за ценные консультации, анализ и обсуждение результатов, за участие в написании публикаций по теме диссертации.

Основное содержание работы

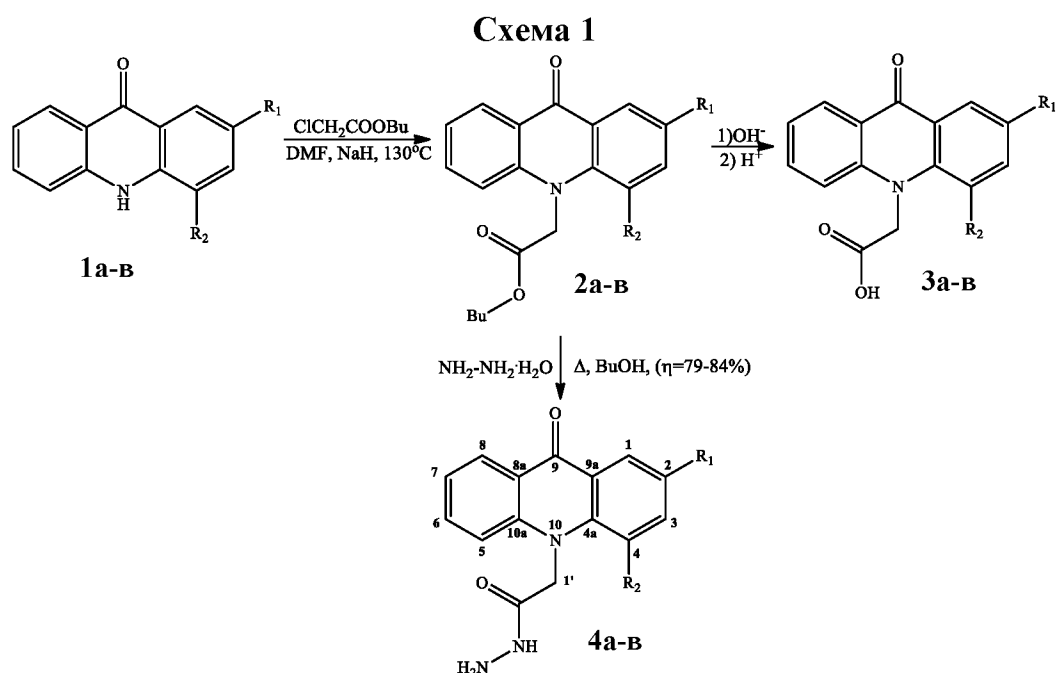
Анализ литературного обзора показал, что синтез 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола, может быть осуществлен с помощью химических превращений как самой акридонуксусной кислоты, так и ее функциональных производных. Поэтому на первом этапе диссертационного исследования были рассмотрены пути синтеза функциональных производных акридонуксусной кислоты (АУК): гидразида, арилиденгидразидов,

N,N' -диацилгидразидов, семикарбазидов и тиосемикарбазидов. На втором этапе осуществляли синтез целевых 10-азолилметилакридонов путем химических превращений функциональных производных акридонуксусной кислоты. На третьем этапе синтезированные соединения были исследованы на наличие антимикробной активности.

1. Синтез функциональных производных акридонуксусной кислоты

1.1 Получение гидразидов акридонуксусных кислот

В данной работе для синтеза 10-азолилметилакридонов, в качестве исходного соединения был использован гидразид акридонуксусной кислоты. Для синтеза гидразидов АУК **4а-в** были использованы бутиловые эфиры **2а-в**. Это связано с тем, что именно бутиловый эфир акридонуксусной кислоты является полупродуктом в промышленном синтезе акридонуксусной кислоты. Реакцией гидразинолиза бутиловых эфиров АУК **2а-в** в кипящем бутаноле были получены соответствующие гидразиды **4а-в** с выходами 79-84% (схема 1). Строение соединений **4а-в** было подтверждено данными ЯМР ^1H , ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

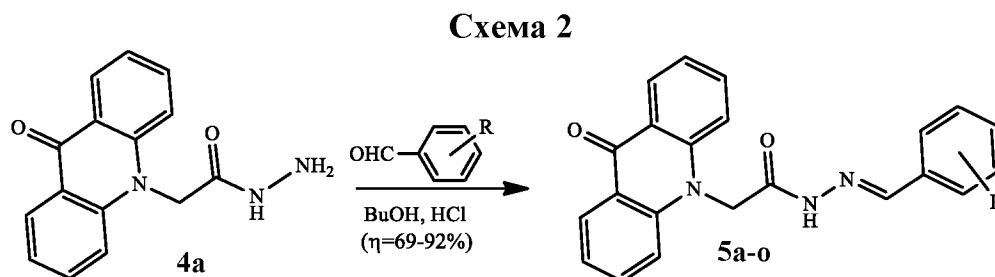


$R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{H}$ (**а**); $R_1 = \text{F}$, $R_2 = \text{H}$ (**б**); $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{F}$ (**в**).

1.2 Синтез арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты

Для поиска биологически активных соединений в рядах производных акридонуксусной кислоты реакцией конденсации гидразида АУК **4а** с различными

альдегидами ароматического ряда в среде бутанола при катализе соляной кислотой были получены арилиденгидразиды **5a-o** с выходами 69-92% (схема 2):



R=H (**5a**); R=2-Cl (**5б**); R=4-Cl (**5в**); R=2-Br (**5г**); R=4-Br (**5д**); R=2-NO₂ (**5е**); R=3-NO₂ (**5ж**); R=4-NO₂ (**5з**); R=3,4-(OH)₂ (**5и**); R=2-OH-3-CH₃O (**5к**); R=4-OH-3-CH₃O (**5л**); R=4-(CH₃)₂N (**5м**); R=4-(C₂H₅)₂N (**5н**); R=2-COOH (**5о**).

Соединения **5a-o** представляют собой кристаллические вещества зеленовато-желтого цвета, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО, плохо растворимые в воде, в этаноле и ацетоне.

В ЯМР ¹H спектрах соединений **5a-o** наблюдается удвоение сигналов протонов CH₂CO-, N=CH-, NH- групп, что указывает на возможность существования соединений **5a-o** в виде *E,Z* геометрических изомеров относительно связи N₍₂₎=C₍₆₎ и *Z',E'*- конформеров, образованных заторможенным вращением вокруг C(O)-N₍₁₎ связи.

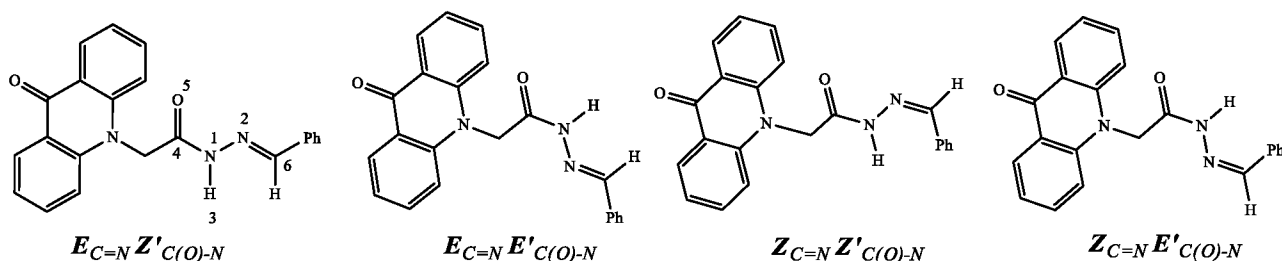


Рисунок 1 - Структура $E_{C=N}/Z_{C=N}$ изомеров и $E'_{C(O)-N}/Z'_{C(O)-N}$ конформеров соединения **5a**

Квантово-химические расчеты энергетических характеристик, проведенные в программе HyperChem 6.03 *ab initio* методом Хартри-Фока с базисом RHF/STO-3G с полной оптимизацией геометрии молекул для модельного N'-бензилиден-2-(9-оксоакридин-10(9H)-ил)ацетогидразида **5a**, показали большую стабильность *EE'* и *EZ'* конформеров. Образование *E*-изомера на 23,52 кДж/моль энергетически выгоднее, чем *Z*-изомера, а разница в энергии между конформерами *EE'* и *EZ'*, отличающимися положением фрагментов относительно C(O)-N₍₁₎ связи, составляет 1,83 кДж/моль. Однозначно пространственная структура была определена с помощью

двумерной спектроскопии ^1H - ^1H COSY. Так на основании данных ^1H - ^1H COSY и ЯМР ^1H спектроскопии можно сделать вывод, что арилиденгидразиды **5a-o** в растворе ДМСО- d_6 существуют в виде *E*-изомера относительно $\text{N}=\text{CH}$ - связи и преимущественно (65-75%) *Z'*-конформера относительно $\text{C}(\text{O})-\text{N}_{(1)}$ связи.

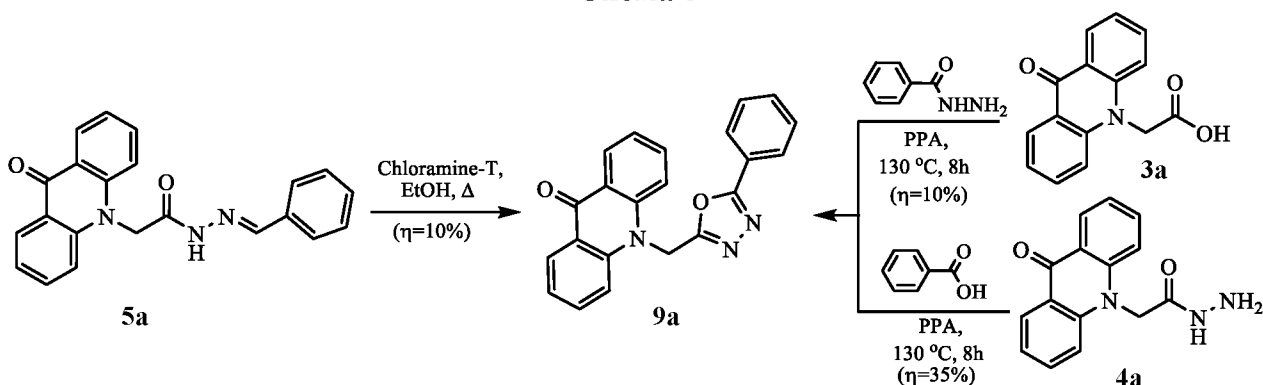
2. Синтез производных акридона, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты

На данном этапе диссертационного исследования нами были рассмотрены пути синтеза новых 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола на основе функциональных производных акридонуксусной кислоты.

2.1 Синтез 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов

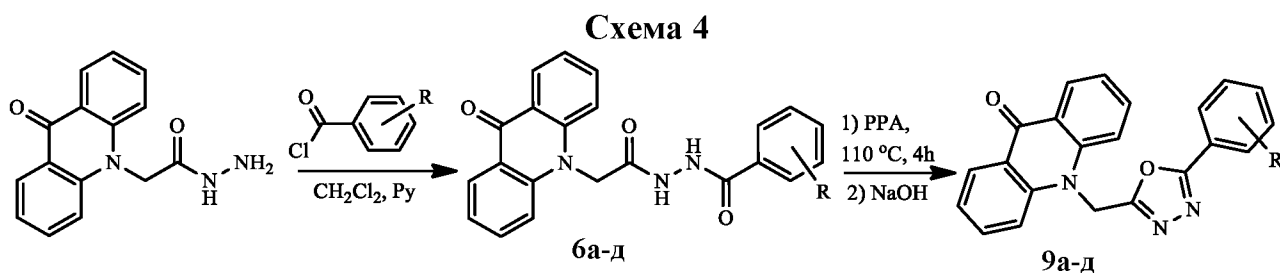
Первоначально на примере получения 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола **9a** нами был опробован метод, основанный на окислительной циклоконденсации арилиденгидразида **5a** под действием хлорамина-Т ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{Na})\text{Cl}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$), в среде кипящего этанола в течение 3 ч, выход составил лишь 10%. Также использованием реакции межмолекулярной циклоконденсации акридонуксусной кислоты **3a** с бензгидразидом в полифосфорной кислоте (ПФК/PPA) при $130\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 8 ч, было выделено соединение **9a** с выходом 10%. Проведение встречного синтеза с участием гидразида АУК **4a** и бензойной кислоты в ПФК при $130\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 8 ч, привело к увеличению выхода до 35%. (схема 3, таблица 1).

Схема 3



Методом хромато-масс-спектрометрии было установлено, что реакция межмолекулярной циклоконденсации гидразида АУК **4a** и бензойной кислоты идет через

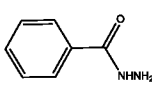
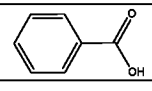
образование полупродукта в виде соответствующего N,N'-диацилгидразида. Поэтому нами были синтезированы N,N'-диацилгидразиды **6a-d** ацилированием гидразида АУК эквимолярным количеством различных бензоилхлоридов в среде дихлорметана в присутствии пиридина. Реакция протекает в течение 1 ч при комнатной температуре, выходы соединений **6a-d** составили 92-96% (схема 4). Полученные N,N'-диацилгидразиды **6a-d** циклизовали в среде ПФК при 110 °С в целевые 1,3,4-оксадиазолы **9a-d** с выходами 87-92% (схема 4). Попытка замены ПФК на концентрированную серную кислоту позволила получить **9a** лишь с выходом 10% (таблица 1). Соединения **9a-d** являются высокоплавкими кристаллическими веществами желто-оранжевого цвета, практически нерастворимыми в воде, плохо растворимыми в спиртах, хорошо растворимыми в ДМФА и ДМСО. Строение соединений **9a-d** было подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.



R=H (**a**); R=2-F (**б**); R=2-Cl (**в**); R=4-Cl (**г**); R=4-CH₃ (**д**).

Таблица 1

Оптимизация условий синтеза 2-фенил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазола **9a**

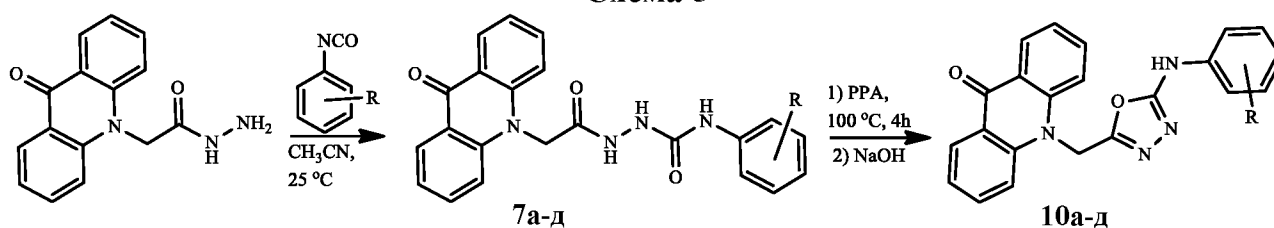
Исходное соединение	Реагент	Циклизующий агент	Условия	Выход, %
3a		ПФК	130 °С, 8ч	10
		H ₂ SO ₄	80 °С, 4ч	0
		POCl ₃	108 °С, 3ч	25
4a		ПФК	130 °С, 8ч	35
		POCl ₃	108 °С, 3ч	30
5a	-	хлорамин-Т	C ₂ H ₅ OH, 78 °С, 3ч	10
6a	-	ПФК	110 °С, 4ч	87
		H ₂ SO ₄	25 °С, 4ч	10
		H ₂ SO ₄	85 °С, 4ч	0

Таким образом, 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолы **9a-d** предпочтительнее синтезировать из N,N'-диацилгидразидов акридонуксусной кислоты с использованием в качестве циклизующего агента полифосфорной кислоты.

2.2 Синтез N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов

Для синтеза N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов **10a-d** были использованы N¹-ацил-N⁴-арил-семикарбазиды акридонуксусной кислоты **7a-d**, которые синтезировали взаимодействием гидразид АУК с арилизоцианатами в безводном ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1ч с выходами 86-92%. Полученные соединения **7a-d** циклизовали в среде ПФК при 100 °С в течение 4 ч (схема 5). Выход целевых продуктов **10a-d** составил 45-51%.

Схема 5



R=2-F (**a**); R=3-F (**б**); R=4-F (**в**); R=3-Cl (**г**); R=4-Cl (**д**).

Оптимальной температурой взаимодействия является 100 °С, в этих условиях достигается полная конверсия исходных семикарбазидов в целевые оксадиазоламины **10a-d**, а побочный продукт реакции - гидразид акридонуксусной кислоты образуется в минимальных количествах (таблица 2).

Таблица 2

Оптимизация условий синтеза N-(4-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин **10д**

Циклизующий агент	Условия	Выход, %
H ₂ SO ₄	25 °С, 4ч	5
H ₂ SO ₄	80°С, 4ч	0
POCl ₃	108 °С, 2ч	25
ПФК	80 °С, 4ч	20
ПФК	80 °С, 8ч	25
ПФК	100 °С, 4ч	51
ПФК	130 °С, 4ч	21

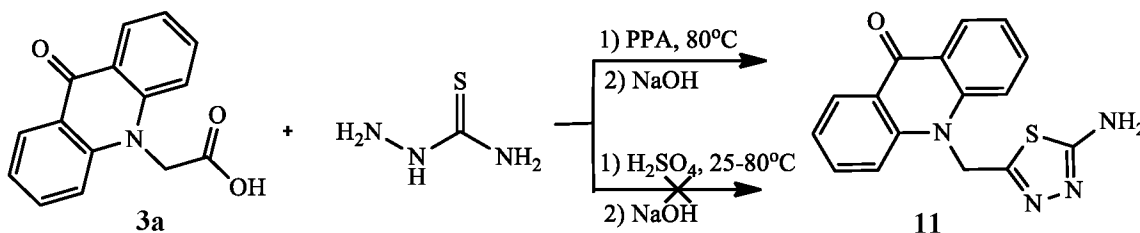
Таким образом, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-амины предпочтительнее получать способом, основанным на реакции циклизации соответствующих N¹-ацил-N⁴-арил-семикарбазидов акридонуксусной кислоты в полифосфорной кислоте при 100 °С.

2.3 Синтез 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов

Первоначально синтез тиадиазоламина **11** пытались проводить циклизацией акридонуксусной кислоты **3a** с тиосемикарбазидом в среде концентрированной серной кислоты при различных температурных условиях (25-80 °С), однако реакция циклизации в данных условиях не идет.

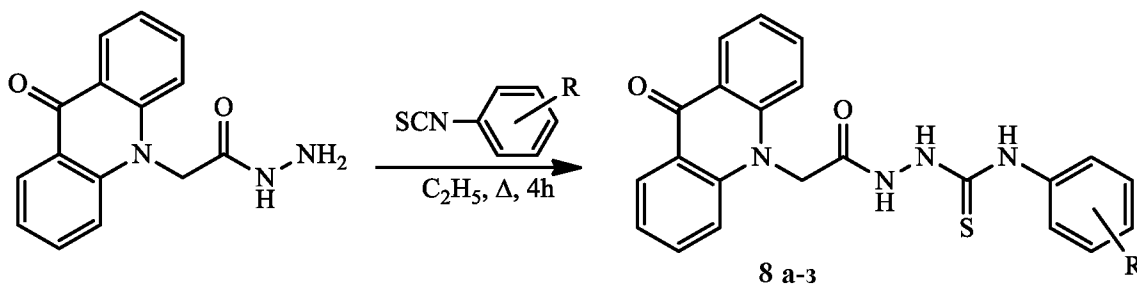
Замена серной кислоты на ПФК позволила синтезировать целевой 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин **11**. Для этого акридонуксусную кислоту **3a** и тиосемикарбазид выдерживали в среде полифосфорной кислоты в течение 6 ч при температуре 80 °С, выход составил 35% (схема 6). Дальнейшее увеличение времени реакции не привело к повышению выхода продукта циклизации. Оптимальной температурой для проведения реакции является 80 °С, при более высоких температурах в реакционной смеси методом хромато-масс-спектрометрии были обнаружены фрагменты термической деструкции акридонуксусной кислоты (10-метилакридон и акридон).

Схема 6



Для получения ряда 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, замещенных по аминогруппе, использовали N¹-ацил-N⁴-арил-тиосемикарбазиды **8a-з**, которые получали кипячением гидразида АУК с арилизоотиоцианатами в этаноле в течение 4ч, выход составил 85-96% (схема 7).

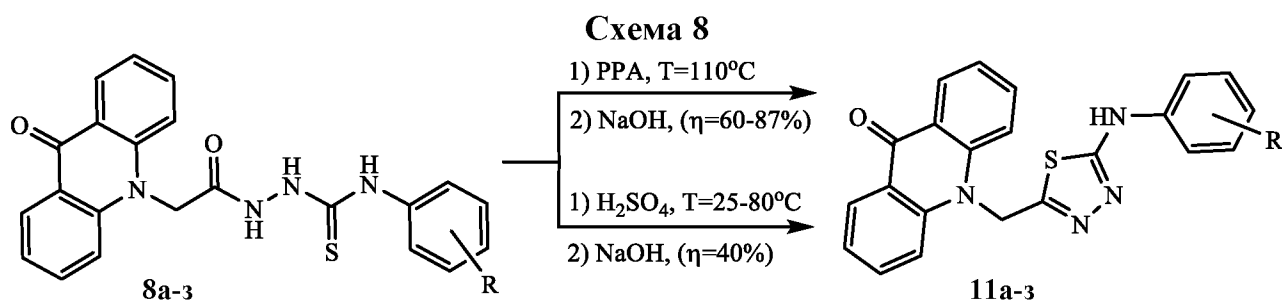
Схема 7



R=H (**a**); R=4-F (**б**); R=4-Cl (**в**); R=4-Br (**г**); R=4-NO₂ (**д**); R=4-CH₃ (**е**); R=2,3-(Cl)₂ (**ж**); R=3-CF₃ (**з**).

Первоначально синтез соединений **11a-з** проводили циклизацией тиосемикарбазидов **8a-з** в среде концентрированной серной кислоты при различных температурах (25-80 °С). Однако в этих условиях выходы не превысили 40%. Методом хромато-масс-спектрометрии установлено, что с повышением температуры в реакционной смеси возрастала доля сульфированных производных продукта циклизации, а при температуре в 110 °С в смеси были обнаружены только продукты сульфирования.

Использование ПФК позволило избежать образования побочных продуктов и получить целевые тиadiaзоламины **11a-з**. Наилучшие выходы были достигнуты при проведении реакции в ПФК, нагретой до 110 °С в течение 6 ч. Выход продуктов реакции составил 60-87% (схема 8).



R=H (**a**); R=4-F (**б**); R=4-Cl (**в**); R=4-Br (**г**); R=4-NO₂ (**д**); R=4-CH₃ (**е**); R=2,3-(Cl)₂ (**ж**); R=3-CF₃ (**з**).

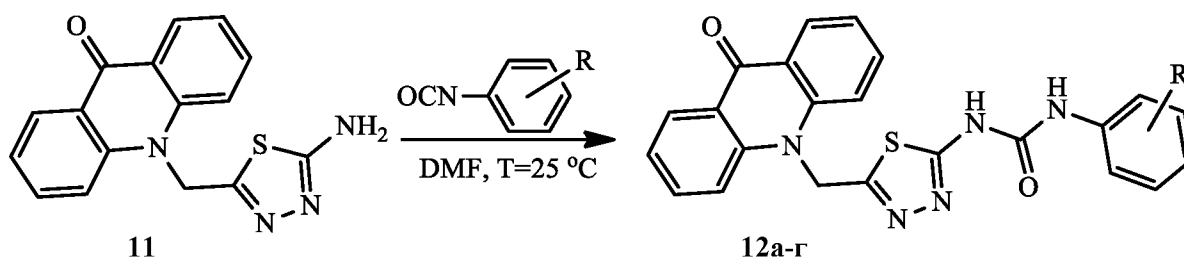
Соединения **11a-з** представляют собой кристаллические высокоплавкие вещества оранжевого цвета, плохо растворимые в спиртах, ацетоне, ацетонитриле, хорошо растворимые в ДМФА и ДМСО. Строение соединений **11a-з** было подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

2.4 Изучение взаимодействия 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин с различными ацилирующими реагентами

С целью получения функциональных производных 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, были синтезированы N-арил-N'-([5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил]-мочевин **12a-г**. Первоначально взаимодействие тиadiaзоламина **11** с арилизоцианатами проводили в безводном ацетонитриле при комнатной температуре, однако в этих условиях наблюдалось образование большого количества побочных продуктов реакции, идентифицировать которые не удалось. Замена ацетонитрила на N,N'-диметилформамид способствовала значитель-

ному снижению образования побочных продуктов реакции и увеличению выхода целевых соединений **12а-г** до 69-73% (схема 9). В ЯМР ^1H спектрах сигналы протонов аминогруппы карбамидного фрагмента регистрируются в виде уширенных синглетов в области 8.84-9.70 м.д. и 10.97-11.37 м.д.

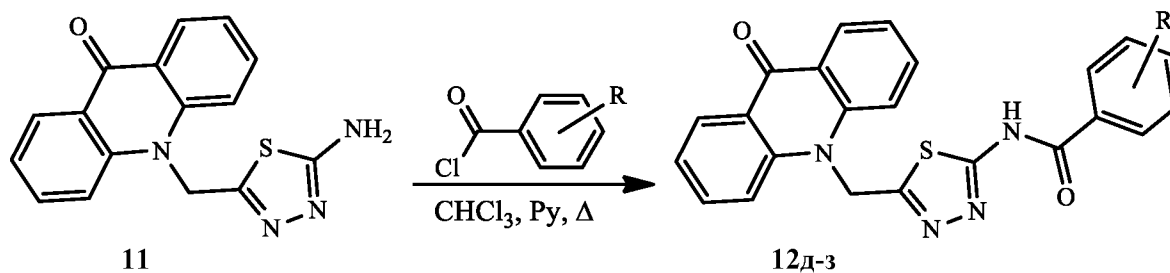
Схема 9



R=3-Cl (**а**); R= 4-Cl (**б**); R= 4-NO₂ (**в**); R= 4-CH₃ (**г**).

Для расширения ряда биологически активных производных 5-[(9-оксоакридин-10(9Н)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин были синтезированы N-(5-[(9-оксоакридин-10(9Н)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)бензамиды **12д-з**. С целью оптимизации условий синтеза соединений **12д-з** варьировались параметры проведения реакции: растворитель и температура реакционной смеси. Оптимальным растворителем для проведения реакции ацилирования оказался хлороформ (таблица 3). Лучшие выходы (77-83%) были достигнуты при кипячении смеси исходных соединений в хлороформе в присутствии эквимолярного количества пиридина (таблица 3, схема 10). В ЯМР ^1H спектрах соединений **12д-з** в слабом поле с химическим сдвигом 13.16-13.26 м.д. регистрируется уширенный синглет, характерный для NH группы.

Схема 10



R=2-F (**д**); R=2-Cl (**е**); R= 4-Cl (**ж**); R=4-CH₃ (**з**).

Таблица 3

Оптимизация условий синтеза 4-хлор-N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамида **12ж**

Растворитель	Условия	Выход, %
CH ₃ CN	пиридин, 25 °С, 1ч	15
CH ₃ CN	пиридин, 0 °С, 1ч	27
ДМФА	пиридин, 25 °С, 1ч	20
ТГФ	пиридин, 25 °С, 1ч	30
CH ₂ Cl ₂	пиридин, 25 °С, 1ч	46
CHCl ₃	пиридин, 25 °С, 1ч	71
CHCl ₃	пиридин, 62 °С, 1ч	80

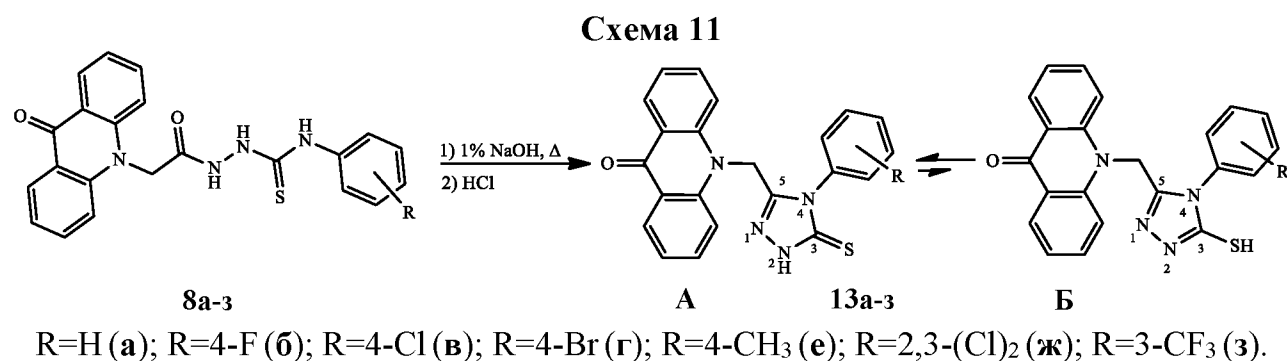
Таким образом, при исследовании реакции ацилирования 5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-амин бензоилхлоридами в различных растворителях выявлены оптимальные условия синтеза N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов.

2.5 Синтез 4-арил-5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,2,4-триазол-3-тионов

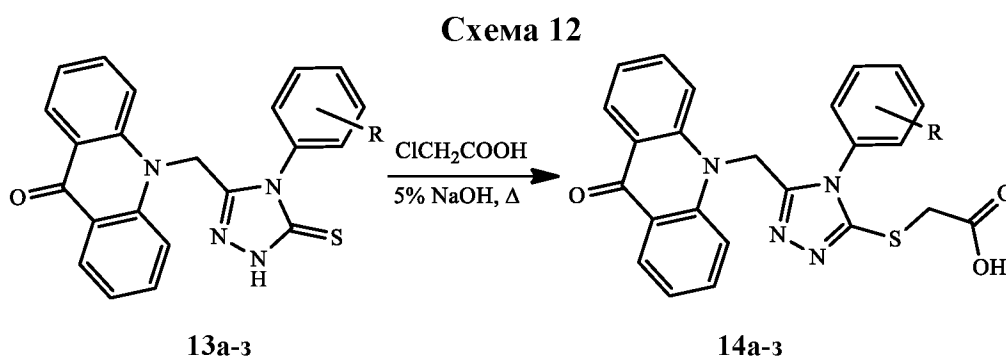
Кипячением N¹-ацил-N⁴-арил-тиосемикарбазидов **8а-з** в 1% растворе гидроксида натрия в течение 2 ч нами были получены 4-арил-5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,2,4-триазол-3-тионы **13а-з** с выходами 70-77%.

Соединения **13а-з** существуют преимущественно в тионной форме (**А**). Об этом свидетельствует отсутствие в ИК-спектрах полос поглощений, характерных для валентных колебаний -SH связей, в области 2500-2600 см⁻¹.

В ЯМР ¹³C спектрах соединений **13а-з** регистрируются два сигнала с химическим сдвигом 145.7-148.1 м.д. и 168.6-169.4 м.д., соответствующие атомам углерода C^{5'} и C^{3'} 1,2,4-триазольного цикла. Наличие сигнала с химическим сдвигом 169 м.д. указывает на то, что атом углерода C^{3'} входит в состав C=S группы.



С целью получения 2-([5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-4-замещенных-4H-1,2,4-триазол-3-ил]тио)уксусных кислот **14a-з**, соединения **13a-з** алкилировали монохлоруксусной кислотой при кипячении в 5%-ном растворе гидроксида натрия в течение 3 ч. Таким образом были получены целевые соединения **14a-з** с выходами 80-91%. Установлено, что реакция алкилирования идет по атому серы, а не азота. В ЯМР ^{13}C спектре соединений **14 a-з** регистрируется синглет в области 34.8-35.1 м.д., который характерен для -S-CH₂-фрагмента в структуре соединения.



R=H (**а**); R=4-F (**б**); R=4-Cl (**в**); R=4-Br (**г**); R=4-CH₃ (**е**); R=2,3-(Cl)₂ (**ж**); R=3-CF₃ (**з**).

3. Результаты биологических испытаний

Заключительным этапом нашей работы было исследование возможности практического применения синтезированных соединений. Основываясь на литературном обзоре и результатах компьютерного прогнозирования (программа PASS Professional 2010.1), нами были отобраны соединения для исследования их на наличие антимикробной, противогрибковой и противотуберкулезной активности в условиях *in vitro*.

3.1 Испытания на антимикробную активность *in vitro*

Ряд синтезированных соединения был испытан на антимикробную активность в КГМУ на кафедре микробиологии в группе к.м.н. Климовой Л.Г. Испытания производились *in vitro* на грамположительных бактериях (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), грамотрицательных (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*), а также возбудители грибковой инфекции *Candida albicans*). Испытанные соединения проявили умеренную, а в некоторых случаях высокую антибактериальную активность по сравнению с эталонным препаратом *этакридина лактатом* (риванолом). Наибольшую антимикробную активность проявили соединения **46**, **56**,

бг, 9а, в, г, 13а, которые превосходят по активности *этакридина лактат* в отношении *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis* и *C. albicans*.

3.2 Испытания на фунгицидную активность *in vitro*

Соединения 13а-з, 14а-з были испытаны на фунгицидную активность в РХТУ им. Д.И. Менделеева на кафедре химии и технологии органического синтеза под руководством заведующего кафедрой Попковым С.В. по разработанной в ВНИИХСЗР методике. Испытания производились *in vitro* на шести грибах-патогенах: *Sclerotinia sclerotiorum*, *Fuzarium oxysporum*, *Fuzarium moniliforme*, *Rhizoctonia solani*, *Bipolaris sorociniana* и *Venturia inaequalis*. Испытанные соединения проявили низкую противогрибковую активность по сравнению с эталонным фунгицидом триазольного ряда *триадимефоном*.

3.3 Испытания на противотуберкулезную активность *in vitro*

Ряд соединений был исследован на противотуберкулезную активность в Глобальном институте здоровья в Лозанне (Global Health Institute, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Lausanne, Switzerland), (Швейцария) *. Испытания на противотуберкулезную активность проводили *in vitro* на лабораторных штаммах *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и SS18b. В качестве эталона использовали *рифампицин* – один из широко применяемых эффективных противотуберкулезных препаратов.

Соединение 5к проявило способность ингибировать рост туберкулезных клеток *M. tuberculosis* SS18b, относящихся к дормантной (спящей), или латентной форме туберкулеза на 54%, что близко к показателям для *рифампицина* (60%). Это свидетельствует о перспективности поиска новых активных соединений в ряду производных арилиденгидразидов акридонуксусных кислот.

* Выражаю глубокую благодарность заведующему лабораторией Института биохимии им. А.Н. Баха РАН д. фарм. н. Макарову В.А. за помощь в проведении испытаний.

Выводы

1. Разработаны препаративные методы синтеза функциональных производных акридонуксусной кислоты (гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, семикарбазидов и тиосемикарбазидов), выступающих в качестве универсальных полупродуктов в синтезе 10-азолилметилакридонов.
2. Оптимизирован способ получения 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов при варьировании исходных реагентов, условий циклодегидратации; выявлено, что с наибольшим выходом циклоконденсация N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразидов проходит в полифосфорной кислоте.
3. Изучена циклоконденсация N¹-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N⁴-арил(тио)семикарбазидов в различных условиях, разработаны эффективные методы синтеза ранее неописанных: N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов.
4. Выявлены оптимальные условия получения N-(5-[(9-оксоакридин-10(9H)-ил)метил]-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов ацилированием 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминна бензоилхлоридами в хлороформе в присутствии пиридина.
5. Установлено с помощью ЯМР ¹H и ¹H-¹H COSY-спектроскопии, что арилиденгидразиды акридонуксусных кислот в растворе ДМСО-d₆ существуют в виде E-изомера относительно C=N связи и преимущественно Z'-конформера относительно C(O)-N связи.
6. Обнаружено в результате исследования противомикробной активности синтезированных соединений *in vitro*, что наибольшей активностью, превышающей эталонный препарат - *этакридина лактат*, обладают 4-хлор-N'-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразид (**6г**) и 2-(2-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол (**9в**). Выявлено, что N'-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетогидразид (**5к**), обладает противотуберкулезной активностью по отношению к штамму дремлющих клеток *M. tuberculosis* SS18b, близкой к эталону - *рифампицину*.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Кудрявцева Т.Н., Сысоев П.И., Попков С.В., Назаров Г.В., Климова Л.Г. Синтез и антимикробная активность некоторых производных акридона, содержащих 1,3,4-тиадиазольный и 1,2,4-триазольный фрагменты // Известия АН. Сер. хим. - 2015. № 2. С. 445-450.
2. Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Сысоев П.И., Яр Зар Хтун, Климова Л.Г. Синтез и исследование антибактериальной активности некоторых фторзамещенных производных акридонов // Фторные заметки: сетевой журн. - 2013. - № 2(87). URL: http://notes.fluorine1.ru/public/2013/2_2013/letters/rusindex.html (дата обращения 26.12.2014).
3. Маркович Ю.Д., Сысоев П.И., Кудрявцева Т.Н., Сергеева Н.Н., Климова Л.Г. Синтез и исследование биологической активности арилиденгидразидов акридонуксусной кислоты // Ученые записки КГУ. - 2013. - №3(27). URL: <http://scientific-notes.ru/pdf/032-003.pdf> (дата обращения: 26.12.2014).
4. Сысоев П.И., Кудрявцева Т.Н., Попков С.В. Синтез и антимикробная активность производных гидразида акридонуксусной кислоты // Успехи в химии и химической технологии: Сб. науч. тр. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2013. Т. XXVII. № 4 (144). С. 19–22.
5. Сысоев П.И., Кудрявцева Т.Н., Сергеева Н.Н., Климова Л.Г. Синтез арилиденгидразидов акридонкарбоновых кислот // Тез. докл. XXIII Российской молодёжной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» - Екатеринбург, 23-26 апреля 2013г. С. 455-456.
6. Сысоев П.И., Кудрявцева Т.Н., Сергеева Н.Н., Богатырев К.В., Климова Л.Г. Синтез и изучение биологической активности гидразидов и арилиденгидразидов акридонкарбоновых кислот. // Тез. докл. кластера конференций по органической химии «ОргХим-2013» Санкт-Петербург (пос. Репино), 17-21 июня 2013г. С. 277-278.
7. Сысоев П.И., Кудрявцева Т.Н., Синтез и модификация N1-ацилированных-N4-замещенных тиосемикарбазидов акридонуксусной кислоты // Тез. докл. VIII Всероссийской конференции с международным участием молодых учёных по химии «Менделеев-2014», Санкт-Петербург. 2014. С. 100-101.