

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)**ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**
ORGANIC CHEMISTRYУДК 547.835.93+547.835.92
org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456Поступила в редакцию 04.08.2020 <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456>
Received 04.08.2020**Е. А. Акишина,¹ Д. В. Казак,¹ Е. А. Дикусар,¹ Р. С. Алексеев,² Н. А. Бумагин,² В. И. Поткин¹**¹*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь*
²*Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия***СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АКРИДИНА, БИСАКРИДИНА И ХИНОЛИНА
С 1,2-АЗОЛЬНЫМИ, ПИРИДИНОВЫМИ И ФЕРРОЦЕНОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ**

Аннотация. Природные и синтетические производные акридинового и пиримидохинолинового ряда представляют значительный интерес для исследования. Их используют в качестве противовирусных, противоопухолевых, антибактериальных, противопаразитарных агентов, они также применимы при лечении болезни Альцгеймера. Комбинация акридинового и пиримидохинолинового циклов с другими фармакофорными группами может привести к эффекту синергизма их свойств, появлению новых, неустановленных для данных структурных фрагментов видов биологической активности, а также снижению выраженности побочных эффектов. Описан синтез новых производных 8,9,10,12-тетрагидробензо[а]акридин-11(7H)-она и 10,12-дигидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-9,11(7H,8H)-диона, содержащих изоксазольный, изотиазольный гетероциклы, ферроценовый фрагмент, а также остатки никотиновой и изоникотиновой кислот, ковалентно присоединенных с помощью сложноэфирных групп к различным положениям ароматического ядра. Трехкомпонентную каскадную конденсацию ароматических аминов, альдегидов и циклических β-дикарбонильных соединений проводили кипячением в бутаноле. Путем квантово-химических расчетов с использованием метода DFT/B3LYP/MIDI определены тепловые эффекты реакции циклизации. Проведена оценка цитотоксической активности синтезированных соединений на четырех различных линиях раковых клеток (RKO, COLO320, LS174T, SW480).

Ключевые слова: бензоакридины, пиримидохинолины, 1,2-азолы, пиридины, ферроцены, 2-нафтиламин, 1,3-циклогександион, 5,5-диметилциклогександион, 2,4,6-тригидроксипиримидин, сложные эфиры, каскадная трехкомпонентная конденсация, квантово-химическое моделирование

Для цитирования. Синтез производных акридина, бисакридина и хинолина с 1,2-азольными, пиридиновыми и ферроценовыми фрагментами анионитами / Е. А. Акишина [и др.] // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 4. – С. 445–456. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456>

Е. А. Akishina,¹ D. V. Kazak,¹ E. A. Dikusar,¹ R. S. Alekseev,² N. A. Bumagin,² V. I. Potkin¹¹*Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus*
²*Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation***SYNTHESIS OF ACRIDINE, BISACRIDINE AND QUINOLINE DERIVATIVES WITH 1,2-AZOLIC,
PYRIDINE AND FERROCENE FRAGMENTS**

Abstract. Natural and synthetic derivatives of acridine and pyrimidoquinoline series are of considerable interest for study as antiviral, antitumor, antibacterial, antiparasitic agents; they are also useful in the treatment of Alzheimer's disease. The combination of acridine and pyrimidoquinoline cycles with other pharmacophore groups can lead to a synergistic effect of their properties, the appearance of new types of biological activity, as well as a reducing of the severity of side effects. The synthesis of new derivatives of 8,9,10,12-tetrahydrobenzo[*a*]acridin-11(7H)-one and 10,12-dihydrobenzo[*f*] pyrimido [4,5-*b*] quinoline-9,11 (7H, 8H)-dione containing isoxazole, isothiazole heterocycles, ferrocene fragment, as well as nicotinic and isonicotinic acid residues covalently attached via ester groups to different positions of the aromatic nucleus, is described. A three-component cascade condensation of aromatic amines, aldehydes and cyclic β-dicarbonyl compounds was carried out by refluxing in butanol. The heat effects of the cyclization reaction have been determined using the DFT / B3LYP / MIDI method. The cytotoxic activity of the synthesized compounds was assessed on four different cancer cell lines (RKO, COLO320, LS174T, SW480).

Keywords: benzoacridines, pyrimidoquinolines, 1,2-azoles, pyridines, ferrocenes, 2-naphthylamine, 1,3-cyclohexanedione, 5,5-dimethylcyclohexanedione, 2,4,6-trihydropyrimidine, esters, cascade three-component condensation, quantum chemical modeling

For citation. Akishina E. A., Kazak D. V., Dikusar E. A., Alekseev R. S., Bumagin N. A., Potkin V. I. Synthesis of acridine, bisacridine and quinoline derivatives with 1,2-azolic, pyridine and ferrocene fragments. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical Series*, 2020, vol. 56, no. 4, pp. 445–456 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-4-445-456>

Введение. В настоящее время большое внимание уделяется разработке новых биологически активных субстанций акридинового и хинолинового ряда в связи с широким спектром биологической активности препаратов, полученных на основе данной группы соединений. Природные и синтетические производные акридина представляют значительный интерес для исследования их в качестве противовирусных [1], противоопухолевых [2], антибактериальных [3] или противопаразитарных агентов [4], они также применимы при лечении болезни Альцгеймера [5]. В фармакологии активно применяются такие препараты, как Циклоферон, Акрихин, Амсакрин, Риванол, исследуются их различные модификации. Кроме того, различные производные акридина являются известными пигментами и красителями и благодаря длинной цепи сопряжения могут выступать в качестве маркеров флуоресценции и визуализации, использоваться в лазерных технологиях, в области органических полупроводниковых материалов в качестве альтернативы металлическим полупроводникам [6].

Производные акридина также интенсивно изучаются в качестве потенциальных противоопухолевых средств, механизм действия которых основан на интеркалировании в ДНК опухолевых клеток и последующем блокировании процессов репликации и транскрипции. Комбинация акридинового и пиримидохинолинового циклов с другими фармакофорными группами, может привести к эффекту синергизма их свойств, появлению новых, неустановленных для данных структурных фрагментов видов биологической активности, а также снижению выраженности побочных эффектов [7]. Экспериментально доказано, например, что сочетание цитотоксического эффекта ферроценильного фрагмента и способности акридинов связываться с ДНК обеспечивают сильное взаимодействие с целевой клеточной мишенью, увеличивая цитотоксичность соединения [8]. Поэтому разработка новых, простых и универсальных методов синтеза сложных молекул бензоакридинового и пиримидохинолинового ряда, дополненных другими фармакофорными группами, изучение их химических свойств, а также поиск биологически активных соединений среди данных соединений является весьма актуальной задачей [9–11].

Цель данной работы – синтез и оценка противоопухолевой активности новых производных 8,9,10,12-тетрагидробензо[*a*]акридин-11(7*H*)-она и 10,12-дигидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-9,11(7*H*,8*H*)-диона, содержащих изоксазольный, изотиазольный гетероциклы, ферроценовый фрагмент, а также остатки никотиновой и изоникотиновой кислот, ковалентно присоединенных с помощью сложноэфирных групп к различным положениям ароматического ядра. Следует также отметить, что синтезируемые соединения, являясь полиазотсодержащими гетероциклическими соединениями, могут рассматриваться в качестве потенциальных лигандов для получения комплексов переходных металлов и их последующего применения в качестве катализаторов различных процессов [12, 13].

Методика исследований. Трехкомпонентная каскадная конденсация ароматических аминов, альдегидов и циклических β-дикарбонильных соединений представляет собой удобный одностадийный метод синтеза полиядерных гетероциклических систем. Циклизацию проводили кипячением в бутаноле исходных компонентов в течение 24 ч. Для синтеза акридиновых и хинолиновых производных с 1,2-азольными и ферроценовыми фрагментами **1–10** и соединений **17–34** с пиридиновым фрагментом исходные вещества были взяты в стехиометрическом соотношении (1:1:1), а для бисакридиновых и бисхинолиновых соединений **11–16** соответствующие альдегиды и 1,3-циклодикетоны или 2,4,6-тригидрокси-пиримидин были взяты в двукратном избытке по отношению к 1,5-нафталиндиамину (1:1:2) (рис. 1, 2). Состав и строение синтезированных соединений доказано данными элементного анализа, ЯМР-, ИК-, УФ- и масс-спектров.

Путем квантово-химических расчетов с использованием метода DFT с применением уровня теории B3LYP/MIDI и программного пакета GAMESS [14], базисного набора MIDI [15] было

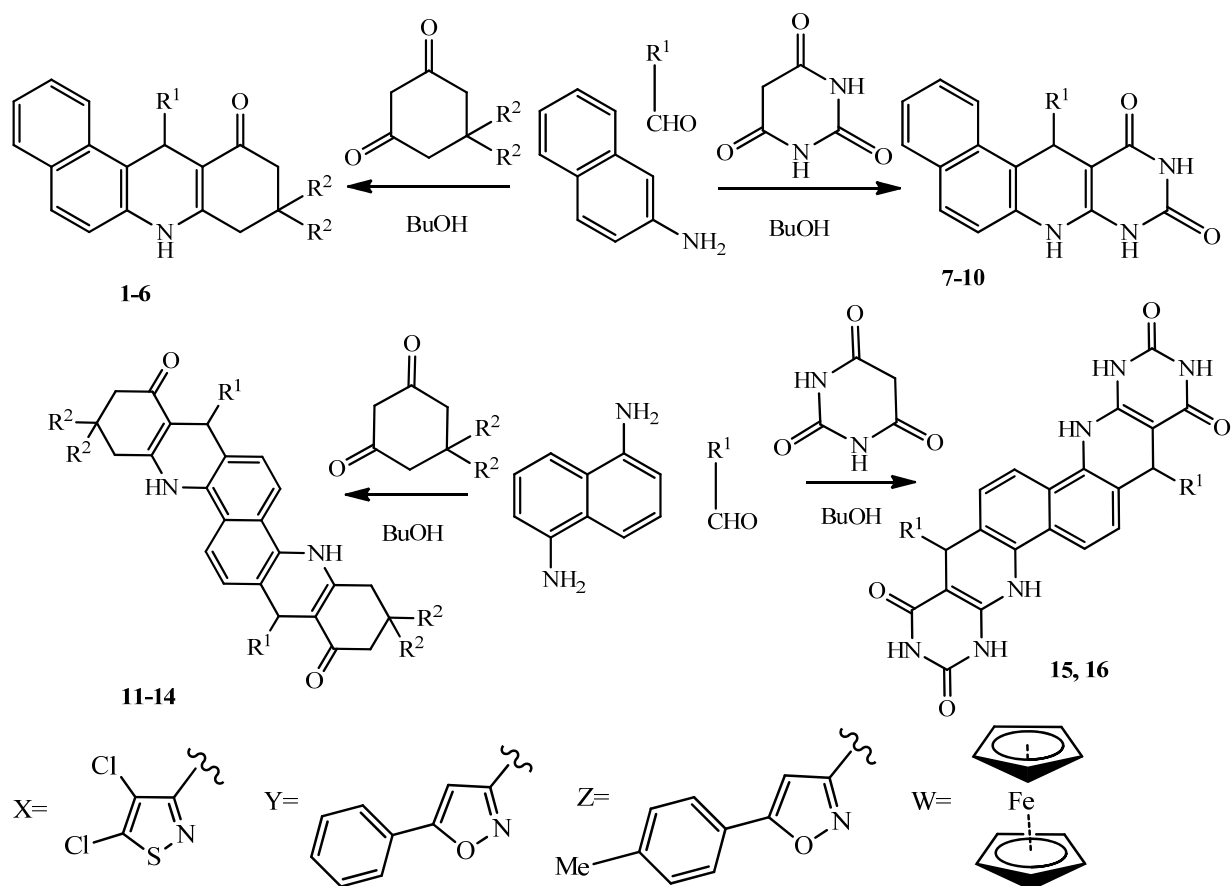
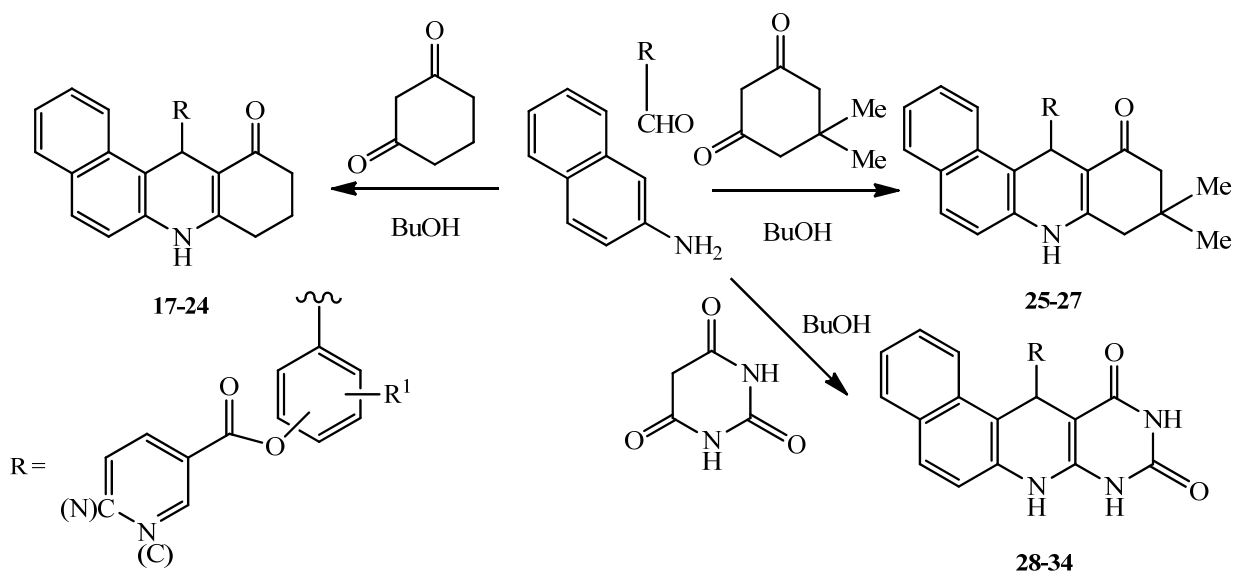


Рис. 1. Схема синтеза соединений 1–16

Fig. 1. Synthesis of compounds 1–16



3-(O)C 17-20, 25, 28-30; 4-(O)C 21-24, 26, 27, 31-34; $R^1 = H$, 2-(O)C 28, 31, 3-(O)C 17, 22, 26, 29; 4-(O)C 18, 23, 25, 27, 30, 32; $R^1 = 4\text{-MeO}$, 3-(O)C 19, 24, 33; $R^1 = 3\text{-MeO}$, 4-(O)C 20; $R^1 = 3\text{-EtO}$, 4-(O)C 21, 34.

Рис. 2. Схема синтеза соединений 17–34

Fig. 2. Synthesis of compounds 17–34

проведено моделирование структур акридинов **18**, **22**, **23**, **25–27** и исходных соединений для их получения 2-нафтиламина **35**, 1,3-циклогександиона **36**, 5,5-диметил-1,3-циклогександиона (димедона) **37**, 3-формилфенилникотината **38**, 4-формилфенилникотината **39**, 3-формилфенилизоникотината **40**, 4-формилфенилизоникотината **41**, а также продукта конденсации – воды **42**. В процессе расчетов проводили полную оптимизацию всех геометрических параметров до достижения минимумов полных электронных энергий. Полные энергии систем (E , а.е.), вычисленные методом DFT, расчетные тепловые эффекты процесса каскадной трехкомпонентной конденсации (ΔE , кДж/моль) дипольные моменты (D , Д) приведены в таблице.

$$\Delta E = [E_{18, 22, 23, 25-27} + 2E_{42}] - [E_{35} + E_{36,37} + E_{38-41}].$$

Полные энергии систем (E , а.е.), вычисленные методом DFT, расчетные тепловые эффекты процесса конденсации (ΔE , кДж/моль) и дипольные моменты (D , Д) соединений **18, **22**, **23**, **25–27**, **35–42****

Total energies of systems (E , a.u.) calculated by the DFT method, calculated heat effects of the condensation process (ΔE , kJ/mol) and dipole moments (D , D) of compounds **18, **22**, **23**, **25–27**, **35–42****

Номер соединения	E , а.е. (Хартри)	D , Д	ΔE , кДж/моль
18	-1445,0105023946	6,11	+65,22
22	-1445,0134688265	9,39	+52,21
23	-1445,0089456960	7,54	+65,92
25	-1523,1827518119	9,54	+68,51
26	-1523,1860995639	9,31	+54,50
27	-1523,1817776625	7,55	+67,68
35	-438,6636727423	2,67	–
36	-381,6325538898	3,66	–
37	-459,8060570168	3,71	–
38	-776,6331430635	3,51	–
39	-776,6337003103	5,31	–
40	-776,6317113851	2,85	–
41	-776,6324106770	2,85	–
42	-75,9472917824	2,22	–

Примечание. 1 а.е. (Хартри) = 2625,5 кДж/моль.

Результаты исследований. Данные квантово-химических расчетов выявили незначительный эндотермический эффект каскадной трехкомпонентной конденсации (в пределах 52–68 кДж/моль), чем и был обусловлен выбор растворителя (бутанол, т. кип. 117,7 °С) для проведения этой реакции (кипячение 24 ч).

Для определения цитотоксической активности синтезированных соединений **1**, **2**, **5**, **6**, **11**, **13**, **19–22** использовали стандартный МТТ-тест [16]. В качестве объектов исследования взяты четыре различных клеточных линии колоректального рака (RKO, COLO320, LS174T, SW480). Установлено, что соединения **2**, **11**, **19–21** заметно не снижали метаболическую активность раковых клеток. Наибольшую цитотоксическую активность проявили акридиновые производные **1**, **6**, **13**, **22** в отношении LS174T клеток ($B = 38–58\%$). Они пройдут дополнительные исследования с целью получения дозозависимых характеристик (IC50). Результаты испытаний представлены в процентах к контролю, в котором клетки содержали только культуральную среду (рис. 3). Выживаемость клеток рассчитывали по отношению величины оптического поглощения опытных проб к контрольным пробам по формуле:

$$B = \left(\frac{\Pi_0}{\Pi_k} \right) \cdot 100\%. \quad (2)$$

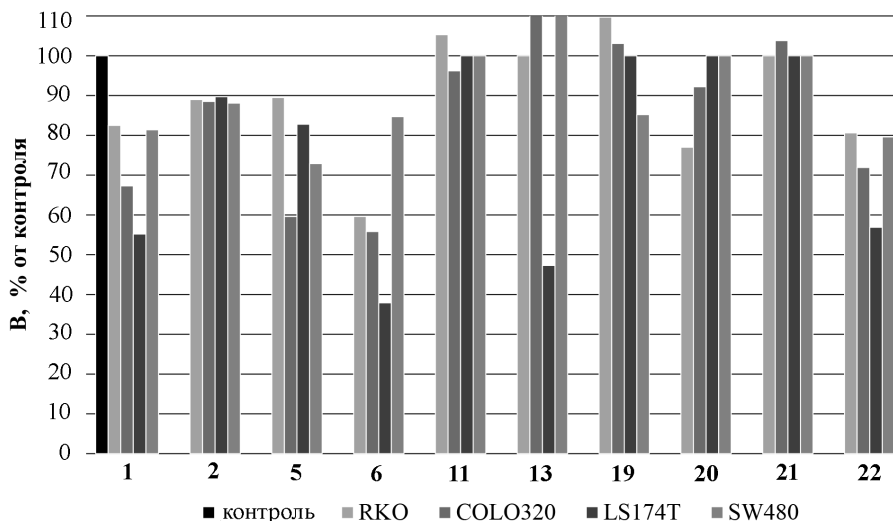


Рис. 3. Цитотоксическое действие акридиновых производных 1, 2, 5, 6, 11, 13, 19–22

Fig. 3. Cytotoxic effect of acridine derivatives 1, 2, 5, 6, 11, 13, 19–22

Заклучение. Разработан удобный одностадийный способ синтеза производных акридина, бисакридина и пиримидохинолина, дополненных различными фармакофорными фрагментами. С помощью квантово-химических расчетов выявлено, что реакция каскадной трехкомпонентной конденсации сопровождается незначительным эндотермическим тепловым эффектом, что предопределило выбор в качестве растворителя бутанола. Некоторые из синтезированных соединений, а в особенности производные акридина и бисакридина с ферроценовым фрагментом **6**, **13**, проявили значительную цитотоксическую активность в отношении раковых клеток LS174T.

Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений записаны на Фурье-спектрофотометре Protege-460 фирмы Nicolet с приготовлением образцов в виде таблеток с КВг. УФ-спектры соединений **1–4**, **7**, **9–12**, **15**, **17–34** были сняты на спектрофотометре Varian Cary 300 с использованием кварцевых кювет с $l = 1$ см. В качестве растворителя применяли метанол. Концентрация исследуемых соединений составляла $c = 10^{-5}$ моль/л. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **1**, **3**, **26** сняты на спектрометре Avance-500 Bruker в ДМСО- d_6) относительно остаточных сигналов растворителя [ДМСО- d_6 , δH 2.5, δC 40.1 м.д.]. Запись ЯМР спектров остальных соединений оказалась невозможной из-за их крайне низкой растворимости в обычно применяемых растворителях. Элементный анализ С, Н, N,S-содержащих соединений выполнялся на CHNS-анализаторе Vario MICRO cube V1.9.7., остальных – классическими методами микроанализа.

Для синтезов использовали 1,3-циклогександион, 5,5-диметилциклогексан-1,3-дион, 2,4,6-тригидрокси-пиримидин, 2-нафтиламин, 1,5-нафталиндиамин квалификации «ч. д. а.»; сложные эфиры никотиновой и изоникотиновой кислот были синтезированы по методике [17].

Акридины 1–10 (общая методика). Смесь 1,00 ммоль альдегида, 1,05 ммоль 2-нафтиламина и 1,05 ммоль 1,3-циклогександиона (5,5-диметилциклогексан-1,3-диона или 2,4,6-тригидрокси-пиримидина) в 30 мл бутанола кипятили с обратным холодильником 24 ч. После прекращения выпадения осадка, смесь охлаждали в холодильнике, осадок отфильтровывали в вакууме через стеклянный фильтр Шотта, промывали небольшим количеством холодного бутанола и сушили в воздушном термостате при 50°C до постоянной массы.

12-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-8,9,10,12-тетрагидробензо[а]акридин-11(7H)-он (1). Выход 0,29 г (72 %), т. пл. $>310^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3257, 3179, 3074, 2925, 2854, 1635, 1584, 1521, 1491, 1466, 1430, 1422, 1400, 1413, 1387, 1369, 1317, 1289, 1237, 1188, 1140, 1129, 1078, 1063, 1050, 1029, 1011, 977, 958, 947, 902, 871, 855, 817, 763, 749, 699, 658, 647, 606, 592, 552, 536, 520, 512, 470, 459, 413. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 216 (34000), 232 (54000), 270 (16000), 281 (21000), 291 (24000),

339 (7000), 376 (10000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,76–1,87 м (1H, CH_2), 1,91–2,00 м (1H, CH_2), 2,17–2,32 м (2H, CH_2), 2,60–2,67 м (2H, CH_2), 6,15 с (1H, CH), 7,26 д (1H_{аром}, J 8,8 Гц), 7,33 т (1H_{аром}, J 7,4 Гц), 7,48 т (1H_{аром}, J 7,2 Гц), 7,80 т (2H_{аром}, J 8,9 Гц), 8,02 д (1H_{аром}, J 8,5 Гц), 9,96 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21,52 (CH_2), 27,49 (CH_2), 35,85 (CH), 37,14 (CH_2), 117,84 (1CH_{аром}), 122,29 (1CH_{аром}), 124,36 (1CH_{аром}), 127,67 (1CH_{аром}), 129,21 (1CH_{аром}), 129,35 (1CH_{аром}), 105,55, 113,63, 122,51, 130,76, 131,95, 135,10, 146,81, 154,40, 170,95, 193,90 (10C_{четв}). Найдено, %: C 59,99; H 3,53; Cl 17,65; N 7,01; S 7,93. $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 59,86; H 3,52; Cl 17,67; N 6,98; S 7,99. *M* 401,31.

12-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидробензо[а]акридин-11(7H)-он (2). Выход 0,34 г (79 %), т. пл. $>310^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3249, 3179, 3079, 2959, 2925, 2878, 1638, 1594, 1583, 1523, 1495, 1469, 1427, 1400, 1371, 1347, 1260, 1228, 1183, 1170, 1154, 1127, 1090, 1034, 1013, 983, 974, 964, 949, 937, 880, 820, 790, 780, 750, 720, 706, 656, 618, 587, 573, 522, 497, 474, 433. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 216 (33000), 233 (54000), 270 (15000), 282 (20000), 292 (24000), 341 (7000), 378 (10000). Найдено, %: C 61,65; H 4,24; Cl 16,45; N 6,51; S 7,43. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 61,54; H 4,23; Cl 16,51; N 6,52; S 7,47. *M* 429,36.

12-(5-Фенилизоксазол-3-ил)-8,9,10,12-тетрагидробензо[а]акридин-11(7H)-он (3). Выход 0,29 г (73 %), т. пл. 252–254 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3265, 3188, 3092, 3067, 3017, 2947, 2888, 1599, 1584, 1520, 1496, 1471, 1447, 1426, 1400, 1380, 1337, 1320, 1284, 1236, 1190, 1139, 1120, 1067, 1044, 1030, 1006, 962, 948, 910, 850, 822, 809, 765, 749, 692, 669, 609, 588, 537, 526, 516, 484, 464, 451, 418. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 213 (39000), 231 (54000), 268 (30000), 278 (31000), 289 (29000), 320 (6000), 336 (8000), 365 (9000). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1,88–2,03 м (2H, CH_2), 2,27–2,35 м (2H, CH_2), 2,60–2,76 м (2H, CH_2), 6,07 с (1H, CH), 6,74 с (1H, CH_{изокс}), 7,29 д (1H_{аром}, J 8,7 Гц), 7,37 т (1H_{аром}, J 7,4 Гц), 7,39–7,46 м (3H_{аром}), 7,53 т (1H_{аром}, J 7,2 Гц), 7,72 дд (2H_{аром}, J 7,8, 1,5 Гц), 7,77–7,85 м (2H_{аром}), 8,13 д (1H_{аром}, J 8,6 Гц), 9,93 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 21,91 (CH_2), 27,90 (CH_2), 29,49 (CH), 37,59 (CH_2), 100,74 (CH_{изокс}), 118,01 (1CH_{аром}), 123,32 (1CH_{аром}), 124,79 (1CH_{аром}), 126,39 (2CH_{аром}), 127,93 (1CH_{аром}), 129,41 (1CH_{аром}), 129,46 (1CH_{аром}), 130,03 (2CH_{аром}), 131,06 (1CH_{аром}), 105,27, 114,11, 127,85, 131,38, 132,21, 135,33, 155,26, 168,30, 169,31, 194,50 (10C_{четв}). Найдено, %: C 79,65; H 5,16; N 7,13. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 79,57; H 5,14; N 7,14. *M* 392,45.

12-(5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил)-8,9,10,12-тетрагидробензо[а]акридин-11(7H)-он (4). Выход 0,31 г (76 %), т. пл. 255–257 $^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3263, 3185, 3091, 3063, 3017, 2954, 2920, 1600, 1584, 1520, 1497, 1471, 1455, 1426, 1401, 1383, 1340, 1317, 1287, 1266, 1237, 1189, 1136, 1047, 1033, 1007, 963, 947, 819, 805, 773, 753, 700, 673, 588, 537, 517, 505, 490, 458. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 215 (41000), 231 (53000), 278 (37000), 290 (34000), 320 (6000), 336 (8000), 366 (9000). Найдено, %: C 79,82; H 5,46; N 6,91. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 79,78; H 5,46; N 6,89. *M* 406,48.

12-Ферроценил-8,9,10,12-тетрагидробензо[а]акридин-11(7H)-он (5). Выход 0,31 г (71 %), т. пл. $>310^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3275, 3191, 3089, 2931, 2870, 1596, 1581, 1519, 1493, 1464, 1427, 1396, 1386, 1312, 1280, 1234, 1189, 1135, 1106, 1070, 1040, 1027, 1001, 953, 852, 817, 769, 739, 580, 478. Найдено, %: C 74,92; H 5,36; Fe 12,87; N 3,22. $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{FeNO}$. Вычислено, %: C 74,84; H 5,35; Fe 12,89; N 3,23. *M* 433,32.

12-Ферроценил-9,9-диметил-8,9,10,12-тетрагидробензо[а]акридин-11(7H)-он (6). Выход 0,34 г (74 %), т. пл. $>310^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3274, 3191, 3087, 2950, 2926, 2866, 1598, 1582, 1519, 1492, 1467, 1427, 1396, 1383, 1347, 1280, 1260, 1236, 1180, 1149, 1130, 1106, 1033, 1023, 1000, 815, 760, 743, 581, 488, 474. Найдено, %: C 75,60; H 5,92; Fe 12,09; N 3,02. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{FeNO}$. Вычислено, %: C 75,49; H 5,90; Fe 12,10; N 3,04. *M* 461,38.

12-(4,5-Дихлоризотиазол-3-ил)-10,12-дигидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-9,11(7H,8H)-дион (7). Выход 0,30 г (71 %), т. пл. $>310^\circ\text{C}$. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3303, 3049, 2928, 2825, 1707, 1693, 1641, 1620, 1591, 1548, 1476, 1446, 1414, 1400, 1372, 1337, 1296, 1230, 1127, 1100, 1046, 970, 867, 823, 773, 753, 733, 700, 660, 564, 513, 453, 433. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 217 (34000), 239 (40000), 264 (19000), 276 (18000), 285 (19000), 324 (5000), 339 (4000). Найдено, %: C 51,94; H 2,44; Cl 16,85; N 13,41; S 7,64. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 51,81; H 2,42; Cl 16,99; N 13,43; S 7,68. *M* 417,27.

12-Ферроценил-10,12-дигидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-9,11(7*H*,8*H*)-дион (8). Выход 0,32 г (72 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200, 3145, 3096, 3051, 2956, 2929, 2853, 1703, 1650, 1587, 1546, 1461, 1407, 1390, 1373, 1339, 1310, 1249, 1106, 1053, 1040, 1000, 819, 794, 543, 513, 477. Найдено, %: С 66,90; Н 4,29; Fe 12,40; N 9,32. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FeN}_3\text{O}_2$. Вычислено, %: С 66,83; Н 4,26; Fe 12,43; N 9,35. *M* 449,28.

12-(5-Фенилизоксазол-3-ил)-10,12-дигидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-9,11(7*H*,8*H*)-дион (9). Выход 0,29 г (71 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3365, 3318, 3197, 3076, 2957, 2929, 2855, 1709, 1660, 1643, 1613, 1592, 1573, 1545, 1522, 1473, 1448, 1402, 1387, 1365, 1341, 1304, 1234, 1196, 1187, 1160, 1127, 1080, 1042, 1027, 973, 947, 913, 867, 822, 808, 758, 720, 681, 669, 567, 556, 537, 520, 505. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 210 (36000), 242 (45000), 271 (34000), 317 (5000), 381 (2000). Найдено, %: С 70,63; Н 3,97; N 13,70. $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70,58; Н 3,95; N 13,72. *M* 408,41.

12-(5-(*n*-Толил)изоксазол-3-ил)-10,12-дигидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-9,11(7*H*,8*H*)-дион (10). Выход 0,31 г (73 %), т. пл. 300–302 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3392, 3318, 3199, 3078, 3030, 2957, 2925, 2856, 1709, 1660, 1641, 1594, 1546, 1512, 1473, 1456, 1420, 1403, 1388, 1342, 1304, 1235, 1184, 1160, 1123, 1080, 1044, 1020, 973, 949, 867, 827, 814, 773, 754, 713, 667, 567, 557, 533, 520, 505. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 214 (24000), 243 (25000), 272 (25000), 319 (3000), 381 (2000). Найдено, %: С 71,12; Н 4,30; N 13,23. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71,08; Н 4,29; N 13,26. *M* 422,44.

Акридины 11–16 (общая методика). Смесь 2,00 ммоль альдегида, 1,05 ммоль 1,5-нафталин-диамин и 2,10 ммоль 1,3-циклогександиона (5,5-диметил-1,3-циклогександиона или 2,4,6-тригидрокси-пиримидина) в 30 мл бутанола кипятили с обратным холодильником 24 ч. После прекращения выпадения осадка, смесь охлаждали в холодильнике, осадок отфильтровывали в вакууме через стеклянный фильтр Шотта, промывали небольшим количеством холодного бутанола и сушили в воздушном термостате при 50 °С до постоянной массы.

8,16-Бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-*c*]акридин-1,9(2*H*,5*H*)-дион (11). Выход 0,53 г (78 %), т. пл. 308–310 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3230, 3242, 3100, 3025, 2925, 2858, 1627, 1589, 1518, 1497, 1417, 1389, 1370, 1335, 1265, 1194, 1173, 1132, 1091, 1077, 997, 972, 907, 873, 853, 813, 800, 754, 713, 690, 673, 607, 577, 539, 487. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 215 (8000), 261 (10000), 292 (3000), 346 (3000), 383 (4000), 397 (4000). Найдено, %: С 53,50; Н 3,01; Cl 21,01; N 8,29; S 9,45. $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53,42; Н 2,99; Cl 21,03; N 8,31; S 9,51. *M* 674,45.

8,16-Бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-3,3,11,11-тетраметил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-*c*]акридин-1,9(2*H*,5*H*)-дион (12). Выход 0,58 г (79 %), т. пл. 310–312 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3314, 3242, 3100, 3025, 2951, 2925, 2866, 1633, 1590, 1518, 1494, 1420, 1387, 1367, 1333, 1257, 1170, 1149, 1123, 1090, 1071, 1028, 987, 969, 890, 867, 807, 755, 673, 637, 612, 552, 500, 440. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 209 (15000), 224 (15000), 263 (21000), 294 (9000), 386 (10000), 403 (10000). Найдено, %: С 56,12; Н 3,89; Cl 19,48; N 7,72; S 8,76. $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 55,90; Н 3,86; Cl 19,41; N 7,67; S 8,78. *M* 730,55.

8,16-Диферроценил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-*c*] акридин-1,9(2*H*,5*H*)-дион (13). Выход 0,55 г (75 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3319, 3086, 2947, 2919, 2863, 1590, 1518, 1486, 1412, 1378, 1344, 1317, 1262, 1190, 1183, 1168, 1132, 1105, 1035, 1020, 992, 920, 813, 781, 750, 727, 647, 535, 479. Найдено, %: С 71,77; Н 5,21; Fe 15,09; N 3,75. $\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 71,56; Н 5,19; Fe 15,12; N 3,79. *M* 738,47.

8,16-Диферроценил-3,3,11,11-тетраметил-3,4,8,10,11,12,13,16-октагидроакридино[4,3-*c*] акридин-1,9(2*H*,5*H*)-дион (14). Выход 0,60 г (76 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3210, 3017, 2956, 2928, 2867, 1593, 1522, 1502, 1467, 1410, 1369, 1276, 1244, 1167, 1149, 1125, 1070, 1000, 970, 928, 890, 870, 823, 780, 727, 608, 517, 477. Найдено, %: С 72,79; Н 5,86; Fe 14,03; N 3,50. $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{Fe}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 72,56; Н 5,84; Fe 14,06; N 3,53. *M* 794,58.

8,16-Бис(4,5-дихлоризотиазол-3-ил)-10,12,13,16-тетрагидропиримидо [4,5-*b*]пиримидо[4',5':2,3]хинолино[8,7-*h*]хинолино-1,3,9,11(2*H*,4*H*,5*H*,8*H*)-тетраон (15). Выход 0,55 г (78 %), т. пл. 310–312 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3280, 3092, 2958, 2928, 2871, 2855, 1732, 1657, 1619, 1597, 1551, 1416, 1378, 1345, 1280, 1264, 1240, 1216, 1177, 1103, 1067, 1024, 978, 891, 807, 776, 757, 671, 562, 519, 497. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 216 (40000), 249 (39000), 263 (39000), 300 (3000), 349 (12000), 403 (10000).

Найдено, %: С 44,43; Н 1,73; Cl 20,03; N 15,85; S 9,03. $C_{26}H_{12}Cl_4N_8O_2S_2$. Вычислено, %: С 44,21; Н 1,71; Cl 20,08; N 15,86; S 9,08. *M* 706,37.

8,16-Диферроценил-10,12,13,16-тетрагидропиримидо [4,5-*b*]пиримидо [4',5':2,3]хинолино[8,7-*h*]хинолино-1,3,9,11(2*H*,4*H*,5*H*,8*H*)-тетраон (16). Выход 0,60 г (78 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3227, 3091, 2955, 2929, 2869, 1700, 1623, 1581, 1455, 1432, 1408, 1390, 1372, 1338, 1250, 1210, 1106, 1040, 1027, 1001, 819, 793, 774, 543, 483. Найдено, %: С 62,67; Н 3,95; Fe 14,48; N 10,90. $C_{40}H_{30}Fe_2N_6O_4$. Вычислено, %: С 62,36; Н 3,93; Fe 14,50; N 10,91. *M* 770,39.

Акридины 17-34 (общая методика). Смесь 1,00 ммоль сложного эфира никотиновой/изоникотиновой кислоты и гидроксibenзальдегида, 1,05 ммоль 2-нафтиламина и 1,05 ммоль 1,3-циклогександиона (5,5-диметил-1,3-циклогександиона или 2,4,6-тригидрокси-пиримидина) в 30 мл бутанола кипятили с обратным холодильником 24 ч. После прекращения выпадения осадка, смесь охлаждали в холодильнике, осадок отфильтровывали в вакууме через стеклянный фильтр Шотта, промывали небольшим количеством холодного бутанола и сушили в воздушном термостате при 50°C до постоянной массы.

3-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил никотинат (17). Выход 0,35 г (78 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3259, 3167, 3064, 2945, 2872, 1739, 1607, 1593, 1575, 1520, 1481, 1464, 1429, 1389, 1313, 1272, 1250, 1237, 1217, 1188, 1134, 1083, 1022, 1001, 960, 907, 823, 796, 754, 743, 732, 700, 688, 651, 623, 600, 575, 550, 526, 480, 468, 417. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 217 (50000), 230 (58000), 269 (15000), 279 (19000), 291 (21000), 338 (8000), 367 (9000). Найдено, %: С 78,15; Н 5,00; N 6,26. $C_{29}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 78,01; Н 4,97; N 6,27. *M* 446,50.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил никотинат (18). Выход 0,31 г (70 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3259, 3187, 3085, 3050, 3017, 2954, 2921, 2867, 1746, 1618, 1598, 1583, 1520, 1494, 1467, 1426, 1397, 1384, 1336, 1323, 1282, 1238, 1203, 1192, 1170, 1139, 1124, 1091, 1020, 961, 903, 843, 817, 807, 750, 730, 698, 616, 583, 540, 517, 484. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 218 (37000), 230 (42000), 280 (14000), 291 (16000), 339 (6000), 367 (7000). Найдено, %: С 78,13; Н 4,99; N 6,25. $C_{29}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 78,01; Н 4,97; N 6,27. *M* 446,50.

2-Метокси-5-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенилникотинат (19). Выход 0,36 г (75 %), т. пл. 305–310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3236, 3163, 3057, 2958, 2936, 1740, 1590, 1578, 1517, 1496, 1464, 1453, 1420, 1386, 1337, 1317, 1284, 1267, 1237, 1205, 1177, 1135, 1124, 1110, 1070, 1050, 1018, 956, 914, 900, 850, 814, 755, 733, 723, 696, 650, 630, 600, 584, 546, 502, 475, 466. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 228 (49000), 280 (16000), 291 (18000), 338 (7000), 368 (8000). Найдено, %: С 75,75; Н 5,12; N 5,81. $C_{30}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75,61; Н 5,08; N 5,88. *M* 476,52.

2-Метокси-4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенилникотинат (20). Выход 0,32 г (68 %), т. пл. 297–300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3265, 3190, 3088, 3013, 2936, 2871, 1745, 1601, 1584, 1578, 1519, 1494, 1469, 1427, 1418, 1400, 1384, 1333, 1284, 1270, 1236, 1191, 1143, 1120, 1087, 1073, 1022, 963, 900, 873, 851, 822, 808, 752, 730, 700, 640, 580, 528, 477. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 218 (41000), 229 (43000), 280 (15000), 291 (16000), 338 (6000), 365 (7000). Найдено, %: С 75,80; Н 5,12; N 5,82. $C_{30}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75,61; Н 5,08; N 5,88. *M* 476,52.

2-Этокси-4-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенилникотинат (21). Выход 0,36 г (74 %), т. пл. 280–283 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3264, 3191, 3089, 3017, 2973, 2937, 1745, 1602, 1583, 1520, 1495, 1470, 1427, 1400, 1385, 1333, 1268, 1237, 1191, 1143, 1118, 1087, 1073, 1033, 1022, 964, 907, 870, 857, 822, 807, 773, 750, 729, 701, 637, 583, 529, 477, 463. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 219 (52000), 229 (56000), 280 (19000), 291 (21000), 338 (8000), 366 (9000). Найдено, %: С 76,12; Н 5,41; N 5,69. $C_{31}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75,90; Н 5,34; N 5,71. *M* 490,55.

3-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил-изоникотинат (22). Выход 0,31 г (69 %), т. пл. 302–305 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3259, 3155, 3083, 3050, 2942, 2878, 1738, 1607, 1573, 1518, 1490, 1460, 1430, 1413, 1386, 1313, 1276, 1267, 1249, 1237, 1214, 1188, 1134, 1092, 1067, 1030, 1010, 1000, 990, 958, 907, 883, 850, 821, 799, 770, 757, 744, 708, 696, 686, 652, 630, 600, 574, 549, 530. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 215 (49000), 231 (52000), 279 (20000), 291 (22000), 338 (8000), 366 (9000). Найдено, %: С 78,15; Н 5,01; N 6,23. $C_{29}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 78,01; Н 4,97; N 6,27. *M* 446,50.

4-(11-Оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*a*]акридин-12-ил)фенил-изоникотинат (23). Выход 0,32 г (72 %), т. пл. 295–300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3259, 3187, 3087, 2954, 2867, 1747, 1620, 1597,

1583, 1521, 1494, 1467, 1427, 1400, 1385, 1323, 1276, 1238, 1192, 1169, 1140, 1096, 1063, 1019, 960, 907, 844, 817, 752, 700, 680, 617, 587, 538, 480. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 216 (41000), 231 (39000), 280 (17000), 291 (18000), 339 (6000), 369 (6000). Найдено, %: С 78,20; Н 5,00; N 6,25. $C_{29}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 78,01; Н 4,97; N 6,27. *M* 446,50.

2-Метокси-5-(11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)фенилизоникотинат (24). Выход 0,33 г (70 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3233, 3159, 3059, 2956, 2880, 1745, 1592, 1580, 1517, 1496, 1464, 1457, 1418, 1400, 1385, 1333, 1320, 1314, 1283, 1270, 1258, 1203, 1187, 1177, 1150, 1135, 1125, 1111, 1084, 1072, 1061, 1022, 956, 940, 917, 900, 857, 846, 827, 812, 771, 753, 703, 680, 631, 593, 585, 550, 507, 477. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 216 (43000), 229 (43000), 280 (17000), 291 (18000), 338 (7000), 365 (7000). Найдено, %: С 75,80; Н 5,12; N 5,85. $C_{30}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75,61; Н 5,08; N 5,88. *M* 476,52.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)фенилникотинат (25). Выход 0,33 г (70 %), т. пл. 280–282 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3274, 3189, 3083, 2956, 2925, 2871, 1743, 1633, 1616, 1592, 1581, 1520, 1492, 1470, 1427, 1418, 1396, 1383, 1348, 1321, 1301, 1279, 1262, 1240, 1202, 1167, 1147, 1123, 1090, 1034, 1024, 981, 937, 881, 850, 827, 809, 746, 730, 700, 619, 588, 545, 523, 490. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 217 (41000), 232 (48000), 281 (17000), 292 (19000), 340 (7000), 370 (8000). Найдено, %: С 78,59; Н 5,55; N 5,86. $C_{31}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 78,46; Н 5,52; N 5,90. *M* 474,55.

3-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)фенилизоникотинат (26). Выход 0,34 г (72 %), т. пл. 298–300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3252, 3177, 3075, 3024, 2957, 2926, 2870, 1741, 1593, 1582, 1521, 1500, 1494, 1485, 1467, 1430, 1424, 1410, 1400, 1384, 1370, 1324, 1275, 1260, 1238, 1208, 1184, 1140, 1119, 1093, 1066, 1036, 1002, 815, 749, 704, 693, 664, 630, 593. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 215 (42000), 232 (44000), 280 (17000), 291 (18000), 339 (7000), 370 (8000). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0,87 с (3H, CH_3), 1,03 с (3H, CH_3), 2,07 д (1H, CH_2 , J 6,0 Гц), 2,23 д (1H, CH_2 , J 6,0 Гц), 2,41 д (1H, CH_2 , J 6,5 Гц), 2,52 д (1H, CH_2 , J 6,5 Гц), 5,88 с (1H, CH), 6,99 дк (1H_{аром}, J 7,9, 1,1 Гц), 7,15 т (1H_{аром}, J 1,9 Гц), 7,19 д (1H_{аром}, J 5,9 Гц), 7,24 т (1H_{аром}, J 7,8 Гц), 7,29–7,36 м (2H_{аром}), 7,43 т (1H_{аром}, J 7,6 Гц), 7,78–7,83 м (2H_{аром}), 7,94 дд (2H_{пиримидин}, J 6,0, 1,6 Гц), 7,97 д (1H_{аром}, J 8,5 Гц), 8,84 дд (2H_{пиримидин}, J 6,0, 1,6, Гц), 9,75 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 26,94 (CH_3), 29,69 (CH_3), 36,29 (CH), 40,72 (CH_2), 50,85 (CH_2), 117,66 (1CH_{аром}), 119,61 (1CH_{аром}), 120,98 (1CH_{аром}), 123,01 (1CH_{аром}), 123,51 (2CH_{пиримидин}), 124,29 (1CH_{аром}), 126,13 (1CH_{аром}), 127,49 (1CH_{аром}), 128,81 (1CH_{аром}), 129,04 (1CH_{аром}), 129,54 (1CH_{аром}), 151,44 (2CH_{пиримидин}), 32,76, 107,39, 116,41, 131,00, 131,83, 135,01, 136,85, 149,51, 150,62, 151,50, 163,93, 193,71 (12C_{четв}). Найдено, %: С 78,53; Н 5,53; N 5,86. $C_{31}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 78,46; Н 5,52; N 5,90. *M* 474,55.

4-(9,9-Диметил-11-оксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[а]акридин-12-ил)фенилизоникотинат (27). Выход 0,37 г (78 %), т. пл. 268–270 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3465, 3261, 3190, 3088, 3037, 2959, 2926, 2870, 1744, 1618, 1598, 1583, 1520, 1494, 1470, 1429, 1399, 1387, 1324, 1277, 1265, 1239, 1196, 1186, 1171, 1151, 1094, 1085, 1064, 1035, 1020, 983, 887, 849, 812, 753, 746, 699, 683, 663, 587, 547. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 216 (45000), 232 (47000), 281 (19000), 292 (21000), 339 (8000), 371 (9000). Найдено, %: С 78,55; Н 5,49; N 5,83. $C_{31}H_{26}N_2O_3$. Вычислено, %: С 78,46; Н 5,52; N 5,90. *M* 474,55.

2-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-12-ил)фенилникотинат (28). Выход 0,34 г (74 %), т. пл. 268–270 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3563, 3457, 3407, 3325, 3200, 3000, 2956, 2932, 2851, 2782, 1750, 1732, 1709, 1685, 1625, 1597, 1520, 1485, 1448, 1409, 1375, 1336, 1271, 1227, 1209, 1196, 1168, 1131, 1092, 1071, 1037, 1025, 983, 950, 810, 758, 733, 700, 630, 563, 493. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 212 (35000), 246 (32000), 270 (10000), 283 (8000), 320 (3000). Найдено, %: С 70,25; Н 3,96; N 12,03. $C_{27}H_{18}N_4O_4$. Вычислено, %: С 70,12; Н 3,92; N 12,12. *M* 462,46.

3-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-12-ил)фенилникотинат (29). Выход 0,34 г (74 %), т. пл. 304–306 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3351, 3205, 3153, 3071, 3006, 2958, 2925, 2851, 2782, 1745, 1712, 1684, 1620, 1587, 1519, 1482, 1449, 1413, 1384, 1333, 1271, 1247, 1218, 1193, 1153, 1132, 1080, 1027, 1000, 918, 901, 862, 816, 800, 777, 762, 731, 695, 631, 573, 496. УФ спектр, λ_{\max} , нм (ϵ): 216 (37000), 244 (32000), 272 (12000), 284 (11000), 320 (3000). Найдено, %: С 70,20; Н 3,95; N 12,08. $C_{27}H_{18}N_4O_4$. Вычислено, %: С 70,12; Н 3,92; N 12,12. *M* 462,46.

4-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-12-ил)фенилникотинат (30). Выход 0,35 г (76 %), т. пл. 273–275 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3354, 3256, 3083, 2925, 2850, 1736, 1703, 1666, 1622, 1592, 1555, 1505, 1480, 1437, 1420, 1408, 1350, 1320, 1275, 1206, 1169, 1083, 1040, 1023, 983, 937, 877, 827, 813, 777, 730, 693, 640, 533, 510, 500. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 217 (27000), 252 (30000), 283 (8000), 297 (5000), 320 (2000). Найдено, %: С 70, 25; Н 3,93; N 12,10. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70,12; Н 3,92; N 12,12. *M* 462,46.

2-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-12-ил)фенилизоникотинат (31). Выход 0,33 г (72 %), т. пл. 268–270 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3191, 3147, 3072, 3026, 2963, 2891, 2826, 1742, 1709, 1644, 1610, 1591, 1541, 1487, 1474, 1454, 1408, 1397, 1342, 1325, 1296, 1268, 1256, 1238, 1205, 1186, 1164, 1107, 1081, 1064, 1049, 973, 869, 859, 847, 818, 766, 755, 703, 678, 664, 588, 560, 517, 500, 473, 453, 421. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 214 (40000), 238 (41000), 275 (15000), 285 (16000), 322 (5000). Найдено, %: С 70,18; Н 3,95; N 12,00. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70,12; Н 3,92; N 12,12. *M* 462,46.

4-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-12-ил)фенилизоникотинат (32). Выход 0,35 г (76 %), т. пл. >310 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3359, 3226, 3109, 3071, 3040, 2984, 2928, 2764, 1739, 1712, 1669, 1603, 1585, 1563, 1505, 1438, 1410, 1349, 1328, 1304, 1272, 1234, 1223, 1203, 1173, 1099, 1082, 1061, 1045, 1022, 1007, 980, 877, 852, 834, 814, 788, 753, 695, 682, 633, 583, 520. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 215 (17000), 253 (16000), 283 (7000), 298 (3000), 320 (2000). Найдено, %: С 70,22; Н 3,98; N 12,09. $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70,12; Н 3,92; N 12,12. *M* 462,46.

5-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-12-ил)-2-метоксифенилизоникотинат (33). Выход 0,34 г (69 %), т. пл. 247–249 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3388, 3199, 3071, 2957, 2934, 2840, 1748, 1713, 1646, 1625, 1588, 1562, 1543, 1511, 1466, 1441, 1408, 1376, 1325, 1268, 1210, 1183, 1123, 1083, 1062, 1025, 907, 847, 813, 773, 753, 701, 687, 630, 560, 495. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 211 (29000), 243 (23000), 273 (9000), 283 (8000), 354 (3000). Найдено, %: С 68,44; Н 4,11; N 11,31. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68,29; Н 4,09; N 11,38. *M* 492,48.

4-(9,11-Диоксо-7,8,9,10,11,12-гексагидробензо[*f*]пиримидо[4,5-*b*]хинолин-12-ил)-2-этоксифенилизоникотинат (34). Выход 0,35 г (70 %), т. пл. 272–274 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3199, 3122, 3072, 2982, 2933, 1750, 1706, 1674, 1647, 1603, 1587, 1563, 1542, 1510, 1473, 1453, 1426, 1398, 1353, 1323, 1273, 1232, 1199, 1166, 1147, 1124, 1087, 1063, 1037, 1007, 970, 847, 823, 808, 793, 752, 700, 680, 633, 583, 558, 505. УФ спектр, λ_{max} , нм (ϵ): 213 (28000), 241 (20000), 253 (18000), 273 (10000), 285 (8000), 320 (4000). Найдено, %: С 68,90; Н 4,40; N 11,01. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68,77; Н 4,38; N 11,06. *M* 506,51.

Благодарности. Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского и Белорусского республиканского фондов фундаментальных исследований (грант 20-58-00005-Бел_а, грант X20P-017). Все работы по биотестированию проводились в Цзилиньском медицинском институте Китайской Народной Республики. Авторы выражают благодарность профессору Венлян Ли Цзилиньского медицинского института Китайской Народной Республики за предоставленные данные по биотестированию.

Acknowledgements. This work has been performed with a partial financial support of Russian Foundation for Fundamental Research, grant 20-58-00005-Бел_а, and Belarusian Republican Foundation for Fundamental Research, grant X20P-017. All biotesting works were performed at the Jilin Medical Institute of the People's Republic of China. The authors express their gratitude to Professor Wenliang Li of the Jilin Medical University of China for providing the biotesting data.

Список использованных источников

1. Gensicka-Kowalewska, M. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/ acridone analogues / M. Gensicka-Kowalewska, G. Cholewinski, K. Dzierzbicka // RSC Advances. – 2017. – Vol. 7, N 26. – P. 15776–15804. <https://doi.org/10.1039/c7ra01026e>
2. Demeunynck, M. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy / M. Demeunynck, F. Charmantray, A. Martelli // Curr. Pharm. Des. – 2001. – Vol. 7, N 17. – P. 1703–1724. <https://doi.org/10.2174/1381612013397131>
3. Design, Synthesis, Antimicrobial and Anticancer Activities of Acridine Thiosemicarbazides Derivatives / R. Chen [et al.] // Molecules. – 2019. – Vol. 24, N 11 – P. 2065–2079. <https://doi.org/10.3390/molecules24112065>
4. Preparation of new thiourea derivatives with potential anti-parasitic and antimicrobial activity / C. Limban [et al.] // Rev. De Chim. – 2010. – Vol. 61, N 10. – P. 946–950.
5. Synthesis of 9-Aminoacridine Derivatives as Anti-Alzheimer Agents / R. Munawar [et al.] // AJADD. – 2015. – Vol. 31, N 3. – P. 263–269. <https://doi.org/10.1177/1533317515603115>

6. Niknam, K. 1-Butyl-3-Methylimidazolium Hydrogen Sulfate [bmim]HSO₄: An Efficient Reusable Acidic Ionic Liquid for the Synthesis of 1,8-Dioxo-Octahydroxanthenes / K. Niknam, M. Damya // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2009. – Vol. 56, N 3. – P. 659–665. <https://doi.org/10.1002/jccs.200900098>
7. A chloroquine-like molecule designed to reverse resistance in *Plasmodium falciparum* / S.J. Burgess [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49, N 18. – P. 5623–5625. <https://doi.org/10.1021/jm060399n>
8. Ornelas C. Application of ferrocene and its derivatives in cancer research / C. Ornelas // *New J. Chem.* – 2011. – Vol. 35. – P. 1973–1985. <https://doi.org/10.1039/c1nj20172g>
9. Синтез новых производных ферроцена с фрагментом 4,5-дихлоризотиазола / А. В. Клецков [и др.] // *ЖОХ.* – 2017. – Т. 87, № 6. – С. 946–950.
10. Синтез структурных аналогов алкалоидов с изоксазольными и изотиазольными фрагментами / С.К. Петкевич [и др.] // *ЖОрХ.* – 2018. – Т. 54, вып. 12. – С. 1793–1800. <https://doi.org/10.1134/S0514749218120129>
11. Колесник, И. А. Гетероциклические производные металлоценов / И. А. Колесник, Е. А. Дикусар // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2017. – № 4. – С. 107–125.
12. Mimics of pincer ligands: an accessible phosphine-free N-(pyrimidin-2-yl)-1,2-azole-3-carboxamide framework for binuclear Pd (II) complexes and high-turnover catalysis in water / A. V. Kletskov [et al.] // *Inorg. Chem.* – 2020. – Vol. 59, N 5. – P. 10384–10388. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01035>
13. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes / A. V. Kletskov [et al.] // *SYNTHESIS-STUTTGART.* – 2020. – Vol. 52, N 2. – P. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>
14. General Atomic and Molecular Electronic-Structure System / M. W. Schmidt [et al.] // *J. Comput. Chem.* – 1993. – Vol. 14, N 7. – P. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>
15. Huzinaga, S. Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations / S. Huzinaga, J. M. Andzelm, M. Klobukowski. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – 340 p. <https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9>
16. In vitro anticancer activity of doxorubicin-loading pectin nanoparticles / Tian G. [et al.] // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences.* – 2016. – Vol. 6, N 5. – P. 338–342. <https://doi.org/10.20936/jpbms/160249>
17. Акишина, Е. А. Синтез функционально замещенных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот / Е. А. Акишина, Д. В. Казак, Е. А. Дикусар // *Вест. Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук.* – 2020. – Т. 56, № 3. – С. 301–310. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310>

References

1. Gensicka-Kowalewska M., Cholewinski G., Dzierzbicka K. Recent developments in the synthesis and biological activity of acridine/ acridone analogues. *RSC Advances*, 2017, vol. 7, no. 26, pp. 15776–15804. <https://doi.org/10.1039/c7ra01026e>
2. Demeunynck M., Charmantray F., Martelli A. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy. *Current Pharmaceutical Design*, 2001, vol. 7, no. 17, pp. 1703–1724. <https://doi.org/10.2174/1381612013397131>
3. Chen R., Huo L., Jaiswal Y., Huang J., Zhong Z., Zhong J., Williams L., Xia X., Liang Y., Yan Zh. Design, Synthesis, Antimicrobial and Anticancer Activities of Acridine Thiosemicarbazides Derivatives. *Molecules*, 2019, vol. 24, no. 11, pp. 2065–2079. <https://doi.org/10.3390/molecules24112065>
4. Limban C., Vasile A., Chirita I.C., Caproiu M. T. Preparation of new thiourea derivatives with potential anti-parasitic and antimicrobial activity. *Revista de Chimie*, 2010, vol. 61, no. 10, pp. 946–950.
5. Munawar R., Mushtaq N., Arif S., Ahmed A., Akhtar S., Ansari S., Meer S., Saify Z.F., Arif M. Synthesis of 9-Aminoacridine Derivatives as Anti-Alzheimer Agents. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 2015, vol. 31, no. 3, pp. 263–269. <https://doi.org/10.1177/1533317515603115>
6. Niknam K., Damya M. 1-Butyl-3-methylimidazolium Hydrogen Sulfate [Bmim]HSO₄: An Efficient Reusable Acidic Ionic Liquid for the Synthesis of 1,8-Dioxo-Octahydroxanthenes. *Journal of the Chinese Chemical Society*, 2009, vol. 56, no. 3, pp. 659–665. <https://doi.org/10.1002/jccs.200900098>
7. Burgess S. J., Selzer A., Kelly J. X., Smilkstein M. J., Riscoe M. K., Peyton D. H. A Chloroquine-like Molecule Designed to Reverse Resistance in *Plasmodium falciparum*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2006, vol. 49, no. 18, pp. 5623–5625. <https://doi.org/10.1021/jm060399n>
8. Ornelas C. Application of ferrocene and its derivatives in cancer research. *New Journal of Chemistry*, 2001, vol. 35, no. 10, pp. 1973–1985. <https://doi.org/10.1039/c1nj20172g>
9. Kletskov A. V., Kolesnik I. A., Dikusar E. A., Zhukovskaya N. A., Potkin V. I. Synthesis of new ferrocene derivatives with a 4,5-dichloroisothiazole fragment. *Russian Journal of General Chemistry*, 2017, vol. 87, no. 6, pp. 1167–1171. <https://doi.org/10.1134/s107036321706010x>
10. Petkevich S. K., Kletskov A. V., Kadutskii A. P., Dikusar E. A., Kozlov N. G., Potkin V. I. Synthesis of alkaloid analogs containing isoxazole and isothiazole fragments. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2018, vol. 54, no. 12, pp. 1807–1814. <https://doi.org/10.1134/s1070428018120126>
11. Kolesnik I. A., Dikusar E. A. Heterocycles derivatives of metallocenes. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2017, no. 4, pp. 107–125 (in Russian).
12. Kletskov A. V., Bumagin N. A., Petkevich S. K., Dikusar E. A., Lyakhov A. S., Ivashkevich L. S., Kolesnik I. A., Potkin V. I. Mimics of pincer ligands: an accessible phosphine-free N-(pyrimidin-2-yl)-1,2-azole-3-carboxamide framework for binuclear Pd (II) complexes and high-turnover catalysis in water. *Inorganic Chemistry*, 2020, vol. 59, no. 5, pp. 10384–10388. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.0c01035>

13. Kletskov A. V., Bumagin N. A., Zubkov F. I., Grudinin D. G., Potkin V. I. Isothiazoles in the Design and Synthesis of Biologically Active Substances and Ligands for Metal Complexes. *Synthesis-Stuttgart*, 2020, vol. 52, no. 2, pp. 159–188. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690688>

14. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S., Windus T. L., Dupuis General atomic and molecular electronic structure system. *Journal of Computational Chemistry*, 1993, vol. 14, no. 11, pp. 1347–1363. <https://doi.org/10.1002/jcc.540141112>

15. Huzinaga S., Andzelm J. M., Klobukowski M. *Gaussian Basis Sets for Molecular Calculations*. Amsterdam: Elsevier, 1984. 340 p. <https://doi.org/10.1016/c2009-0-07152-9>

16. Tian G., Guifang Z., Qiumian Y., Jianyuan K., Jinlai O., Zhenxia X., Wen Z., Sha L. In vitro anticancer activity of doxorubicin-loading pectin nanoparticles. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2016, vol. 6, no. 5, pp. 338–342. <https://doi.org/10.20936/jpbms/160249>

17. Akishina E.A., Kazak D.V., Dikusar E.A. Synthesis of functionally substituted esters of nicotinic and isonicotinic acid. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 3, pp. 301–310 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-310>

Информация об авторах

Акишина Екатерина Александровна – аспирант, мл. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: akishinaea@ifoch.bas-net.by

Казак Диана Викторовна – инженер-химик. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: masya1067@mail.ru

Дикусар Евгений Анатольевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Алексеев Роман Сергеевич – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Ленинские горы, 1/3, 119991, Москва, Российская Федерация). E-mail: azaindole@mail.ru

Бумагин Николай Александрович – д-р хим. наук, профессор, вед. науч. сотрудник. Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова (Ленинские горы, 1/3, 119991, Москва, Российская Федерация). E-mail: bna51@mail.ru

Поткин Владимир Иванович – член-корреспондент, д-р хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии НАН Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by

Information about the authors

Ekaterina A. Akishina – Postgraduate student, Junior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: akishinaea@ifoch.bas-net.by

Diana V. Kazak – Chemical Engineer. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: masya1067@mail.ru

Evgenij A. Dikusar – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: dikusar@ifoch.bas-net.by

Roman S. Alekseev – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Lomonosov Moscow State University (1/3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation). E-mail: azaindole@mail.ru

Nikolay A. Bumagin – D. Sc. (Chemistry), Professor, Leading Researcher, Lomonosov Moscow State University (1/3, Leninskie Gory, 119991, Moscow, Russian Federation). E-mail: bna51@mail.ru

Vladimir I. Potkin – Corresponding Member of the National Academy of Sciences of Belarus, D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (13, Sarganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: potkin@ifoch.bas-net.by