

*Акишина Е.А.¹, Казак Д.В.¹, Дикусар Е.А.¹, Алексеев Р.С.²,
Бумагин Н.А.², Поткин В.И.¹*

Синтез новых производных акридина с 1,2-азольными фрагментами

¹ГНУ «Институт физико-органической химии НАН Беларуси», Минск,
Республика Беларусь

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация

В настоящее время большое внимание уделяется разработке новых биологически активных субстанций акридинового ряда в связи с широким спектром биологической активности препаратов, полученных на основе данной группы соединений [1]. В фармакологии активно применяются такие препараты, как *Циклоферон*, *Акрихин*, *Амсакрин* и исследуются их различные модификации. Изоксазольный и изотиазольный гетероциклы также являются фрагментами молекул большого числа фармацевтических субстанций, например, *Лефлюномида*, *Валдекоксиба*, *Сульфаметизола*. Комбинация акридинового цикла с фармакофорными 1,2-азольными фрагментами может привести к эффекту синергизма их свойств, появлению новых, неустановленных для данных структур видов биологической активности, а также снижению выраженности побочных эффектов. Ранее нами были синтезированы производные акридина с 1,2-азольными фрагментами, некоторые из которых проявили значительную цитотоксическую активность в отношении раковых клеток LS174T [2].

Цель данной работы – синтез новых производных 3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакидино[4,3-с]акридин-1,9(2*H*,5*H*)-диона, содержащих изоксазольный (5-фенил-, *n*-толил, *n*-нитрофенилизоксазольный), 4,5-дихлоризотазольный гетероциклы, для дальнейшего исследования их противоопухолевой активности. Следует также отметить, что синтезируемые соединения, являясь полиазотсодержащими гетероциклическими соединениями, могут рассматриваться и в качестве потенциальных лигандов для получения комплексов переходных металлов для их последующего применения в качестве катализаторов синтеза известных лекарств (*Дифлунизал*) [3].

Материалы и методы. ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в ДМСО-d₆) относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО-d₆, δH 2,5, δC 40,1 м.д.]. Элементный анализ C, H, N, S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7. Для синтезов использовали 1,3-циклогександион, 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 1,5-нафталиндиамин квалификации «чда».

Результаты и обсуждение. Трехкомпонентная каскадная конденсация ароматических аминов, альдегидов и циклических β-дикарбонильных соединений представляет собой удобный одностадийный метод синтеза полиядерных гетероциклических систем. Циклизацию проводили кипячением в бутаноле исходных компонентов в течение 24 часов. Выбор растворителя (бутанол, т.кип. 117,7°C) для проведения этой реакции был обусловлен данными квантово-химических расчетов, которые выявили незначительный эндотермический эффект каскадной трехкомпонентной конденсации (в пределах 52–68 кДж/моль) [2]. Для синтеза бисакридиновых производных с 1,2-азольными фрагментами соответствующие альдегиды (5-фенил-, *n*-толил-, *n*-нитрофенилизоксазол-3-карбальдегид и 4,5-дихлоризотазол-3-карбальдегид) и 1,3-циклодикетоны были взяты в двукратном избытке по отношению к 1,5-нафталиндиамину (2:2:1). Состав и строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа, ЯМР-, ИК-спектров.

Выводы. Разработан удобный одностадийный способ синтеза производных бисакридина, дополненных различными гетероциклическими фармакофорными фрагментами. Полученные соединения отправлены в Цзилинский медицинский университет для биотестирования на противоопухолевую активность, а также в Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова для исследования их каталити-

ческой активности в составе комплексов с переходными металлами в реакциях кросс-сочетания.

Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ (грант X20P-017) и РФФИ (грант 20-58-00005-Bel_a).

Литература.

1. Gensicka-Kowalewska, M. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/acridone analogues / M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewinski, K. Dzierzbicka // RSC Advances. – 2017. – Vol. 7, № 26. – P. 15776-15804.
2. Синтез производных акридина, бисакридина и хинолина с 1,2-азольными, пиридиновыми и ферроценовыми фрагментами анионитами / Е. А. Акишина [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. хим. наук. – 2020. – Т. 56, № 4. – С. 445–456.
2. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et.al] // SYNTHESIS-STUTTGART. – 2020. – Vol. 52, № 2. – P. 159–188.