

УДК 547.835.5:541.122.2:543.51

СИНТЕЗ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЗАМЕЩЕННЫХ АКРИДИЛ-9-ТИОКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

А. А. МАРТЫНОВСКИЙ, Н. А. КЛЮЕВ, П. Б. КУРАПОВ, И. В. МЕЛЬНИК,
А. И. ПАНАСЕНКО

(Межфакультетская лаборатория регуляторов роста и развития с.-х. растений)

Разработаны способы получения замещенных в ядре акридил-9-тиоуксусных кислот. Изучены их физико-химические свойства: электронные спектры поглощения, кислотность — основность, процессы диссоциативной ионизации. Рассмотрена биологическая активность синтезированных соединений во взаимосвязи «структура — действие». Показано, что введение заместителя в акридиновое ядро вызывает изменение силы и характера биологической активности акридил-9-тиоуксусных кислот.

Ранее нами изучались кислотно-основные свойства и таутомерия в ряду замещенных 9-акридинтионов [3, 4]. Было показано, что акридинтионы в водных растворах существуют преимущественно в тионной форме и представляют собой чрезвычайно слабые основания ($pK_{BH^+} \sim 1$). В газовой фазе наблюдается заметный сдвиг в сторону тиольной формы — до 10—30%. Известно, что производные 9-акридинтионов обладают фунгистотической, нейролептической, противовоспалительной, анальгезирующей и желчегонной активностью [5, 7].

Целью настоящей работы являются синтез замещенных акридил-9-тиоуксусных кислот, изучение их физико-химических свойств, а также поиск закономерностей в связи «структура — биологическая активность».

Акридил-9-тиоуксусные кислоты (I—XII) получены двумя разработанными методами (схема 1). Один из методов заключается в алкили-

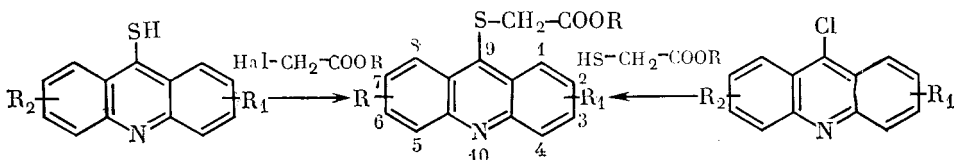


Схема 1.

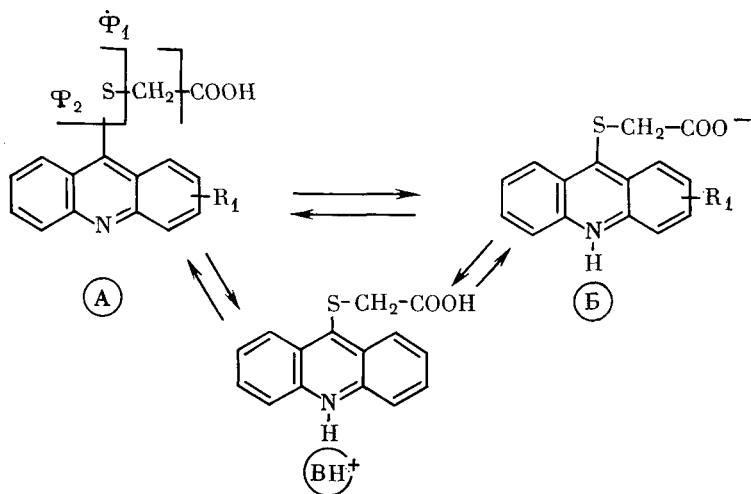
$R = H$ (I—XII); $R = C_2H_5$ (XIII, XIV); $R_2 = H$ (I—VIII, XIV); $R_2 = 6-NO_2$ (IX, XII); $R_2 = 7-NO_2$ (X, XI); $R_2 = 2-C_2H_5$; $R_1 = H$ (I, XIII); $R_1 = OCH_3$ (II, X, XIV); $R_1 = 2-OC_2H_5$ (IV, XII); $R_1 = 2-Cl$ (III, IX); $R_1 = 3-Cl$ (VI); $R_1 = 4-Cl$ (VII); $R_1 = 3-NO_2$ (V). XV — S-метил-9-тиоакридин.

ровании соответствующих замещенных в ядре 9-тиоакридинов галогенуксусной кислотой в среде диоксана в присутствии щелочи (KOH, NaOH); другой — во взаимодействии 9-хлоракридинов с тиогликолевой кислотой в среде диметилформамида в присутствии триэтиламина. Эфиры акридил-9-тиоуксусных кислот (XIII, XIV) получены алкилированием 2-этоксид-9-тио- или 2-метоксид-9-тиоакридинов этиловым эфиром галогенуксусной кислоты (табл. 1).

Таутомерия и кислотно-основные свойства. Производные акридил-9-тиоуксусной кислоты (соединение I—XII) априорно могут существовать в таутомерных формах А (нейтральной) и Б (цвиттер-ионной), которые при протонировании имеют общий катион BH^+ (схема 2).

Акридил- θ -тиоуксусные кислоты и их эфиры (I—XIV)

Соединение	R ₁	R ₂	R	Температура плавления, °C	Брутто-формула	Выход, %	Найдено, %				Вычислено, %			
							C	H	N	S	C	H	N	S
I	H	H	H	180—181	C ₁₈ H ₁₁ NO ₂ S	75	66,4	3,7	5,4	12,0	66,8	4,1	5,2	11,9
II	2—OCH ₃	H	H	205—206	C ₁₈ H ₁₃ NO ₃ S	96	64,5	5,0	4,3	9,9	65,1	4,8	4,5	10,2
III	2—Cl	H	H	190—192	C ₁₈ H ₁₀ ClNO ₂ S	93	59,6	3,8	4,9	10,3	59,3	3,32	4,6	10,5
IV	2—OC ₂ H ₅	H	H	220—221	C ₁₇ H ₁₅ NO ₃ S	90	65,7	5,1	4,6	10,5	65,1	4,8	4,4	10,2
V	3—NO ₂	H	H	195—196	C ₁₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	85	57,5	2,9	9,5	9,5	57,3	3,2	8,9	10,2
VI	3—Cl	H	H	198—200	C ₁₈ H ₁₀ ClNO ₂ S	83	59,1	4,0	4,55	10,25	59,3	3,32	4,6	10,5
VII	4—Cl	H	H	160—162	C ₁₈ H ₁₀ ClNO ₂ S	91	60,2	3,64	4,85	10,25	59,3	3,32	4,6	10,5
VIII	4—OCH ₃	H	H	146—149	C ₁₈ H ₁₃ NO ₃ S	80	65,3	5,1	4,4	10,0	65,1	4,8	4,5	10,2
IX	2—Cl	6—NO ₂	H	186—187	C ₁₈ H ₉ ClN ₂ O ₄ S	83	53,1	2,55	8,14	8,99	51,6	2,6	8,03	9,2
X	2—OCH ₃	7—NO ₂	H	201—203	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	58	56,0	3,7	8,5	8,9	55,8	3,5	8,3	9,1
XI	4—OCH ₃	7—NO ₂	H	98—100	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₅ S	67	56,5	3,5	8,4	9,0	55,8	3,5	8,1	9,3
XII	2—OC ₂ H ₅	6—NO ₂	H	210—211	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₄ S	80	57,6	4,0	8,2	9,9	56,9	3,9	7,8	8,9
XIII	H	2—C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	85—86	C ₁₇ H ₁₆ NO ₂ S	85	68,5	4,9	4,8	10,4	68,6	5,0	4,7	10,7
XIV	2—OCH ₃	H	C ₂ H ₅	69—70	C ₁₈ H ₁₆ NO ₃ S	90	65,8	5,3	4,6	9,8	65,6	5,8	4,3	9,7



Для того чтобы установить, в какую сторону смещено таутомерное равновесие $A \rightleftharpoons B$, нами были синтезированы эфиры XIII и XIV, являющиеся модельными соединениями, для которых цвиттер-ионная форма B невозможна. Электронные спектры поглощения данных соединений в водно-этанольном растворе практически совпадают с УФ-спектрами тиокислот I и II (табл. 2). Таким образом, для производных акридил-9-тиоуксусных кислот (I—XII) таутомерное равновесие $A \rightleftharpoons B$ полностью смещено в сторону формы A. Аналогичное положение сохраняется в газовой фазе. В этой фазе у большинства гетеросистем в условиях возможной протонной таутомерии обычно преобладает форма, сохраняющая ароматичность [8, 9]. Например, в газовой фазе су-

Таблица 2

Кислотно-основные и спектральные свойства соединений I—XVI

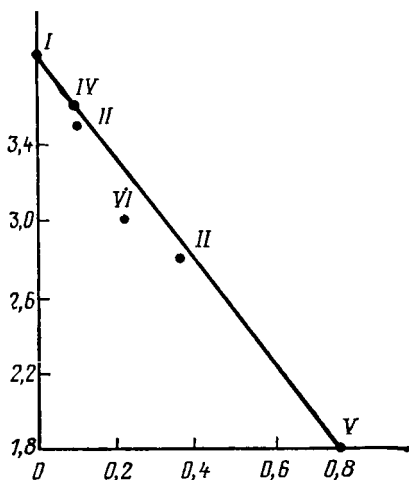
Соединение	$K_{BH^+} + 50\%$ $\frac{tOH/H_3C^+O}{E(t=20^\circ C)}$	Электронные спектры поглощения	
		нейтральная молекула	катион
I $R_1=H$	$3,90 \pm 0,05$ $5,08 \pm 0,03^*$	364 (3,92), 381 (3,72), 400 (3,65)	365 (4,04), 407 (3,55), 432 (3,59), 460 (3,39)
II $R_1=2-OCH_3$	$3,52 \pm 0,07$	364, 393, 412	364 (пл.), 379, 441, 464
III $R_1=2-Cl$	$2,78 \pm 0,02$	367, 400	372, 410, 435, 460 (пл.)
IV $R_1=2-OC_2H_5$	$3,78 \pm 0,04$	364 (3,83), 392 (3,70), 411 (3,69)	378 (3,92), 441 (3,59), 460 (3,58)
V $R_1=3-NO_2$	$1,81 \pm 0,01$	347 (3,76), 373 (3,82), 407 (3,55)	372 (3,63), 423 (3,68)
VI $R_1=3-Cl$	$3,02 \pm 0,02$	368 (3,99), 383 (3,74), 402 (3,64)	371 (4,06), 402 (3,64), 434 (3,57), 460 (пл.) (3,40)
VII $R_1=4-Cl$	$2,02 \pm 0,1$	366 (3,84), 390 (3,80)	368 (3,86), 385 (3,77), 400 (3,75), 452 (3,31), 480 (3,18)
XIII $R_2=2-C_2H_5$, $R=C_2H_5$	$3,84 \pm 0,04$	365 (3,97), 384 (3,80), 402 (3,67)	365 (4,06), 408 (3,58), 432 (3,61), 462 (3,39)
XV N-метил-9-тиоакридин	$4,91 \pm 0,04$	—	—
XVI акридин	4,48 $5,60^*$ [6]	—	—

* Раствор в H_2O .

Ион (их условное обозначение)	Соединение											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
(M+1) ⁺	$\frac{270}{17}$	$\frac{300}{8}$	—	—	$\frac{315}{16}$	—	$\frac{304}{9}$	$\frac{300}{10}$	—	$\frac{345}{19}$	—	—
(M) ⁺	$\frac{269}{90}$	$\frac{299}{48}$	$\frac{303:305}{17:5}$	$\frac{313}{17}$	$\frac{314}{100}$	$\frac{303:305}{11:4}$	$\frac{303:305}{51:20}$	$\frac{299}{50}$	$\frac{348:350}{15:5}$	$\frac{344}{98}$	$\frac{344}{20}$	$\frac{358}{19}$
(M—COO) ⁺	$\frac{225}{6}$	$\frac{255}{21}$	$\frac{259:261}{100:33}$	$\frac{269}{100}$	$\frac{270}{21}$	$\frac{259:261}{100:33}$	$\frac{259:261}{39:12}$	$\frac{255}{18}$	$\frac{304:306}{20:8}$	$\frac{300}{5}$	$\frac{300}{10}$	$\frac{314}{5}$
(M—COOH) ⁺	$\frac{224}{19}$	$\frac{254}{13}$	$\frac{258}{8}$	$\frac{268}{10}$	$\frac{269}{7}$	$\frac{258:260}{15:5}$	$\frac{258}{8}$	$\frac{254}{26}$	$\frac{303:305}{12:5}$	—	$\frac{299}{7}$	$\frac{313}{6}$
(M—HCOOH) ⁺	$\frac{223}{38}$	—	—	—	$\frac{268}{8}$	—	$\frac{257}{6}$	—	—	—	$\frac{298}{5}$	$\frac{312}{8}$
(M—CHCOOH) ⁺ (Ф)	$\frac{211}{28}$	$\frac{241}{22}$	$\frac{245:247}{16:6}$	$\frac{255}{7}$	$\frac{256}{39}$	$\frac{245:247}{10:5}$	$\frac{245:247}{19:8}$	$\frac{241}{16}$	$\frac{290}{5}$	$\frac{286}{31}$	$\frac{286}{29}$	$\frac{300}{12}$
(M—CH ₂ COOH) ⁺ (Ф ₁)	$\frac{210}{100}$	$\frac{240}{100}$	$\frac{244:246}{75:25}$	$\frac{254}{20}$	$\frac{255}{38}$	$\frac{244:246}{44:17}$	$\frac{244:246}{100:34}$	$\frac{240}{100}$	$\frac{289}{12}$	$\frac{285}{100}$	$\frac{285}{100}$	$\frac{299}{9}$
(M—SCHCOOH) ⁺	$\frac{179}{13}$	$\frac{209}{16}$	$\frac{213}{5}$	$\frac{223}{6}$	$\frac{224}{12}$	$\frac{213}{5}$	$\frac{213}{10}$	$\frac{209}{8}$	$\frac{258}{5}$	$\frac{254}{11}$	$\frac{254}{16}$	$\frac{268}{11}$
(M—CH ₂ COOH) ⁺ (Ф ₂)	$\frac{178}{13}$	$\frac{208}{11}$	—	—	$\frac{223}{12}$	—	—	$\frac{208}{10}$	$\frac{257}{6}$	$\frac{253}{6}$	$\frac{253}{5}$	$\frac{267}{12}$
(Ф—CS) ⁺	$\frac{167}{10}$	$\frac{197}{16}$	$\frac{201}{7}$	$\frac{211}{16}$	$\frac{212}{5}$	—	$\frac{201:203}{25:8}$	$\frac{197}{15}$	$\frac{246}{7}$	—	—	$\frac{256}{76}$
(Ф ₁ —CS) ⁺	$\frac{166}{54}$	$\frac{196}{16}$	$\frac{200:202}{43:15}$	$\frac{210}{12}$	$\frac{211}{11}$	$\frac{200:202}{30:10}$	$\frac{200:202}{41:14}$	$\frac{196}{12}$	$\frac{245}{9}$	—	$\frac{241}{10}$	$\frac{255}{40}$
[(Ф—CS)—HCN] ⁺	$\frac{140}{10}$	$\frac{170}{6}$	$\frac{174}{5}$	—	—	—	$\frac{174}{6}$	$\frac{170}{10}$	—	—	—	—
[(Ф ₁ —C—HCN) ⁺	$\frac{139}{11}$	—	$\frac{173}{5}$	—	$\frac{184}{5}$	—	—	—	—	—	—	—
[C ₆ H ₅] ⁺	$\frac{75}{9}$	$\frac{75}{5}$	$\frac{75}{9}$	$\frac{75}{5}$	$\frac{75}{7}$	$\frac{75}{5}$	$\frac{75}{15}$	$\frac{75}{18}$	$\frac{75}{10}$	$\frac{75}{5}$	$\frac{75}{7}$	$\frac{75}{13}$

Ион (их условное обозначение)	Соединение											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
$[(M-COO)-NO]^+$					240 33				274 10	270 10	270 13	284 100
$[(M-HCOOH)-NO]^+$					238 57				272 5	268 44	268 80	—
$(\Phi_1-CH_3)^+$		225 11						225 55	274 10	270 10	270 13	284 100
$(\Phi_1-Cl)^+$			209 26			209 13	209 16					
$[M-C_2H_6]^+$				284 13								329 5
$[(M-COO)-C_2H_4]^+$				241 35								—
$[(M-COO)-C_3H_6]^+$				240 24								285 20
$[(M-COO)-C_3H_8-CO]^+$				212 18								257 11
$[(M-HCOOH)-NO_2]^+$					222 14				—	252 5	256 15	—
$[\Phi-NO_2]^+$					210 29				244 17	240 8	240 10	254 9
$[\Phi_1-NO_2]^+$					209 44				243 10	239 22	239 16	255 40
$[(M-COOH)-Cl]^+$						223 9	223 7					—
$[(\Phi_1-CH_2O)]^+$								210 36	259 7	255 12	255 10	—

* Приведены пики ионов с интенсивностью 2,5 % к интенсивности максимального пика в масс-спектре.



Корреляция значения $pK_{вн+}$ соединений I—VII с σ -константами Гаммета.

ионных токов, отвечающих за конкретный таутомер (при этом учитывалось изотопное наложение при определении формы Б), мы показали, что соотношение формы А : Б у соединений I—II приблизительно равно 80 : 20. Преобладание формы А подтверждается введением метки в соединение I. Дейтерирование осуществлялось непосредственно в ионизационной камере масс-спектрометра путем добавления к образцу избытка SD_3OD (обогащение составило 32 %). В этом случае в масс-спектре не были обнаружены ионы с m/z 226, 212 и 180, отвечающие за форму Б. Таким образом, обмен на дейтерий идет по карбоксильной группировке. Характер заместителя в соединениях II—XII существенно не влияет на соотношение таутомеров в газовой фазе.

Были измерены величины $pK_{вн+}$ соединений I—VII и XIII—XV в 50 % водном этаноле (табл. 2). Близкая основность тиокислот I, II и их эфиров подтверждает вывод о нейтральной А структуре соединений I—XII в растворе.

Заместители во 2-м и 4-м положениях акридинового кольца следует рассматривать как мета-замещение по отношению к гетероатому акридинового ядра. В этом случае значение $pK_{вн+}$ соединений I—VI хорошо коррелирует с σ -константами Гаммета (рисунок). Введение донорной $S-CH_3$ группы в положение 9 акридина, как и следовало ожидать, увеличивает основность (соединение XV и XVI), а группа $-CH_2COOC_2H_5$ или CH_2COOH снижает основность акридинового азота примерно на 0,5 единиц pH —соединения I, XII, XVI (табл. 1).

Масс-спектры. Характер фрагментации соединений I—XII, как было показано выше, определяется двумя таутомерными формами А и Б (табл. 3). Форма А является доминирующей для $(M)^+$, поэтому всем первичным актам распада $(M)^+$ свойственно присутствие тиокислотной группировки: элиминирование CO_2 , $COOH$; β -распад относительно гетерильного ядра—отщепление CH_2COOH и типичный для меркаптановых производных разрыв $C-S$ связи—отрыв SCH_2COOH группы. Появление иона $(M-HCOOH)^+$ в ряде случаев определяется миграцией водорода из положения 1 (8) к карбонильной группе (подобно перегруппировке Мак-Лафферти, см. схему 3).

Циклический характер иона $(M-HCOOH)^+$ свидетельствует о наличии соответствующего двузарядного иона. Указанные ионы хорошо контролируют структуру заместителя в положении 9 акридинового ядра. Дальнейший ход фрагментации продиктован распадом ионов $(\Phi)^+$ и $(\Phi_1)^+$, имеющих структуру катионов соответственно замещенного

существует таутомер в виде 2-оксипиридина, а в растворе—таутомер структуры пиридона-2 [9]. В таком случае для соединения I—XII можно предположить преобладание формы А. В полученном масс-спектре соединения I наблюдаемые ионы (табл. 3), образование которых связано с элиминированием частиц OH , $COOH$, $HCOOH$, CH_2COOH и SCH_2COOH от молекулярного иона (M^+) — m/z 269, ответственны за таутомер А. Для таутомера Б специфичны ионы $(M-COO)^+$, $(M-CH_2COO)^+$, $(M-SCH_2COO)^+$ и $(M-SCH_2COO-HCN)^+$ [2]. Отнесение иона $(M-COO)^+$ неоднозначно, поэтому ошибка в определении таутомера А может составлять 10—15 %, а таутомера Б—10—15 %.

Произведя нормировку суммарных

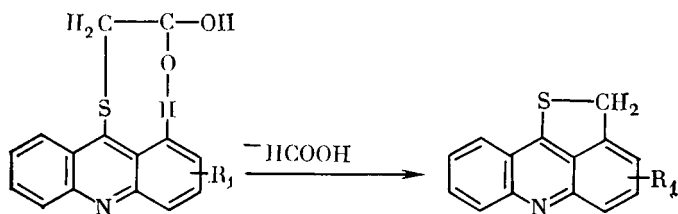


Схема 3.

9-тиоакридина [3]. В этом случае специфика фрагментации определяется функциональной принадлежностью заместителя R_1 или R_2 .

Анализ масс-спектров показывает, что изомеры II и VIII, III, VI и VII, X и XI с различным положением заместителя в цикле заметно различаются по интенсивности отдельных ионов и подлежат масс-спектрометрической идентификации (табл. 3). Например, у соединений III и VI максимальным в масс-спектре является пик иона $[M-COO]^+$, тогда как у изомера VII этот же пик имеет интенсивность почти в 3 раза меньшую. В масс-спектре III отсутствует ион $[(M-COON)-Cl]^+$, а в случае изомеров VI и VIII этот ион регистрируется.

Биологическая активность. Полученные соединения испытаны на антимикробную, фунгистатическую (табл. 4) и фармакологическую активность по 5 тестам (табл. 5). Все указанные соединения обладают умеренным или сильным противомикробным действием. Введение заместителей в акридиновое ядро влияет на силу и характер противомикробной активности.

Исследования фармакологической активности показали, что указанные соединения умеренно токсичны и обладают широким спектром биологического действия (табл. 5). Так, акридил-9-тиоуксусной кислоты свойственна нейролептическая активность. При введении метоксигруппы в положение 2 повышается противовоспалительная активность, а при перемещении этой группы в положение 4 активность снижается и проявляется антибактериальное и аналептическое действие.

Наибольшую противовоспалительную активность проявляют 2-замещенные акридил-9-тиоуксусные кислоты, причем из них наиболее активно соединение II. При введении электроноакцепторной нитрогруппы в положение 6 или 7 акридинового кольца наблюдается ярко выраженная антимикробная активность. Этерификация карбоксильной группы акридил-9-тиоуксусных кислот в целом способствует незначительно проявлению бактериостатических свойств и усилению анальгезирующей активности.

Таблица 4

Микробиологическая активность соединений I—XII

Соединение	Стафилококк	Кишечная палочка	Синегнойная палочка	Антракоид	Дизентерийная палочка	Грибки
I	250	250	250	250	Не имеет	250
II	31,2	250	250	125	250	125
III	21,2	Не имеет	250	125	Не имеет	250
IV	250	»	250	250	»	250
V	0,97	250	250	250	»	250
VI	62,5	250	250	31,2	—	125
VII	62,5	250	250	62,5	—	125
VIII	125	Не имеет	Не имеет	7,8	Не имеет	Не имеет
IX	31,2	250	250	15,6	250	31,2
X	15,6	Не имеет	Не имеет	62,5	Не имеет	15,6
XI	125	»	»	250	»	125
XII	15,6	250	250	250	»	250

Экспериментальная часть

Спектральные исследования проводили на спектрофотометре Hitachi ESP-3T. Значение рКа в 50 % (об.) этаноле определяли спектрофотометрическим методом [1]. Донором оксоний-ионов служила HCl, pH растворов измеряли непосредственно в кювете спектрофотометра на pH-метре ЭВ-74 со стеклянным и каломельным электродами. Все измерения рКа проводили многократно (5—6 измерений с шагом 0,2 ед. pH). Для приготовления растворов использовали бидистиллированную воду.

Таблица 5

Фармакологические свойства соединений I—XII

Соединение	ЛД ₅₀ , мг/кг	Активность, %				
		нейролептическая	противовоспалительная	антигипоксическая	анальгезирующая	
I	56,4 (47—67)	195	Нет	Нет	Нет	
II	258 (220—300)	60	12±4 20±5 22±4	101	134±7 131±10 183±10	177±11 171±13 155±11
III	290 (210—400)	109	38±9 35±8 26±2	81	134±9 191±14 187±7	161±12 133±11 123±8
IV	75,5 (60—95)	Нет	29±4 31±9 22±3	200	Нет	Нет
V	65 (53—80)	Нет	Нет	Нет	134±6 214±25 264±18	241±22 193±25 174±8
VI	82 (66—100)	333	21±4 35±5 24±7	108	Нет	Нет
VII	205 (170—250)	93	28±4 34±7 29±4	201	146 212	187 186 211 153
VIII	54,2 (37—80)	16	31±3 37±4 42±4	—	85±12 98±13 109±14	108±10 102±8 96±6
X	345±18	160	—	—	—	—
XI	238±23	136	—	—	—	—
XII	102 (94—156)	Нет	27±3 34±2 26±2	Нет	159±18 195±22 241±32	254±28 251±28 194±32

Масс-спектры сняты на приборе фирмы Varian MAT-311A. Режим съемки стандартный: ионизирующее напряжение 70 эВ, ток эмиссии катода 300 мкА, ускоряющее напряжение 3 кВ, температура испарения образцов 120—140 °С. Масс-спектры высокого разрешения получены на том же приборе — М/ΔМ-15000, ПФК в качестве стандарта.

Акридил-9-тиоуксусная кислота (I). Метод 1. К раствору 1,2 г (0,02 моля) калия гидроксида в 50 мл диметилформамида прибавляли 2,11 г (0,01 моля) 9-тиоакридона и 1,85 г (0,01 моля) йодуксусной кислоты и нагревали при температуре кипящей водяной бани в течение 10 мин. Реакционную смесь охлаждали, выливали в 80—100 мл воды, подкисляли уксусной кислотой. Осадок отфильтровывали, растворяли в 5 % растворе натрия гидрокарбоната при нагревании, фильтровали. Фильтрат подкисляли уксусной кислотой. Осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 2,4 г (75 %). Светло-зеленые кристаллы, температура плавления 180—181 °С. Соединения II—XII получены по методу I из соответствующих замещенных 9-тиоакридонов и галогенуксусной кислоты (табл. 1).

Метод 2. К раствору 2,1 (0,01 моля) 9-хлоракридина в 100 мл диоксана прибавляли 1,01 г (0,01 моля) триэтиламина и 0,92 г (0,01 моля) тиогликолевой кислоты, нагревали при температуре кипящей водяной бани 2 ч, охлаждали. Реакционную смесь выливали в воду, подкисляли 5 % раствором уксусной кислоты. Осадок отфильтровывали, промывали водой, растворяли в 5 % растворе натрия гидрокарбоната, фильтровали. Раствор подкисляли уксусной кислотой, осадок отфильтровывали, промывали водой, сушили. Выход 1,96 г (72 %). Светло-зеленые кристаллы, температура плавления 180—181 °С (из смеси диметилформамида и воды в соотношении 2:1).

Этиловые эфиры акридил-9-тиоуксусной кислоты (XIII, XIV). К раствору 0,01 моля 2-метокси- или 2-этоксиакридинтиона-9 в 50 мл диметилформамида прибавляли раствор 0,56 г (0,01 моля) калия гидроксида в 2 мл воды. Смесь нагревали при температуре кипящей водяной бани до полного растворения и прибавляли 0,015 моля этилового эфира галогенуксусной кислоты, нагревали 5—15 мин и затем оставляли при комнатной температуре на 3—4 ч. Реакционную смесь выливали в воду, осадок отфильтровывали, промывали теплой водой, сушили, перекристаллизовывали из этанола (табл. 1).

Антимикробную, фунгистатическую и фармакологическую активность определяли по общепринятым методикам [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн И. Я., Каминский Ю. Л. Спектрофотометрический анализ в органической химии. — Л.: Химия, 1975. — 2. Ключев Н. А., Курапов П. Б. Возможности использования метода масс-спектрометрии для изучения прототропной таутомерии в газовой фазе. — Тез. докл. IV Всесоюз. конф. по масс-спектрометрии. Сумы, 1986, с. 26—27. — 3. Курапов П. Б., Мартыновский А. А., Ключев Н. А. и др. Таутомерия в ряду 9-акридинтионов. — Химия гетероц. соедин., 1984, № 11, с. 1519—1524. — 4. Курапов П. Б., Мартыновский А. А., Ключев Н. А. и др. Таутомерия и кислотно-основные свойства 9-акридинтиона и его замещенных. — Изв. ТСХА, 1984, вып. 6, с. 165—168. — 5. Маловичко Н. Н., Панасенко А. И., Омеляничик Л. А. и др. Синтез, свойства и биологическая активность производных 9-тиоакридинов, 9-тио-4-азаакридинов и 2(4)-хинолинтионов. — Тез. докл. конф.: Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки. Харьков, 1986, с. 168. — 6. Пожарский А. Ф. Теоретические основы химии гетероциклов. — М.: Химия, 1985. — 7. Панасенко А. И. Синтез, физико-химические и биологические свойства метокси- и нитрозамещенных 9-тио- и 9-гидразиоакридинов. — Автореф. канд. дис. Харьков: ВНИИХТЛС, 1987. — 8. Шейнкер Ю. Н. Вопросы таутомерии замещенных азинов. — Изв. СО АН СССР, сер. хим., 1980, № 2, вып. 1, с. 37. — 9. Maguistian A., Flammang R. — Mass Spectrometry Rev., 1982, vol. 1, p. 237—255.

Статья поступила 24 декабря 1988 г.

SUMMARY

Methods of obtaining substituted in nucleus acridyl-9-thioacetic acids have been developed. Their physicochemical properties—uv spectra, acidity—basic capacity, dissociative ionization processes—have been studied. Biological activity of synthesized compounds has been examined in "structure—activity" interconnection. It is shown that introduction of substituent into acridine nucleus changes intensity and nature of biological activity in acridyl-9-thioacetic acids.