

# ПОХІДНІ АКРИДИНОВОГО РЯДУ

Матус Т.А.

Науковий керівник: Бризицька О.А.

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

[tanya.matuss@gmail.com](mailto:tanya.matuss@gmail.com)

**Вступ.** Акридин (рис.1.) є конденсованою системою, що складається із двох бензенових і одного піридинового кілець.

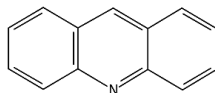


Рис. 1.

Акридин вперше добуто з кам'яновугільної смоли 1870 року німецькими хіміками-органіками Карлом Гребе і Генріхом Каро. Це слабка основа, що являє собою третинний амін. Акридин є основоположником ряду препаратів (флавакридин, риванол, акрихін), які добувають не із цієї порівняно важкодоступної сполуки, а іншими шляхами.

**Мета дослідження.** Дослідити методи синтезу похідних акридинового ряду.

**Матеріали та методи.** Для проведення роботи було застосовано метод літературного пошуку серед опублікованих видань та інтернет-ресурсів.

**Результати дослідження.** У міру вивчення властивостей акридинів та розвитку науки, потреби в акридинах збільшувалися. На це вплинуло відкриття протимікробних, протималярійних, антисептичних властивостей цих похідних.

Реакція Бернтсена (1884 рік) є одним із найпростіших способів синтезу похідних акридину. Ця реакція представляє взаємодію ароматичної або аліфатичної карбонової кислоти та дифеніламіну у присутності хлориду цинку при 200-270° протягом 20 годин. В результаті отримують 9-R-заміщені акридини (рис. 2.).

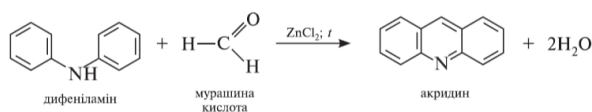


Рис. 2.

Циклізація N-фенілантранілової кислоти лежить в основі синтезу А.М.Григоровського і О.Ю.Магідсона (рис. 3.), що була запропонована у 1933 році. За допомогою  $\text{POCl}_3$  утворюється хлорангідрид N-фенілантранілової кислоти, потім 9-гідроксакридин. Кінцевим продуктом є 9-хлоракридин.

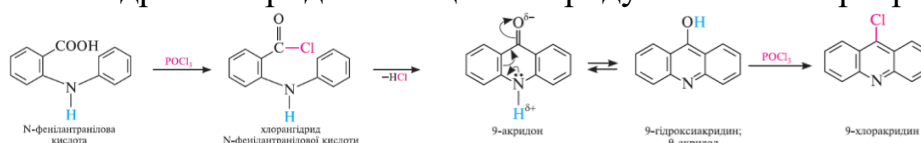


Рис. 3.

Велике значення у медицині та фармації мають похідні акридину.

Практичне значення як протимікробний засіб отримав триафлавін (флавакридин) (рис. 4.), що представляє собою суміш солей (приблизно 1:1), 3,6-діаміноакридину і чотиризаміщеного амонію – метилакридину (солянокислий 3,6-діамінометилакридин):

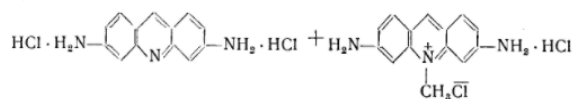


Рис. 4.

Головний проміжний продукт синтезу (рис. 5.) – 3,6 діаміноакридин (XI) може бути отриманий, виходячи із м-фенілендіаміну (IX) та мурашиної (X) кислоти шляхом нагрівання вихідних компонентів у присутності безводного хлористого цинку або виходячи із аніліну (XII) і формальдегіду (XIII). Другий шлях є більш довгим: конденсація вихідних аніліну (XII) і формальдегіду (XIII) дає ангідроформальдегіданілін (XIVa), котрий перегрупується при нагріванні у діамінодифенілметан (XIV). Послідовне нітрування останнього (що йде з утворенням великої кількості ізомерів) та відновлення нітропохідного (XV) призводить до тетраамінодифенілметану (XVI), нагрівання якого (у автоклаві) проходить з відщепленням аміаку та окисненням, це призводить до замикання акридинового циклу з утворенням 3,6-діаміноакридину (XI).

Перехід від останнього до флавакридину (IV) здійснюється метилуванням діацетильного похідного (XVII) метиловим ефіром бензол(толуол)-сульфокислоти та наступною обробкою концентрованою соляною кислотою отриманої четвертинної сполуки (XVIII). При цьому відбувається заміна аніону бензол(толуол)-сульфату іоном хлору й омилення ацетильних груп.

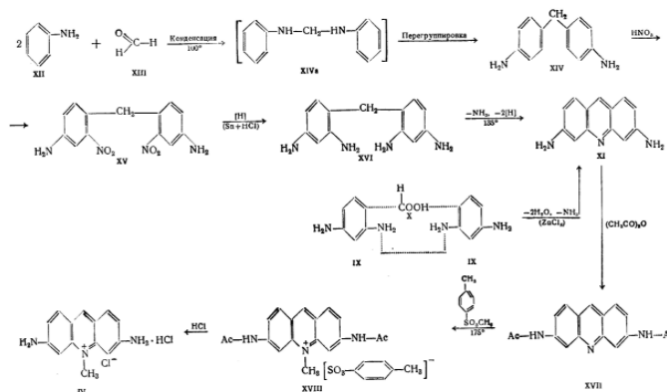


Рис. 5

Риванол (рис. 6.) – антисептичний засіб, що був введений у медичну практику у 1921 р.

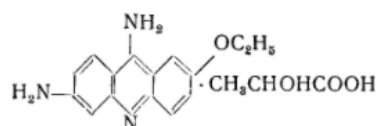


Рис. 6.

У синтезі риванолу (рис. 7.) побудова акридинової молекули зазвичай здійснюється шляхом початкового з'єднання двох бензольних кілець через атом азоту (XXIII) та наступного замикання середнього кільця вуглецевим містком (XXIV), (XXVa), (XXVб). Найбільш поширеною схемою отримання риванолу є синтез відповідної 9-хлоракридинової похідної з подальшою заміною хлору.

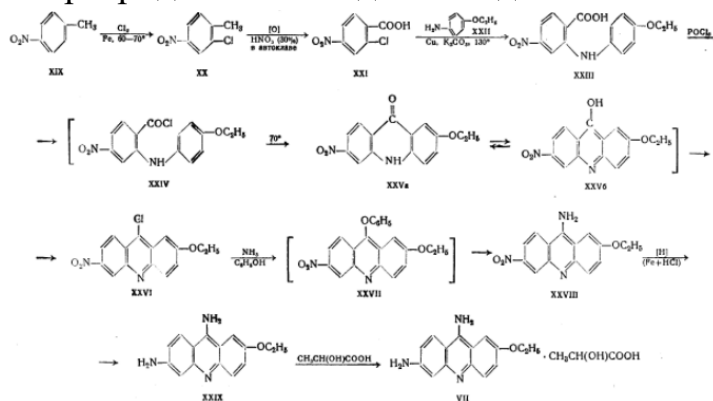


Рис. 7.

Відомим протималарійним засобом є акрихін (рис. 8.).

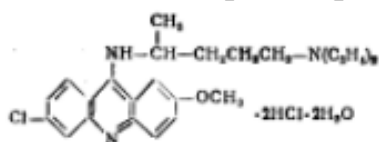


Рис. 8.

Синтез акрихіну (VIII) (рис. 9.) складається з окремого отримання «акридинового ядра» (XXXVIII), «бічного ланцюжка» (XXXIX) та їх подальшої конденсації.

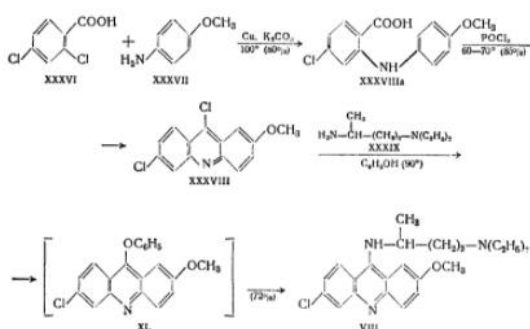


Рис. 9.

Акридин утворюється, хоча і з невеликим виходом, при дії мурашиної кислоти на дифеніламін; 5-фенілакридин можна отримати з гарним виходом, діючи на дифеніламін бензойною кислотою. З гарним виходом акридин отримується при відновленні акридону (IV), що кількісно утворюється при замиканні циклу дифеніламін-2-карбонової кислоти.

**Висновки.** Синтез акридину та його похідних в більшості проводять за реакцією циклізації N-фенілантранілової кислоти А.М.Григоровського і О.Ю.Магідсона.