

М. В. Стасевич, В. І. Зварич, В. В. Лунін, ¹М. В. Вовк, В. П. Новіков
 Національний університет "Львівська політехніка",
 кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології,
¹Інститут органічної хімії НАН України,
 відділ механізмів органічних реакцій

ОСОБЛИВОСТІ ТІОЦЯНУВАННЯ 2-ХЛОРО-N-(9,10-ДИОКСО-9,10-ДИГІДРОАНТРАЦЕН-1(2)- ІЛ)АЦЕТАМІДІВ ТА ПРОДУКТИ ЇХ ПЕРЕТВОРЕННЯ

© Стасевич М. В., Зварич В. І., Лунін В. В., Вовк М. В., Новіков В. П., 2016

Досліджено умови та показано вплив положення хлорацетамідного фрагмента в 9,10-антрацендіоновому кільці на утворення продуктів реакцій тіоціанатування 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів. Встановлено, що утворення N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду відбувається при кип'ятінні в ацетоні або у ДМСО до 130 °С, а з подальшим нагріванням в ДМСО понад 130 °С утворюються N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон та N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід. Модифіковано метиленактивну групу 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону в умовах реакції Кньюенагеля з ароматичними альдегідами.

Ключові слова: 9,10-антрацендіон, хлорацетамід, тіоціанатування, циклізація, альдегід.

M. V. Stasevych, V. I. Zvarych, V. V. Lunin, M. V. Vovk, V. P. Novikov

FEATURES OF THIOCYANATION OF 2-CHLORO-N-(9,10-DIOXO-9,10-DIHYDROANTHRACENE-1(2)- YL)ACETAMIDES AND PRODUCTS OF ITS TRANSFORMATION

© Stasevych M. V., Zvarych V. I., Lunin V. V., Vovk M. V., Novikov V. P., 2016

The conditions and influence of the chloroacetamide fragment position in 9,10-anthracenedione ring on the formation of products of thiocyanation reaction of 2-chloro-N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1(2)-yl)acetamides were investigated. The formation of N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-thiocyanateacetamide by refluxing in acetone or heating in DMSO up to 130 °C was defined. The mixture of N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-hydroxyacetamide, 3*H*-naphtho[1,2,3-*de*]-quinolin-2,7-dione and N-(9,10-dioxo-9,10-dihydroanthracene-1-yl)-2-(methylthio)-acetamide by heating above 130 °C in DMSO was obtained. Modification of the active methylene group of 2-[(4-oxo-thiazolidin-2-ylidene)amino]anthracene-9,10-dione, obtained as the result of spontaneous Dimroth rearrangement, by aromatic aldehydes under the terms of Knoevenagel reaction was carried out.

Keywords: 9,10-anthracenedione, chloroacetamide, thiocyanation, cyclization, aldehyde.

Постановка проблеми. Сьогодні одним із найважливіших питань органічної хімії є синтез нових біологічно активних сполук і дослідження взаємозв'язку їх будови, реакційної здатності та біологічної дії. Це пояснюється необхідністю створення нових ефективних лікарських препаратів.

В останні роки похідні 9,10-антрацендіону почали широко вивчати як біологічно активні препарати з протипухлинною, антивірусною, антидіабетичною, антибактеріальною, протигрибовою активністю тощо. Найважливішим напрямком практичного використання похідних 9,10-антрацендіону є їх застосування як барвників та пігментів. Для цих цілей призначена основна кількість 9,10-антрацендіонів, які випускаються промисловістю всіх розвинених країн. Окрім цього, аміно-9,10-антрацендіони добре відомі і широко використовуються для одержання потенційно ефективних сполук для лікування раку легень, лейкозу, раку мозку, СНІДу, а також є інгібіторами ВІЛ. В останні роки отримано 9,10-антрацендіонові сполуки, які відзначаються аналогічними до

антрациклінів протипухлинними властивостями. Загалом постійно зростає зацікавленість сполуками ряду 9,10-антрацендіону як перспективними для багатоцільового використання, що є стимулом для створення оригінальних їх похідних.

Незважаючи на добре вивчену хімію 9,10-антрацендіону, багато сполук цього типу залишаються малодослідженими, тому актуальним видається розроблення методів синтезу їх нових функціоналізованих похідних, вивчення хімічних властивостей і біологічної дії отриманих сполук з метою виявлення серед них речовин, корисних для практичного використання.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Хімія нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклічних похідних протягом багатьох десятиліть привертає до себе значну увагу багатьох дослідників, оскільки наукова та практична цінність таких сполук безперервно зростає [1]. Похідні з нітрогено- та сульфуровмісними гетероциклічними системами широко застосовуються у виробництві лікарських засобів, інсектицидів, гербіцидів, регуляторів росту рослин, барвників, полімерних матеріалів тощо [2].

9,10-Антрацендіонові структури з гетероциклічними конденсованими кільцями є важливими компонентами багатьох пігментів, а також дисперсних і кубових барвників. Серед них варто відзначити антримідкарбазоли, які належать до важливого класу цих сполук [3]. Інші гетероциклічні системи використовуються у промисловості, зокрема, імідазольні, оксазольні та тіазольні похідні, фталолакридини, азинові [3], піразольні [4] похідні 9,10-антрацендіону.

Модифікація аміногрупи 9,10-антрацендіонів гетероциклічними фрагментами, неконденсованими з 9,10-антрацендіоновим кільцем, представлена триазеніламіно- [5], хроменіламіно- [6], акридиніламіно- [7], тіофенпіроло- [8], триазинопохідними [9]. Хімія гетероциклічних похідних 1(2)-аміно-9,10-антрацендіонів, неконденсованих з антраценільним кільцем, не набула значного розвитку [10–13]. Тому доцільно було б поглибити цей напрямок хімії похідних 9,10-антрацендіону шляхом синтезу нових нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклічних сполук з метою пошуку біологічно активних речовин.

Останнім часом одним із напрямків гетероциклічної хімії, який зазнав принципово нового розвитку є хімія похідних тіазолідину [14], серед яких виявлено ряд сполук з різноманітним спектром фармакологічної дії: антимікробної, антигельмінтної, протівірусної, протипухлинної, антигіпертензивної, снодійної, спазмолітичної, протизапальної, муколітичної, гепатопротекторної, оїпротівиразкової, імуномодулюючої, антидіабетичної, седативної, антипротозойної тощо. Тому, враховуючи практичну цінність цих сполук, дочерним видається їх функціоналізація новими фармакофорними фрагментами, зокрема 9,10-антрацендіоновим.

Мета роботи. Дослідження особливостей реакцій тіоціанування 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1(2)-іл)ацетамідів та продуктів їх перетворення.

Обговорення результатів. У літературі [13] описано одержання тіоціанатної похідної 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду та подальше її перетворення у 3-тіазолідин-2,4-діон. Оскільки для 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **1** подібна реакція не описана, нами був синтезований *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатацетамід **2** (схема 1) з наступною спробою циклізації у тіазолідинову похідну **3** за методикою [13].

З іншого боку, автори робіт [15, 16] показали, що при нуклеофільному заміщенні атома хлору хлорацетамідів на тіоціанатну групу в полярних та неполярних розчинниках відбувається спонтанна циклізація з утворенням тіазольного циклу і перегрупуванням Дімрота, що супроводжується міграцією замісників [16]. Тому досліджено взаємодію 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **1** з тіоціанатом калію відповідно до методів [15, 16] при кип'ятінні реакційної суміші (схема 1) з метою одержання тіазолідину **4**. Як і у попередньому випадку, ця реакція зупинялася на стадії нуклеофільного заміщення з утворенням тіоціанату **2** без спонтанної циклізації у сполуку **4** (схема 1).

Спроба трансформації *N*-тіоціанатоацетаміду **2** у тіазолідинон **3** в етанолі у присутності піридину була невдалою, що, найвірогідніше, обумовлено низькою основністю вторинної аміногрупи в ацетамідному залишку та близьким впливом хіноїдного фрагмента. Це, своєю чергою, значно ускладнює електрофільну атаку атома вуглецю тіоціанатної групи на атом нітрогену в заданому температурному режимі.

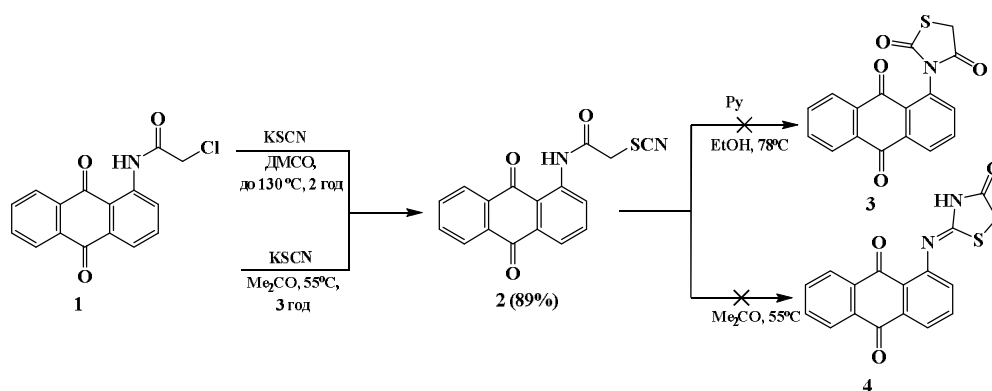


Схема 1

У спектрі ¹H ЯМР тіоціанатоацетаміду **2** присутній сигнал NH-групи при 12.33 м.ч., синглет двох протонів метиленової групи при 4.38 м.ч., одного ароматичного протона у другому положенні 9,10-антрацендіонового кільця при 8.87 м.ч. та інших шести протонів у вигляді мультиплету у межах 7.92-8.19 м.ч. В ІЧ-спектрі *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **2** наявні коливання SCN-групи у вигляді характерного вузького гострого піку при 2224 см⁻¹. Хроматомас-спектр показав наявність молекулярного іону *m/z* з масою 323 (96%, [M+1]).

Переконливим доказом на користь утворення тіоціанатоацетаміду **2** є спектр ¹³C ЯМР АРТ (рис. 1), у котрому сигнали атомів вуглецю карбонільних груп антрахіноїдного кільця відображено у вигляді піків при 182.4 та 186.7 м.ч., карбонільної групи ацетамідного фрагмента при 166.3 м.ч., четвертинні атоми вуглецю резонують при 140.6, 134.3, 133.9, 132.6 та 118.6 м.ч. відповідно, сигнал атома вуглецю C≡N групи спостерігається при 113.1 м.ч., а метиленовий пік – при 38.05 м.ч.

Внаслідок низької нуклеофільності вторинної аміногрупи сполуки **2** для утворення циклічних продуктів було вирішено змінити температурні умови реакції.

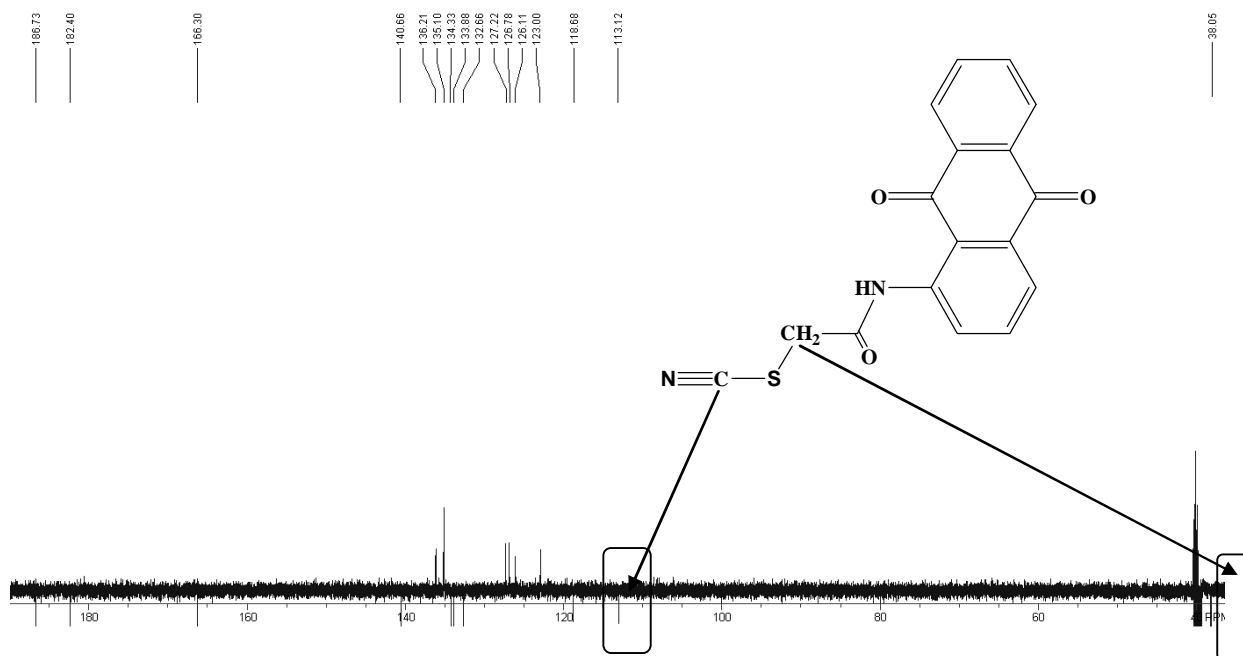


Рис. 1. ¹³C ЯМР АРТ спектр *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **2**

Проведення тіоціанування 2-хлоро-*N*-(9,10-антрахінон-1-іл)ацетаміду **1** у ДМСО при 140–180 °С впродовж 2 год відбувається з утворенням суміші трьох основних продуктів (схема 2), структура котрих була встановлена після розділення на хроматографічній колонці (елюент –

етилацетат : бензен = 6:1) за результатами ^1H , ^{13}C ЯМР та хроматомас-спектрометрії: *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід **5** з молекулярним іоном m/z з масою 282 [M+1], 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон **6** [17] (m/z з масою 248 [M+1]), *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід **7** (m/z з масою 312 [M+1]).

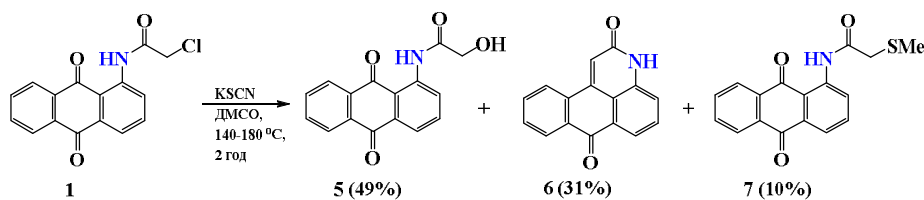


Схема 2

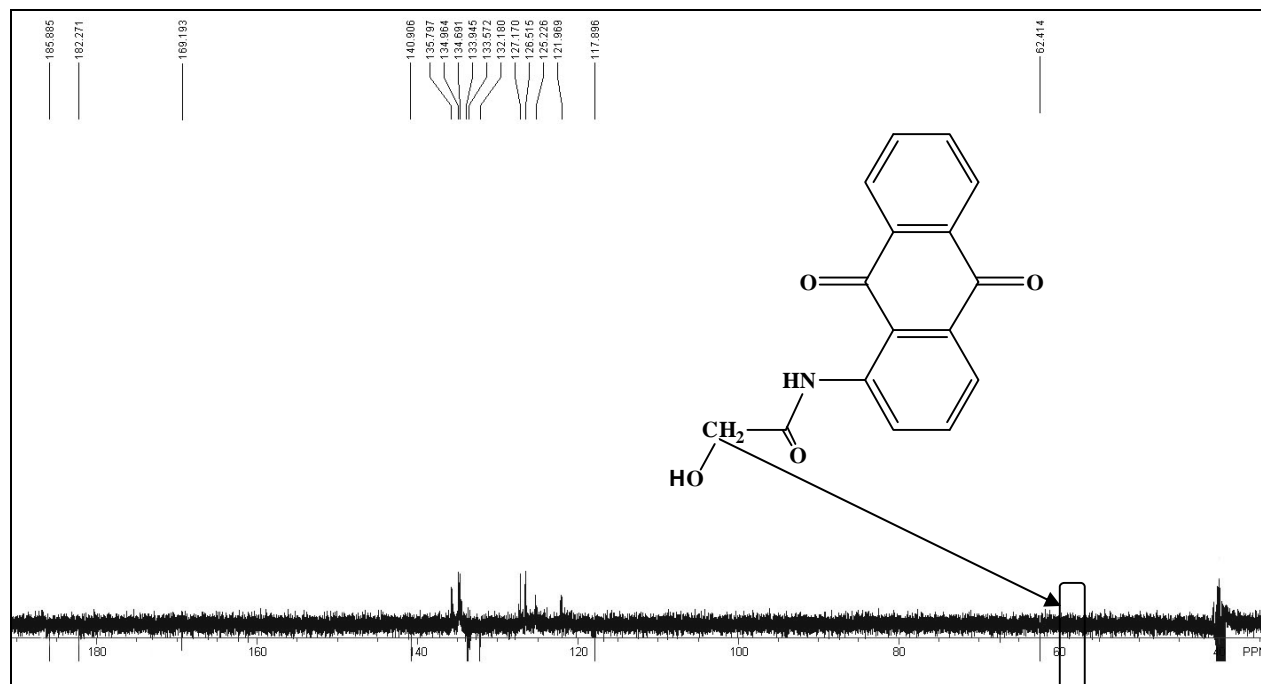


Рис. 2. ^{13}C ЯМР АРТ спектр *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетаміду **5**

У спектрі ^1H ЯМР гідроксиацетаміду **5** присутній синглетний сигнал протона при 4.47 м.ч., котрий відповідає сигналу гідроксигрупи, сигнал двох протонів метиленової групи при 4.05 м.ч. зміщений у слабке поле порівняно з сигналом тіоціанатної похідної **2**, та уширений синглет вторинної аміногрупи при 12.68 м.ч. У спектрі ^{13}C ЯМР АРТ продукту **5** (рис. 2) порівняно з відповідним спектром тіоціанатоацетаміду **2** сигнал атома вуглецю нітрильної групи відсутній, відбувається зсув піку метиленової групи у слабше поле до 62.41 м.ч., що відповідає сигналу метиленового вуглецю біля гідроксигрупи. У ІЧ-спектрі *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетаміду **5** спостерігається широка смуга валентних коливань гідрокси-групи при 3360 см^{-1} та відсутня характерна смуга коливання $\text{C}\equiv\text{N}$ -групи.

Згідно з даними ^1H , ^{13}C ЯМР, ІЧ та хроматомас-спектрометрії продукт **5** формально є результатом гідролізу. Слід зазначити, що у роботі використовувались попередньо осушені реагенти та свіжоперегнаний ДМСО, тому малоімовірно, що одержання сполуки **5** зумовлено присутністю води. Утворення *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід **5** можна пояснити вторинними процесами, пов'язаними з розкладом ДМСО у даному температурному режимі.

У спектрі ^1H ЯМР 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діону **6** наявний уширений синглет протона вторинної аміногрупи у циклі при 12.02 м.ч. У спектрі ^{13}C ЯМР зникає один з двох сигналів карбонільної групи антрацендіонового фрагмента і з'являється сигнал при 172.89 м.ч., який можна віднести до атома вуглецю карбонільної групи хінолінового фрагмента. В ІЧ-спектрі спосте-

рігаються характеристичні валентні коливання вторинної аміногрупи у вигляді уширеної смуги в межах 3100–3200 cm^{-1} .

У спектрі ^1H ЯМР *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетаміду **7** наявний сигнал протона вторинної аміногрупи при 12.47 м.ч., синглетний сигнал метиленової групи при 3.49 м.ч. та сигнал трьох протонів метильної групи у сильному полі при 2.19 м.ч. У спектрі ^{13}C ЯМР сигнал метиленової групи біля метилтіофрагмента резонує при 40.36 м.ч., а сигнал метильного вуглецю при 15.64 м.ч.

Утворення сполуки **7**, на нашу думку, можна пояснити взаємодією 2-хлоро-*N*-(9,10-антрахінон-1-іл)ацетаміду **1** з ДМСО за реакцією, аналогічною до реакції Пуммерера.

З метою синтезу нових похідних 3-тіазолідин-2,4-діону з 9,10-антрацендіоновим фрагментом здійснено спробу циклізації *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **2** згідно із методикою [13], проте утворення 3-тіазолідин-2,4-діону в описаних авторами умовах не відбулось.

Інша картина спостерігалася у разі взаємодії *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду **8** з тіоціанатом калію в ацетоні під час кип'ятіння згідно із методиками [15, 16] (схема 3).

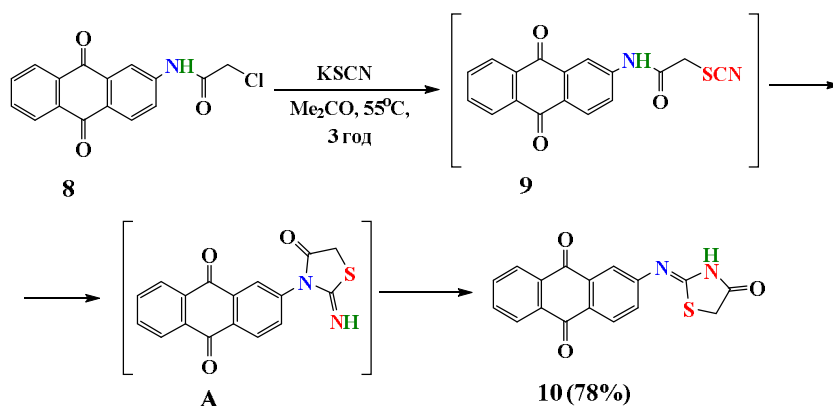


Схема 3

На основі даних ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектроскопії та хроматомас-спектрометрії було встановлено, що продуктом даної реакції є цикл перегрупування Діморта **10**. У хроматомас-спектрі даної сполуки наявний пік молекулярного іона $[\text{M}+1]$ з масою 323.

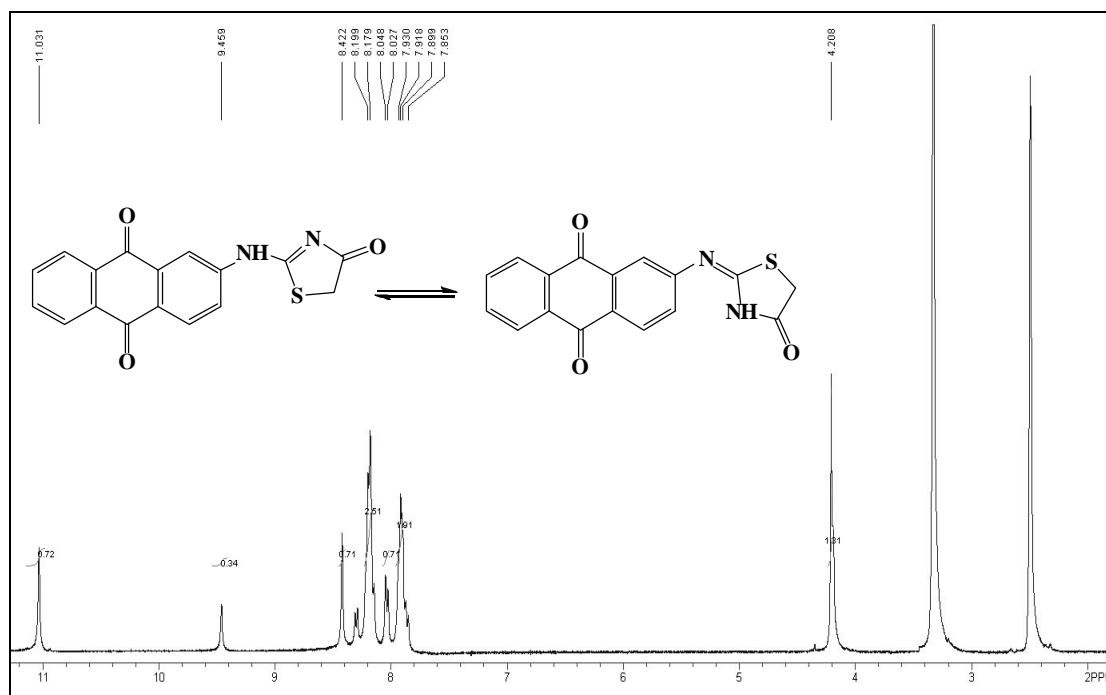


Рис. 3. ^1H ЯМР спектр 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **10**

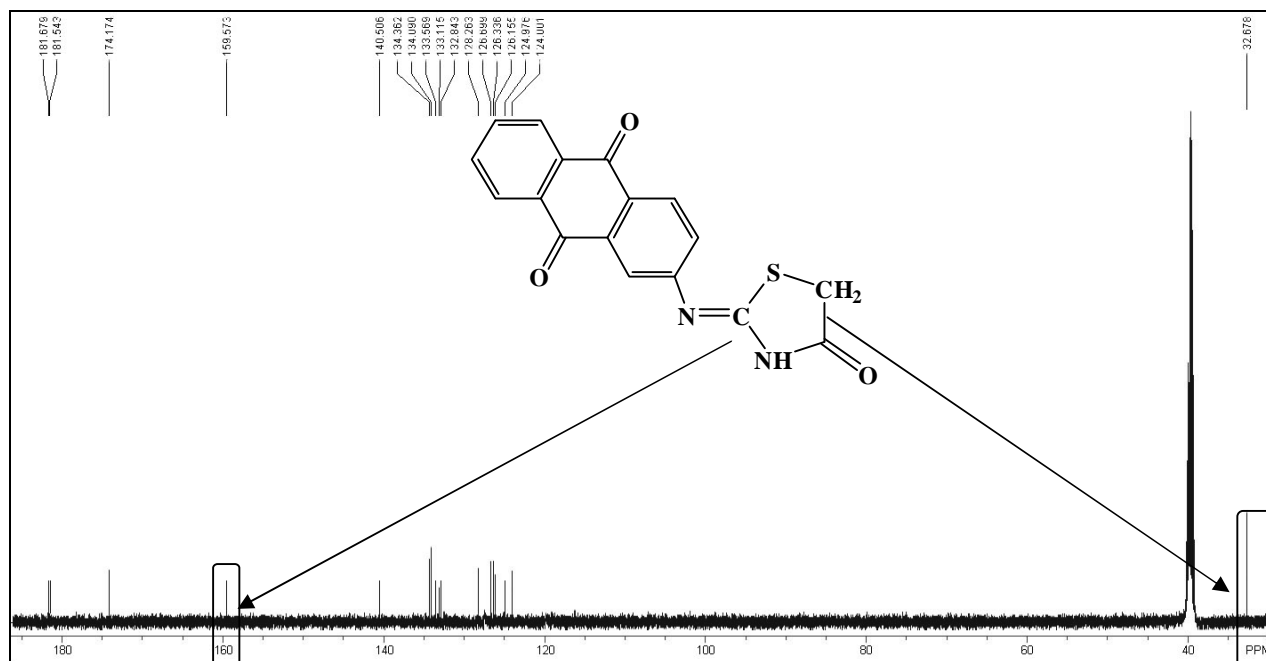


Рис. 4. ^{13}C ЯМР спектр 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **10**

Ймовірний механізм утворення 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **10** через перегрупування Дімрота може бути представлений з урахуванням роботи [18] (схема 3). Його першою стадією є нуклеофільне заміщення атома хлору на тиоціанатну групу з утворенням *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)-2-тіоціанатоацетаміду **9**. Потім відбувається атака електрофільного атома вуглецю тиоціанатної групи на вторинну аміногрупу з утворенням проміжного продукту **A**. Наступна стадія містить обмін місцями атомів нітрогену в положенні 2 та імінної групи (перегрупування Дімрота) і утворенням циклічного продукту **10**. Слід також зауважити, що сполука **10** існує у вигляді двох аміно-імінних таутомерів, для котрих в ^1H ЯМР спектрі спостерігаються широкі синглетні сигнали у слабкому полі при 9.46 та 11.03 м.ч. (рис. 3).

На рис. 4 представлений ^{13}C ЯМР спектр 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **10**, у котрому присутні відповідні сигнали атомів вуглецю у тіазольному циклі: метиленової, карбонільної та $\text{C}=\text{N}$ груп при 32.67, 174.17 і 159.58 м.ч., відповідно.

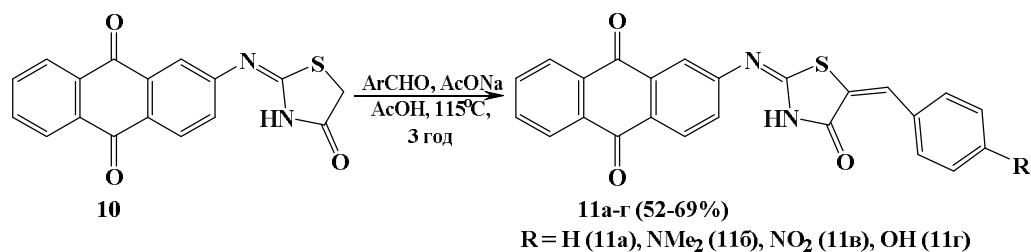


Схема 4

Оскільки одержаний 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон **10** містить активну метиленову групу, було здійснено реакцію Кньюенагеля з рядом ароматичних альдегідів (схема 4), структуру продуктів якої було підтверджено даними ^1H ЯМР спектрів. Слід зазначити, що синглетний сигнал метиліденового протона, який є характерним для утворених 5-ариліден-похідних, спостерігається в межах 7.82–8.05 м.ч., що свідчить про *Z*-конфігурацію арилметиліденового фрагмента [15] в сполуках **11a-г**.

Експериментальна частина. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР синтезованих сполук отримано на спектрометрі Varian Mercury-400 (399.9601 та 125.728 МГц відповідно), у розчинах $\text{DMSO-}d_6$, внутрішній стандарт TMS. Хроматомас-спектри одержані на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG

119562. ІЧ-спектри записано на спектрофотометрі Specord M-80 в таблетках з KBr. Індивідуальність отриманих сполук контролювали методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254 у системах розчинників етилацетат : бензен, 6:1 (для сполук **2**, **5**, **6**, **7**) та гексан : ацетон, 2:1 (для сполук **10**, **11a-g**).

N-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетамід 2. Суміш 0.5 г (1.668 ммоль) 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **1** та 0.334 г (3.336 ммоль) тіоціанату калію в 30 мл ацетону нагрівали протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником або у ДМСО протягом 2 год за температури не вищій від 130 °С. Реакційну суміш упарювали у вакуумі (або розбавляли водою у випадку ДМСО та відфільтровували), осад промивали водою та перекристалізовували з ацетону.

Вихід 89%. $T_{\text{топл.}} = 205-206$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 4.38 с (2H, CH_2); 7.92-7.99 м (4H, CH_{ar}); 8.14-8.22 м (2H, CH_{ar}); 8.88 д (1H, CH_{ar}); 12.33 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 38.05 (CH_2); 113.12 ($\text{C}\equiv\text{N}$); 118.68, 123.0, 126.11, 126.78, 127.22, 132.66, 133.88, 134.33, 135.1, 136.21, 140.66 (C_{ar}), 166.3, 182.4, 186.73 ($\text{C}=\text{O}$). ІЧ спектр, cm^{-1} : 1645 (CONH), 1680, 1631 ($\text{C}=\text{O}$ хіноїдне кільце), 2224 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3345 (NHCO). Хромато-мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 323 [$\text{M}+1$] (96%). Знайдено, %: С 63.39; Н 3.25; N 8.59; S 9.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вирахувано, %: С 63.35; Н 3.13; N 8.69; S 9.95.

N-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід 5, 3H-нафто[1,2,3-de]хінолін-2,7-діон 6 та N-(9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід 7. Суміш 0.5 г (1.668 ммоль) 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **1** та 0.334 г (3.336 ммоль) тіоціанату калію у 30 мл ДМСО нагрівали протягом 2 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником при температурі від 140 до 180 °С. Реакційну суміш розбавляли водою, осад промивали водою, сушили. Залишок розділяли на хроматографічній колонці (елюент – етилацетат : бензен, 6:1).

N-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід 5. Вихід 49 %. $T_{\text{топл.}} = 222-223$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 4.05 с (2H, CH_2); 4.47 с (1H, OH); 7.07-7.79 м (3H, CH_{ar}); 7.96-8.05 м (3H, CH_{ar}); 8.36 д (1H, CH_{ar}); 12.68 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 62.41 (CH_2); 117.89, 121.67, 125.22, 126.51, 127.17, 132.18, 133.94, 134.69, 135.79, 140.90 (C_{ar}), 169.19, 182.27, 185.88 ($\text{C}=\text{O}$). ІЧ спектр, cm^{-1} : 1649 (CONH), 1675, 1628 ($\text{C}=\text{O}$ хіноїдне кільце), 3290 (NHCO), 3360 (OH). Хромато-мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 282 [$\text{M}+1$] (95%). Знайдено, %: С 68.43; Н 3.85; N 5.10. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Обчислено, %: С 68.33; Н 3.94; N 4.98.

3H-Нафто[1,2,3-de]хінолін-2,7-діон 6. Вихід 31 %. $T_{\text{топл.}} > 300$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 6.85 с (1H, $\text{CH}=\text{}$); 7.43-7.69 м (4H, CH_{ar}); 8.15-8.20 м (2H, CH_{ar}); 8.44 д (1H, CH_{ar}); 12.02 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 118.86, 120.47, 125.15, 128.39, 129.12, 129.40, 130.86, 131.87, 132.53, 134.73, 138.95, 153.70 (C_{ar}), 172.89, 182.16 ($\text{C}=\text{O}$). ІЧ спектр, cm^{-1} : 1658 ($\text{C}=\text{O}$), 1635 ($\text{C}=\text{O}$ хіноїдне кільце), 3100-3200 (NH). Хромато-мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 248 [$\text{M}+1$] (98%). Знайдено, %: С 77.85; Н 3.54; N 5.75. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_2$. Обчислено, %: С 77.72; Н 3.67; N 5.67.

N-(9,10-Діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід 7. Вихід 10 %. $T_{\text{топл.}} = 257-258$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 2.19 с (3H, CH_3); 3.49 с (2H, CH_2); 7.71-7.91 м (3H, CH_{ar}); 7.97-8.01 м (3H, CH_{ar}); 8.80 д (1H, CH_{ar}); 12.47 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 15.64 (CH_3); 40.36 (CH_2); 118.21, 121.83, 125.11, 126.36, 126.82, 132.09, 133.61, 133.58, 134.30, 134.41, 135.48, 140.54 (C_{ar}), 169.78, 182.17, 186.01 ($\text{C}=\text{O}$). ІЧ спектр, cm^{-1} : 1654 (CONH), 1681, 1625 ($\text{C}=\text{O}$ хіноїдне кільце), 3372 (NHCO). Хромато-мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 312 [$\text{M}+1$] (99%). Знайдено, %: С 65.65; Н 4.34; N 4.41; S 10.41. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 65.58; Н 4.21; N 4.50; S 10.30.

2-[(4-Оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 10. Суміш 0.5 г (1.668 ммоль) 2-хлоро-N-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду **8** та 0.334 г (3.336 ммоль) тіоціанату калію в 30 мл ацетону нагрівали протягом 3 год у круглодонній колбі зі зворотним холодильником. Реакційну суміш упарювали у вакуумі, залишок промивали водою і відфільтровували.

Вихід 78%. $T_{\text{топл.}} = 250-251$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 4.21 с (1H, CH_2); 7.85-7.89 м (2H, CH_{ar}); 8.02-8.04 м (1H, CH_{ar}); 8.17-8.23 м (3H, CH_{ar}); 8.42 с (1H, CH_{ar}); 9.46 уш.с, 11.03 уш.с (1H, NH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 32.67 (CH_2); 124.00, 124.98, 126.15, 126.33, 126.69, 128.26, 132.84, 133.11, 133.56, 134.09, 134.36 (C_{ar}); 140.51 ($\text{C}-\text{N}$), 159.57 ($\text{N}=\text{C}$), 174.17, 181.54, 181.67 ($\text{C}=\text{O}$). Хромато-мас-спектр, m/z ($I_{\text{відн.}}$, %): 323 [$\text{M}+1$] (98%). Знайдено, %: С 63.30; Н 3.09; N 8.75; S 9.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 63.35; Н 3.13; N 8.69; S 9.95.

Синтез 5-ариліден-2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діонів 11a-g. Суміш 0.5 г (1.551 ммоль) 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **10**, 0.224 г (3.102 ммоль) безводного ацетату натрію та 3.102 ммоль відповідного альдегіду у 40 мл ацетатної кислоти нагрівали

протягом 3 год у колбі зі зворотним холодильником. Утворений осад відфільтрували, промивають ацетатною кислотою, водою, етанолом та перекристалізували з суміші ДМФА–етанол (1:2).

2-[(5-Бензиліден-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 11а. Вихід 52%. $T_{\text{топл.}} = 258-260$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 8.28-8.35 м (12Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$, =CH); 8.52 с (1Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 10.35 уш.с, 11.81 уш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 70.29; Н 3.36; N 6.91; S 7.74. $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 70.23; Н 3.44; N 6.83; S 7.81.

2-[(5-(4-(Диметиламіно)бензиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 11б. Вихід 63%. $T_{\text{топл.}} = 236-237$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 3.02 с (6Н, CH_3); 6.84 м (2Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 7.62 м (3Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 7.46-7.51 м (3Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 7.82 уш.с (1Н, =CH); 8.29-8.34 м (2Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 8.53 с (1Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 10.43 уш.с, 11.87 уш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 68.96; Н 4.16; N 9.39; S 7.19. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$. Обчислено, %: С 68.86; Н 4.22; N 9.27; S 7.07.

2-[(5-(4-Нігробензиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 11в. Вихід 69%. $T_{\text{топл.}} = 264-265$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 7.25 м (2Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 7.71-7.78 м (4Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 7.96 уш.с (1Н, =CH); 8.27-8.35 м (4Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 8.52 с (1Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 10.13 уш.с, 11.69 уш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 63.38; Н 2.74; N 9.19; S 7.15. $\text{C}_{24}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Обчислено, %: С 63.29; Н 2.88; N 9.23; S 7.04.

2-[(5-(4-Гідроксибензиліден)-4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діон 11г. Вихід 61%. $T_{\text{топл.}} = 215-216$ °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч.: 6.59 м (2Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 7.38-7.45 м (4Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 7.99-8.05 уш.с (2Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$, =CH); 8.29-8.33 м (3Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 8.51 с (1Н, $\text{CH}_{\text{ар}}$); 9.68 с (1Н, OH); 10.31 уш.с, 11.78 уш.с (1Н, NH). Знайдено, %: С 67.71; Н 3.22; N 6.65; S 7.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Обчислено, %: С 67.60; Н 3.31; N 6.57; S 7.52.

Висновки. В результаті проведених досліджень показано, що при кип'ятінні в ацетоні або нагріванні у ДМСО до 130 °С 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)ацетаміду **1** при взаємодії з тіоціанатом калію утворюється *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-тіоціанатоацетамід **2**, в той час, як при нагріванні вище 140 °С у ДМСО отримуються *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-гідроксиацетамід **5**, 3*H*-нафто[1,2,3-*de*]хінолін-2,7-діон **6** та *N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-1-іл)-2-(метилтіо)ацетамід **7**. Встановлено, що для 2-хлоро-*N*-(9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)ацетаміду **8** в середовищі ацетону при взаємодії з тіоціанатом калію відбувається перегрупування Дімрота до 2-[(4-оксотіазолідин-2-іліден)аміно]антрацен-9,10-діону **10**, на основі котрого були синтезовані нові 5-ариліденпохідні з 9,10-антрацендіоновим фрагментом **11а-г** в умовах реакції Кньюенагеля.

1. Джоуль Дж. *Химия гетероциклических соединений* / Джоуль Дж., Миллс К., [Пер. с англ. Ф. В. Зайцева, А. В. Карчава]. – М.: Мир, 2004. – 728 с. 2. Мнджоян А. Л. *Синтез новых физиологически активных соединений* / А. Л. Мнджоян. – Ереван: Издательство АН Армянской ССР, 1980. – 164 с. 3. Bien H.-S. *Anthraquinone Dyes and Intermediates* / Bien H.-S., Stawitz J., Wunderlich K. // *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* / edited by H.-S. Bien, J. Stawitz, K. Wunderlich. – Weinheim: Wiley-VCH, 2000. – P. 513–578. 4. Fedenok L. G. *Two routes of heterocyclization of 2-alkynylantraquinone-1-diazonium salts. The synthesis of 1H-naphtho[2,3-h]cinnoline-4,7,12-trione* / L. G. Fedenok, I. I. Barabanov, I. D. Ivanchikova // *Tetrahedron*. – 2001. – № 57. – P. 1331–1334. 5. Пам. 590163 С Німеччина. *A process for the preparation of vat dyes of the anthraquinone* / Wieners F.; Ig Farbenindustrie Ag. – № 1930590163D; заявл. 5.06.1930; опубл. 27.12.1933. 6. Gaddam V. *Synthesis of polycyclic aminoanthraquinone, indole and pyridocarbazole derivatives through inter and intramolecular hetero Diels–Alder reaction: PhD Thesis* / Gaddam Vikram. – India, University of Hyderabad, 2010. – 322 p. 7. *Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of some acridinyl amino antipyrine, acridinyl amino anthraquinone, acridino thiourea and thiazolino thiourea derivatives* / S. M. Sondhi, V. K. Sharm, N. Singhal [et. al.] // *Phosphorus, Sulfur & Silicon and the Rel. Elements*. – 2000. – № 156. – P. 21–33. 8. *Synthesis and spectroelectrochemical properties of two new dithienylpyrroles bearing anthraquinone units and their polymer films* / W. Gang, F. Xiangkai, H. Jing, W. Liu [et. al.] // *Electrochimica Acta*. – 2010. – Vol. 55, № 23. – P. 6933–6940. 9. Slouka J. *Cyclization reactions of some o-acylphenylhydrazones* / J. Slouka, V. Bekarek, A. Lycka // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1982. – Vol. 47, № 06. – P. 1746–1756. 10. Горелик М. В. *Химия антрахинонов и их производных* / М. В. Горелик. – М.: Химия, 1983. – 294 с. 11. Файн В. Я. *9,10-Антрахиноны и их применение* / В. Я. Файн. – М.: Рос. акад. наук. Центр фотохимии, 1999. – 92 с. 12. Gouda M. A. *Chemistry of 2-aminoanthraquinones* / M. A. Gouda, M. A. Berghot, A. Shoeib, K. M. Elattar, A. M. Khalil // *Turk J. Chem*. – 2010. – № 34. – P. 651–709. 13. Berghot, M. A. *Synthesis*

and biological activity of some heterocyclic systems containing anthraquinone / M. A. Berghot, M. A. Hanna, M. M. Girges // *Die Pharmazie*. – 1992. – Vol. 47, № 5. – P. 340–343. 14. Зіменковський Б. С. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи: моногр. / Б. С. Зіменковський, Р. Б. Лесик. – Вінниця : Нова кн., 2004. – 105 с. 15. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety / D. Havrylyuk, L. Mosula, B. Zimenkovsky [et. al.] // *Euro. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 5012–5021. 16. Остап'юк Ю. В. α -Функціоналізовані тіоціанати – реагенти для синтезу гетероциклів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. хім. наук. : спеціальність 02.00.03 “Органічна хімія” / Юрій Володимирович Остап'юк. – Львів, 2008. – 20, [14] с. 17. Пат. 2756234 А США. Anthrapyridones / Elslager E. F. ; Parke, Davis & Company, Detroit, Mich, a corporation of Michigan. – № 395833; заявл. 2.12.1953; опубл. 24.07.1956. 18. Brown D. J., *Mechanisms of molecular migrations* / D. J. Brown // N. Y. : Wiley. – 1968. – Vol. 1. – P. 209–245.

УДК 579.222

А. Р. Сушко¹, О. М. Дуган¹, Л. Р. Журахівська², Н. Г. Марінцова²

¹Національний технічний університет України “КПІ”,
кафедра промислової біотехнології,

²Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

МІКРООРГАНІЗМИ ЯК ДЕСТРУКТОРИ ТА ІНДИКАТОРИ ТОКСИЧНОСТІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК

© Сушко А. Р., Дуган О. М., Журахівська Л. Р., Марінцова Н. Г., 2016

Розглянуто проблему забруднення природних об'єктів відходами техногенного походження як накопичувачів токсичних хімічних сполук. Наведено дані щодо кількості відходів роботи підприємств хімічної, гірничорудної, лісової та деревообробної, машинобудівної, металургійної, будівельної, паливно-енергетичної, харчової та легкої промисловостей України та вказано відсоток їх утилізації. Проаналізовано види токсичності речовин та різні види мікроорганізмів, які здатні їх виявляти. Також наведено приклади бактерій, дріжджів і грибів як деструкторів токсичних речовин.

Ключові слова: відходи, токсичні хімічні сполуки, мікроорганізми, деструктори речовин, індикатори токсичності.

A. R. Sushko, A. M. Dugan, L. R. Zhurahivska, N. G. Marintsova

MICROORGANISMS AS A DESTRUCTORS AND INDICATORS OF TOXICITY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS

© Sushko A. R., Dugan A. M., Zhurahivska L. R., Marintsova N. G., 2016

The article considers the problem of pollution of natural objects with technogenic waste as storage of toxic chemical compounds. The data on the amount of waste of the enterprises of chemical, mining, forestry and wood processing, machine building, metallurgy, construction, energy, food and light industries of Ukraine and a specified percentage of their disposal is presented. Types of toxic substances and various types of microorganisms that are able to detect them are analyzed. Also are given examples of bacteria, yeast and fungi as destructors of toxic substances.

Keywords: waste, toxic chemicals, microorganisms, destructors of substances, indicators of toxicity.

Постановка проблеми та її зв'язок з важливими науковими завданнями. Сьогодні загострюється проблема забруднення природних об'єктів відходами техногенного походження.