

*На правах рукописи*

*Богатырев*

**БОГАТЫРЕВ**  
**Кирилл Викторович**

**НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ 9-ОКСОАКРИДИНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ  
И 9-АМИНОАКРИДИНОВ, СОДЕРЖАЩИЕ ПЯТИЧЛЕННЫЙ  
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЙ ФРАГМЕНТ**

*02.00.03 – органическая химия*

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

**Москва – 2016**

Работа выполнена на кафедре «Химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Курский государственный университет»

Научный руководитель:

кандидат химических наук, доцент  
**Кудрявцева Татьяна Николаевна**

Официальные оппоненты:

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

**Лакатош Сергей Александрович**  
кандидат химических наук,  
ФГБНУ «Научно-исследовательский  
институт по изысканию новых  
антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе»,  
старший научный сотрудник  
лаборатории химической  
трансформации антибиотиков

Ведущая организация:

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

Защита диссертации состоится «23» июня 2016 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет дизайна и технологии» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет дизайна и технологии» и на сайте университета <http://www.mgudt.ru>

Автореферат диссертации разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 212.144.07  
канд. хим. наук

Кузнецов Д.Н.



## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Производные акридина и акридин-9(10*H*)-она (акридона) в настоящее время привлекают внимание исследователей, так как обладают целым рядом полезных свойств: биологической активностью (противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной и др.), способностью к флуоресценции, позволяющей применять их в качестве флуоресцентных меток, индикаторов и реагентов в аналитической химии. Некоторые производные акридина – эффективные и ценные красители.

Отдельно следует отметить (9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)уксусную кислоту (акридонуксусную кислоту, АУК) и ее производные – соединения, сочетающие в себе высокую биологическую активность с низкой токсичностью и отсутствием мутагенного и канцерогенного действия на организм человека. В отечественной медицине широко применяются противовирусные и иммуномодулирующие препараты на основе АУК, наиболее известный из которых – циклоферон. Одним из перспективных направлений в последнее время является исследование новых фармакологических свойств производных акридонуксусной кислоты: противоопухолевой активности и иммуномодулирующего действия при лечении бактериальных инфекций. Поэтому целенаправленный поиск и разработка удобных методов синтеза новых биологически активных веществ в ряду производных акридона и акридина, в частности, производных акридонуксусной кислоты, является весьма актуальной задачей.

Работа является частью научных исследований, проводимых на кафедре химии Курского государственного университета в рамках базовой части государственного задания в сфере научной деятельности, научный проект № 1399.

**Целью работы** является разработка эффективных способов синтеза новых производных акридонкарбоновых кислот и 9-аминоакридина, содержащих две фармакофорные группы – трициклическую систему акридона/акридина и различные пятичленные гетероциклические фрагменты, а также выявление в рядах полученных соединений перспективных антибактериальных агентов.

### **Научная новизна.**

На основе результатов компьютерной оценки потенциальной биологической активности впервые осуществлен целенаправленный синтез новых производных акридонуксусных и 4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензойной кислот, 9-оксо-9,10-дигидроакридин-2- и 4-карбоновых кислот (2- и 4-карбоксиякридонов), 9-аминоакридинов и 9-карбоксиякридина, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты (тиазольный, имидазольный, изоксазольный, фурановый, тетрагидрофурановый, тиадиазольный и др.).

Методами УФ-, ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и масс-спектрометрии подтверждена структура впервые синтезированных соединений. Исследована *in vitro* антибактериальная активность ряда полученных продуктов против группы тест-штаммов патогенных микроорганизмов (*E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Pr. vulgaris*, *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. albicans*). Определены кинетические параметры реакций переэтерификации бутиловых эфиров различных акридонуксусных кислот 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом.

### **Научная и практическая значимость.**

Синтезировано 110 новых соединений – производных акридона, акридина и N-фенилантраниловой кислоты, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты. Для каждой серии полученных соединений разработаны наиболее удобные способы синтеза, обеспечивающие высокие выходы целевых продуктов и наименее трудоемкую их очистку.

Для некоторых веществ проведена оптимизация геометрии молекул в газовой фазе методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP в базе STO 6-31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы.

Осуществлен компьютерный прогноз спектра потенциальной биологической активности синтезированных соединений в программе PASS Professional 2010.1.

Найдено, что ряд синтезированных соединений по некоторым показателям эффективнее ингибирует рост микроорганизмов, чем известные антибактериальные препараты риванол и метронидазол.

Установлен ряд закономерностей влияния структуры полученных веществ на их биологическую активность, изучено влияние различных заместителей в акридоновом, акридиновом или пятичленном гетероциклическом фрагменте на антибактериальную активность некоторых исследованных соединений.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

- способы получения сложных эфиров и амидов различных акридонкарбоновых кислот, а также N<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов, содержащих пятичленные гетероциклические фрагменты;
- изучение структуры синтезированных веществ методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C спектроскопии и масс-спектрометрии;
- оценка антибактериальной активности ряда полученных соединений против тест-штаммов патогенных микроорганизмов;
- особенности влияния структуры веществ на их биологическую активность.

**Апробация результатов работы.** Основные положения диссертации и результаты работы обсуждались на VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям «Менделеев-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2013» (Москва, 2013), XXIII Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2013), XIX Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии “МКХТ-2013” (Москва, 2013), V Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2013» (Москва, 2013), III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), Международном молодежном научном форуме «Ломоносов-2014» (Москва, 2014), XXIV Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2014), XV Международной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии-2014» (Звенигород, 2014).

**Публикации.** Основные положения диссертационной работы опубликованы в 15 печатных работах, 4 из которых в рекомендованных ВАК журналах.

**Объем и структура работы.** Диссертационная работа изложена на 166 страницах и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы и приложений, 22 таблиц, 80 схем, 8 рисунков. Список литературы насчитывает 142 наименования.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

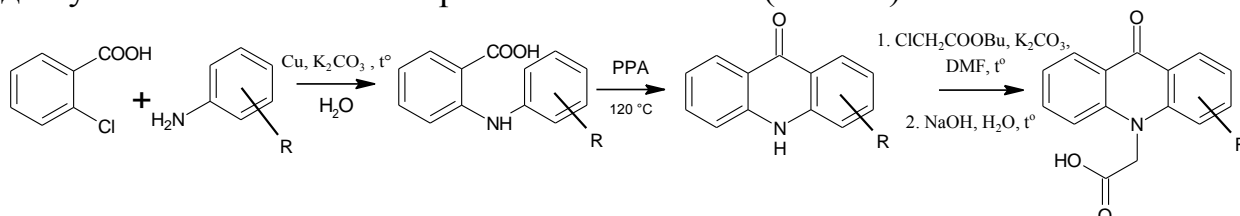
Потенциальную биологическую активность различных типов синтезированных соединений предварительно оценивали с использованием компьютерной системы прогнозирования спектра биологической активности вещества по его структурной формуле PASS Professional 2010.1. Были выявлены наиболее вероятные типы активности: противовирусная, антибактериальная, противоопухолевая и антипротозойная.

### 1. Синтез и изучение противомикробной активности производных акридонкарбоновых кислот

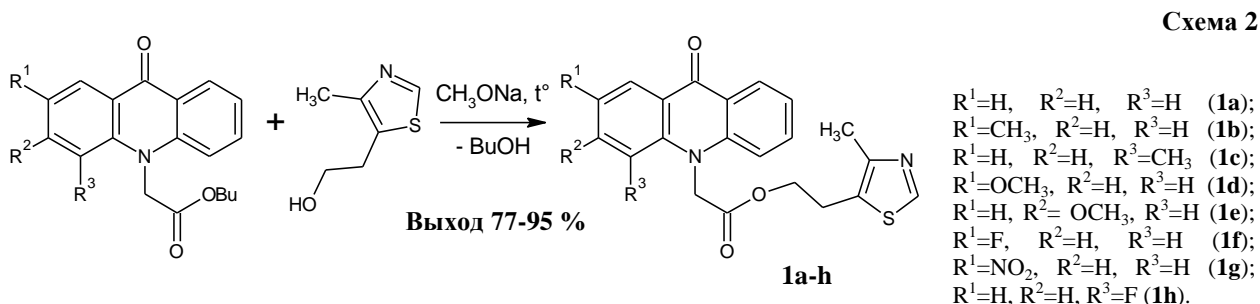
#### 1.1 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот

Представляло интерес осуществить синтез 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этилового эфира акридонуксусной кислоты и оценить антибактериальное действие полученного продукта. Следует отметить, что соединения ряда 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазола (МГЭТ) обладают различной биологической активностью, в том числе и противомикробной.

Исходные вещества получали по известным методикам из коммерчески доступных анилинов и *o*-хлорбензойной кислоты (схема 1).



Для синтеза 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этилового эфира АУК использовали реакцию переэтерификации бутилового эфира АУК (БЭАУК) в среде МГЭТ с метилатом натрия в качестве катализатора (схема 2, **1a**).



Прямая этерификация АУК избытком МГЭТ с кислым катализом сопровождается образованием смолистых продуктов, при ацилировании

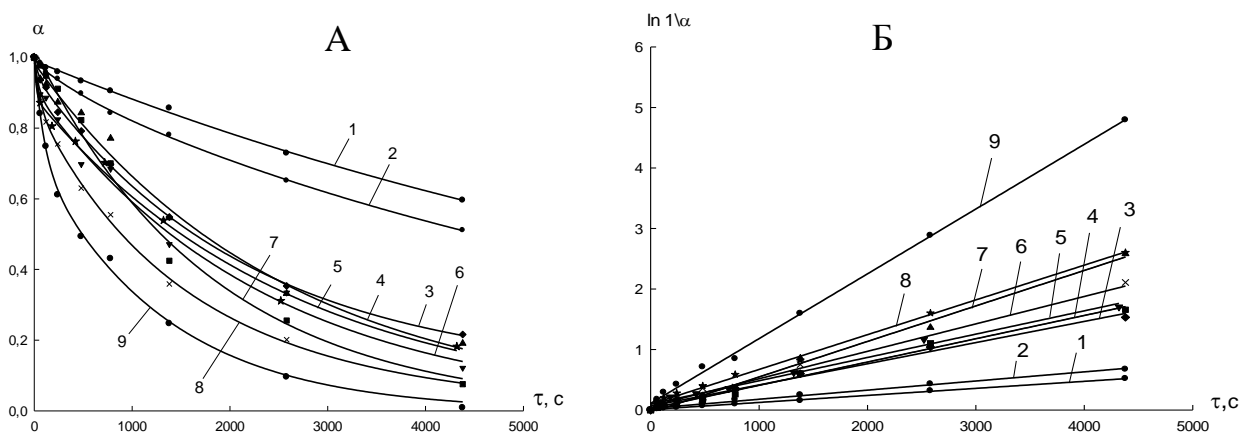
МГЭТ хлорангидридами АУК соответствующие эфиры получают с более низкими выходами.

Реакцию вели в среде МГЭТ при мольном соотношении бутиловый эфир АУК : 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазол 1 : 15. Поскольку АУК и ее производные при нагревании способны разлагаться, было исследовано влияние температуры на ход реакции при указанном соотношении реагентов. Кинетические исследования проводили методом ТСХ с денситометрией. По результатам обработки хроматограмм рассчитывали степень расходования ( $\alpha$ ) исходного бутилового эфира АУК ( $\alpha = C_{\text{БЭАУК}} / C_{\text{БЭАУК},0}$ ). Полученные в указанных условиях кинетические кривые соответствуют кинетическому уравнению реакции первого порядка.

Скорость реакции незначительно возрастает при повышении температуры от 110 до 130 °С. В исследованных условиях не было отмечено термической деструкции ни исходного бутилового эфира АУК, ни продукта реакции.

Для изучения влияния заместителя в акридоновом фрагменте на скорость переэтерификации бутиловых эфиров замещенных АУК был осуществлен синтез их 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров (схема 2). Аналогично были синтезированы 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловые эфиры 2- (**2a**) и 4-карбоксиякридонов (**2b**). На рисунке 1 представлены кинетические кривые для всех синтезированных продуктов (температурный режим – 120 °С).

С низкими скоростями и плохими выходами (менее 30 %) образуются производные 2- и 4-карбоксиякридона (**2a**, **2b**). С целью увеличения их выходов был использован альтернативный метод синтеза – реакция МГЭТ с хлорангидридами 2- и 4-карбоксиякридонов, в результате соединения **2a** и **2b** были получены с выходами 74 и 81 % соответственно.



**Рис. 1.** Кинетические кривые расходования бутиловых эфиров акридонкарбоновых кислот (А) и их анаморфозы (Б) для реакций получения продуктов: 1 – **2a**, 2 – **2b**, 3 – **1f**, 4 – **1e**, 5 – **1a**, 6 – **1b**, 7 – **1d**, 8 – **1c**, 9 – **1g** при 120 °С

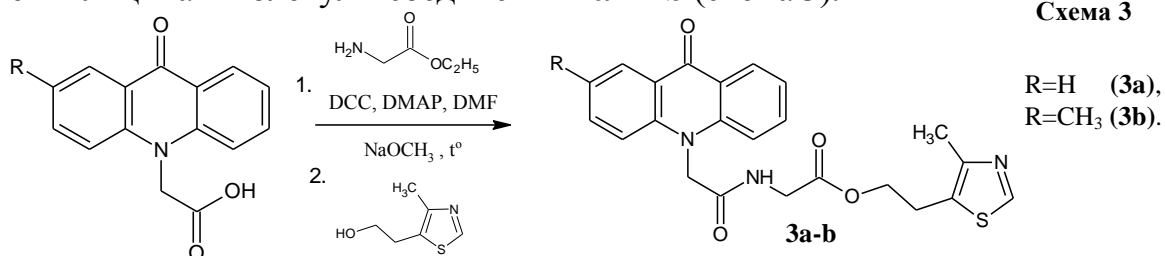
В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров присутствуют сигналы, соответствующие протонам как акридонового (сигналы протонов СН-групп при  $\delta$  6.7-9.0 м.д.), так и тиазольного фрагментов

(синглеты протонов  $\text{CH}_3$ - и  $\text{CH}$ -групп при  $\delta$  2.3-2.7 и 8.2-8.8 м.д. соответственно, а также 2 триплета, относящиеся к звену  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$  при  $\delta$  2.5-4.5 м.д.).

Полученные соединения **1a**, **1b** и **2b** (растворы различной концентрации в ДМСО) были исследованы на противомикробную активность по отношению к группе тест-штаммов микроорганизмов\*. Из исследованных образцов наибольшую активность показал продукт **1b** (производное 2-метил-АУК). Он на 10 % эффективнее ингибирует рост *C. albicans*, чем препарат сравнения риванол (2-этокси-6,9-диаминоакридина лактат, наиболее близкое по структуре антибактериальное лекарственное средство).

Установлено, что 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловый эфир 2-фтор-АУК обладает несколько более высоким противомикробным действием, чем незамещенный аналог, в то время как у производного 4-фтор-АУК в целом наблюдается уменьшение антибактериальной активности (от 10 до 59 % по различным микроорганизмам).

Нами также была предпринята попытка модифицировать структуру полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров АУК с целью повышения их биологической активности, для этого мы ввели структурный фрагмент глицина в молекулы соединений **1a** и **1b** (схема 3).



На первой стадии синтезировали соответствующие глицинаты в ДМФА в присутствии *N,N*-дициклогексилкарбодиимида (DCC) и *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) при комнатной температуре. Далее осуществляли их переэтерификацию 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом с катализом метилатом натрия при 120 °С.

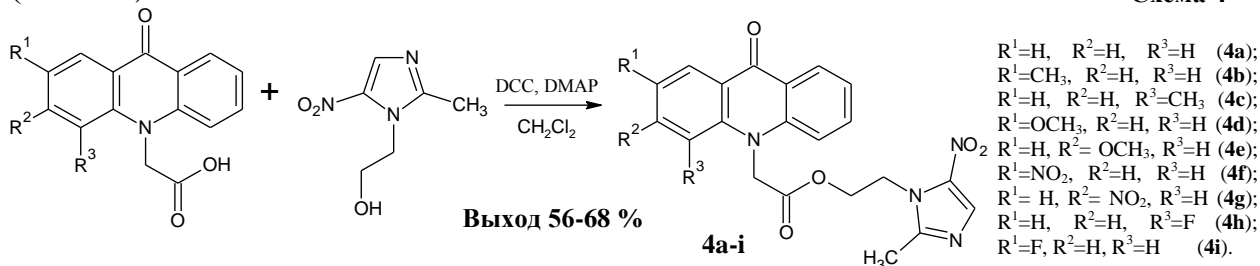
В ИК-спектрах соединений **3a** и **3b** присутствуют полосы поглощения, характерные для NH-группы ( $3329 \text{ см}^{-1}$ ) и для 3-х разных C=O групп ( $1750 \text{ см}^{-1}$  C=O<sub>эфирн.</sub>,  $1676 \text{ см}^{-1}$  C=O<sub>амидн.</sub>,  $1628 \text{ см}^{-1}$  C=O<sub>акридон</sub>). Было установлено, что модифицированный продукт **3a** эффективнее ингибирует рост всех исследованных микроорганизмов, чем 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловый эфир АУК (по отношению к *Ps. aeruginosa* **3a** эффективней риванола на 20 %, по трем другим штаммам сопоставим).

## 1.2 2-(2-метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этиловые эфиры акридонкарбоновых кислот

5-Нитроимидазолы представляют собой группу соединений, которые обладают как антипротозойной, так и антибактериальной активностью. 2-(2-Метил-5-нитро-1H-имидазол-1-ил)этанол (метронидазол) – широко используемый в медицине препарат. Таким образом, представляло интерес попытаться осуществить синтез новых потенциально биологически активных

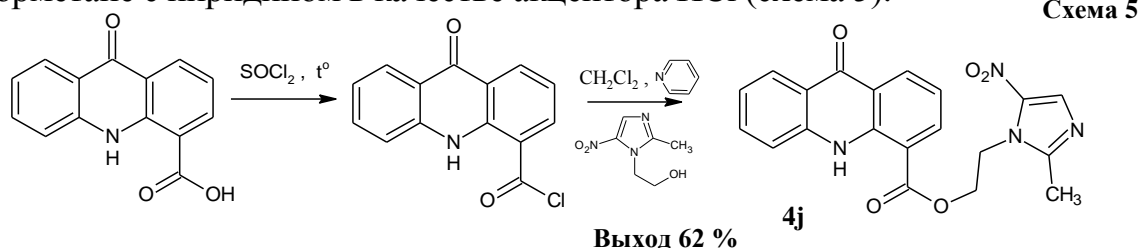
\*Исследование антибактериальной активности соединений выполнено совместно со старшим преподавателем кафедры микробиологии Курского государственного медицинского университета к.м.н. Климовой Л.Г.

соединений, сочетающих в себе фармакофорные фрагменты с противовирусной и антибактериальной активностью. Нами была получена серия 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров различных акридонуксусных кислот (схема 4):



Синтез целевых продуктов осуществляли методом карбодиимидной активации (DCC, DMAP). Реакции проводили в дихлорметане при комнатной температуре, технические продукты очищали методом колоночной хроматографии. Указанный способ синтеза 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров акридонуксусных кислот представляется наиболее удобным, так как получение продуктов хлорангидридным методом проходит с меньшими выходами, а реакции этерификации и переэтерификации не протекают вообще.

Нами также был получен 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-9-оксо-9,10-дигидроакридин-4-карбоксилат реакцией хлорангидрида 4-карбоксиакридона с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанолом в дихлорметане с пиридином в качестве акцептора HCl (схема 5):



Найдено, что 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир акридонуксусной кислоты (**4a**) по некоторым показателям зон ингибирования роста микроорганизмов превосходит исходный метронидазол, взятый в качестве стандарта (по отношению к *E. coli* на 50 %, *B. subtilis* на 67 %), что согласуется с прогнозом PASS.

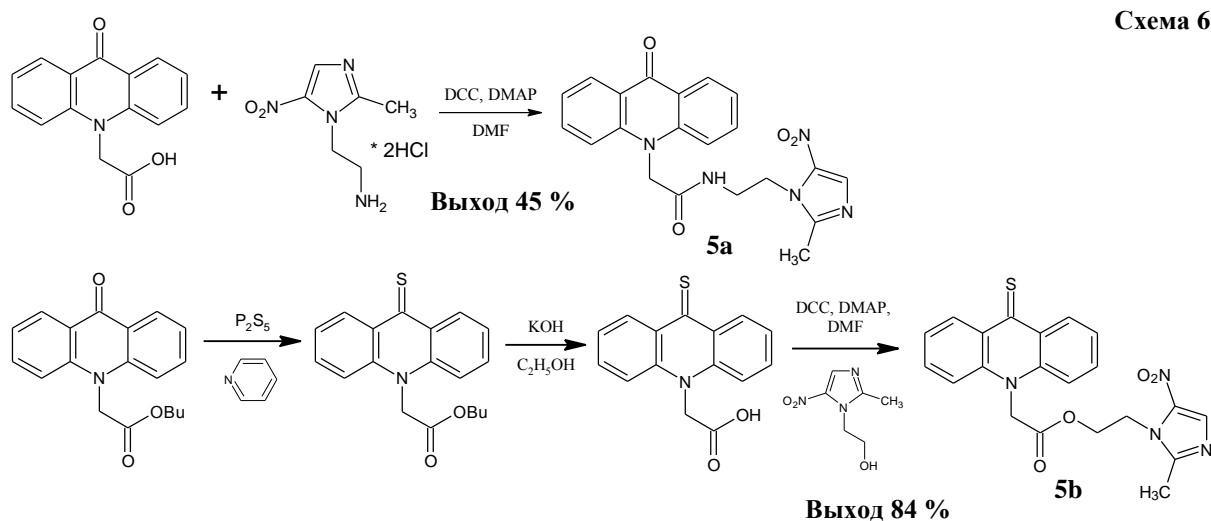
С целью изучения взаимосвязи структура-активность была осуществлена модификация структуры соединения **4a**. Был синтезирован его амидный аналог **5a**, а также 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловый эфир тиоакридонуксусной кислоты **5b** (схема 6). Целевые продукты получали описанной выше карбодиимидной активацией (DCC, DMAP), но, ввиду их плохой растворимости в дихлорметане, реакции проводили в ДМФА.

В ИК-спектре вещества **5b** отсутствует полоса поглощения, соответствующая C=O группе акридона ( $1615-1630\text{ см}^{-1}$ ) и присутствует полоса поглощения эфирной карбонильной группы ( $1732\text{ см}^{-1}$ ), что подтверждает наличие C=S группы в 9 положении акридонового фрагмента.

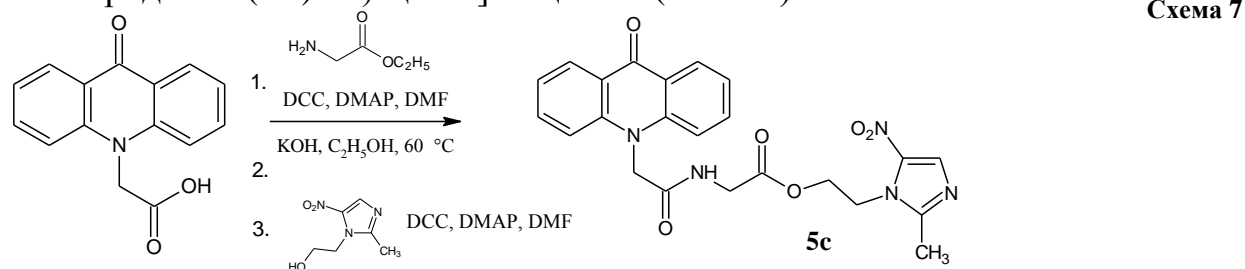
При исследовании антибактериальной активности 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров нитро- и фторзамещенных АУК, а также



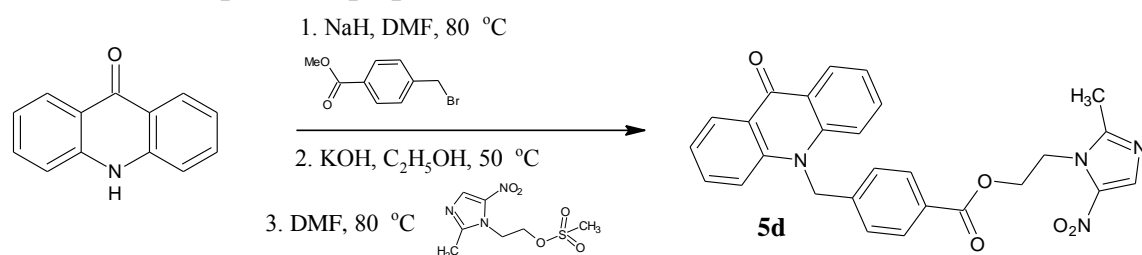
соединений **5a** и **5b**, установлено, что внесенные нами изменения в структуру вещества **4a** не приводят к увеличению антибактериальной активности.



С целью исследования активности 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров карбоновых кислот, включающих фрагмент акридона, но отличающихся по структуре от акридонуксусной кислоты, нами был осуществлен синтез эфира 4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензойной кислоты (схема 8), а также 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил-*N*-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетил]глицината (схема 7).



{[9-Оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетил]амино}уксусную кислоту получали гидролизом соответствующего глицината спиртовой щелочью при 60 °С, при этом происходило селективное омыление эфирной группы, в то время как амидная связь не разрушалась. Целевой продукт **5c** синтезировали методом карбодиимидной активации, полученный технический эфир очищали колоночной хроматографией.



Алкилированием акридона метиловым эфиром *n*-бромметилбензойной кислоты в ДМФА с добавлением гидрида натрия и последующим омылением сложного эфира мы получили калиевую соль 4-[(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)метил]бензойной кислоты. Взаимодействием данной соли с предварительно

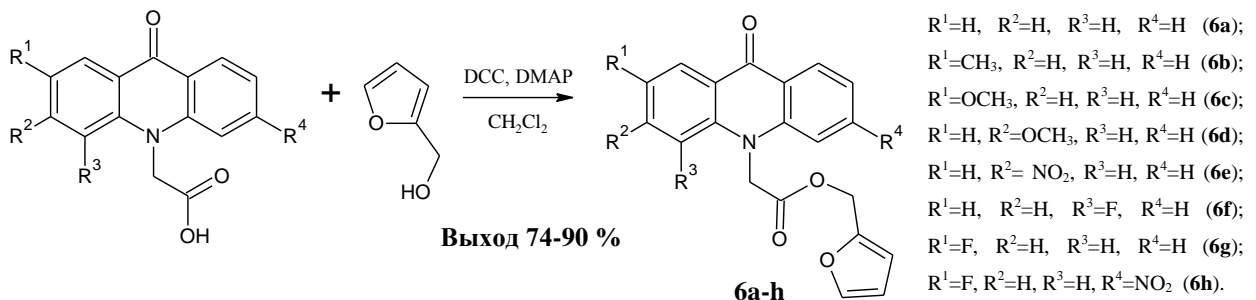
полученным 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил метансульфонатом в ДМФА при 80 °С был синтезирован продукт **5d** (схема 8).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых эфиров различных акридонкарбоновых кислот присутствуют сигналы, соответствующие протонам как акридонового (сигналы протонов СН-групп при δ 6.9-9.0 м.д.), так и имидазольного фрагментов (синглеты протонов СН<sub>3</sub>- и СН-групп при δ 2.2-2.4 и 7.9-8.0 м.д. соответственно, а также 2 триплета, относящиеся к звену СН<sub>2</sub>-СН<sub>2</sub> при δ 4.5-4.7 м.д.).

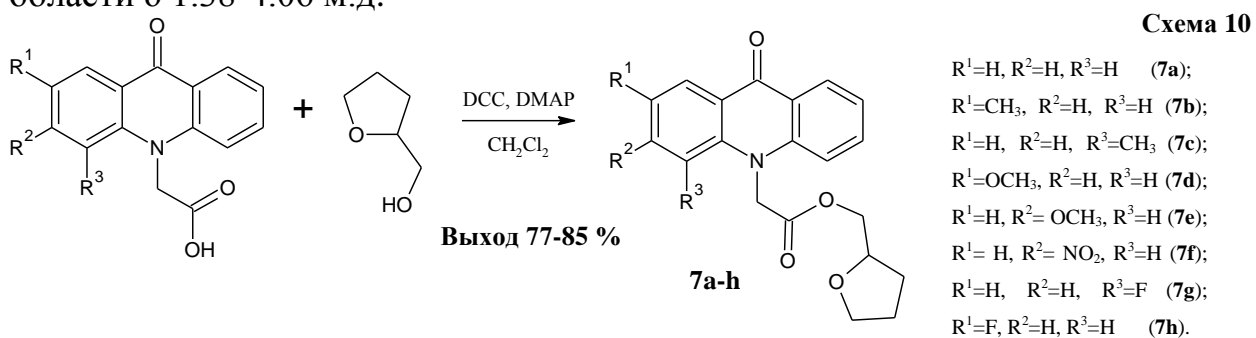
Установлено, что соединения **5c** и **5d** обладают невысокой антибактериальной активностью, в отличие от производного АУК **4a**.

### 1.3 Тетрагидрофуран-2-илметилловые и фуран-2-илметилловые эфиры акридонкарбоновых кислот

С целью поиска потенциальных антибактериальных агентов мы расширили ряды полученных соединений, синтезировав сложные эфиры акридонкарбоновых кислот, содержащие фрагмент фурана или тетрагидрофурана (схемы 9, 10).



Одним из возможных способов синтеза фуран-2-илметилловых эфиров АУК является переэтерификация, однако высокие выходы достигаются только при использовании метилловых эфиров АУК. Интересно, что аналогичная реакция для тетрагидро-2-фуранметанола протекает с крайне низким выходом (около 10 %). В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **6** протоны фуранового фрагмента наблюдаются в виде дублета дублетов и двух дублетов при δ 6.48-6.50, 6.57-6.60 и 7.71-7.73 м.д. соответственно. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H продуктов **7** протоны тетрагидрофуранового фрагмента наблюдаются в виде серии мультиплетов в области δ 1.38-4.06 м.д.

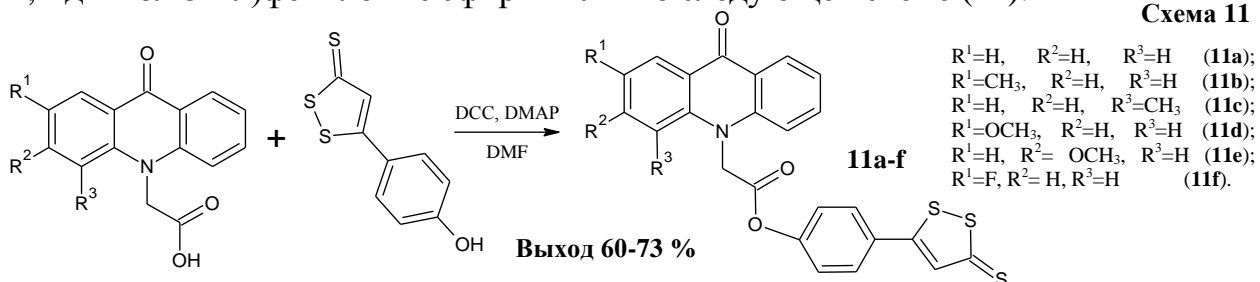


В ходе исследования антибактериальной активности было установлено, что соединения **6a** и **7a** по некоторым показателям эффективнее стандартного препарата риванола (**6a** по отношению к *Pr. vulgaris* на 10 %, *C. albicans* на 20 %; **7a** по отношению к *C. albicans* на 13 %), что согласуется с прогнозом PASS.

Нами было установлено, что введение нитрогруппы в 5 положение фуранового цикла соединения **6a** не приводит к увеличению противомикробной активности.

#### 1.4 4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фениловые эфиры акридонкарбоновых кислот.

В настоящее время активно изучаются производные 5-(4-гидроксифенил)-3H-1,2-дитиол-3-тиона (ADT-OH), широко используемые для синтеза фармакологических гибридов соединения-доноры H<sub>2</sub>S в живых организмах. Поэтому нами были синтезированы соединения, сочетающие фармакофорные фрагменты акридона и ADT-OH. В частности были получены 4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фениловые эфиры АУК по следующей схеме (11):



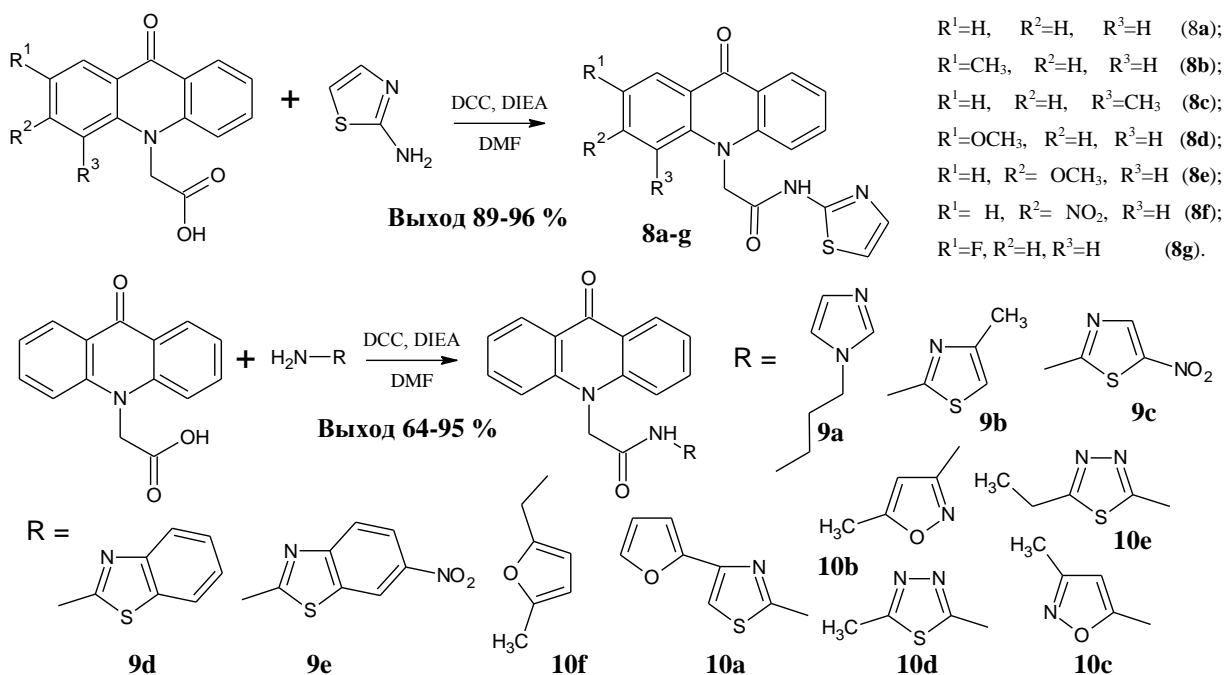
Аналогично с выходом 63 % был получен 4-(3-тиоксо-3H-1,2-дитиол-5-ил)фениловый эфир 4-карбоксиякридона. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **11a-f** протоны фрагмента ADT-OH наблюдаются в виде двух дублетов в области δ 7.17-7.48 и 7.89-8.03 м.д. и синглета в области δ 7.81-7.85 м.д. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C эфиров **11** наряду с сигналами углеродов акридоновой трициклической системы (область δ 115.92-142.07 м.д.) присутствует характерный сигнал при δ 215.54 м.д., соответствующий углероду C=S группы. Установлено, что соединение **11a** обладает умеренным противомикробным действием, что согласуется с данными PASS. В тоже время на основании прогноза можно ожидать наличие у соединений **11** противовоспалительной и противоопухолевой активности.

#### 1.5 Амиды акридонкарбоновых кислот

Известно, что амиды акридонкарбоновых кислот, содержащие шестичленные гетероциклы, обладают разнообразной биологической активностью, поэтому нами была поставлена задача синтезировать новые амиды, содержащие в молекуле различные пятичленные гетероциклические системы. На первом этапе нами был осуществлен синтез тиазолсодержащих карбоксамидов акридонуксусных кислот (схема 12).

Продукты получали в ДМФА в присутствии DCC и каталитических количеств *N,N*-диизопропил-*N*-этиламина (DIEA) при комнатной температуре. Использование в качестве растворителя ДМФА обусловлено тем, что амиды акридонкарбоновых кислот плохо растворимы в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, как следствие, при проведении реакции в данном растворителе образуется трудноразделимая смесь амида и *N,N'*-дициклогексилмочевины. Аналогично был получен тиазол-2-илкарбоксамид 4-карбоксиякридона.

Нами также был осуществлен синтез амидов АУК, содержащих и ряд других пятичленных гетероциклических фрагментов, например изоксазольный и тиadiaзольный (схема 12).

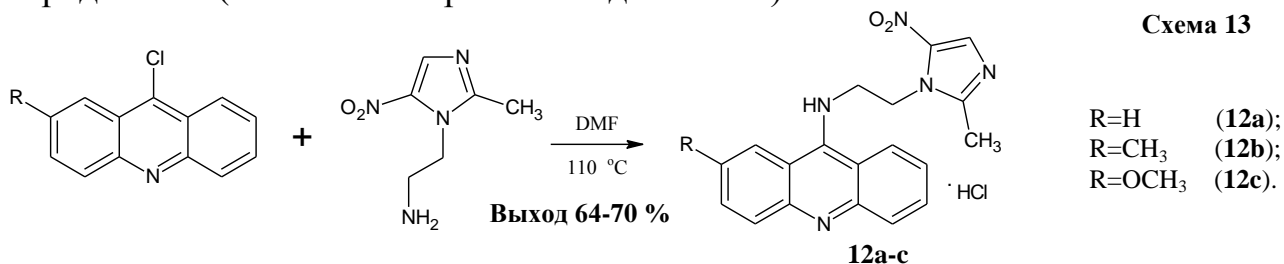


В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **9b** протон СН группы тиазольного фрагмента наблюдается в виде синглета при  $\delta$  6.79 м.д., в то время как в спектре продукта **9c** синглет протона СН группы смещен в область слабого поля ( $\delta$  8.69 м.д.) из-за наличия нитрозаместителя в тиазольном кольце. В спектре ЯМР  $^1H$  соединения **9d** сигналы протонов бензотиазольного фрагмента наблюдаются в виде двух триплетов и двух дублетов при  $\delta$  7.32, 7.46 и 7.82, 7.97 м.д. соответственно. В спектре нитропроизводного **9e** сигналы аналогичных протонов смещены в область слабого поля (два дублета и дублет дублетов при  $\delta$  7.97, 9.07 и 8.31 м.д. соответственно).

Было установлено, что синтезированные соединения **8a** и **9c** обладают невысокой противомикробной активностью и лишь продукт **10e** оказался на 10 % эффективнее риванола в отношении *Ps. aeruginosa*.

## 2. Синтез и исследование антибактериальной активности производных 9-аминоакридинов

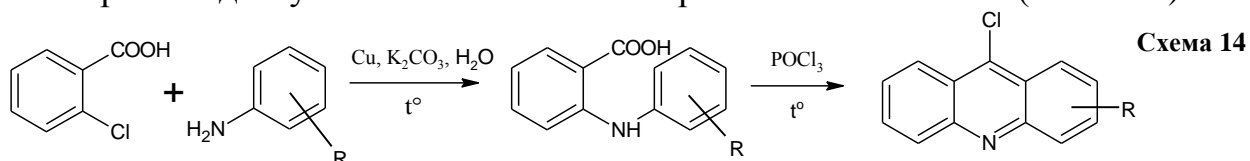
Актуальность синтеза соединений, имеющих в своем составе трициклическую систему акридина и пятичленный гетероциклический фрагмент, обусловлена тем, что еще в начале XX века производные 9-аминоакридина применялись в качестве антибактериальных средств. Наибольший интерес представлял синтез продуктов, содержащих фармакофорные фрагменты акридина и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола.



Следует отметить, что получение целевых соединений прямым взаимодействием 9-хлоракридинов и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола не представлялось целесообразным, так как известно, что 9-окси-

производные акридинов являются неустойчивыми соединениями. На первом этапе нами был осуществлен синтез с участием 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамин (схема 13).

Исходные 9-хлоракридины получали по известным методикам из коммерчески доступных анилинов и *o*-хлорбензойной кислоты (схема 14).

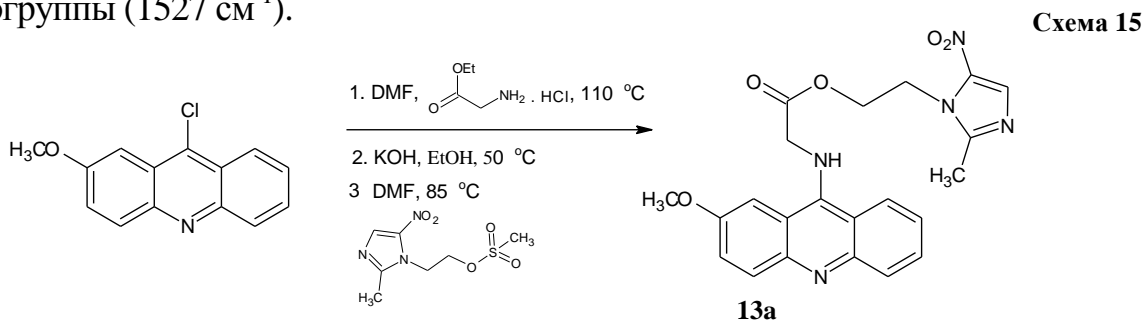


Целевые продукты (в виде гидрохлоридов) получали взаимодействием 9-хлоракридина с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамин в ДМФА, выдерживая реакционную смесь при 110 °С в течение 4 часов.

Выбор в качестве исходного реагента 9-хлоракридина определяется его высокой реакционной способностью, связанной с подвижностью атома хлора в положении 9. Альтернативный способ синтеза, заключающийся в алкилировании 9-аминоакридина соответствующими галогенпроизводными оказался неэффективным, так как аминогруппа в 9-положении акридина обладает низкой нуклеофильностью. Так, реакция 9-аминоакридина с 1-(2-бромэтил)-2-метил-5-нитро-1*H*-имидазолом не протекает в аналогичных условиях.

Синтезированные продукты **12a** и **12c** показали высокую ингибирующую способность по отношению к бактериям *B. subtilis*, значительно превосходя по данным показателям эталоны риванол и метронидазол (в 3 раза), что согласуется с прогнозом PASS. По зонам задержки роста некоторых других микроорганизмов соединения **12a** и **12c** также превосходят либо сопоставимы с 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанолом. Следует отметить, что активность производного 2-метоксиакридина несколько выше, чем у незамещенного аналога.

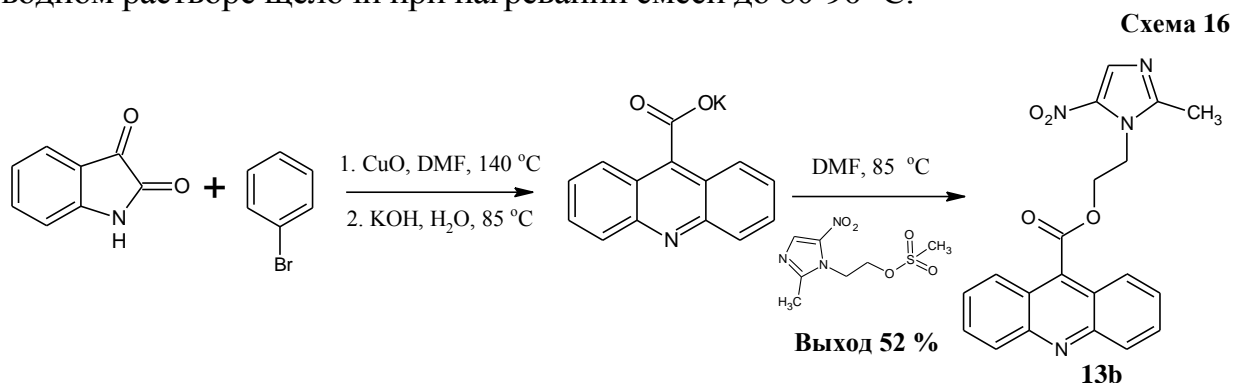
Нами также было получено соединение **13a**, содержащее фрагменты 9-акридинилглицина и 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанола (схема 15). Синтез этилового эфира 9-акридинилглицина осуществляли в ДМФА при нагревании смеси до 110 °С. Продукт, полученный в виде дигидрохлорида, омыляли избытком спиртовой щелочи. Целевое соединение получали взаимодействием калиевой соли 9-акридинилглицина с предварительно полученным 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил метансульфонатом, перемешивая смесь при 85 °С в течение 3-4 часов, после упаривания растворителя остаток подвергали очистке методом колоночной хроматографии, выход составил 59 %. В ИК-спектре вещества **13a** присутствуют полосы поглощения N–H группы (3395 см<sup>-1</sup>), эфирной карбонильной группы (1732см<sup>-1</sup>), нитрогруппы (1527 см<sup>-1</sup>).





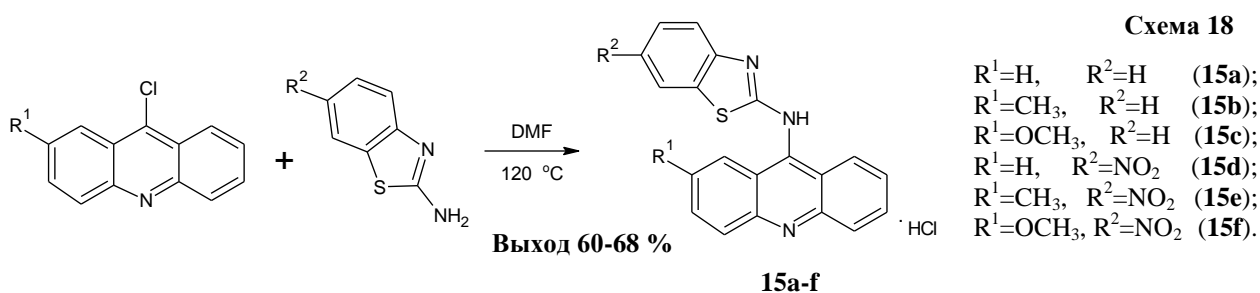
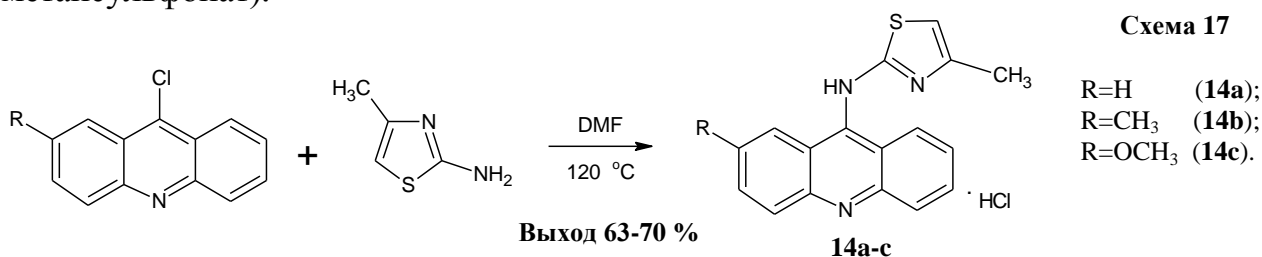
В целом продукт **13a** обладает достаточно высокой антибактериальной активностью, особенно в отношении *B. subtilis* и *C. albicans*. Однако эффективность данного вещества оказалась ниже, чем у соединения **12c**, не содержащего фрагмент глицина.

Нами также был осуществлен синтез 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этилового эфира 9-карбоксиакридина (схема 16). Калиевую соль 9-карбоксиакридина получали алкилированием изатина бромбензолом в ДМФА в присутствии оксида меди (II) с последующей циклизацией *N*-фенилизатина в водном растворе щелочи при нагревании смеси до 80-90 °С.



В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **12** и **13** присутствуют сигналы, соответствующие протонам акридинового (сигналы протонов СН-групп при δ 7.0-8.5 м.д.) и имидазольного фрагментов (синглеты протонов СН<sub>3</sub>- и СН-групп при δ 2.2-2.5 и 8.0-8.1 м.д. соответственно, а также сигналы, относящиеся к звену СН<sub>2</sub>-СН<sub>2</sub> при δ 3.2-5.0 м.д.).

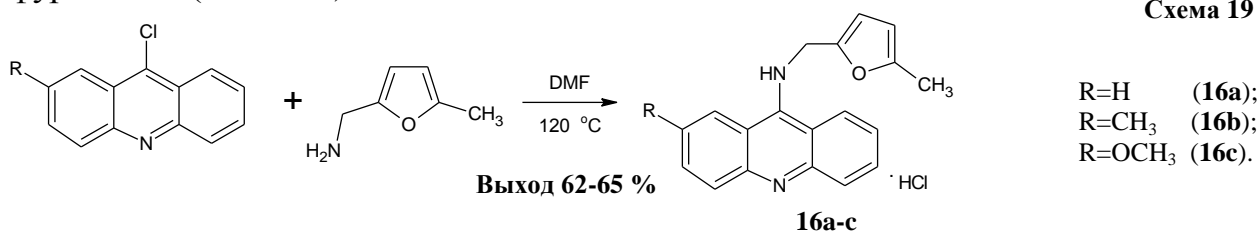
Далее были синтезированы производные 9-аминоакридинов, содержащие фрагменты 2-аминотиазола и 2-аминобензотиазола (схемы 17 и 18). Также нами был получен 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловый эфир 2-метокси-9-акридинилглицина методом, аналогичным представленному на схеме 15 (предварительно синтезировали 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этил метансульфонат).



В ходе исследования антибактериальной активности продуктов **15a** и **15d** было установлено, что соединение **15d**, содержащее фрагмент 2-амино-6-нитробензотиазола, по эффективности сопоставимо либо превосходит

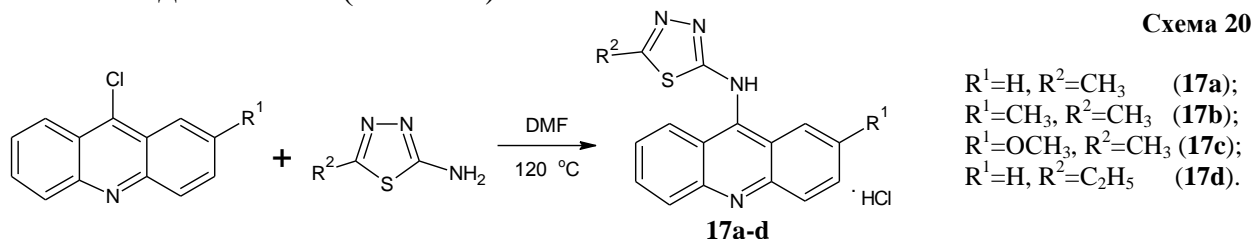
стандартный препарат риванол в отношении всех тест-штаммов микроорганизмов (по отношению к *C. albicans* активность выше на 33 %, *B. subtilis* – на 17 %), в то время как противомикробное действие вещества **15a** значительно ниже.

Нами также был осуществлен синтез *N*<sup>9</sup>-замещенных 9-аминоакридинов, содержащих ряд других пятичленных гетероциклических фрагментов, например фурановый (схема 19) и изоксазольный:



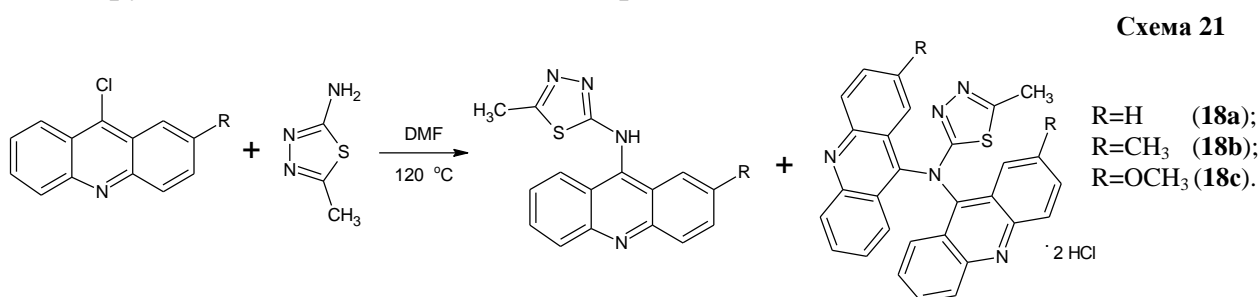
*N*-[(5-Метилфуран-2-ил)метил]акридин-9-амина гидрохлорид (**16a**) практически по всем показателям превзошел стандартный препарат риванол (по отношению к *Pr.vulgaris* эффективность выше на 93 %, *B.subtilis* – на 83 %, *C. albicans* – на 32 %).

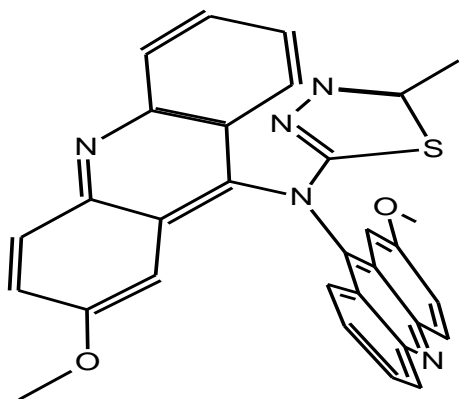
Ввиду того, что фрагмент 2-аминотиадиазола входит в состав ряда веществ, обладающих противомикробной активностью, представлял интерес синтез соединений **17** (схема 20).



ВЭЖХ-МС анализ реакционных смесей показал, что целевые продукты **17a** (*m/z* 292), **17b** (*m/z* 306) и **17c** (*m/z* 322) в ходе соответствующих реакций получались с выходами около 30 %, основными же продуктами синтеза оказались соединения **18a** (*m/z* 469), **18b** (*m/z* 497) и **18c** (*m/z* 529).

Установлено, что в ходе синтеза вторичный амин **17** вступает в нестандартную для 9-аминоакридинов реакцию нуклеофильного замещения с молекулой 9-хлоракридина, в результате чего образуется третичный амин **18** (схема 21). Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H продукта **18c** были идентифицированы синглеты протонов CH<sub>3</sub>-группы фрагмента тиadiaзола и двух CH<sub>3</sub>O-групп акридиновых колец при δ 2.64, 3.66 и 4.07 м.д. соответственно, а также найдены сигналы 14 протонов СН-групп при δ 7.0-8.3 м.д. В то же время в спектре **18c** отсутствует уширенный синглет при δ 8.5-9.0 м.д., соответствующий протону аминогруппы и наблюдающийся в спектре ЯМР <sup>1</sup>H вещества **17c**.





**Рис. 2.** Структура молекулы соединения **18c** в газовой фазе, полученная после оптимизации DFT B3LYP STO 6-31G(d,p).

Нами обнаружено, что соотношение вторичных и третичных аминов в реакционной смеси зависит от характера заместителя в акридиновом фрагменте. Чем выше электронодонорные свойства заместителя в положении 2 акридинового кольца, тем выше выход третичного амина.

Нами была выполнена оптимизация геометрии молекулы продукта **18c** в газовой фазе (рисунок 2) в программе Gaussian 03 методом DFT (функционала плотности) в параметризации B3LYP, базис STO 6-31G(d,p), вычислены соответствующие длины связей и валентные углы. Установлено, что в газовой фазе молекула **18c** имеет неплоскую структуру.

## ВЫВОДЫ

1. Разработаны эффективные способы получения новых производных акридона и акридина: сложных эфиров акридонкарбоновых кислот (2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых, 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этиловых, тетрагидрофуран-2-илметиловых и фуран-2-илметиловых, 4-(3-тиоксо-3*H*-1,2-дитиол-5-ил)фениловых), амидов акридонкарбоновых кислот, содержащих фрагменты тиазола, изоксазола, тиadiaзола, фурана, а также серии *N*<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов.

2. Определены кинетические параметры реакций переэтерификации бутиловых эфиров акридонкарбоновых кислот 4-метил-5-(2-гидроксиэтил)тиазолом, выявлена термическая устойчивость полученных 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров.

3. Найдено, что при взаимодействии 9-хлоракридинов с 2-амино-5-метил-тиадиазолами в ДМФА при 120 °С образуется как вторичный *N*<sup>9</sup>-замещенный акридин-9-амин, так и третичный, не характерный для реакций 9-хлоракридинов с различными аминами, что подтверждается данными ВЭЖХ-МС анализа, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии. Установлено, что чем выше электронодонорные свойства заместителя во 2 положении акридиновой трициклической системы, тем выше выход третичного амина.

4. Выявлены в результате расчетов в ПО PASS Professional 2010.1 наиболее вероятные типы активности синтезированных производных акридонкарбоновых кислот и *N*<sup>9</sup>-замещенных акридин-9-аминов: противовирусная, антибактериальная, противоопухолевая, антипротозойная.

5. Впервые исследована *in vitro* антибактериальная активность ряда полученных продуктов против группы тест-штаммов патогенных микроорганизмов. Показано, что соединения **1b**, **3a**, **4a**, **6a**, **12c**, **13a**, **13b**, **15d**, **16a** по некоторым показателям ингибируют рост микроорганизмов более эффективно, чем известные антибактериальные препараты риванол и метронидазол.

6. Установлен ряд закономерностей влияния структуры полученных веществ на их противомикробную активность: введение атома фтора во 2 положение 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этилового эфира АУК увеличивает антибактериальную активность, наличие атома фтора в положении 4 – уменьшает; какая-либо модификация структуры 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этилового эфира АУК не сопровождается увеличением активности; введение нитрогруппы в 5 положение фуранового цикла фуран-2-илметилового эфира АУК не приводит к увеличению противомикробного действия; активность *N*-(1,3-бензотиазол-2-ил)акридин-9-амин ниже, чем у аналога с нитрогруппой в 6 положении бензотиазольного фрагмента; активность 2-метокси-*N*-[2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этил]акридин-9-амин выше, чем у аналога без заместителя в акридиновом фрагменте.

## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК:

1. Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Сысоев П.И., Яр Зар Хтун, Климова Л.Г. Синтез и исследование антибактериальной активности некоторых производных фторзамещенных акридонов // Фторные заметки: сетевой журнал. 2013. № 2 (87). URL: [http://notes.fluorine1.ru/public/2013/2\\_2013/letters/rusindex.html](http://notes.fluorine1.ru/public/2013/2_2013/letters/rusindex.html) (дата обращения 20.01.2016).

2. Маркович Ю.Д., Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Сысоев П.И., Климова Л.Г., Назаров Г.В. Синтез 2-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)этиловых эфиров акридонкарбоновых кислот и оценка их антибактериальной активности // Известия Академии наук. Серия химическая. 2014. Т. 63. № 5. С. 1153-1158. (Markovich Yu.D., Kudryavtseva T.N., Bogatyrev K.V., Sysoev P.I., Klimova L.G., Nazarov G.V. Synthesis of 2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethyl esters of acridone carboxylic acids and evaluation of their antibacterial activity // Russian Chemical Bulletin, International Edition. 2014. Vol. 63. № 5. P. 1153-1158).

3. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Бушина Л.Г., Климова Л.Г. Синтез и изучение антимикробной активности новых производных акридонкарбоновых кислот // Ученые записки. Электронный научный журнал Курского государственного университета. 2013. № 3. URL: <http://scientific-notes.ru/pdf/032-018.pdf> (дата обращения 20.01.2016).

4. Кудрявцева Т.Н., Богатырев К.В., Климова Л.Г., Батуев Е.А. Синтез и противомикробная активность серии производных фторзамещенных акридонуксусных кислот // Фторные заметки: сетевой журнал. 2014. № 3 (94). URL: [http://notes.fluorine1.ru/public/2014/3\\_2014/letters/rusindex.html](http://notes.fluorine1.ru/public/2014/3_2014/letters/rusindex.html) (дата обращения 20.01.2016).

### Публикации в других изданиях:

5. Богатырев К.В., Бушина Л.Г. Синтез и исследование антибактериальной активности новых производных акридонуксусной кислоты // Менделеев-2013. Органическая химия. VII Всероссийская конференция молодых ученых, аспирантов и студентов с международным участием по химии и нанотехнологиям. Тезисы докладов (Санкт-Петербург, 2 – 6 апреля, 2013). – СПб. 2013. С. 121-122.

6. Богатырев К.В., Бушина Л.Г. Синтез и изучение антимикробной активности эфиров различных пятичленных спиртов акридонкарбоновых кислот

// Тезисы докладов международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2013» (Москва, 8-13 апреля, 2013). [Электронный ресурс]. – М. 2013. ISBN 978-5-317-04429-9.

7. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. Синтез и оценка антибактериальной активности производных акридонуксусных кислот с пятичленным гетероциклическим фрагментом // Тезисы докладов XXIII Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 23-26 апреля, 2013). – Екатеринбург. 2013. С. 426-427.

8. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. Исследование синтеза и антимикробной активности ряда новых производных акридона // Успехи в химии и химической технологии: сб. науч. тр. Том XXVII. – М.: РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2013. № 4 (144). С. 92-95.

9. Бушина Л.Г., Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н. Синтез фуран- и тетрагидрофуран-2-илметиловых эфиров акридонуксусных кислот // Тезисы докладов V Молодежной научно-технической конференции «Наукоемкие химические технологии - 2013» (Москва, 1-2 ноября, 2013). – М.: Издательство МИТХТ. 2013. С. 42.

10. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Бушина Л.Г., Климова Л.Г. Синтез и оценка антибактериальной активности тиазол-2-илкарбоксамидов акридонкарбоновых и *N*-фенилантраниловых кислот // Auditorium: электронный научный журнал Курского государственного университета. 2014. № 1. URL: <http://auditorium.kursksu.ru/pdf/001-005.pdf> (дата обращения 20.01.2016).

11. Богатырев К.В., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г., Бушина Л.Г. Тиазол-2-илкарбоксамиды акридонуксусных и *N*-фенилантраниловых кислот как противомикробные агенты // Третья Всероссийская научная конференция (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования»: тезисы докладов (Москва, 21-25 апреля, 2014). – М.: РУДН. 2014. С. 118.

12. Богатырев К.В., Бушина Л.Г. Гетарилзамещенные карбоксамиды акридонуксусной кислоты. Синтез и антибактериальная активность // Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2014» (Москва, 7-11 апреля, 2014) [Электронный ресурс]. – М. 2014. ISBN 978-5-317-04715-3.

13. Лепина А.В., Богатырев К.В., Лозинская Е.Ф. Изучение состава и строения координационных соединений производных метронидазола с ионами  $Fe^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$  и  $Cu^{2+}$  // Auditorium: электронный научный журнал Курского государственного университета. 2014. № 2. URL: <http://auditorium.kursksu.ru/pdf/002-005.pdf> (дата обращения 20.01.2016).

14. Кудрявцева Т.Н., Бушина Л.Г., Богатырев К.В., Брахнова Е.Ю. Тиазолсодержащие амиды дифениламин-2-карбоновых и акридонуксусных кислот // Проблемы теоретической и экспериментальной химии: тез. докл. XXIV Рос. молодеж. науч. конф. (Екатеринбург, 23-25 апреля, 2014). – Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та. 2014. С. 331-332.

15. Kudryavtseva T.N., Bogatyrev K.V., Klimova L.G. 4-(3*H*-1,2-dithiole-3-thione-5-yl)phenyl esters of acridone carboxylic acids // High-Tech in Chemical Engineering – 2014: Abstracts of XV International Scientific Conference (Zvenigorod, September 22-26, 2014). – М.: Lomonosov Moscow State University of Fine Chemical Technologies. 2014. P. 152.