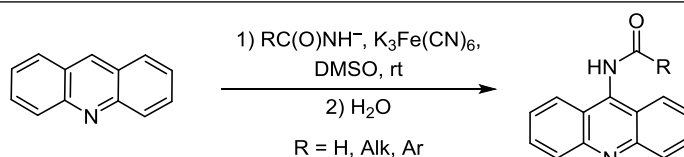


## Окислительное $S_NH$ амидирование акридина и таутомерия *N*-(акридин-9-ил)бензамидов

Олег П. Демидов<sup>1</sup>, Иван В. Боровлев<sup>1\*</sup>,  
Гульминат А. Амангазиева<sup>1</sup>, Елена К. Авакян<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Северо-Кавказский федеральный университет,  
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия; e-mail: ivborovlev@rambler.ru

Поступило 21.01.2016  
Принято 7.02.2016



Прямым окислительным нуклеофильным замещением водорода в молекуле акридина синтезированы 9-ациламиноакридины. Рассмотрены особенности их прототропной amino-иминной таутомерии.

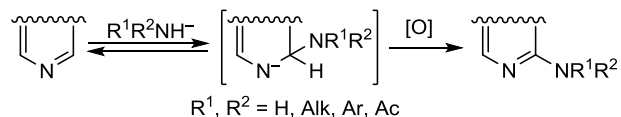
**Ключевые слова:** акридин, нуклеофильное замещение водорода, окислительное амидирование, таутомерия.

Разработка селективных методов образования связей C–N является важным направлением современного органического синтеза, поскольку соединения, содержащие в молекулах аминогруппы или их производные, проявляют разнообразную биологическую активность, используются в медицинской химии, а также в химической технологии и биотехнологии.<sup>1</sup> Наиболее общий метод их получения – нуклеофильное замещение галогенов или других нуклеофугных групп как в отсутствие катализатора,<sup>2</sup> так и в условиях катализа.<sup>3</sup> В последние годы активно развиваются методы прямого введения аминных и амидных групп в молекулы электронодонорных гетероциклов путем активации связей C–H комплексными соединениями переходных металлов.<sup>4</sup>

В случае электронодефицитных субстратов, таких как азины и нитроарены, нуклеофильное ароматическое замещение водорода ( $S_NH$ ),<sup>5</sup> включая его окислительную<sup>6</sup> и викариозную<sup>7</sup> версии, является привлекательной альтернативой приведенным выше методам. Методология окислительного нуклеофильного замещения водорода не требует предварительного введения классических уходящих групп в молекулу ароматического субстрата или реагента, применения дорогих катализаторов или лигандов.

Механизм  $S_NH$  реакции включает образование  $\sigma^H$ -аддукта и его последующую ароматизацию (схема 1). Как правило, вторая стадия определяет скорость всего процесса, поскольку гидрид-анион, который формально должен отщепляться, является очень плохим нуклеофугом. Стадия элиминирования протекает как редокс-процесс, в ходе которого происходит после-

Схема 1



довательный перенос электрона, протона и еще одного электрона от  $\sigma^H$ -аддукта к окислителю (ЕРЕ-механизм).<sup>8</sup> В качестве внешнего окислителя могут применяться как неорганические (кислород воздуха, галогены, сера, катионы металлов и т. д.), так и органические реагенты (хиноны, карбкатионы, нитросоединения и т. д.). В отсутствие внешнего окислителя его роль может выполнять исходный  $\pi$ -дефицитный субстрат.

На фоне известных достижений в области окислительного аминирования и алкиламинирования<sup>6</sup> азинов реакция  $S_NH$  амидирования остается малоизученной. Впервые она была выполнена в начале 1990-х гг. на примере нитробензола.<sup>9</sup> Позднее бензамидированием 1,3-динитробензола в анаэробных условиях синтезирован *N*-(2,4-динитрофенил)бензамид с выходом 12%.<sup>10</sup>

Недавно в нашей лаборатории впервые среди гетероароматических соединений было выполнено  $S_NH$  амидирование 1,3,7-триазапирена.<sup>11</sup> Реакция протекала при взаимодействии гетероцикла с *N*-анионом соответствующего амида в безводном ДМСО при комнатной температуре, причем функцию окислителя выполнял кислород воздуха.

Целью настоящей работы стало изучение возможности введения в цикле акридина (1) *N*-амидной функ-

ции путем прямого замещения атома водорода в вышеуказанных условиях.  $S_NH$  реакции, региоселективно протекающие по положению 9, хорошо известны для акридина,<sup>12</sup> однако с N-нуклеофилами они, как правило, затруднены и завершаются неоднозначно. Так, в реакцию Чичибабина с амидом натрия акридин вступает лишь при 180 °С в *N,N*-диметиланилине<sup>13a</sup> или при сплавлении с  $NaNH_2$ .<sup>13b</sup> Однако выход 9-аминоакридина в обоих случаях составил лишь 31%; выделены также значительные количества исходного продукта и 9,9'-биакридина.

Отметим, что производные акридина, и особенно 9-аминоакридина, находят разнообразное применение в качестве биологических флуоресцентных зондов,<sup>14</sup> а также противоопухолевых,<sup>15</sup> антибактериальных,<sup>16</sup> антиВИЧ<sup>17</sup> и противомаларийных средств.<sup>18</sup>

Для поиска оптимальных условий введения N-амидной группы мы изучали сначала реакцию бензамидирования акридина (**1**). Анион бензамида был предварительно генерирован действием гидроксида натрия в безводном ДМСО, который, как известно, обеспечивает максимальную нуклеофильность анионам из-за отсутствия у них сольватной оболочки. Как выяснилось, при использовании 6-кратного молярного избытка нуклеофила взаимодействие акридина (**1**) с N-анионом бензамида в ДМСО протекает при комнатной температуре весьма медленно. Так, через 54 ч из реакционной смеси после обработки водой было выделено 48% 9-бензоил-аминоакридина (**2**) наряду с 50% исходного акридина (схема 2, табл. 1, опыт 1). Интересно, что повышение

температуры до 65–70 °С практически не ускоряет реакцию бензамидирования, но приводит к появлению побочных продуктов и уменьшает выход продукта **2** (табл. 1, опыт 2).

Мы предположили, что возможной причиной медленного протекания реакции при комнатной температуре является недостаточная эффективность кислорода воздуха в качестве окислителя на стадии ароматизации  $\sigma^H$ -аддукта. Ранее при изучении в ряду 1,3,7-триазапирена таких  $S_NH$  реакций, как гидроксилирование,<sup>19a</sup> алкоксилирование,<sup>19b,c</sup> аминирование<sup>19a</sup> и алкиламинирование,<sup>19d</sup> мы успешно применяли известный одноэлектронный окислитель –  $K_3Fe(CN)_6$ . Использование его для бензамидирования акридина привело к сокращению времени реакции до 8 ч и увеличению выхода продукта до 78% (табл. 1, опыт 3). В этой системе реагентов при комнатной температуре в реакцию с акридином вступают и другие первичные ароматические амиды как с донорными, так и с акцепторными заместителями в бензольном цикле (табл. 1, опыты 4–7).

В отличие от 1,3,7-триазапирена,<sup>11</sup> реакция акридина с амидами алифатических кислот (муравьиной, уксусной, пропионовой и изомасляной) в условиях описанных выше протекает гладко, образуя соответствующие 9-ациламиноакридины с высокими выходами (табл. 1, опыты 8–11).

Важно отметить, что если спектры ЯМР  $^1H$  соединений **7–10**, образованных алифатическими амидами, в ДМСО-*d*<sub>6</sub> полностью соответствуют структуре 9-ациламиноакридина, то спектры их ароматических аналогов **2–6** фиксируют сильно уширенные сигналы протонов, что делает невозможным их точное отнесение (рис. 1a). По всей видимости, усреднение спектров является результатом известной в ряду акридина невырожденной прототропной таутомерии типа амина-акридин-акридинимин.<sup>20</sup> В нашем случае это таутомерия между ациламинной формой **A** и ацилиминной формой **B** соединений **2–6** (схема 3).

#### Схема 2

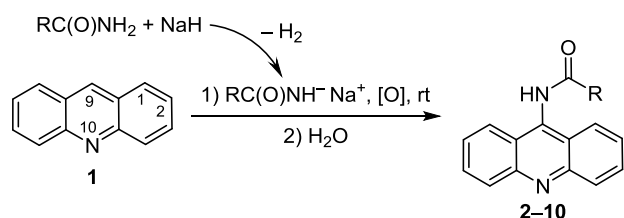


Таблица 1. Условия синтеза и выходы 9-ациламиноакридинов **2–10**

Опыт	R	Продукт реакции	Температура, °С	Окислитель	Время реакции, ч	Выход, %
1	Ph	<b>2</b>	Комнатная	O <sub>2</sub> (воздух)	54	48*
2	Ph	<b>2</b>	65–70	O <sub>2</sub> (воздух)	54	24**
3	Ph	<b>2</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	8	78
4	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>3</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	8	92
5	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>4</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	8	96
6	4-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>5</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	12	78
7	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>6</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	12	75
8	H	<b>7</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	10	71
9	Me	<b>8</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	10	73
10	Et	<b>9</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	8	67
11	2-Pr	<b>10</b>	Комнатная	K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	8	66

\* Выделено 50% исходного соединения.

\*\* Выделено 20% исходного соединения.

Схема 3

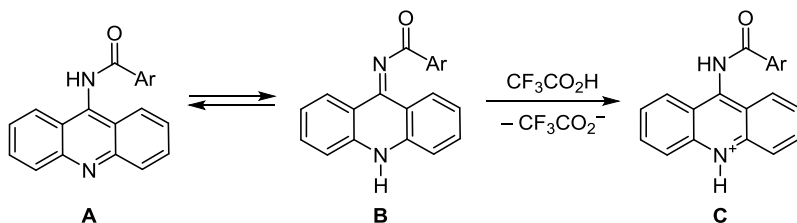
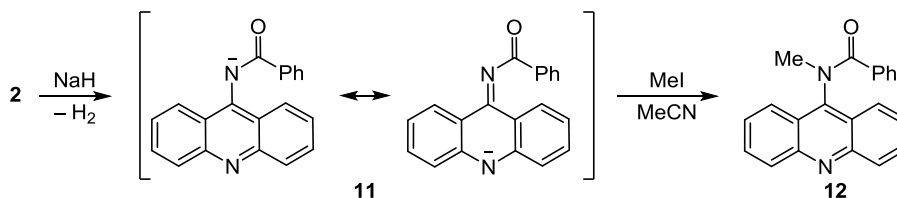


Схема 4



Скорость таутомernih превращений в растворе ДМСО существенно отличается для соединений 2–6. Так, помимо мультиплетных сигналов протонов одного таутомера, в спектре 9-бензоиламиноакридина (2) присутствует набор сильно уширенных синглетов второго таутомера при ~ 7.2, 7.5, 8.0 и 11.8 м. д. Судя по интегральной интенсивности сигналов, соотношение таутомеров ~ 9:1. Следовательно, в случае амида 2 происходит замедленная в шкале времени ЯМР прототропия с одновременным проявлением сигналов обоих таутомеров, что нехарактерно для столь полярного растворителя.<sup>21a</sup> Добавление к раствору амида 2 в ДМСО-*d*<sub>6</sub> небольшого количества трифторуксусной кислоты приводит, естественно, к упрощению спектра, поскольку оба таутомера дают при протонировании один и тот же катион, в котором положительный заряд делокализован между двумя атомами азота (схема 3 и рис. 1b). Однако в спектрах амидов 3–6 сигналы второго таутомера не обнаружены, что свидетельствует о большей скорости таутомernih превращений. С учетом этого обстоятельства записи спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C приведены далее для протонированных форм соединений 2–6 (экспериментальная часть).

Для определения преобладающего таутомера в равновесии 9-бензоиламиноакридина (2) необходимо было получить модельные соединения таутомеров А и В, в качестве которых обычно используются их фиксированные (*N*-метилированные) производные.<sup>21b</sup> При метилировании амбидентного аниона 11 соединения 2 иодистым метилом при комнатной температуре в безводном ацетонитриле (схема 4) реакция

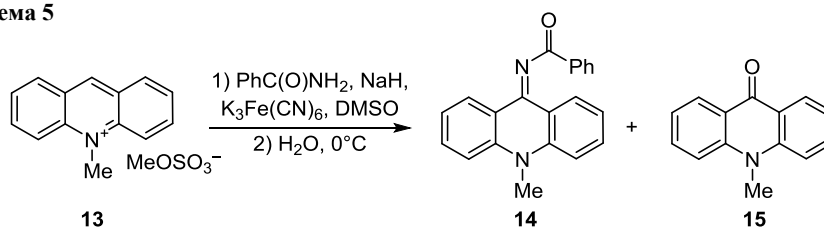
протекает с образованием смеси соединений, из которой был выделен продукт метилирования по экзоциклическому атому азота – *N*-(акридин-9-ил)-*N*-метилбензамид (12), являющийся фиксированным аналогом таутомера А.

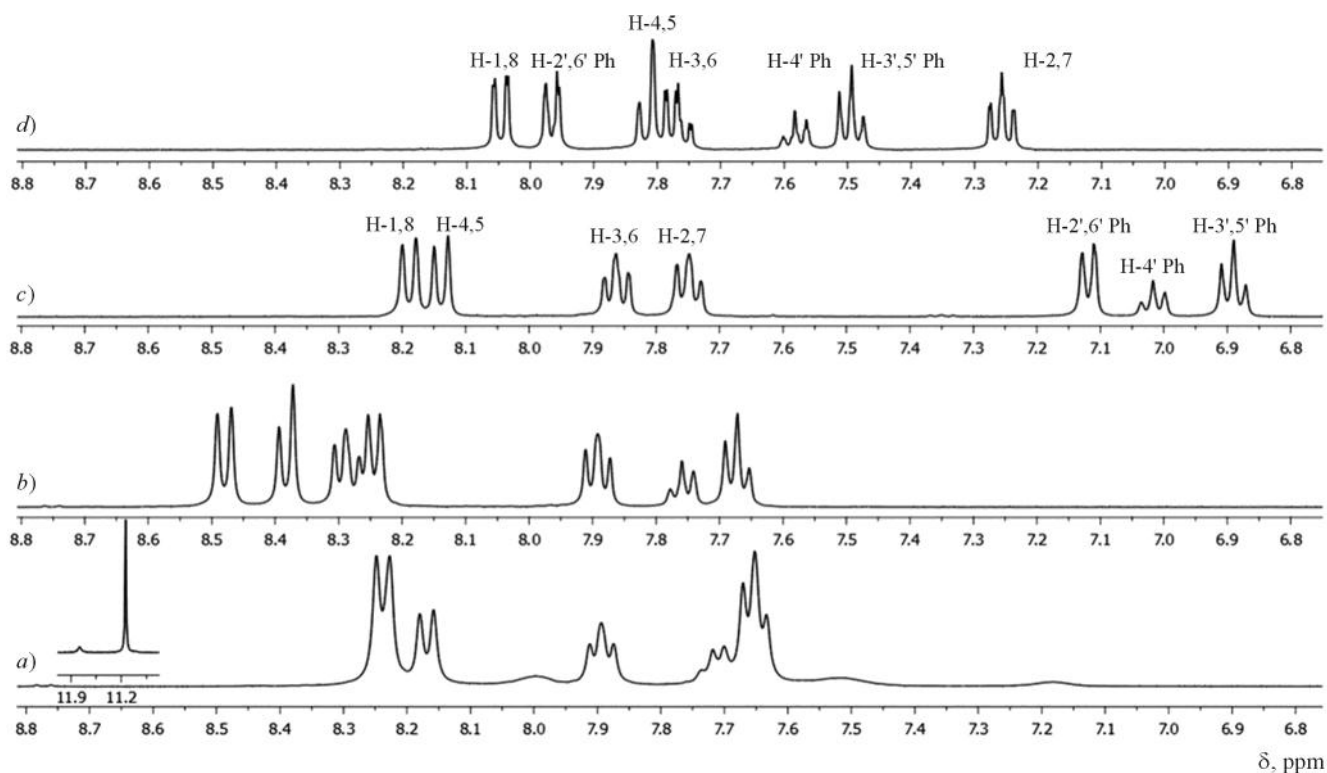
Аналог таутомера В – *N*-(10-метил-10*H*-акридин-9-илиден)бензамид (14) – удалось выделить с выходом лишь 6% при попытке окислительного бензамидирования метилсульфата *N*-метилакридиния (13) (схема 5). Основным продуктом этой реакции оказался *N*-метилакридон 15.

Вероятно, акридон 15 образуется при гидролизе продукта окислительного бензамидирования 14, причем гидролиз возможен не только на стадии выделения, но и в реакционной смеси за счет воды, образующейся на стадии окисления σ-аддукта.

Структура модельных соединений 12 и 14 строго доказана с помощью методов гомо- и гетероядерного ЯМР. Ключевым моментом в определении положения метильной группы соединения 12 стало обнаружение в спектрах <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC и HMBC пространственного взаимодействия ее протонов с углеродом карбонильной группы (170.8 м. д.) и атомом С-9 (145.5 м. д.) акридинового фрагмента. В случае соединения 14 протоны группы NCH<sub>3</sub> взаимодействуют с атомами С-4a(10a) (141.4 м. д.) и С-4(5) (116.2 м. д.). На основании этого исследования нами проведено полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединений 12 и 14, а также обнаружен недостающий сигнал С-9 в обзорном спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения 4 (150.7 м. д.) (экспериментальная часть и сопроводительные материалы).

Схема 5





**Рисунок 1.** Спектры ЯМР  $^1\text{H}$ : а) 9-бензоиламиноакридина (**2**) в  $\text{DMCO-}d_6$ , б) 9-бензоиламиноакридина (**2**) в  $\text{DMCO-}d_6 + \text{CF}_3\text{COOH}$ , в) *N*-(акридин-9-ил)-*N*-метилбензамид (**12**) в  $\text{DMCO-}d_6$ , д) *N*-(10-метил-10*H*-акридин-9-илиден)бензамида (**14**) в  $\text{DMCO-}d_6$ .

Сравнение спектра ЯМР  $^1\text{H}$  9-бензоиламиноакридина (**2**) (рис. 1а) со спектрами модельных соединений **12** и **14** (рис. 1с и 1д соответственно) свидетельствует о том, что в равновесии преобладает бензоиламинная форма **A** (содержание бензоилиминной формы **B** не превышает 10%). Конечно, отсутствие признаков уширения сигналов в спектрах ЯМР соединений **7–10** не отрицает наличия равновесия: оно лишь сильно смещено в сторону ациламинного таутомера.

Таким образом, акридин легко вступает в реакцию прямого окислительного замещения водорода на *N*-амидную группу. Амидирование протекает при действии предварительно полученного *N*-аниона алифатического или ароматического амида в безводном  $\text{DMCO}$  при комнатной температуре в присутствии  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , позволяя получать 9-ациламиноакридины в одну стадию и с высокими выходами. У полученных амидов наблюдается прототропная таутомерия.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Bruker Avance HD 400 (400 и 100 МГц соответственно); в качестве внутреннего стандарта использованы остаточные сигналы растворителя  $\text{DMCO-}d_6$ <sup>22</sup> (2.50 м. д. для ядер  $^1\text{H}$ , 40.45 м. д. для ядер  $^{13}\text{C}$ ). Спектры  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$  HSQC и HMBC зарегистрированы на том же приборе. Масс-спектрометрический анализ выполнен на приборе Bruker UHR-TOF maXis Impact (ионизация электрораспылением). Температуры плавления определены на приборе ПТП-1. Контроль за ходом реакций

и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Гидрид натрия (60% суспензия в парафиновом масле) коммерческий (Merck). Метилсульфат 10-метил-акридина (**13**) получен по методике.<sup>23</sup> Коммерческие реактивы использованы без дополнительной очистки.

**Синтез *N*-(акридин-9-ил)ациламидов 2–10** (общая методика). Реакцию проводят в реакторе, защищенном от влаги воздуха. К раствору 3 ммоль соответствующего амида в 4 мл безводного  $\text{DMCO}$  добавляют при перемешивании 120 мг 60% гидрида натрия (3 ммоль  $\text{NaH}$ ). По окончании выделения водорода (~0.5 ч) в реакционную смесь добавляют 89.5 мг (0.5 ммоль) акридина (**1**), 1000 мг (3 ммоль)  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  и интенсивно перемешивают ее при комнатной температуре в течение времени, указанного в табл. 1. Далее смесь выливают в 50 мл холодной воды и подкисляют разбавленной  $\text{HCl}$  до pH ~7. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат (при выделении амида **5** осадок на фильтре сначала промывают 100 мл горячей воды (~90 °C) для удаления избытка 4-нитробензамида). Продукты далее очищают перекристаллизацией из соответствующих растворителей.

***N*-(Акридин-9-ил)бензамид (2)**. Выход 116 мг (78%), желтые кристаллы, т. пл. 235–236 °C ( $\text{EtOAc}$ ) (т. пл. 166–169 °C<sup>24</sup>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6 + \text{CF}_3\text{COOH}$ )\*,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 7.66 (2H, д. д., *J* = 7.3, *J* = 7.6, H-3',5' Ph);

\* Здесь и далее сигналы  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  трифторуксусной кислоты не приводятся. Номера атомов фенильной группы отмечены штрихами.

7.75 (1H, т,  $J = 7.3$ , Н-4' Ph); 7.88 (2H, д, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 8.7$ , Н-2,7); 8.24 (2H, д,  $J = 7.6$ , Н-2',6' Ph); 8.28 (2H, д, д,  $J = 7.6$ ,  $J = 8.6$ , Н-3,6); 8.38 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-4,5); 8.48 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-1,8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 123.1; 124.4; 126.2; 128.1; 128.7; 129.3; 130.5; 132.2; 133.6; 140.6; 149.0; 166.6. Найдено,  $m/z$ : 299.1184 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 299.1179.

**N-(Акридин-9-ил)-4-метилбензамид (3)**. Выход 144 мг (92%), желтые кристаллы, т. пл. 255–256 °С (EtOH–EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.46 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.47 (2H, д,  $J = 8.1$ , Н-3',5' Ar); 7.82 (2H, уш. т,  $J = 8.0$ , Н-2,7); 8.13 (2H, д,  $J = 8.1$ , Н-2',6' Ar); 8.19 (2H, уш. т,  $J = 8.0$ , Н-3,6); 8.31 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-4,5); 8.37 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-1,8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д.: 21.2; 121.4; 122.1; 126.3; 127.3; 128.7; 129.3; 130.0; 136.4; 141.5; 143.3; 151.1; 167.2. Найдено,  $m/z$ : 313.1353 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 313.1335.

**N-(Акридин-9-ил)-4-метоксибензамид (4)**. Выход 157 мг (96%), желтые кристаллы, т. пл. 263–264 °С (EtOH–EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.91 (3H, с,  $\text{CH}_3\text{O}$ ); 7.19 (2H, д,  $J = 8.8$ , Н-3',5' Ar); 7.83 (2H, уш. т,  $J = 7.5$ , Н-2,7); 8.18–8.25 (4H, м, Н-3,6, Н-2',6' Ar); 8.31 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-4,5); 8.39 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-1,8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д.: 55.7 ( $\text{CH}_3$ ); 114.0 (С-3',5' Ar); 122.0 (С-8a,9a); 122.2 (С-4,5); 125.0 (С-1' Ar); 126.1 (С-1,8); 126.9 (С-2,7); 130.7 (С-2',6' Ar); 135.5 (С-3,6); 142.3 (С-4a,10a); 150.7 (С-9); 163.0 (С-4' Ar); 166.8 (С=O). Найдено,  $m/z$ : 329.1292 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено,  $m/z$ : 329.1285.

**N-(Акридин-9-ил)-4-нитробензамид (5)**. Выход 134 мг (78%), оранжевые кристаллы, т. пл. 298–299 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.80 (2H, уш. т,  $J = 8.1$ , Н-2,7); 8.17 (2H, уш. т,  $J = 8.0$ , Н-3,6); 8.30 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-4,5); 8.40 (2H, д,  $J = 9.0$ , Н-2',6' Ar); 8.44 (2H, д,  $J = 9.1$ , Н-1,8); 8.49 (2H, д,  $J = 9.0$ , Н-3',5' Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д.: 121.9; 122.6; 123.8; 126.0; 127.0; 130.1; 135.3; 138.9; 142.7 (2C); 149.9; 166.1. Найдено,  $m/z$ : 344.1043 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 344.1030.

**N-(Акридин-9-ил)-2-нитробензамид (6)**. Выход 129 мг (75%), желтые кристаллы, т. пл. 265–266 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.88–7.95 (3H, м, Н-2,7, Н-4' Ar); 8.05 (1H, уш. т,  $J = 7.6$ , Н-5' Ar); 8.21–8.28 (3H, м, Н-3,6, Н-6' Ar); 8.32 (1H, д,  $J = 8.1$ , Н-3' Ar); 8.35 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-4,5); 8.57 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-1,8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$  +  $\text{CF}_3\text{COOH}$ ),  $\delta$ , м. д.: 121.9; 122.5; 124.7; 125.8; 127.3; 129.9; 131.6; 131.9; 134.6; 135.7; 142.6 (2C); 146.4; 165.7. Найдено,  $m/z$ : 344.1042 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 344.1030.

**N-(Акридин-9-ил)формамид (7)**. Выход 79 мг (71%), бледно-желтые кристаллы, т. возг. 220 °С (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 7.66 (2H, уш. т,  $J = 7.3$ , Н-2,7); 7.88 (2H, уш. т,  $J = 7.5$ , Н-3,6); 8.16 (2H, д,  $J = 8.5$ , Н-4,5); 8.18 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-1,8); 8.70 (1H, с,  $\text{CHO}$ ); 10.93 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 122.0; 124.4; 126.0; 129.3; 130.5;

138.9; 148.9; 161.0. Найдено,  $m/z$ : 223.0866 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 223.0866.

**N-(Акридин-9-ил)ацетамид (8)**. Выход 86 мг (73%), бледно-желтые кристаллы, т. пл. 274–275 °С (EtOAc). (т. пл. 277–279 °С (ацетон) $^{25}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.36 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 7.62 (2H, уш. т,  $J = 7.7$ , Н-2,7); 7.86 (2H, уш. т,  $J = 8.0$ , Н-3,6); 8.14 (2H, д,  $J = 8.5$ , Н-4,5); 8.17 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-1,8); 10.66 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 23.0; 122.5; 124.6; 125.8; 129.2; 130.4; 140.4; 148.9; 169.5. Найдено,  $m/z$ : 237.1028 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 237.1022.

**N-(Акридин-9-ил)пропионамид (9)**. Выход 84 мг (67%), желтые кристаллы, т. возг. 220 °С (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.26 (3H, т,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.70 (2H, к,  $J = 7.5$ ,  $\text{CH}_2$ ); 7.63 (2H, уш. т,  $J = 7.6$ , Н-2,7); 7.86 (2H, уш. т,  $J = 8.3$ , Н-3,6); 8.12 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-4,5); 8.17 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-1,8); 8.70 (1H, с,  $\text{CHO}$ ); 10.60 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 9.9; 28.9; 122.6; 124.5; 125.8; 129.2; 130.4; 140.4; 148.9; 173.3. Найдено,  $m/z$ : 251.1186 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 251.1179.

**N-(Акридин-9-ил)изобутирамид (10)**. Выход 87 мг (66%), бледно-желтые кристаллы, т. возг. 225 °С (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.32 (6H, д,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.02 (1H, м,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ); 7.64 (2H, уш. т,  $J = 7.5$ , Н-2,7); 7.86 (2H, уш. т,  $J = 8.2$ , Н-3,6); 8.07 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-4,5); 8.17 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-1,8); 10.59 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 19.7; 34.6; 122.7; 124.3; 125.9; 129.3; 130.4; 140.3; 148.9; 176.4. Найдено,  $m/z$ : 265.1342 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 265.1335.

**N-(Акридин-9-ил)-N-метилбензамид (12)**. Реакцию проводят в реакторе, защищенном от влаги воздуха. К раствору 149 мг (0.5 ммоль) 9-бензоиламиноакридина (2) в 4 мл безводного ацетонитрила при перемешивании добавляют 40 мг 60% гидроксида натрия (1 ммоль NaH). По окончании выделения водорода (~0.5 ч) в реакционную смесь добавляют 142 мг (1 ммоль) метилиодида и интенсивно перемешивают ее в течение 2 ч. Далее смесь выливают в ~50 г льда и подкисляют разбавленной HCl до pH ~7. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, кристаллизуют из этилацетата. Выход 19 мг (12%), бежевые кристаллы, т. пл. 209–210 °С (EtOAc). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.57 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 6.88 (2H, уш. т,  $J = 7.6$ , Н-3',5' Ph); 7.00 (1H, уш. т,  $J = 7.4$ , Н-4' Ph); 7.11 (2H, д,  $J = 7.3$ , Н-2',6' Ph); 7.74 (2H, уш. т,  $J = 8.0$ , Н-2,7); 7.86 (2H, уш. т,  $J = 8.0$ , Н-3,6); 8.13 (2H, д,  $J = 8.7$ , Н-4,5); 8.18 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-1,8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 37.9 ( $\text{CH}_3$ ); 122.8 (С-8a,9a); 123.2 (С-1,8); 126.5 (С-2',6' Ph); 127.5 (С-3',5' Ph); 127.7 (С-2,7); 129.7 (С-4,5); 130.0 (С-4' Ph); 130.7 (С-3,6); 135.7 (С-1' Ph); 145.5 (С-9); 149.1 (С-4a,10a); 170.8 (С=O). Найдено,  $m/z$ : 313.1348 [M+H] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено,  $m/z$ : 313.1335.

**Бензамидирование метилсульфата N-метилакридиния (13)**. Реакцию проводят в реакторе, защищенном от влаги воздуха. К раствору 363 мг (3 ммоль) бензамида в 4 мл безводного ДМСО добавляют при перемешивании 120.0 мг 60% гидроксида натрия (3 ммоль

NaH). По окончании выделения водорода (~0.5 ч) в реакционную смесь добавляют 152.5 мг (0.5 ммоль) метилсульфата *N*-метилакридиния (**13**), 1 г (3 ммоль)  $K_3Fe(CN)_6$  и интенсивно перемешивают ее в течение 3 ч. Далее смесь выливают в ~50 г измельченного льда и по достижении комнатной температуры подкисляют разбавленной HCl до pH ~7. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Полученную смесь разделяют с помощью метода сухой флеш-хроматографии<sup>26</sup> на силикагеле, элюируя бензолом первую фракцию, затем этилацетатом вторую. Из первой бесцветной фракции после отгонки растворителя получают 83 мг (79%) **10-метил-10H-акридин-9-она** (**15**). Желтые кристаллы, т. пл. 202–203 °C (PhH) (т. пл. 203 °C (PhH)<sup>27</sup>). Из второй фракции бледно-желтого цвета получают 19 мг (6%) ***N*-(10-метил-10H-акридин-9-илиден)бензамида** (**14**). Желтые кристаллы, т. пл. 187–188 °C (EtOAc). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.92 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.25 (2H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 8.2, H-2,7); 7.49 (2H, уш. т, *J* = 7.5, H-3',5' Ph); 7.58 (1H, уш. т, *J* = 7.3, H-4' Ph); 7.76 (2H, д, д, *J* = 7.8, *J* = 8.2, H-3,6); 7.81 (2H, уш. д, *J* = 8.2, H-4,5); 7.96 (2H, д, *J* = 7.8, H-2',6' Ph); 8.04 (2H, д, д, *J* = 8.2, *J* = 1.2, H-1,8). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMCO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 34.4 (CH<sub>3</sub>); 116.2 (C-4,5); 117.9 (C-8a,9a); 121.6 (C-2,7); 127.1 (C-1,8); 128.6 (C-2',6' Ph); 128.7 (C-3',5' Ph); 132.3 (C-4' Ph); 133.4 (C-3,6); 134.5 (C-1' Ph); 141.4 (C-4a,10a); 152.7 (C-9); 176.0 (C=O). Найдено, *m/z*: 313.1349 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, *m/z*: 313.1335.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (проект 4.141.2014/К).

### Список литературы

- (a) Corey, E. J.; Czakó, B.; Kürti, L. *Molecules and Medicine*; Wiley: Hoboken, 2007. (b) Travis, A. S. In *The Chemistry of Anilines*; Rappoport, Z., Ed.; Wiley: Chichester, 2007, p. 715. (c) *Amino Group Chemistry: From Synthesis to the Life Sciences*; Ricci A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008. (d) Gangopadhyay, P.; Radhakrishnan, T. P. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 3362. (e) Bag, B.; Bharadwaj, P. K. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 4377.
- Terrier, F. *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution*; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- (a) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158. (b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338. (c) Roiban, G.-D.; Mehler, G.; Reetz, M. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2070.
- (a) Kim, J.; Kim, J.; Chang, S. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7328 and references cited therein. (b) Ryu, J.; Shin, K.; Park, S. H.; Kim, J. Y.; Chang, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 9904. (d) Shi, J.; Zhou, B.; Yang, Y.; Li, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8953.
- (a) Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C. *Nucleophilic Aromatic Substitution of Hydrogen*; Academic Press: San Diego, 1994. (b) Mąkosza, M.; Wojciechowski, K. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631.
- (a) van der Plas, H. C. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2004, *86*, 1. (b) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. *Russ. Chem. Bull.* **2008**, *57*, 913 [*Изв. АН, Сер. хим.* **2008**, 899.] (c) Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 1. (d) Gulevskaya, A. V.; Pozharskii, A. F. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 179. (e) Gulevskaya, A. V.; Maes, B. U. W.; Meyers, C.; Herrebout, W. A.; van der Veken, B. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5305.
- (a) Mąkosza, M.; Wojciechowski, K. *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, *37*, 51. (b) Mąkosza, M. *Russ. Chem. Bull.* **1996**, *45*, 491. [*Изв. АН, Сер. хим.* **1996**, 531.] (c) Bakke, J. M.; Svensen, H.; Trevisan, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 376. (d) Mąkosza, M.; Bialecki, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4878.
- Matern, A. I.; Charushin, V. N.; Chupakhin, O. N. *Russ. Chem. Rev.* **2007**, *76*, 23. [*Успехи химии* **2007**, *76*, 27.]
- Stern, M. K.; Cheng, B. K. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6883.
- Gulevskaya, A. V.; Tyaglivaya, I. N.; Verbeeck, S.; Maes, U. W.; Tkachuk, A. V. *ARKIVOC* **2011**, (ix), 238.
- Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Kurnosova, N. A.; Amangasieva, G. A.; Avakyan, E. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 170. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, *51*, 170.]
- (a) Chiron, J.; Galy, J.-P. *Synthesis* **2004**, 313. (b) Skonieczny, S. *Heterocycles* **1977**, *6*, 987.
- (a) Pozharskii, A. F.; Konstantinchenko, A. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1972**, *8*, 1518. [*Химия гетероцикл. соединений* **1972**, 1657.] (b) Kitahara, T.; Ishihara, Y.; Takano, J. *Nippon Kagaku Kaishi* **1997**, *12*, 876; *Chem. Abstr.* **1997**, *128*, 22802.
- Fluorescent and Luminescent Probes*; Mason, W. T., Ed.; 2nd ed.; Academic Press: London, 1999.
- Denny, W. A. *Curr. Med. Chem.* **2002**, *9*, 1655.
- Wainwright, M. J. *Antimicrob. Chemother.* **2001**, *47*, 1.
- Hamy, F.; Brondani, V.; Flörsheimer, A.; Stark, W.; Blommers, M. J. J.; Klimkait, T. *Biochemistry* **1998**, *37*, 5086.
- Greenwood, D. J. *Antimicrob. Chemother.* **1995**, *36*, 857.
- (a) Demidov, O. P.; Borovlev, I. V.; Saigakova, N. A.; Nemykina, O. A.; Demidova, N. V.; Pisarenko, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 114. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 142.] (b) Demidov, O. P.; Borovlev, I. V.; Pisarenko, S. V.; Nemykina, O. A.; Saigakova, N. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, *46*, 636. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 791.] (c) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Saigakova, N. A. *Russ. Chem. Bull.* **2011**, *60*, 1784. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2011**, 1755.] (d) Borovlev, I. V.; Demidov, O. P.; Saigakova, N. A.; Pisarenko, S. V.; Nemykina, O. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1206.
- (a) Stezowski, J. J.; Kollat, P.; Bogucka-Ledochowska, M.; Glusker, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2067. (b) Rak, J.; Blazejowski, J.; Zauhar R. J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3720. (c) Boyd, M.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2656.
- (a) Filatova, E. A.; Borovlev, I. V.; Pozharskii, A. F.; Starikova, Z. A.; Vistorobskii, N. V. *Mendeleev Commun.* **2000**, 178. (b) Wofford, D. S.; Forkey, D. M.; Russell, J. G. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5132.
- Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- Storoniak, P.; Krzyminski, K.; Dokurno, P.; Konitz, A.; Blazejowski, J. *Aust. J. Chem.* **2000**, *53*, 627.
- Lang, X.; Li, L.; Chen, Y.; Sun, Q.; Wua, Q.; Liu, F.; Tan, C.; Liu, H.; Gao, C.; Jiang, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4170.
- Shields, C. J.; Falvey, D. E.; Schuster, G. B.; Buchardt, J. O.; Nielsen, P. E. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3501.
- Sharp, J. T.; Gosney, I.; Rowley, A. G. *Practical Organic Chemistry*; Springer: London, New York, 1989.
- Storoniak, P.; Krzymicki, K.; Bouiyyk, A.; Koval'chuk, E. P.; Blaiejowski, J. J. *Therm. Anal. Calorim.* **2003**, *74*, 443.