

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

УДК 615+547

Е. А. Дикусар¹, С. К. Петкевич¹, С. Г. Стёпин², В. И. Поткин¹

8,16-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-ДЕКАГИДРО-3,3,11,11-ТЕТРАМЕТИЛАКРИДИНО[4,3-с]АКРИДИН-1,9-ДИОНА. СООБЩЕНИЕ 2

¹Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь²Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

В предыдущем сообщении представлены результаты исследований по разработке методики одностадийного синтеза 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона, полученных каскадной трехкомпонентной циклизацией 1,5-диаминонафталина, димедона и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда, содержащих простые эфирные, карбоксильные и аминогруппы. В настоящем сообщении одностадийным синтезом получены 8,16-дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона. Синтез проводили по описанной в сообщении 1 методике – каскадной трехкомпонентной циклизацией 1,5-диаминонафталина, димедона и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда. Исходные бензальдегиды содержали сложноэфирные группы следующих карбоновых кислот: уксусной, пропионовой, масляной, изомасляной, валериановой, пивалиновой, тридекановой, стеариновой, бензойной, о-хлорбензойной, м-нитробензойной, адамантанкарбоновой, метилугольной, этилугольной, 4,5-дихлоризотиазол-3-карбоновой, м-карборан-С-карбоновой. Циклизацию проводили в течение 3–5 ч кипячением в бутаноле исходных компонентов, взятых в стехиометрических соотношениях 1 : 2 : 2. Выход целевых соединений составлял 45–55 %.

Ключевые слова: 8,16-дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона, бензальдегиды, димедон, сложные эфиры, лекарственные средства, фунгицидная активность, квантово-химические расчеты.

ВВЕДЕНИЕ

Производные акридина проявляют разнообразную биологическую активность и являются перспективными лекарственными средствами. В настоящее время получены многочисленные производные акридина, проявляющие противоопухолевую, противовирусную, противовоспалительную, противотуберкулезную, противомаларийную, противопаразитарную, антибактериальную, фунгицидную активность, также они используются для лечения болезни Альцгеймера. Сведения о применении производных акридина в качестве лекарственных средств обобщены в обзоре [1]. Производные акридина встречаются в природных растениях и различных морских организмах. Уникальная плоская кольцевая структура позволяет производным акридина участвовать в интеркаляции ДНК и ингибировать фермен-

ты топоизомеразу или теломеразу [1].

В связи с этим представляется интересным синтезировать производные бензоакридина с новыми фармакофорными группами.

В предыдущем сообщении [2] описана методика одностадийного синтеза 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона. По данной методике путем каскадной трехкомпонентной циклизации 1,5-диаминонафталина, димедона и замещенных бензальдегидов ванилинового ряда, содержащих простые эфирные, карбоксильные и аминогруппы, синтезирован ряд производных бензоакридина. Известно, что введение сложноэфирных группировок приводит к появлению разнообразной биологической активности. Для последующего изучения влияния строения радикалов, присоединенных к оксикарбонильной группе, на биологиче-

скую активность бензоакридинов синтезированы производные насыщенных монокарбоновых кислот от уксусной до стеариновой, бензойной и замещенных бензойных кислот, метил- и этилугольной кислот. Особый интерес вызывают производные адамантана, у которых обнаружена антивирусная активность [3], широким спектром биологической активности обладают производные изотиазола [4], малоизученными являются лекарственные средства на основе чрезвычайно сильной м-карборан-С-карбоновой кислоты [5].

Целью данной работы является получение новых производных 8,16-дизамещенных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона каскадной трехкомпонентной конденсацией 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда и димедоном, содержащих сложноэфирные группы алифатических, ароматических, алкилугольных, гетероциклических, карборановых и полиэдранных кислот.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ИК-спектры записывали на приборе фирмы Thermo Scientific Nicolet iS10 в таблетках калия бромида.

Масс-спектры получены на приборе Agilent 5975 inert MSD/6890N Network GC System в режиме ионизации электронным ударом с энергией электронов 70 эВ; капиллярная колонка HP-5MS (30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм); фаза – 5 % метилфенилсиликон; температура испарителя +250 °С.

Квантово-химические расчеты электронной структуры и строения акридинов проводили на суперкомпьютере «Скиф-500» с производительностью 423,6 млрд. операций в секунду в Объединенном институте энергетических и ядерных исследований НАН Беларуси. Для расчетов использовали метод теории функционала плотности (Density Functional Theory, DFT) с применением уровня теории трехпараметрического функционала (B3LYP1/MIDI) с использованием программного пакета GAMESS [6] и базисного набора MIDI [7]. Расчеты проводили до полной оптимизации всех геометрических параметров с достижением минимумов полных электронных энергий.

Методика синтеза 8,16-дизаме-

щенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона 1–24. Подробная методика синтеза приведена в сообщении 1 [2]. Синтез осуществляли кипячением 1 ммоль 1,5-диаминонафталина, 2 ммоль соответствующего альдегида, 2 ммоль димедона в 30 мл абсолютного бутанола в течение 3–5 ч. После охлаждения реакционной смеси до 0–5 °С выпавшие кристаллы отделяли на фильтре Шотта и сушили на воздухе при 50 °С. В качестве исходных соединений были выбраны сложные эфиры альдегидофенолов ванилинового ряда [8–10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе конденсацией 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда, содержащими сложноэфирные группировки, синтезированы новые производные 8,16-дизамещенных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионов (1–24).

Применение сложных эфиров насыщенных монокарбоновых кислот от уксусной до стеариновой, эфиров алкилугольных кислот и замещенных бензолкарбоновых кислот позволяет выяснить влияние размера и типа ацильных радикалов на биологическую активность. Особый интерес представляют соединения с уже известными фармакофорными группами (производные адамантана и изотиазола) и производные суперкислоты – карборанкарбоновой кислоты. Можно предположить, что введение адамантанового фрагмента в известные своей антивирусной активностью производные акридина приведет к увеличению антивирусной активности. Объединение в одной молекуле фармакофорных акридиновых и карборановых [11] фрагментов также может привести к интересным результатам.

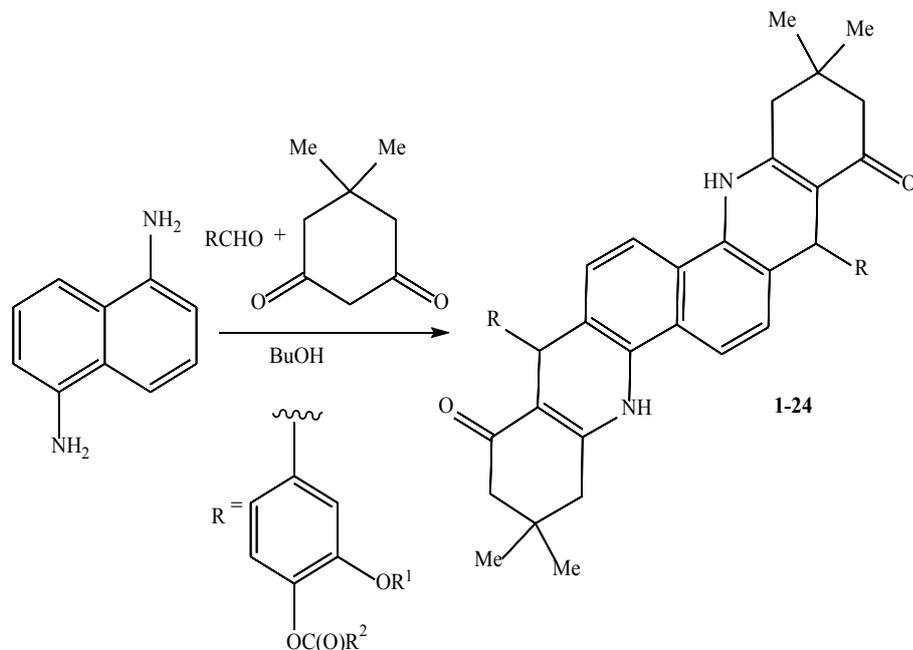
Дизамещенные тетраметилакридино [4,3-с]акридин-1,9-дионы 1–24 были получены с выходами 45–55 %. Выявить четкую зависимость выхода от строения исходных соединений не удалось. Несколько более высокие выходы наблюдаются для сложных эфиров ароматических и высших карбоновых кислот. Температура плавления синтезированных соединений возрастает при переходе от сложных эфиров высших карбоновых кислот до эфиров с малыми

алкильными радикалами и ароматическими радикалами, соединения **2, 3, 10, 13, 14, 18, 24** имеют температуры плавления, превышающие 320 °С.

Схемы синтеза соединений **1–24** приведены на рисунке 1.

Для подтверждения данных о конфигу-

рации дизамещенных тетраметилакридино [4,3-с]акридин-1,9-дионов **1–23** нами проведены квантово-химические расчеты (на примере соединений **1, 4, 7, 14, 21**). Полные энергии систем (E , а.е.), вычисленные методом DFT, и дипольные моменты (D , Дб) приведены в таблице 1.



$R^1 = \text{Me}$ **1-12**, $R^2 = \text{Et}$, Pr, Me, CH_3 , Me_3C **4**, $\text{Me}(\text{CH}_2)_{11}$ **5**, $\text{Me}(\text{CH}_2)_{16}$ **6**, Ph **7**, 2- ClC_6H_4 **8**, 3-(O_2N) C_6H_4 **9**, 1-Ad **10**, MeO **11**, EtO **12**;
 $R^1 = \text{Et}$ **13-21**, $R^2 = \text{Me}$ **13**, Et **14**, Pr **15**, Me_2CHCH_2 **16**, Me_3C **17**, Ph **18**, 3-(O_2N) C_6H_4 **19**, MeO **20**, EtO **21**;

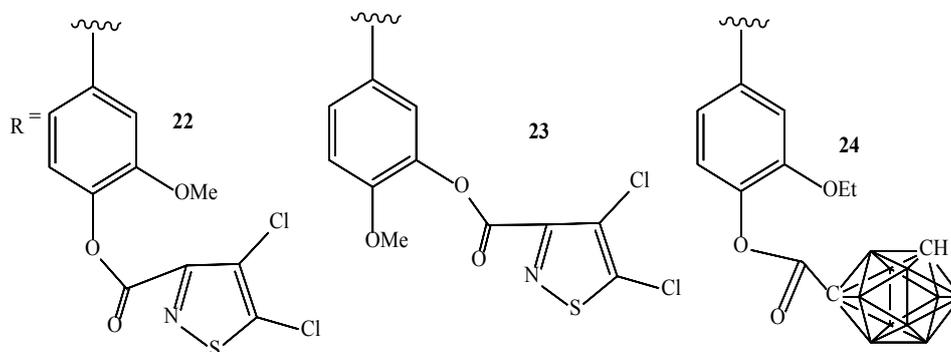


Рисунок 1. – Схема получения 8,16-дизамещенных производных 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-диона **1–24**

Таблица 1. – Полные энергии систем и дипольные моменты дизамещенных тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионов **1, 4, 7, 14, 18, 21**

№	Полная энергия системы, E , а.е.	Дипольный момент, D , Дб
1	-2555,5080405482	4,25
4	-2711,8593489857	3,90
7	-2858,5894151227	3,69
14	-2633,6878295547	3,90
18	-2936,7690906569	3,22
21	-2783,2488561159	4,01

Квантово-химическая модель соединения **19** приведена на рисунке 2.

Состав и строение полученных соединений установлены на основании данных ИК, масс-спектров и элементного анализа. Значения масс молекулярных ионов

(M^+) для соединений **1–24** соответствуют рассчитанным по молекулярным формулам значениям молекулярных масс (M).

Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений приведены ниже.

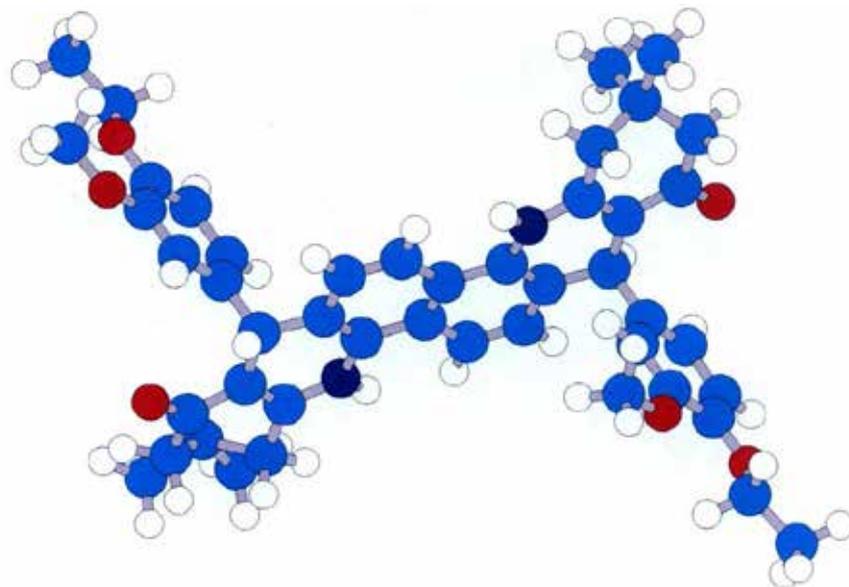


Рисунок 2. – Квантово-химическая модель соединения **19**

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дипропионат 1. Выход 46 %, т.пл. 262–264 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311, 3245, 3020, 3090, 3060, 3020, 2956, 2939, 2870, 1764, 1596, 1519, 1492, 1417, 1381, 1352, 1334, 1270, 1258, 1201, 1148, 1122, 1072, 1027, 977, 935, 887, 805, 750. Найдено, %: С 73,88; Н 6,52; N 3,33. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 73,64; Н 6,44; N 3,58. M 782,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дибутират 2. Выход 50 %, т.пл. >320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3296, 3240, 3110, 3090, 3060, 3010, 2956, 2931, 2900, 2872, 1760, 1590, 1517, 1491, 1415, 1383, 1335, 1264, 1200, 1147, 1121, 1072, 1027, 940, 885, 860, 749. Найдено, %: С 74,21; Н 6,89; N 3,12. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,05; Н 6,71; N 3,45. M 810,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) диизобу-

тират 3. Выход 51 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3311, 3240, 3112, 3090, 3070, 3010, 2956, 2935, 2872, 1764, 1597, 1518, 1494, 1468, 1417, 1381, 1334, 1270, 1257, 1202, 1178, 1151, 1122, 1094, 1027, 934, 890, 880, 860, 810, 773. Найдено, %: С 74,33; Н 6,83; N 3,23. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,05; Н 6,71; N 3,45. M 810,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дипивалат 4. Выход 55 %, т.пл. 307–309 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3313, 3245, 1110, 3090, 3060, 3015, 2958, 2933, 2905, 2870, 1757, 1597, 1518, 1493, 1417, 1380, 1333, 1270, 1257, 1201, 1151, 1114, 1027, 935, 889, 773. Найдено, %: С 74,69; Н 7,06; N 3,08. $[M]^+$ 838. $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,44; Н 6,97; N 3,34. M 839,04.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(тридеканоат) 5. Выход 54 %, т.пл. 213–215 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3244, 3119, 3090, 3070, 3012, 2995, 2952, 2923,

2852, 1766, 1595, 1519, 1494, 1467, 1418, 1380, 1271, 1257, 1201, 1184, 1168, 1151, 1141, 1116, 1072, 1026, 977, 933, 888, 881, 830, 807, 786, 774. Найдено, %: С 77,03; Н 8,65; N 2,40. $[M]^+$ 1062. $C_{68}H_{90}N_2O_8$. Вычислено, %: С 76,80; Н 8,53; N 2,63. *M* 1063,47.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-1,4-фенилен) дистеарат 6. Выход 50 %, т.пл. 116–118 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3299, 3244, 3112, 3090, 3075, 3010, 2995, 2960, 2923, 2852, 1767, 1595, 1521, 1495, 1467, 1418, 1381, 1272, 1258, 1200, 1186, 1160, 1150, 1115, 1026, 935, 890, 885, 835, 810, 774. Найдено, %: С 78,12; Н 9,29; N 2,04. $[M]^+$ 1202. $C_{78}H_{110}N_2O_8$. Вычислено, %: С 77,83; Н 9,21; N 2,33. *M* 1202,83.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) дибензоат 7. Выход 55%, т.пл. 255–257 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3302, 3245, 3115, 3085, 3060, 3020, 3000, 2955, 2930, 2869, 1742, 1593, 1519, 1493, 1450, 1417, 1382, 1334, 1315, 1260, 1200, 1175, 1150, 1122, 1080, 1060, 1024, 980, 940, 890, 870, 760, 750, 707. Найдено, %: С 76,86; Н 5,87; N 2,84. $[M]^+$ 878. $C_{56}H_{50}N_2O_8$. Вычислено, %: С 76,52; Н 5,73; N 3,19. *M* 879,02.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-1,4-фенилен) ди(1-хлорбензоат) 8. Выход 53 %, т.пл. 260–262 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3288, 3242, 3120, 3099, 3070, 3020, 3010, 2995, 2956, 2933, 2900, 2868, 1746, 1591, 1519, 1494, 1469, 1416, 1382, 1336, 1265, 1241, 1196, 1179, 1152, 1121, 1093, 1034, 890, 865, 805, 751. Найдено, %: С 71,23; Н 5,24; Cl 7,19; N 2,63. $[M]^+$ 946. $C_{56}H_{48}Cl_2N_2O_8$. Вычислено, %: С 70,96; Н 5,10; Cl 7,48; N 2,96. *M* 947,91.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(3-нитробензоат) 9. Выход 54 %, т.пл. 224–226 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3303, 3245, 3115, 3090, 3007, 2955, 2928, 2867, 1738, 1610, 1594, 1534, 1518, 1494, 1467, 1418, 1381, 1351, 1294, 1270, 1254, 1200, 1187, 1149, 1119, 1058, 1029, 810, 780, 770, 716, 706. Найдено, %: С 69,80; Н 5,00; N 5,34. $C_{56}H_{48}N_4O_{12}$. Вычислено, %: С 69,41; Н

4,99; N 5,78. *M* 969,02.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(адамantan-1-карбоксилат) 10. Выход 52 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3423, 3090, 3070, 3045, 3010, 3000, 2935, 2905, 2852, 1738, 1612, 1516, 1480, 1451, 1418, 1380, 1333, 1257, 1222, 1195, 1180, 1150, 1119, 1053, 1031, 976, 934, 900, 889, 774, 745. Найдено, %: С 77,65; Н 7,21; N 2,38. $C_{64}H_{70}N_2O_8$. Вычислено, %: С 77,24; Н 7,09; N 2,81. *M* 995,27.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(метилкарбонат) 11. Выход 52 %, т.пл. 302–304 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3305, 3240, 2115, 3090, 3020, 2995, 2953, 2929, 2902, 2868, 1766, 1597, 1518, 1492, 1439, 1417, 1381, 1331, 1256, 1206, 1151, 1118, 1071, 1027, 945, 930, 885, 835, 810, 775. Найдено, %: С 70,49; Н 5,98; N 3,24. $[M]^+$ 786. $C_{46}H_{46}N_2O_{10}$. Вычислено, %: С 70,21; Н 5,89; N 3,56. *M* 786,88.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(этилкарбонат) 12. Выход 49 %, т.пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3304, 3240, 3110, 3090, 2995, 2955, 2931, 2905, 2869, 1763, 1597, 1518, 1492, 1418, 1381, 1333, 1254, 1205, 1151, 1120, 1095, 1054, 1028, 976, 930, 887, 775. Найдено, %: С 71,06; Н 6,32; N 3,17. $[M]^+$ 814. $C_{50}H_{50}N_2O_{10}$. Вычислено, %: С 70,75; Н 6,18; N 3,44. *M* 814,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) диацетат 13. Выход 46 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3317, 3248, 3117, 3096, 3047, 3020, 2983, 2959, 2940, 2898, 2872, 1766, 1592, 1520, 1493, 1422, 1393, 1367, 1336, 1317, 1264, 1216, 1193, 1153, 1116, 1041, 1028, 1008, 979, 965, 931, 908, 885, 823, 805, 775, 760, 740. Найдено, %: С 73,95; Н 6,58; N 3,24. $[M]^+$ 782. $C_{48}H_{50}N_2O_8$. Вычислено, %: С 73,64; Н 6,44; N 3,58. *M* 782,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дипро-

пионат 14. Выход 4 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3294, 3229, 3110, 3090, 3070, 3055, 2980, 2964, 2945, 2923, 2881, 2866, 1765, 1585, 1518, 1490, 1423, 1379, 1338, 1320, 1261, 1209, 1145, 1121, 1074, 1042, 1028, 969, 885, 878, 840, 808, 790, 775. Найдено, %: С 74,42; Н 6,80; N 3,21. $[M]^+$ 782. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,05; Н 6,71; N 3,45. M 810,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дибутират 15. Выход 47 %, т.пл. 302–304 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3383, 3339, 3050, 3115, 3095, 3080, 3010, 2962, 2933, 2874, 1750, 1724, 1625, 1607, 1514, 1480, 1423, 1379, 1331, 1266, 1252, 1196, 1146, 1117, 1083, 1040, 979, 966, 942, 890, 878, 807, 785, 774. Найдено, %: С 74,65; Н 7,03; N 3,12. $[M]^+$ 838. $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,44; Н 6,97; N 3,34. M 839,04.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) диизовалерат 16. Выход 46 %, т.пл. 276–278 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3304, 3240, 3105, 3070, 3030, 2959, 2929, 2871, 1762, 1597, 1518, 1489, 1418, 1381, 1334, 1270, 1256, 1200, 1150, 1117, 1041, 1027, 966, 885, 830, 806, 781, 740. Найдено, %: С 74,98; Н 7,36; N 2,89. $[M]^+$ 866. $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,80; Н 7,21; N 3,23. M 867,10.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дипивалат 17. Выход 53 %, т.пл. 288–290 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3100, 3080, 3020, 2959, 2931, 2871, 1756, 1603, 1519, 1490, 1418, 1382, 1334, 1269, 1256, 1198, 1169, 1149, 1118, 1070, 1043, 1028, 980, 964, 890, 840, 805, 781. Найдено, %: С 75,11; Н 7,32; N 2,95. $[M]^+$ 866. $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 74,80; Н 7,21; N 3,23. M 867,10.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) дибензоат 18. Выход 54 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299, 3240, 3110, 3090, 3060, 3045, 2980, 2960, 2927, 2867, 1748, 1587, 1518, 1489, 1450, 1421, 1380, 1336, 1319, 1262, 1202, 1175, 1147, 1122, 1054, 1035, 1024, 968, 875, 840, 805, 774, 689. Найдено, %: С

77,10; Н 6,13; N 2,81. $[M]^+$ 906. $\text{C}_{58}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 76,80; Н 6,00; N 3,09. M 907,08.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(3-нитробензоат) 19. Выход 55 %, т.пл. 238–240 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3299, 3225, 3110, 3090, 3070, 3045, 2985, 2957, 2926, 2867, 1748, 1617, 1587, 1534, 1515, 1490, 1478, 1424, 1379, 1349, 1285, 1256, 1195, 1147, 1124, 1039, 1002, 970, 870, 860, 840, 820, 810, 775, 714. Найдено, %: С 70,11; Н 5,32; N 5,45. $\text{C}_{52}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_{12}$. Вычислено, %: С 69,87; Н 5,26; N 5,62. M 997,07.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(метилкарбонат) 20. Выход 48 %, т.пл. 298–300 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3306, 3240, 3110, 3095, 3045, 3020, 2956, 2930, 2872, 1763, 1601, 1518, 1488, 1443, 1419, 1382, 1332, 1260, 1198, 1151, 1120, 1043, 1028, 980, 965, 943, 890, 880, 860, 806, 776. Найдено, %: С 71,01; Н 6,29; N 3,22. $[M]^+$ 814. $\text{C}_{48}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 70,75; Н 6,18; N 3,44. M 814,93.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(этилкарбонат) 21. Выход 46 %, т.пл. 288–288 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3364, 3338, 3090, 3070, 3010, 2980, 2963, 2933, 2870, 1770, 1739, 1625, 1603, 1516, 1483, 1423, 1380, 1332, 1267, 1254, 1198, 1147, 1123, 1095, 1041, 980, 970, 890, 880, 805, 776. Найдено, %: С 71,56; Н 6,60; N 3,04. $[M]^+$ 842. $\text{C}_{50}\text{H}_{54}\text{N}_2\text{O}_{10}$. Вычислено, %: С 71,24; Н 6,46; N 3,32. M 842,99.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидро-акридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-метокси-4,1-фенилен) ди(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) 22. Выход 48 %, т.пл. 203 °С (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3300, 3245, 3110, 3000, 2990, 2970, 3020, 2997, 2954, 2931, 2868, 1753, 1600, 1517, 1488, 1417, 1381, 1352, 1268, 1255, 1187, 1180, 1150, 1119, 1070, 1029, 962, 890, 875, 765, 757, 740. Найдено, %: С 58,63; Н 4,07; Cl 13,25; N 5,09; S 5,90. $[M]^+$ 1030. $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58,26; Н 3,91; Cl 13,76; N 5,44; S 6,22. M 1030,81.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(6-метокси-3,1-фенилен) ди(4,5-дихлоризотиазол-3-карбоксилат) 23. Выход 50 %, т.пл. 211 °С (разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3316, 3240, 3095, 3080, 3020, 2995, 2953, 2927, 2868, 2838, 1756, 1597, 1518, 1508, 1491, 1417, 1382, 1352, 1285, 1260, 1194, 1179, 1147, 1125, 1105, 1070, 1026, 968, 940, 890, 860, 830, 805, 783, 770, 740. Найдено, %: С 58,63; Н 4,07; Cl 13,25; N 5,09; S 5,90. $[M]^+$ 1030. $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 58,26; Н 3,91; Cl 13,76; N 5,44; S 6,22. M 1030,81.

(3,3,11,11-Тетраметил-1,9-диоксо-1,2,3,4,5,8,9,10,11,12,13,16-додекагидроакридино[4,3-с]акридин-8,16-диил) бис(2-этокси-4,1-фенилен) ди(м-карборанил-С-карбоксилат) 24. Выход 46 %, т.пл. > 320 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3309, 3235, 3060, 3040, 2979, 2959, 2931, 2872, 2609, 1767, 1587, 1518, 1491, 1424, 1381, 1334, 1253, 1195, 1149, 1119, 1096, 1059, 1038, 994, 880, 840, 806, 769, 730. Найдено, %: С 57,38; Н 6,27; В 21,03; N 2,45. $\text{C}_{48}\text{H}_{62}\text{B}_{20}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 57,01; Н 6,18; В 21,38; N 2,77. M 1011,23.

Синтезированные соединения 1–24 подготовлены для биотестирования на фунгицидную и антибактериальную активность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Путем каскадной трехкомпонентной циклизации 1,5-диаминонафталина с замещенными бензальдегидами ванилинового ряда и димедоном синтезированы дизамещенные тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-дионы, содержащие сложноэфирные группы насыщенных алифатических, ароматических, алкоксиугольных, полиэдранных, гетероциклических и карборанкарбоновых кислот.

Строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа и спектральными методами.

Квантово-химическим моделированием подтверждена высокая термодинамическая устойчивость синтезированных соединений и их симметричное строение. Синтезированные соединения являются перспективными субстанциями для создания на их основе новых лекарственных средств с потенциальной антимикробной, противовирусной и фунгицидной активностью.

SUMMARY

E. A. Dikusar, S. K. Petkevich,
S. G. Stepin, V. I. Potkin
8,16-DISUBSTITUTED DERIVATIVES
OF 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-
DECAHYDRO-3,3,11,11-
TETRAMETHYLACRIDINO[4,3-c]
ACRIDINE-1,9-DIONE. MESSAGE 2

The previous report presented the results of the studies on the development of a single-step synthesis method for 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino[4,3-c]acridine-1,9-dione obtained by the cascade three-component cyclization of 1,5-diaminonaphthalene, dimedone and substituted benzaldehydes of vanillin series containing ether, carboxyl and amino groups. 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino[4,3-c]acridine-1,9-dione were obtained by one-step synthesis in the present message. The synthesis was carried out according to the method described in message 1 – cascade three-component cyclization of 1,5-diaminonaphthalene, dimedone and substituted benzaldehydes of vanillin series. Initial benzaldehydes contained ester groups of the following carboxylic acids: acetic, propionic, butyric, isobutyric, valeric, pivalic, tridecanoic, stearic, benzoic, o-chlorobenzoic, m-nitrobenzoic, adamantancarboxylic, methylcarbonic, ethylcarbonic, 4,5-dichloroisothiazol-3-carboxylic, m-carborane-C-carboxylic. The cyclization was carried out for 3-5 h by boiling the initial components in butanol taken in stoichiometric ratios 1: 2: 2. The yield of the target compounds was 45–55 %.

Keywords: 8,16-disubstituted derivatives of 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-decahydro-3,3,11,11-tetramethylacridino[4,3-c]acridine-1,9-dione, benzaldehydes, dimedone, esters, drugs, fungicidal activity, quantum-chemical calculations.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gensicka-Kowalewska, M. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues / M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewiński, K. Dzierzbicka // RSC Advances. – 2017. – Vol. 7. – P. 15776–15804.

2. 8,16-Дизамещенные производные 2,3,4,5,8,10,11,12,13,16-декагидро-3,3,11,11-тетраметилакридино[4,3-с]акридин-1,9-

диона. Сообщение 1 / Е. А. Дикусар [и др.] // Вестник фармации. – 2019. – № 1 (85). – С. 25–35.

3. Деева, Э. Г. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа / Э. Г. Деева, Т. И. Мельникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – Вып. 4(47). – С. 38–44.

4. Броварец, В. Химия и биологическая активность азолов: избранные обзоры / В. Броварец, В. Зябров. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / Omni-Scriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 456 с.

5. The Structure of the Strongest Bronsted Acid: The Carborane Acid $H(CHB_{11}Cl_{11})$ / E. S. Stoyanov [et al.] // Journal of the American Chemical Society. – 2006. – № 128 (10). – P. 3160–3161.

6. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt [et al.] // J. Comput. Chem. – 1993. – Vol. 14. – N 7. – P. 1347–1363.

7. Huzinaga, S. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga, J. M. Andzelm, M. Klobukowski. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 264 p.

8. Замещенные бензальдегиды ванилинового ряда в органическом синтезе: получение, применение, биологическая ак-

тивность / Е. А. Дикусар [и др.]. – Минск: Право и экономика, 2011. – 446 с.

9. Дикусар, Е. А. Бензальдегиды ванилинового ряда. Синтез производных, применение и биологическая активность / Е. А. Дикусар, В. И. Поткин, Н. Г. Козлов. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2012. – 612 с.

10. Дикусар, Е. А. Простые и сложные эфиры в линкерных технологиях. Современные аспекты молекулярного дизайна – от душистых веществ до биологически активных соединений / Е. А. Дикусар. – Saarbrücken, Deutschland: LAP LAMBERT Academic Publishing / OmniScriptum GmbH & Co. KG, 2014. – 582 с.

11. Issa, F. Boron in Drug Discovery: Carboranes as Unique Pharmacophores in Biologically Active Compounds / F. Issa, M. Kassiou, L. M. Rendina // Chem. Rev. – 2011. – Vol. 111. – № 9. – P. 5701–5722.

Адрес для корреспонденции:

220072, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Сурганова, 13,
Институт физико-органической химии
Национальной академии наук Беларуси,
тел.: +375-17-2841600,
моб.: +375-29-6228644,
e-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by,
Дикусар Е. А.

Поступила 11.07.2019 г.

УДК 633.8:615.451.13

С. Г. Стёпин¹, Р. А. Родионова², М. А. Стёпина², Е. А. Дикусар³

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИРАДИКАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ СПИРТОВЫХ НАСТОЕК ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ. СООБЩЕНИЕ 1

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебский государственный медицинский колледж им. академика И. П. Антонова, г. Витебск, Республика Беларусь

³Институт физико-органической химии НАН Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Разработана новая методика оценки антирадикальной активности спиртовых настоек лекарственных растений. Дилатометрическим методом определена антирадикальная активность спиртовых настоек лекарственных растений: женьшеня, элеутерококка, аралии, эхинацеи пурпурной, пиона уклоняющегося, пустырника, боярышника. Дилатометрические измерения проводили при 60 °С в системе: метакриловая кислота, диметилформамид, спиртовые настойки лекарственных растений в объемном соотношении 10 : 9 : 1. В качестве инициатора использовали 2,2'-азодиизобутиронитрилнитрил, концентрация инициатора 0,01 моль/л. Количественную оценку антирадикальной актив-