

УДК 547.835.2

С.А. Варениченко, О.К. Фарат, Ю.А. Чертихина, И.В. Маркова, В.И. Марков

## РЕАКЦИИ 4-(2-ЦИАНОЭТИЛ)-1,2,3,4,5,6,7,8-ОКТАГИДРОАКРИДИН-4-КАРБОНИТРИЛА

ГВУЗ «Украинский государственный химико-технологический университет» г. Днепропетровск  
Днепропетровский национальный университет железнодорожного транспорта им. акад. Лазаряна

Исследовано поведение 4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрила в условиях кислотного и щелочного гидролиза. При взаимодействии с избытком солянокислого гидросиламина проходит внутримолекулярная циклизация с образованием диоксима.

Одним из самых интересных и быстроразвивающихся направлений органической химии является химия соединений нитрилов. Вещества, содержащие одну или несколько цианогрупп, обладают высокой реакционной способностью и могут быть легко преобразованы во многие классы соединений. Характерным примером служат получившие большую известность 4-оксоалкан-1,1,2,2-тетракарбонитрилы, образующиеся в результате взаимодействия тетрацианоэтилена с кетонами [1]. Такие тетрацианоэтилированные кетоны позволяют легко и направлено синтезировать разнообразные гетероциклические фрагменты с необходимым обрамлением из функциональных групп [2].

В последние годы появляется все больше сведений о синтезе, строении, фармакологических свойствах и применении в лечебной прак-

тике соединений, содержащих в своей структуре акридиновый фрагмент [3]. Такие производные обладают широким спектром терапевтического действия, что обуславливает повышенный интерес к подобным структурам. В связи с этим, актуальной задачей в области химии гетероциклических соединений является разработка методов синтеза получения новых веществ, содержащих в своем составе оба вышеуказанных фрагмента (акридиновый цикл и циан группу) и создание на их основе новых биологически активных субстанций.

Исходным соединением послужил полученный нами ранее 4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрил (1) [4].

Для соединения 1 был проведен кислотный гидролиз концентрированной серной кислотой, в результате которого был получен диамид (2).

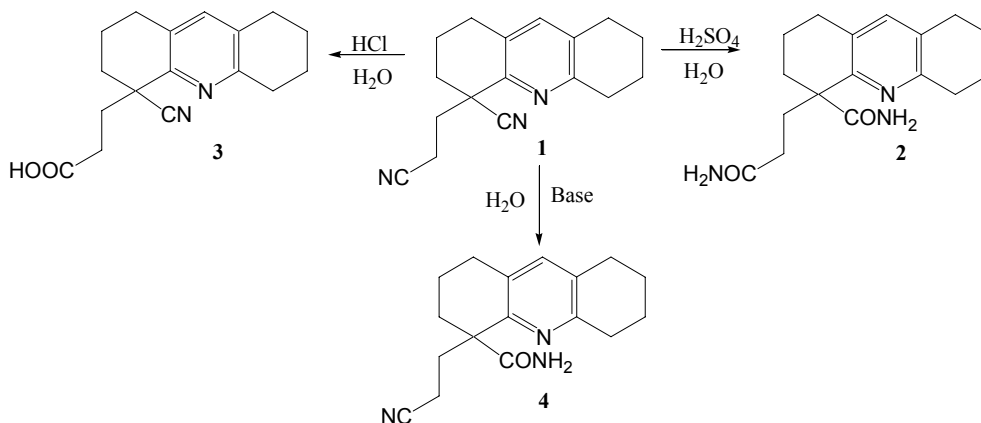


Схема 1

При кипячении в концентрированной соляной кислоте выделена кислота (3), третичная нитрильная группа в этих условиях остается неизменной. Вследствие щелочного гидролиза выделен амид (4) (схема 1).

Строение полученных соединений согласуется с данными комплекса физико-химических методов анализа. Особенностью ЯМР  $H^1$  спектров амида 4 и диамида 2 является неэквивалентность протонов амидной группы, которая напрямую связана с циклом. Так для продукта 2 протоны  $NH_2$  группы наблюдаются в виде уширенных синглетов в области слабого поля (6,67 и 6,99 м.д.), для амида 4 значения составляют – 6,9 и 7,06 м.д., что, вероятно, объясняется образованием водородной связи протонов амидной группы с эндоциклическим атомом азота. В тоже время сигнал протонов карбоксамидной группы диамида 2 в виде уширенного синглета находится в области 7,23 м.д. Сигналы протонов цианоэтильной группы входят в сложный массив пиков и их химический сдвиг (2,66–2,7 м.д.), как и в исходном соединении, остается постоянным. Для кислоты 3 характерным является сигнал протона карбоксильной группы в области слабого поля в виде синглета – 10,69 м.д.

Дополнительное подтверждение предложенных структур дали данные масс-спектрометрии. Основная особенность масс-спектров продуктов 2 и 4 – низкая интенсивность пика молекулярных ионов (4 и 3% соответственно). Очевидно, что способная к фрагментации группа, непосредственно связанная с циклом, снижает устойчивость молекул к электронному удару. В случае кислоты 3, наоборот, наблюдается высокая интенсивность пика молекулярных ионов (94%), что позволяет предположить непосредственную связь нитрильной группы с циклом.

Взаимодействие динитрила 1 с избытком солянокислого гидроксиламина вместо ожидаемого производного амидоксима, приводит к

внутримолекулярной циклизации с образованием диоксима (5) (схема 2).

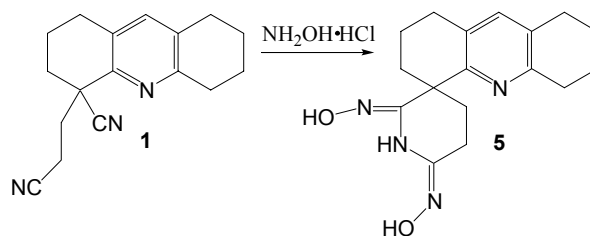


Схема 2

Строение диоксима 5 установлено по данным ЯМР  $H^1$  и масс-спектров. В области слабого поля видны сигналы в виде синглетов протонов оксимных групп – 9,84 и 10,05 м.д., а также сигнал синглета  $NH$ -группы смещен еще сильнее в сторону области слабого поля из-за электронно-акцепторного влияния двух оксимных групп – 8,39 м.д. Синглет ароматического протона  $CH$  находится в области 7,08 м.д.

Для исследования синтетического потенциала аналогичных превращений были получены новые исходные. Например, такие как продукт (6), полученный в результате взаимодействия спирана (7) с избытком акрилонитрила (схема 3).

Таким образом, в настоящей работе показаны методы синтеза новых производных на основе 4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбонитрила, которые открывают возможность для исследования новых преобразований.

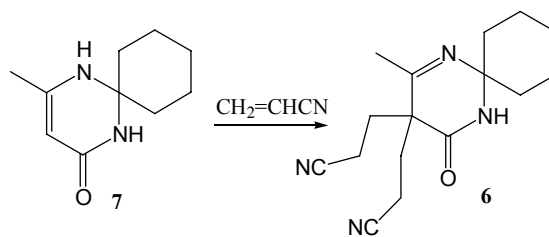


Схема 3

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker Avance II 400 (400,13 МГц) в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получены на приборе MX1321 с использованием системы прямого ввода образца при температуре камеры ионизации  $200^\circ\text{C}$  и энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silicagel 60  $\text{F}_{254}$  (Merck), элюент хлороформ-изопропиловый спирт, 10:1, проявление в парах йода. Соединение 7 получено по методике [5].

**4-(3-амино-3-оксопропил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбоксамид (2)**

2,65 г соединения 1 растворяют в концентрированной серной кислоте и оставляют при комнатной температуре на 5 дней. Реакционную массу выливают на измельченный лед, затем при охлаждении и перемешивании нейтрализуют водным аммиаком до pH 9–10. Осадок фильтруют и очищают перекристаллизацией из ДМФА.  $T_{\text{пл.}}$   $264\text{--}265^\circ\text{C}$ , выход 2,2 г (72%).

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7,23 (2H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ), 7,15 (1H, с., CH), 6,67 (1H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ), 6,99 (1H, уш.с.,  $\text{NH}_2$ ), 2,78 (2H, м.,  $\text{CH}_2$ ), 2,63–2,66 (4H, м.,  $2\text{CH}_2$ ), 2,28–2,34 (2H, м.,  $\text{CH}_2$ ), 1,74–1,92 (8H, м.,  $4\text{CH}_2$ ); Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 265 (4%) [ $\text{M}$ ] $^+$ .

**3-(4-циан-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-ил) пропановая кислота (3)**

Соединение 1 массой 3 г кипятят в концентрированной соляной кислоте в течение 4 ч. Охлажденный раствор подщелачивают водным аммиаком до нейтральной среды, выпадает белый осадок. Фильтруют, фильтрат экстрагируют хлороформом (3·10 мл), хлороформную вытяжку сушат  $\text{MgSO}_4$ , и растворитель упаривают на роторном испарителе до малого объема. К остатку добавляют н-гексан до выпадения осадка, который фильтруют и кристаллизуют.  $T_{\text{пл.}}$   $175\text{--}177^\circ\text{C}$  (i-PrOH), выход 2 г (63%).

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 10,69 (1H, уш.с.,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 7,16 (1H, уш.с., CH), 2,65–2,70 (8H, м.  $4\text{CH}_2$ ), 2,22 (2H, м.,  $\text{CH}_2$ ), 1,73–1,80 (8H, м.,  $4\text{CH}_2$ ); Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 284 (94%) [ $\text{M}$ ] $^+$ .

**4-(2-цианоэтил)-1,2,3,4,5,6,7,8-октагидроакридин-4-карбоксамид (4)**

1 г исходного соединения 1, 0,5 мл морфолина кипятят в этилцеллозольве 5 ч. Раствор выливают в воду и оставляют на 12 ч. Выделившийся осадок фильтруют и очищают.  $T_{\text{пл.}}$   $152\text{--}154^\circ\text{C}$  (MeOH), выход 0,65 г (61%).

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7,16 (1H, с., CH), 7,06 (1H, с.,  $\text{NH}_2$ ), 6,9 (1H, с.,  $\text{NH}_2$ ), 2,76 (2H, м.,  $\text{CH}_2$ ), 2,63–2,66 (4H, м.,  $2\text{CH}_2$ ), 2,26–2,31 (4H, м.,  $2\text{CH}_2$ ), 1,74–1,90 (8H, м.,  $4\text{CH}_2$ ); Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 283 (3%) [ $\text{M}$ ] $^+$ .

**2,3,5,6,7,8-гексагидро-1H,2'H,6'H-спиро[акридин-4,3'-пиперидин]-2',6'-дион диоксим (5)**

2,65 г соединения 1 растворяют в изопропиловом спирте. При перемешивании прибавляют раствор 1,6 г солянокислого гидроксиламина в 10 мл 2 N щелочи. Смесь кипятят 2 ч, продукт выпадает из реакционной смеси.  $T_{\text{пл.}}$   $268\text{--}270^\circ\text{C}$  (ДМФА), выход 2,5 г (79%).

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 10,05 (1H, с., OH), 9,84 (1H, с., OH), 8,39 (1H, с., NH), 7,08 (1H, с., CH), 2,66–2,70 (8H, м.,  $4\text{CH}_2$ ), 2,26 (2H, м.,  $\text{CH}_2$ ), 1,68–1,90 (8H, м.,  $4\text{CH}_2$ ); Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 314 (55%) [ $\text{M}$ ] $^+$ .

**3,3-(2-метил-4-оксо-1,5-диазаспиро[5,5]ундек-1-ен-3,3-диил)-дипропаннитрил (6)**

Спиран 7 (2 г) растворяют в 25 мл изопропилового спирта, добавляют 2 мл акрилонитрила, и пару капель 2 N метилата натрия. Реакционную смесь кипятят 4 ч. При охлаждении выпадает осадок.  $T_{\text{пл.}}$   $149\text{--}150^\circ\text{C}$  (MeOH), выход 0,95 г (30%).

ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8,71 (1H, с., NH), 1,99 (3H, с.,  $\text{CH}_3$ ), 2,00–2,18 (8H, м.,  $4\text{CH}_2$ ), 1,52–1,67 (10H, м.,  $5\text{CH}_2$ ); Масс-спектр,  $m/z$  (I, %): 286 (97%) [ $\text{M}$ ] $^+$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новый способ получения солей тетрацианоалканов / О.Е. Насакин, Е.Г. Николаев, Р.Б. Терентьев, В.Д. Шелудяков // Журн. орг. химии. – 1987. – № 3. – С.659-660.
2. Реакционная способность  $\beta,\gamma,\delta$ -тетрациано- $\beta,\beta$ -дицианоалканов и 5-амино-4-циано-2,3-дигидрофуранов / Насакин О.Е., Шевердов В.П., Моисеева И.В., Ершов О.В., Чернушкин А.Н., Тафеенко В.А. // Журн. общей химии. – 1999. – № 2. – С.302-311.
3. Synthesis of new selenophene and thiazole analogues of the Tacrine series / Seck P., Thomae D., Perpice E., Hesse St., Kirsch G. // Arkivoc. – 2012. – № 3. – P.431-441.
4. A new recyclization of 2-substituted 4-oxo-pyrimidines / V. Markov, O. Farat, E. Velikaya, S. Varenichenko // Thesis's of XVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry. – Riga. – 2013. – PO-22.
5. Schramm S., Gröndemann E. Einfache Darstellung von 4-oxo-tetrahydropyrimidinen // J. Prakt. Chem. – 1984. – № 326. – S.279-286.

Поступила в редакцию 6.03.2014

### 4-(2-CYANOETHYL)-1,2,3,4,5,6,7,8-OCTAHYDROACRIDINE'S REACTIONS

S.A. Varenichenko, O.K. Farat, Ya.A. Chertihina, I.V. Markova, V.I. Markov

Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnepropetrovsk, Ukraine

One of the most interesting and fast developing fields of organic chemistry is the chemistry of cyano group. In recent years

there has been more information on synthesis, structures, pharmacological properties and use in medicine compounds containing acridine cycle. Therefore, an actual task in the field of heterocyclic chemistry is the development of methods for the synthesis of new substances containing in its composition both aforementioned fragment (acridine cycle and cyano group) and creation of new biologically active substances on their basis. The hydrolysis of 4-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine in either acidic or alkaline media has been studied. Interaction with excess of hydroxylamine hydrochloride occurs as intramolecular to dioxime. Thus, this paper has shown methods for the synthesis of new derivatives on the basis of 4-(2-cyanoethyl)-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydroacridine, which offer the opportunity to explore new transformations.

**Keywords:** octahydroacridines; hydrolysis; intramolecular cyclization; dioxime.

#### REFERENCES

1. Nasakin O.E., Nikolaev E.G., Terentev R.B., Sheludakov V.D. New method for the synthesis of salt tetracyanoalkane's. *Russ. J. Org. Chem.*, 1987, no. 3, pp. 659-660. (in Russian)

2. Nasakin O.E., Sheverdov V.P., Moiseeva I.V., Ershov O.V., Chernushkin A.N., Tafeenko V.A. The reactivity of  $\beta,\beta,\gamma,\gamma$ -tetracyano- $\beta,\beta$ -bicyanoalkane's and 5-amino-4-cyano-2,3-dihydrofurans. *Russ. J. Gen. Chem.*, 1999, no. 2, pp. 302-311. (in Russian)

3. Seck P., Thomae D., Perpicace E., Hesse St., Kirsch G. Synthesis of new selenophene and thiazole analogues of the Tacrine series. *Arkivoc.*, 2012, vol. 3, pp. 431-441.

4. Markov V., Farat O., Velikaya E., Varenichenko S.A. new recyclization of 2-substituted 4-oxo-pyrimidines. *Thesis's of XVth Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry*. Latvia, Riga, 2013. PO-22.

5. Schramm S., Grьndemann E. Einfache Darstellung von 4-oxo-tetrahydropyrimidinen. *J. Prakt. Chem.*, 1984, vol. 326, pp. 279-286.