

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРРОЛО[3,2,1-DE]АКРИДИН-6-ОНА С УЧАСТИЕМ СЛАБЫХ ЭЛЕКТРОФИЛОВ

Т.М. Алябьева

*Белгородский университет потребительской кооперации
Россия, 308023, г. Белгород,
ул. Садовая, 116-а
E-mail: TMA@bupk.ru*

С целью поиска физиологически активных соединений осуществлен синтез новых производных гетероциклической системы пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она с заместителями в пиррольном цикле. Исследованы физико-химические и спектральные характеристики синтезированных структур.

Ключевые слова: пирроло[3,2,1-de]акридин-6-он, реакция Манниха, реакция Даффа, 2-диметиламинометилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-он, 2-формилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-он.

Введение

Ранее нами синтезирована новая гетероциклическая система пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она, где пиррольный фрагмент непосредственно конденсирован с акридиновым циклом, путем взаимодействия индолина с 2-хлорбензойной кислотой в условиях реакции Ульмана, с последующей циклизацией и дегидрированием [1].

Фармакологический аспект подобного рода гетероциклических систем представляет определенный интерес, поскольку в живых организмах л-электроноизбыточная система пиррола участвует в процессах, связанных с передачей нервных импульсов и деятельностью центральной нервной системы; некоторые л-электронодефицитные гетероциклы, в том числе и акридин, обладают своеобразным мутагенным действием на ДНК, что предопределяет поиск в этом роду противоопухолевых препаратов нового типа [2]. Однако и до этого открытия была хорошо известна важность биологических свойств различных производных акридина, в первую очередь как антималярийных (акрихин) и антибактериальных (риванол, профлавин). Многие производные акридина обладают антипротозойной и психотропной активностью [3].

Синтезированная нами гетероциклическая система пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она также показала различные виды биологической активности, в связи с чем была продолжена работа по синтезу производных этой гетероциклической системы и изучению их физиологической активности.

В настоящей работе представлены результаты синтеза производных пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она с заместителями в пиррольном цикле, путем проведения некоторых типичных реакций электрофильного замещения – реакции Манниха и формилирования, продукты которых, в свою очередь, могут открыть широкие возможности для дальнейших превращений в ряду пирролоакридинов [4, 5].

Экспериментальная часть

Для синтеза соединений использовались химически чистые реактивы и их растворы.

ИК спектры сняты на приборе UR-20 в суспензии с вазелиновым маслом или в растворителе, который указан в каждом конкретном случае.

УФ спектры получены на приборе Specord в этаноле.

Спектры ЯМР ¹H сняты на спектрометрах НА-100Д фирмы «Varian» и WP-360 фирмы «Bruker», внутренний стандарт ГМДС, растворитель указан в каждом конкретном случае.

2-Диметиламинометилпирроло[3.2.1-de]акридин-6-он (2). К 4 мл 33% водного раствора диметиламина при охлаждении льдом медленно приливают 2 мл уксусной кислоты, затем 1.5 мл 40% формалина и 0.88 г (4 ммоль) пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в 8 мл уксусной кислоты. Смесь нагревают до 80-85°C и выдерживают



вают при перемешивании в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждают и подщелачивают 10% раствором $NaOH$. Выделившийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируют вначале этилацетатом, а затем ацетоном. Растворитель упаривают, образовавшееся масло при охлаждении кристаллизуется. Выход: 0,72 г (65%), температура плавления 113-115°C (из этанола). ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс.}}$: 1687 см^{-1} . УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}(\lg\epsilon)$: 206 (4.41), 239 (4.68), 262 (4.38), 286 (4.06), 334 (4.09), 392 нм (4.04). Найдено: $C - 78.26$; $H - 5.79$; $N - 10.14\%$. Данные ЯМР 1H спектра приведены в таблице.

Таблица

Химические сдвиги (δ м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия (J , Гц) сигналов протонов пиррола[3,2,1-de]акридин-6-она и его производных

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги протонов (м.д.)									Константы спин-спинового взаимодействия, (J , Гц)
		H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_7	H_8	H_9	H_{10}	
1	DMCO- d_6	8.56	7.06	8.06	7.53	8.24	8.3	7.43	7.86	8.01	$J_{1,2}=3.5$; $J_{3,4}=J_{4,5}=8.0$; $J_{7,8}=J_{9,10}=7.5$; $J_{8,9}=7.0$; $J_{7,9}=1.5$; $J_{8,10}=1.0$
2	$(CD_3)_2CO$	8.25	CH_2 3.75 $N(CH_3)_2$ 2.29	-	7.51	-	8.4	7.4	7.85	-	$J_{1CH_2}=1.0$; $J_{3,4}=J_{4,5}=7.8$; $J_{7,8}=J_{8,9}=7.4$; $J_{8,10}=1.7$; $J_{9,1}=7.5$; $J_{7,9}=1.1$
3	$(CD_3)_2CO$	CH_3 2.9	CH_2 3.65 $N(CH_3)_2$ 2.29	-	7.42	-	8.3	7.41	7.8	-	$J_{3,4}=J_{4,5}=8.0$; $J_{7,8}=1.5$; $J_{8,9}=7.8$; $J_{8,1}=1.5$; $J_{9,1}=7.5$
4	DMCO- d_6	9.5	CHO 10.16	8.5	7.62	8.25	8.32	7.48	7.9	8.03	$J_{3,4}=J_{4,5}=8.2$; $J_{7,9}=7.4$; $J_{8,9}=7.2$; $J_{8,1}=1.0$

1-Метил-2-диметиламинометилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (3). К 2 мл водного раствора диметиламина при охлаждении медленно приливают 2 мл уксусной кислоты, затем 0.75 мл 40% формалина и 0.47 г (2 ммоль) раствора 1-метилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в уксусной кислоте. Смесь, перемешивая, выдерживают при 80°C в течение 2 часов. Выделившийся при обработке 10% раствором щелочи осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. После перекристаллизации из этанола получают 0.51 г (88%) соединения 3, температура плавления 292°C. ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс.}}$: 1675 см^{-1} (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}(\lg\epsilon)$: 207 (4.25), 243 (4.49), 261 (4.12), 292 (3.83), 407 нм (3.82). Найдено: $C - 78.32$; $H - 6.0$; $N - 9.42\%$. $C_{19}H_{18}N_2O$. Вычислено: $C - 78.52$; $H - 6.21$; $N - 9.65\%$. Данные ЯМР 1H спектра приведены в табл. 1.

2-Формилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (4). Раствор 0.66 г (3 ммоль) пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она и 0,7 г (5 ммоль) уротропина в 20 мл 33% уксусной кислоты кипятят 3 часа, затем добавляют 0,3 г уротропина и продолжают кипятить еще 1 час. По окончании реакции к смеси добавляют несколько капель концентрированной HCl и кипятят 2–3 мин. Растворитель упаривают, остаток растворяют в бутаноле и промывают раствором углекислого натрия, затем водой. Водный слой экстрагируют бутанолом. Объединенный бутанольный экстракт сушат, часть растворителя упаривают и при стоянии из раствора выпадают кристаллы, которые отфильтровывают и сушат. Получают 0.4 г (55%) вещества с температурой плавления 312°C (из бута-

нола). ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс.}}$: 1675 cm^{-1} , 1695 cm^{-1} (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$ (lg ϵ): 203 (4.4), 241 (4.65), 283 (4.13), 389 нм (3.9). Найдено: C – 77.48; H – 3.6; N – 5.62%. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_2$. Вычислено: C – 77.73; H – 3.65; N – 5.66%. Данные ЯМР ^1H спектров представлены в таблице.

Результаты и их обсуждение

При проведении реакции Манниха в условиях, описанных для индола, образование 2-диметиламинометилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-она (2) можно было наблюдать только хроматографически. Для более полного превращения пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она (1) реакция была проведена в более жестких условиях: избыток диметиламина и формальдегида, продолжительность реакции 4 часа, температура 80–90°C.

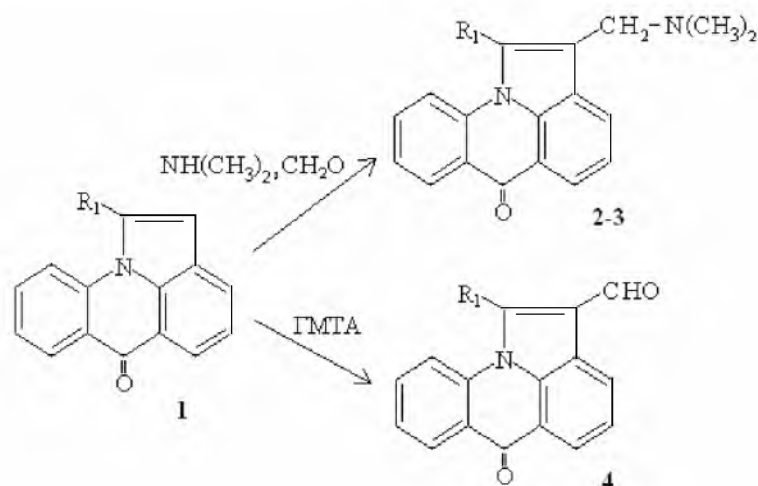


Рис. Синтез производных пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она

Столь большую разницу в поведении пирролоакридона и индола следует видимо связать с значительным влиянием карбонильной группы, которое легко передается через ароматическую систему связей. Донорные же свойства метильной группы в 1-метилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-оне значительно облегчают протекание этой реакции и при тех же соотношениях исходных компонентов высокий выход 1-метил-2-диметиламинометилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-она (2) был достигнут через 2 часа.

Строение соединений 2 и 3 подтверждено данными ЯМР ^1H спектра, где присутствуют сигналы протонов H_4 , H_8 , H_9 , с соответствующими константами спин-спинового взаимодействия и низкопольный сигнал протона H_7 . Протоны H_3 , H_5 , H_{10} , вследствие наложения, дают мультиплет в области 8–8.2 м.д. и 7.92–8.15 м.д. соответственно для соединений 2 и 3. Отсутствие в спектрах сигнала протона H_2 и появление сигналов метиленовой и метильной групп по сравнению с исходными пирролоакридонами, указывает, что аминометильная группа заменила атом водорода в положении 2 (см. табл.).

Частота поглощения группы C=O в ИК спектрах оснований Манниха меняется незначительно по сравнению с исходными соединениями.

Данные элементного анализа синтезированных веществ соответствуют вычисленным.

Провести формилирование пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в положении 3 пиррольного цикла оказалось значительно более сложной задачей. Получить формильное производное по реакции Вильсмайера не удалось, поскольку в этих условиях хлорокись фосфора взаимодействует с карбонильной группой пирролоакридона с образованием соли – дихлорфосфата, которая, видимо, устойчива к атакам электрофилов.



В связи с этим исследована возможность получения альдегида по реакции Даффа, которая широко использовалась для синтеза формильных производных 6 и 7-азаиндола [6].

Кипячением пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в водном растворе уксусной кислоты с избытком уротропина был получен 2-формилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (4) с 55% выходом.

Строение соединения 4 подтверждено данными элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H спектров.

В ИК спектре соединения 4 наблюдается две полосы поглощения в области 1675 и 1695 cm^{-1} , которые следует отнести к частотам поглощения карбонильной группы акридинового цикла и формильной группы.

В спектре ЯМР ^1H соединения 4 имеется характерный синглет альдегидного протона с δ 10.1 м.д.; отсутствие в спектре сигнала протона H_2 и смещение в область слабого поля сигналов протонов H_1 и H_3 , за счет дезэкранирующего влияния карбонильной группы, указывает на присутствие заместителя в положении 2 (табл.).

Выводы

Осуществлен синтез оснований Манниха и формилпроизводного пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она и подобраны оптимальные условия проведения этих реакций. Исследованы физико-химические и спектральные характеристики синтезированных структур: 2-диметилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-она, 1-метил-2-диметилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-она и 2-формилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-она.

Список литературы

1. Алябьева Т.М., Суворов Н.Н., Хоштария Т.Е. Химия гетероциклических соединений. – 1979. – № 12. – С. 1610.
2. Ауэрбах Ш.А. Проблемы мутагенеза. – М.: Мир, 1978. – 305 с.
3. Schneider I., Evans E., Grunberg E., Eryer R., 1. Med. Chem. – 1982. – Vol. 15. – P. 266.
4. Gilchrist T.L. / Synthesis of aromatic heterocycles // J. Chem.Soc. Perkin Trans 1. – 1999. – P.2849–2866.
5. Gribble G.W. / Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications // J. Chem. Soc. Perkin Trans 1. – 2000. – P.1045–1076.
6. Park S.S., Choi J.-K., Yum E.K., Refvik M.D. / Synthesis of 5-, 5- and 7-azaindoles via palladium-catalyzed heteroannulation of internal alkynes // Tetrahedron Lett. – 1998. – Vol. 39. – P.5355–5358.

SYNTHESIS OF PIRROLO[3,2,1-DE]ACRIDIN-6-ON DERIVATIVES WITH THE PARTICIPATION OF WEAK ELECTROPHILES

T.M. Alyabieva

Belgorod University of Consumer
Cooperatives
Sadovaya St., 116a,
Belgorod, 308023, Russia
E-mail: TMA@bupk.ru

With the purpose of searching for new physiologically active combinations there has been carried out the synthesis of new derivatives of heterocyclic system of pirrolo[3,2,1-de]acridin-6-on with substitutes in pirrolic cycle. Physical, chemical and spectral characteristics of synthesized structures have been studied.

Key words: pirrolo[3,2,1-de]acridin-6-on, Mannich's reaction, Daff's reaction, 2-dimethylaminomethylpirrolo-[3,2,1-de]acridin-6-on, 2-formilpirrolo[3,2,1-de]acridin-6-on.