

УДК 547.835

ОСОБЛИВОСТІ ПОВЕДІНКИ АЛІФАТИЧНИХ АЛЬДЕГІДІВ У СИНТЕЗІ 1,8-ДІОКСОДЕКАГІДРОАКРИДИНІВ

М.В.Мельник, Т.І.Калин*, Б.М.Гуцуляк**, О.В.Туров***, М.В.Вовк****

Івано-Франківський медичний університет

* Івано-Франківський національний технічний університет нафти і газу
76000, м. Івано-Франківськ, вул. Карпатська, 15. E-mail: kalyn_tatyana@mail.ru

** Прикарпатський національний університет ім. В.Стефаніка

*** Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

**** Інститут органічної хімії НАН України

Ключові слова: 1,8-діоксодекагідроакридини; перхлорати 1,8-діоксооктагідроакридинію; окиснення; хромато-мас-спектральний аналіз

Встановлено, що в умовах одночасної циклоконденсації димедону, аліфатичних альдегідів та первинних ароматичних амінів у нітробензолі в присутності перхлоратної кислоти спостерігається відщеплення алкільного радикалу в 9-му положенні 1,8-діоксодекагідроакридинового циклу. Натомість при окисненні 1,8-діоксодекагідроакридинів в аналогічних умовах алкільний радикал зберігається, що підтверджено методами хромато-мас-спектрометрії та спектроскопії ЯМР¹H.

THE PECULIARITIES OF BEHAVIOUR OF ALIPHATIC ALDEHYDES IN 1,8-DIOXODECAHYDROACRIDINE SYNTHESIS

M.V.Melnyk, T.I.Kalyn, B.M.Hutsulyak, O.V.Turov, M.V.Vovk

It has been determined that in the conditions of simultaneous cyclocondensation of dimedon, aliphatic aldehydes and primary aromatic amines in nitrobenzene in the presence of perchlorate acid the detachment of alkyl radical in the 9-th position of 1,8-dioxodecahydroacridine cycle is observed. Besides during the oxidation reaction of 1,8-dioxodecahydroacridine under the same conditions the alkyl radical is preserved, which has been confirmed by chromato-mass-spectrometry and of NMR spectroscopy.

ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ АЛИФАТИЧЕСКИХ АЛЬДЕГИДОВ В СИНТЕЗЕ 1,8-ДИОКСОДЕКАГИДРОАКРИДИНОВ

М.В.Мельник, Т.І.Калын, Б.М.Гуцуляк, А.В.Туров, М.В.Вовк

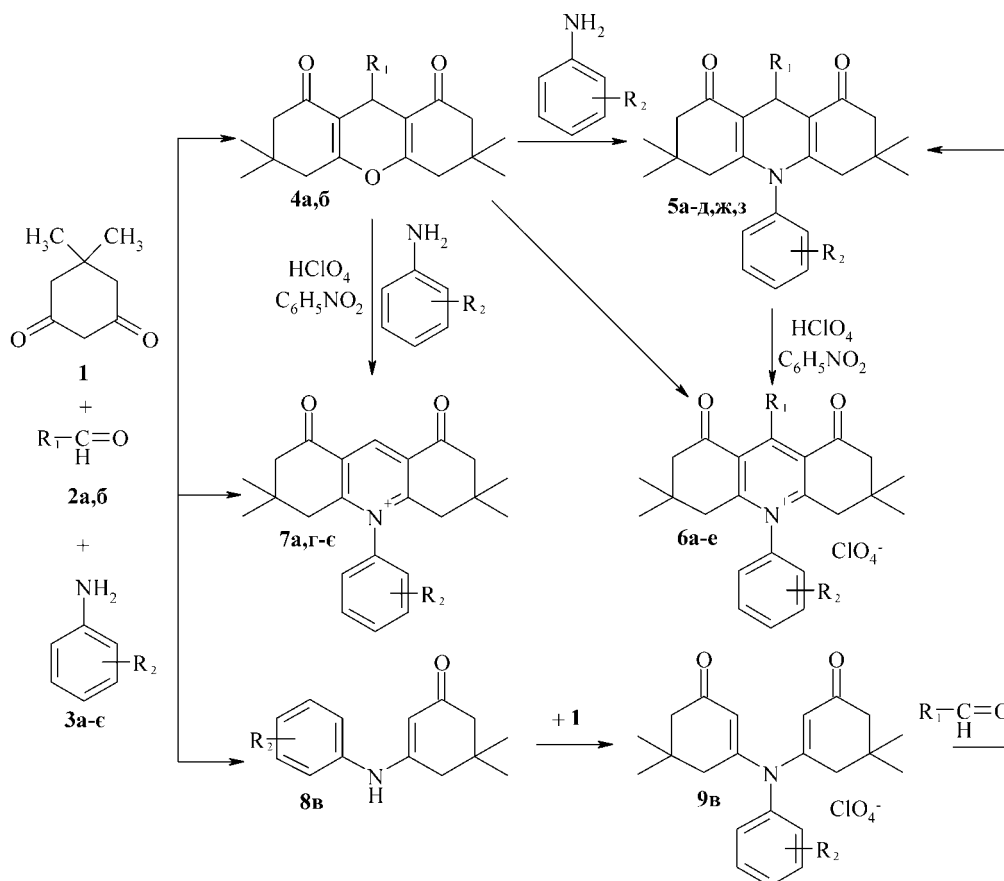
Установлено, что в условиях одновременной циклоконденсации димедона, алифатических альдегидов и первичных ароматических аминов в нитробензоле в присутствии перхлоратной кислоты наблюдается отщепление алкильного радикала в 9-м положении 1,8-диоксодекагидроакридинового цикла. Напротив, при окислении 1,8-диоксодекагидроакридинов в аналогичных условиях алкильный радикал сохраняется, что подтверждено методами хромато-масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР¹H.

Декагідроакридин-1,8-діони є представниками потенційних біологічно активних сполук [1-3]. Для їх одержання, як правило, використовують конденсацію димедону з альдегідами та амінами. При детальному дослідженні процесу циклоконденсації з'ясовано вплив на її перебіг природи альдегіду, основності аміну та характеру середовища [4-8]. Показано, що взаємодія димедону з формальдегідом та ароматичними амінами в бутанолі та нітробензолі в присутності перхлоратної кислоти приводить до утворення 1,8-діоксодекагідроакридинів та продуктів їх окиснення — перхлоратів 1,8-діоксооктагідроакридинію [9]. Використання в таких умовах оцтового і пропіонового альдегідів видавалось важливим для з'ясування впливу електрондонорних замісників у поло-

женні 9 діоксополігідроакридинового циклу на його властивості, що, в свою чергу, дозволило б здійснити синтез сполук з активною метильною або метиленовою групою. Реакції за участю останніх з ароматичними альдегідами можуть бути перспективними для синтезу похідних з вираженою біологічною дією.

У результаті раніше проведених нами експериментів по вивченню циклоконденсації оцтового альдегіду з димедоном та ароматичними альдегідами в бутанолі були виділені 9-метил-1,8-діоксодекагідроакридини, які при подальшій дії перхлоратної кислоти в нітробензолі неочікувано перетворювались на перхлорати 1,8-діоксооктагідроакридинію [10].

У спектрах ЯМР¹H останніх фіксувався хімічний зсув протону піридинового циклу в області



$\text{R}_1=\text{Me}$ (**2a**, **4a**, **5a-d**, **6a-g**); $\text{R}_1=\text{Et}$ (**2б**, **4б**, **5ж**, **5з**, **6д**, **6е**); $\text{R}_2=\text{H}$ (**3a**, **5a**, **5ж**, **6a**, **7a**); $\text{R}_2=4\text{-Cl}$ (**3б**, **5б**, **6б**);
 $\text{R}_2=4\text{-NO}_2$ (**3в**, **5в**, **5з**, **6в**, **6е**, **8в**, **9в**); $\text{R}_2=4\text{-COOH}$ (**3г**, **5г**, **6г**, **7г**); $\text{R}_2=4\text{-OH}$ (**3д**, **5д**, **7д**);
 $\text{R}_2=4\text{-Me}$ (**3е**, **7е**); $\text{R}_2=4\text{-MeO}$ (**3е**, **7е**)

Схема

9,17 м.д., що свідчило про відсутність метильної групи в положенні 9 акридинового кільця.

У літературі описані приклади відщеплення *N,N*-диметиланіліну при ароматизації похідної декагідроакридиніону [11]. Встановлено, що при нагріванні діоксодекагідроакридинів, які містять електронодонорні групи в γ -положенні піридинового циклу, у поліфосфорній та концентрованій сульфатній кислотах [12] спостерігається їх трансформація в октагідроакридиніони. Відщеплення замісника з γ -положення піридинового кільця спостерігалось при взаємодії аміну, кетону та арилсечовини [13], а також при електрохімічному окисненні 4-карбокси-1,4-дигідропіридину [14].

З метою встановлення вірогідної схеми відщеплення аліфатичних груп з положення 9 діоксополігідроакридинового циклу поряд з одночасною взаємодією димедону **1**, альдегідів **2a,b** та амінів **3a-c** (спосіб А) було вивчено окиснення заздалегідь отриманих за методикою [15] 1,8-діоксодекагідроакридинів **5a-g** нітробензолом у середовищі перхлоратної кислоти (спосіб Б).

При дослідженні продуктів трикомпонентної взаємодії реагентів **1**, **2** та **3** (спосіб А) були виділені три основні фракції: 1) продукти перегонки з водяною парою; 2) продукти, отримані після перегонки, промиті ацетоном і перекристалізовані з

водного етанолу (1:2); 3) продукти, отримані при випарюванні ацетонового розчину і перекристалізовані з водного етанолу (1:2).

Аналіз вказаних продуктів методом рідинної хроматографії-мас-спектрометрії показав, що фракція (1) при використанні оцтового альдегіду не містила продуктів азициклізації, а складалась тільки з продукту конденсації альдегіду і димедону — ксантену **4a** при використанні аніліну **3a** або ен-аміну **8в** при використанні *n*-нітроаніліну **3в**. При застосуванні аніліну **3a** фракція (2) складалась в основному з діоксодекагідроакридину **5a** (98,48%), а фракція (3) містила продукт окиснення останнього з елімінуванням алкільного радикалу **7a** (92%). Заміна оцтового альдегіду **2a** на пропіонової **2б** приводила до наявності у фракціях (1) та (3) солей як з алкільним радикалом **6ж** (6,46% і 7,65% відповідно), так і без нього **7a** (74% і 92,35% відповідно). Використання в даній реакції *n*-нітроаніліну **3в** супроводжувалось утворенням дещо інших продуктів: у випадку оцтового альдегіду фракція (2) містила тільки діоксодекагідроакридин **5в** (100%), а фракція (3) — продукт **9в** (59,24%) та продукт з наявним метильним радикалом **6в** (39,46%) та зовсім не містився продукту без нього. Введення в реакцію з *n*-нітроаніліном **3в** пропіонової альдегіду **2б** супроводжувалось утво-

Таблиця 1

Характеристики сполук 5а-д, 5ж-з, 6а-е, 7а, г-є

Сполука	Формула	Т.пл, °С	Вихід, %		Знайдено, % N	Обчислено, % N	Мас-спектр [M ⁺], m/z
			спосіб А	спосіб Б			
5а	C ₂₄ H ₂₉ NO ₂	171-172	24,5	33,7	3,62	3,86	364,4
5б	C ₂₄ H ₂₈ NO ₂ Cl	240-241	20,3	25,6	3,34	3,52	398,3
5в	C ₂₄ H ₂₈ N ₂ O ₄	290-292	62,1		6,42	6,86	409,2
5г	C ₂₉ H ₃₇ NO ₄	220-221	43,5	52,6	3,35	3,02	464,2
5д	C ₂₄ H ₂₉ NO ₃	253-254	44,3	68,2	3,61	3,69	378,0
5ж	C ₂₅ H ₃₁ NO ₂	240-242	30,5		3,53	3,71	377,0
5з	C ₂₅ H ₃₁ N ₂ O ₄	233-235	22,4		6,28	6,64	423,0
6а	C ₂₄ H ₂₈ NO ₆ Cl	267-268	22,6	58,1	3,15	3,03	364,0
6б	C ₂₄ H ₂₇ NO ₆ Cl ₂	220-221	12,0	72,5	2,64	2,82	
6в	C ₂₄ H ₂₇ N ₂ O ₈ Cl	292-294	15,0		5,22	5,53	409,2
6г	C ₂₉ H ₃₆ NO ₈ Cl	226-227		51,0	2,55	2,49	
6д	C ₂₅ H ₃₀ NO ₆ Cl	300-302	7,3		2,81	2,94	378,2
6е	C ₂₅ H ₃₀ N ₂ O ₈ Cl	296-298	25,2		5,52	5,38	423,2
7а	C ₂₃ H ₂₆ NO ₆ Cl	284-285	21,5		3,32	3,14	348,2
7г	C ₂₈ H ₃₄ NO ₈ Cl ₂	210-212	9,5		2,39	2,56	
7д	C ₂₃ H ₂₆ NO ₇ Cl	236-238	10,1		3,25	3,02	
7є	C ₂₄ H ₂₈ NO ₇ Cl	235-237	12,7		3,05	2,94	378,7

ренням діоксодекагідроакридину **5з** (76,69%) та частково продукту **9в** (18,91%). Фракція (3) цього досліді складалась в основному з четвертинної солі **6е** (92%). Одержані результати засвідчують, що відщеплення алкільних груп у синтезованих солях 1,8-діоксооктагідроакридинію **6** залежить від природи замісника R в бензольному ядрі аніліну. Донорні замісники полегшують елімінуван-

ня алкільних радикалів, у той час як акцепторні замісники сприяють утворенню сполук, в яких таке відщеплення не спостерігається. Окиснення наперед отриманих 1,8-діоксодекагідроакридинів **5а-г** (спосіб Б) відбувається зі збереженням аліфатичних замісників у γ-положенні піридинового кільця з утворенням солей 1,8-діоксооктагідроакридинію **6а-г** незалежно від основності аміну.

Таблиця 2

ЯМР¹H спектри сполук 5а-д, 6а, б, г, 7а, г, д, є

Сполука	CH ₂ -2,2 CH ₂ -7,7	CH ₂ -4,4 CH ₂ -5,5	CH-9	C(CH ₃) ₂	Інші сигнали
5а	2,00-2,50 (м)	1,66 (д)	3,84 (1H, кв)	0,8-1,1 (15H, м)	7,34 -7,57 (5H, м, H _{Ph})
5б	2,00-2,50 (м)	1,66 (д)	3,88 (1H, кв)	0,8-1,1 (15H, м)	7,40 та 7,63 (4H, дд, H _{Ar})
5в	2,06-2,19 (м)	1,64 (д)	3,85 (1H, кв)	0,92-0,94 (15H, м)	7,62 та 8,41 (4H, дд, H _{Ar})
5г	2,00-2,50 (м)	1,66 (д)	3,89(1H, кв)	0,80-1,10 (15H, м)	7,50 та 8,13 (4H, дд, H _{Ar}), 4,31 (2H, т, OCH ₂), 1,72 (2H, м, CH ₂), 1,45 (2H, м, CH ₂)
5д	2,00-2,50 (м)	1,71 (д)	3,88 (1H, кв)	0,80-1,11 (15H, м)	6,89 та 7,13 (4H, дд, H _{Ar}), 9,59 (1H, с, OH)
6а	2,85 (с)	2,51 (с)	-	1,039 (12H, с)	7,61-7,80 (5H, м, H _{Ph}), 3,47 (3H, кв, 9-CH ₃)
6б	2,99 (с)	2,69 (с)	-	1,07 (12H, с)	7,64 та 7,85 (4H, дд, H _{Ar}), 3,12 (3H, кв, 9-CH ₃)
6г	3,00 (с)	2,68 (с)	-	0,99 (12H, с)	7,79 та 8,35 (4H, дд, H _{Ar}), 3,39 (3H, кв, 9-CH ₃), 4,37 (2H, т, OCH ₂), 1,76 (2H, м, CH ₂), 1,50 (2H, м, CH ₂), 1,11 (3H, т, CH ₃)
7а	2,71-2,78 (м)	2,51 (с)	9,17 (1H, с)	0,97 (12H, м)	7,63-7,85 (5H, м, H _{Ph})
7г	2,72-2,79 (м)	2,51 (с)	9,17 (1H, с)	0,98 (12H, м)	7,77 та 8,41 (4H, дд, H _{Ar}), 4,56 (2H, т, OCH ₂), 1,72 (2H, м, CH ₂), 1,49 (2H, м, CH ₂), 1,11 (3H, т, CH ₃)
7д	2,72-2,82 (м)	2,72 (с)	9,13 (1H, с)	0,98 (12H, м)	7,14 та 7,42 (4H, дд, H _{Ar}), 10,55 (1H, с, OH)
7є	2,71-2,79 (м)	2,51(с)	9,17 (1H, с)	0,98 (12H, м)	7,64 та 7,88 (4H, дд, H _{Ar}), 3,01 (3H, с, OCH ₃)

Цей факт дозволяє зробити висновок, що процес відщеплення алкільних груп реалізується до моменту утворення діоксодекагідроакридинів типу **5**.

Склад синтезованих сполук (табл. 1) підтверджено результатами елементного аналізу та мас-спектрометрії, структура — ЯМР¹H спектрами (табл. 2).

Експериментальна частина

Спектри ЯМР¹H записані на приладі “Mercury-400” (VARIAN) в розчинах ДМСО-d₆ (робоча частота 400 МГц, внутрішній стандарт TMS). Хромато-мас-спектри отримані на приладі PE SCIEX API 150 EX [детектори UV (254 нм) та ELSD].

Одночасна взаємодія димедону, оцтового альдегіду, аніліну та перхлоратної кислоти (спосіб А). До нагрітої до 105°C суміші 28 г (200 ммоль) димедону **1**, 9,2 мл (100 ммоль) аніліну **3a**, 20 мл бутанолу, 40 мл нітробензолу та 100 мл перхлоратної кислоти (в перерахунку на 100%) додавали по краплях 5,6 мл (100 ммоль) оцтового альдегіду **2a** в 20 мл бутанолу і витримували при вказаній температурі протягом 15 год. Після відгонки реакційної суміші з водяною парою з водного розчину виділяли фракцію (1), смолоподібний залишок промивали ацетоном, перекристалізували з водного етанолу (1:2) і отримували фракцію (2). Ацетонової розчин упарювали, перекристалізували з водного етанолу і одержували фракцію (3).

Аналогічно проводили взаємодію димедону з оцтовим альдегідом та анілінами **3 б-є**, а також димедону, пропіонового альдегіду та анілінів **3a-є**.

Синтез 1,8-діоксодекагідроакридину 5a і окиснення його нітробензолом з перхлоратною кислотою (спосіб Б). До розчину 28 г (0,2 Моль) димедону в

50 мл бутанолу додавали 9,2 мл (0,1 Моль) аніліну, 0,5 мл перхлоратної кислоти, 6,2 мл (0,11 Моль) оцтового альдегіду в 15 мл бутанолу і нагрівали при постійному перемішуванні впродовж 20 год. Після охолодження з реакційної суміші виділяли 5 г (0,013 Моль) 1,8-діоксодекагідроакридину **5a**. До розчину останнього в суміші 10 мл нітробензолу і 5 мл бутанолу додавали 0,02 Моль перхлоратної кислоти (в перерахунку на 100%), витримували при перемішуванні при температурі 100-110°C 14 год. Після відгонки реакційної суміші з водяною парою смолоподібний залишок розчиняли в ацетоні і переосажували діетиловим етером. Твердий залишок перекристалізували з водного етанолу (1:2). З виходом 58% отримували 3,3,6,6,9-пентаметил-1,8-діоксо-10-феніл-1,2,3,4,5,6,7,8-октагідроакридинію перхлорат **6a**. Аналогічно синтезували сполуки **6 б-г**.

Висновки

1. Показано, що при одночасній циклоконденсації димедону, аліфатичних альдегідів і анілінів, які містять донорні замісники, в суміші бутанолу та нітробензолу в присутності перхлоратної кислоти при утворенні солей 1,8-діоксооктагідроакридинію спостерігається відщеплення алкільного радикалу в 9-му положенні гетероциклу. При окисненні відповідних 1,8-діоксодекагідроакридинів в аналогічних умовах алкільний радикал зберігається.

2. У разі використання анілінів з акцепторними замісниками алкільний радикал зберігається незалежно від методу одержання солей 1,8-діоксооктагідроакридинію.

Література

1. Андреева Е.И., Смирнова Т.К., Рожкова Н.Г. и др. // ФАР. — 1990. — Вып. 22. — С. 57-60.
2. Щекотихин Ю.М., Николаева Т.Г., Чуб Т.М., Кривенько А.П. // Хим.-фарм. журн. — 2001. — Вып. 35. — С. 206-208.
3. Мельник М.В., Калин Т.І., Куцик Р.В. // Фарм. журн. — 2004. — №4. — С. 78-83.
4. Щекотихин Ю.М., Николаева Т.Г. // ХГС. — 2006. — №1. — С. 32-38.
5. Щекотихин Ю.М., Гетьманенко Ю.А., Николаева Т.Г., Кривенько А.П. // ХГС. — 2001. — №10. — С. 1344-1349.
6. Николаева Т.Г., Щекотихин Ю.М., Пономарьов А.С., Кривенько А.П. // ХГС. — 2000. — №4. — С. 475-481.
7. Чебанов В.А., Сараев В.Е., Кобзарь К.М. и др. // ХГС. — 2004. — №4. — С. 571-576.
8. Станкевич Э.И., Ванаг Г.Я. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. — 1961. — №3. — С. 223.
9. Мельник М.В., Корнилов М.Ю., Туров А.В., Гуцуляк Б.М. // ЖОХ. — 1982. — №18 (7). — С. 1460-1466.
10. Мельник М.В., Туров О.В., Гуцуляк Б.М., Калин Т.І. // Наук. записки Терноп. пед. унів-ту. Серія: Хімія. — 2007. — Вип. 12. — С. 34-38.
11. Дзвинчук Н.Б., Толмачева Н.А. // ХГС. — 2001. — №4. — С. 554-555.
12. Пырко А.Н. // ЖОХ. — 2002. — Т. 38, вып. 12. — С. 1875-1876.
13. Бакибаев А.А., Филимонов В.Д. // ЖОХ. — 1991. — Т. 27, вып. 4. — С. 859-863.
14. Страдынь Я., Баумане Л., Калныньш А. и др. // ХГС. — 2000. — №10. — С. 1360-1369.
15. Мельник М.В., Туров О.В., Калин Т.І. // Доп. НАН України. — 2003. — №5. — С. 142-145.

Надійшла до редакції 26.07.2008 р.