

ОСОБЕННОСТИ ЦИКЛИЗАЦИИ 2-((2-МЕТОКСИ-9-ИЛ)ТИО)-1-ФЕНИЛЭТАН-1-ОНА В ПОЛИФОСФОРНОЙ КИСЛОТЕ

FEATURES OF CYCLIZATION OF 2-((2-METHOXY-9-YL)THIO)-1-PHENYLETHANE-1-ONE IN POLYPHOSPHORIC ACID

■ Маркова Юлия Александровна	■ Markova Julia Alexandrovna
■ Кудрявцева Татьяна Николаевна	■ Kudryavtseva Tatyana Nikolaevna
■ Климова Людмила Григорьевна	■ Klimova Lyudmila Grigorievna
■ Курский государственный университет	■ Kursk State University
■ Курский государственный медицинский университет	■ Kursk State Medical University

E-mail: kudr15@yandex.ru

Резюме

В статье описывается синтез 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридина. Авторы исследовали два метода циклизации: с использованием серной и полифосфорной кислот. Циклизация в серной кислоте привела к сульфированию продукта и затруднила его выделение. В результате успешного синтеза с использованием полифосфорной кислоты было получено целевое соединение, структура которого подтверждена ИК- и масс-спектрометрией. Морфология кристаллов изучена с помощью сканирующей электронной микроскопии. Прогноз биологической активности, проведенный с помощью PASS Online, указывает на потенциальные антибактериальные (против резистентных микобактерий туберкулеза), противовирусные и противоопухолевые свойства полученного соединения.

Ключевые слова: тиаокридон, циклизация, биологическая активность, акридин.

The article describes the synthesis of 4-methoxy-3-phenyl thio pyrano[4,3,2-kl]acridine. The authors investigated two methods of cyclization: using sulfuric and polyphosphoric acids. Cyclization in sulfuric acid led to sulfonation of the product and made it difficult to isolate it. As a result of successful synthesis using polyphosphoric acid, a target compound was obtained, the structure of which was confirmed by IR and mass spectrometry. Crystal morphology was studied using scanning electron microscopy. The prediction of biological activity carried out using PASS Online indicates the potential antibacterial (against resistant Mycobacterium tuberculosis), antiviral and antitumor properties of the resulting compound.

Key words: thioacridone, cyclization, biological activity, acridine.

Библиографическая ссылка на статью

Маркова Ю.А., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. Особенности циклизации 2-((2-метокси-9-ил)тио)-1-фенилэтан-1-она в полифосфорной кислоте // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 4. - С.40-44.

References to the article

Markova Ju.A., Kudryavtseva T.N., Klimova L.G. Features of cyclization of 2-((2-methoxy-9-yl)thio)-1-phenylethane-1-one in polyphosphoric acid // Innova. - 2024. - Т. 10. - № 4. - P.40-44.

Азотсодержащие гетероциклические соединения, включающие различные заместители, обладают разнообразной биологической активностью, поэтому активно исследуются в качестве потенциальных лекарственных средств (прежде всего, противоопухолевых, антибактериальных [1] и полупроводниковых [2]), а некоторые соединения этого ряда уже нашли применение в фармакологии. Поэтому синтез новых

полиядерные соединения в этом ряду представляет практический интерес, обусловленный в том числе, появлением новых патогенных штаммов микроорганизмов, обладающих устойчивостью к известным лекарственным препаратам [3].

Целью исследования является поиск новых биологически активных веществ на основе тиаокридона.

Материалы и методы.

Чистоту исходных соединений и

продуктов реакций контролировали методом ТСХ (тонкослойная хроматография) (элюент - толуол: ацетон: этанол в объемных соотношениях 5:1,5:0,5). Хроматографические пластинки компании «Sorbfil» (силикагель СТХ-1ВЭ, зернение 8-12, толщина слоя 90-110) и компании «Мерск» (силикагель TLC-Si-60, зернение 6, толщина слоя 250). Морфологию кристаллов исследовали при помощи электронного микроскопа «QUANTA FEG 650». Состав и структуру веществ подтверждали методами ИК-

спектроскопии (инфракрасный-Фурье спектрометр ФСМ 1201, фирмы Мониторинг, таблетки в KBr), хромато-масс-спектрометрии (система ACQUITY UPLC H-Class с УФ/масс-детекторами ACQUITY SQD компании Waters).

Результаты исследования.

Ранее нами был осуществлен синтез 2-(акридин-9-илтио)-1-арилэтан-1-онов алкилированием соответствующего тиаакридона фенацилбромидом (рис. 1).

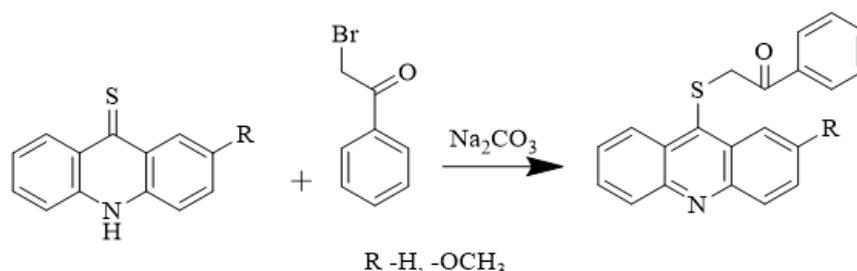


Рисунок 2 – Схема синтеза 2-((2-замещенных-9-ил)тио)-1-арилэтан-1-онов

Для циклизации полученного соединения с целью аннелирования тиопиранового цикла к акридиновому кольцу и, как следствие, получения фенилтиопирано[4,3,2-k]акридина была проведена циклизация 2-(акридин-9-илтио)-

1-арилэтан-1-она в среде концентрированной серной кислоты, которая выступала в качестве и катализатора реакции, и водоотнимающего средства, и растворителя (рис. 2).

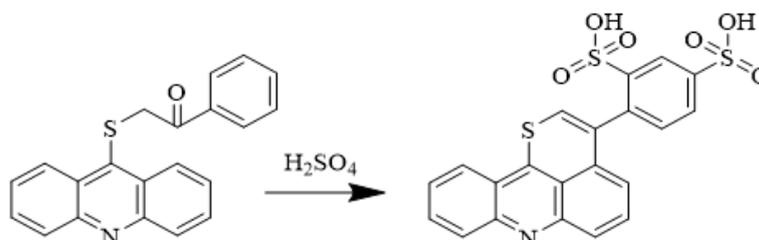


Рисунок 3 – Схема реакции циклизации 2-(акридин-9-илтио)-1-арилэтан-1-она в серной кислоте

Методом хромато-масс-спектрометрии установлено, что в процессе этой реакции, помимо образования фенилтиопирано[4,3,2-k]акридина, также прошло сульфирование продукта реакции, вероятно, по фенильному фрагменту, связанному с тиопирановым циклом, при этом в масс-спектре зафиксирован молекулярный ион с m/z , отвечающий соответствующей дисульфоновой кислоте [4]. Поскольку ароматические сульфокислоты хорошо растворимы в воде, выделение такого продукта реакции связано с рядом трудностей, вызванных необходимостью выделения органической сульфокислоты из реакционной смеси, содержащей избыток серной кислоты [5].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что для получения производного акридина, содержащего тиопирановый цикл с фенильным заместителем, серная кислота в качестве циклизующего агента не подходит, поскольку получается водорастворимый продукт, который трудно выделить из реакционной массы.

Чтобы избежать сульфирования как побочной реакции, нами была исследована циклизация 2-((2-метокси-9-ил)тио)-1-арилэтан-1-она в полифосфорной кислоте, содержащей 84 % P₂O₅ (рис. 3) [6]. 2-((2-Метокси-9-ил)тио)-1-арилэтан-1-он был синтезирован из 2-метоксиакридона с последующим его осернением и алкилированием 2-метокситиаакридона фенацилбромидом (рис. 4)

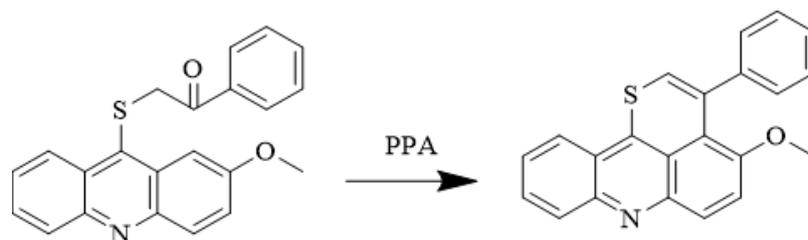


Рисунок 3 – Схема реакции циклизации синтеза 2-((2-метокси-9-ил)тио)-1-арилэтан-1-она в полифосфорной кислоте

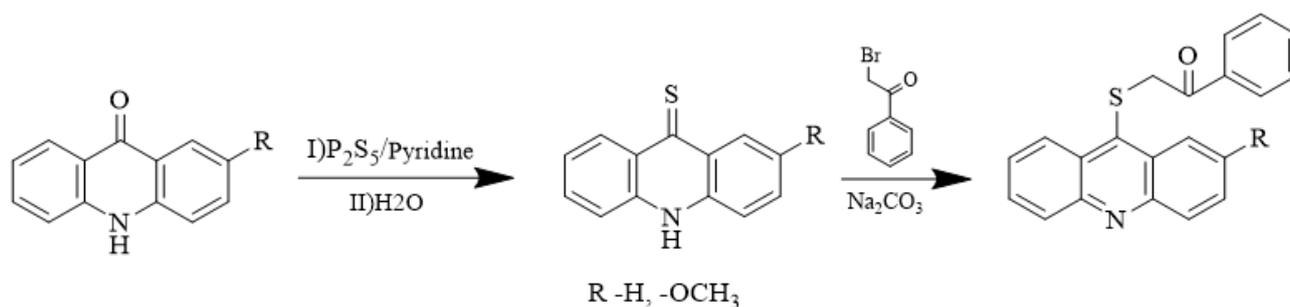


Рисунок 4 – Схема синтеза 2-((2-метокси-9-ил)тио)-1-арилэтан-1-она

В ходе циклизации наблюдали изменение окраски реакционной смеси со светло-желтой на темную, почти черную. Окончание реакции контролировали методом ТСХ. На хроматографической пластинке отмечали появление пятна темно-красного цвета, не флуоресцирующего в ультрафиолетовом излучении, но хорошо наблюдаемого при видимом свете, что позволяет предполагать образование 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-k]акридина.

Перед обработкой реакционной смеси были проведены предварительные исследования на растворимость продукта реакции в воде, в ходе которых было выявлено, что полученное соединение, в отличие от продукта циклизации 2-

(акридин-9-илтио)-1-арилэтан-1-она в серной кислоте, в воде не растворяется. Кроме того, при нейтрализации осадок изменяет окраску из темного, почти черного, становится малиново-красным.

После чего весь объем реакционной смеси разбавили 5-кратным количеством воды, нейтрализовали до нейтрального значения pH и выпавший осадок отфильтровали и перекристаллизовали из ацетонитрила.

В результате нами был выделен продукт малиново-красного цвета в виде игольчатых кристаллов, морфология которых была исследована при помощи сканирующего электронного микроскопа «QUANTA FEG 650» (рис. 5).

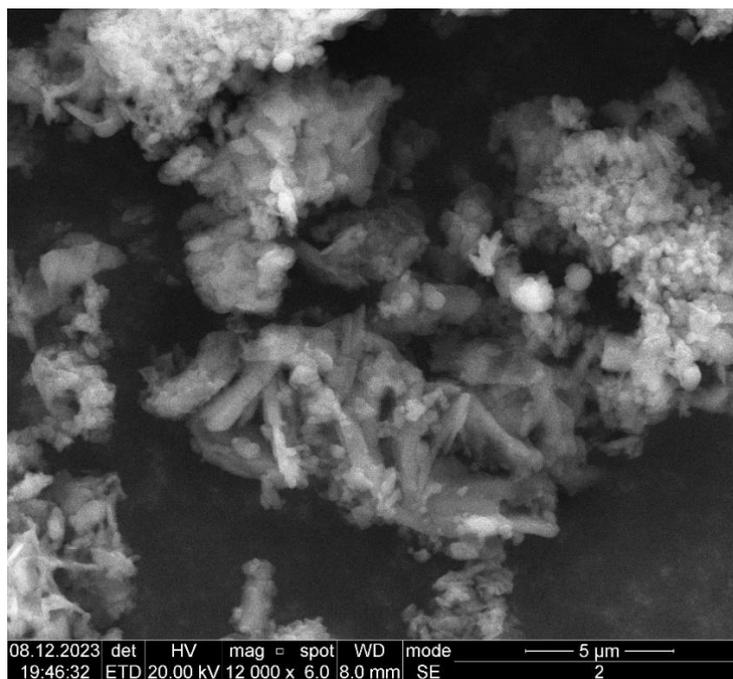


Рисунок 5 – Фотография кристаллов 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридина

Структура полученного соединения была подтверждена физико-химическими методами. Так, на ИК-спектре 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридина в области 1630 см^{-1} отсутствует полоса поглощения, отвечающая колебаниям группы C=O ароматического кольца, которая присутствует в спектре исходного 2-((2-метокси-9-ил)тио)-1-арилэтан-1-она. В масс-спектре продукта реакции присутствует молекулярный ион со значением m/z , отвечающим молекулярной массе, рассчитанной для 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридина.

Прогноз биологической активности 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридина осуществляли при помощи веб-ресурса PASS Online PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), позволяющего анализировать зависимость «структура–активность». Результаты виртуального скрининга показали высокую вероятность наличия у 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридина антибактериальных свойств (по отношению к резистентным микобактериям туберкулеза), а также противовирусной и противоопухолевой активности.

Предварительные исследования антибактериальной активности *in vitro* по отношению к тест-штаммам таких микроорганизмов как организмов *S. Aureus*, *B. Subtilis*, *Candida albicans* показали наличие у 4-метокси-3-фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридина умеренной антибактериальной активности.

Выводы.

Исследованы реакции циклизации 2-(акридин-9-илтио)-1-фенил- и 2-((2-метокси-9-ил)тио)-1-арилэтан-1-онов в концентрированной серной и полифосфорной кислотах. Установлено, что в обоих случаях образуются продукты аннелирования тиопиранового цикла к акридиновому кольцу с образованием соответствующих фенилтиопирано[4,3,2-kl]акридинов. При этом наличие метокси-группы в акридиновом кольце облегчает реакцию циклизации. Вероятно, это связано с тем, что хотя акридин и является электрон-дефицитным гетероциклическим соединением, для которого реакции электрофильного замещения затруднены, наличие электрондонорной метокси-группы в положении 2, в значительной мере облегчает электрофильную атаку в положение 1 акридинового кольца. В то же время для незамещенного производного акридина аналогичная реакция требует более жестких условий.

Установлено, что в серной кислоте, в отличие от полифосфорной кислоты, процесс осложняется сульфированием по ароматическому кольцу, связанному с тиопирановым фрагментом, приводящим к образованию водорастворимых соединений.

Литература.

1. Tiwari N., López-Redondo M., Miguel-Romero L., Kulhankova K., Cahill M.P., Tran P.M. et al. The SrrAB two-component system regulates *Staphylococcus aureus* pathogenicity through redox sensitive cysteines. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of

America. – 2020 – V. 117 – Issue 20 – P. 10989-10999.

2. Jin Y., Fang Q. Indole-Fused Acridone: Synthesis, Structures, Proton Transfer, and Hole-Transport Properties //The Journal of Organic Chemistry. – 2019. – Т. 84. – №. 7. – С. 3832-3842.

3. Veligeti R. Synthesis of novel cytotoxic tetracyclic acridone derivatives and study of their molecular docking, ADMET, QSAR, bioactivity and protein binding properties //Scientific Reports. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – P. 20720.

4. Ткаченко, Ю. А., Кудрявцев Т. А., Кудрявцева, Т. Н., & Мельниченко, В. Э и др. Особенности циклизации 2-((2-акридин-9-ил)

тио)-1-фенилэтан-1-она в серной кислоте //Современные проблемы органической химии. – 2023. – С. 245-245.

5. Березин Б. Д., Березин Д. Б. Курс современной органической химии. – Издательство "Высшая Школа". – 1999. – с. 768-768.

6. Ткаченко Ю. А., Кудрявцев Т. А., Мельниченко В. Э. Синтез 4-метокси-3-фенилтиопирано [4, 3, 2-kl] акридина //Проблемы и перспективы реализации междисциплинарных исследований. – 2023. – с. 192-195.