

УДК 547.76837.1.07

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ 1-(2-АМИНОЭТИЛ)-3Н-ПИРРОЛО [2,3-С]АКРИДИНА

Т.М. Алябьева

Белгородский университет
кооперации, экономики и права,
Россия, 308023, г. Белгород,
ул. Садовая, 116-а,
E-mail: kaf-end-zav@bukepr.ru

С целью поиска физиологически активных соединений осуществлен синтез 1-(2-аминоэтил)-3Н-пирроло[2,3-с]акридина. Исследованы физико-химические и спектральные характеристики синтезированной структуры.

Ключевые слова: 3Н-пирроло[2,3-с]акридин, реакция Джемпа-Клингемана, реакция Фишера, 1-(2-аминоэтил)-3Н-пирроло [2,3-с]акридина.

Введение

Ранее нами синтезирована новая гетероциклическая система 3Н-пирроло [2,3-с]акридина, где пиррольный фрагмент непосредственно конденсирован с акридиновым циклом, путем циклизации акридинилгидразона этилпирувата в условиях реакции Фишера [1].

Фармакологический аспект подобного рода гетероциклических систем представляет определенный интерес. Прежде всего, это связано со своеобразным мутагенным действием акридина на ДНК, которое имеет огромное значение для молекулярной биологии и предопределяет поиск в этом ряду противоопухолевых препаратов нового типа [2]. Появление в конденсированной системе пирролоакридина индольного фрагмента, с его не менее известным спектром физиологического действия, дает возможность предполагать появление в этом ряду новых биологически активных веществ.

Среди соединений индольного ряда наиболее интересными физиологически активными соединениями можно считать триптамин, серотонин и их производные. Биогенный амин эпифиза-5-метокситриптамин обладает высокой радиозащитной и психотропной активностью, индопан является стимулятором центральной нервной системы. Не менее интересны и другие структурные аналоги триптамина – буфотенин, псилоцин и псилоцибин [3].

В связи с этим, представляет интерес синтез аналога триптамина на основе новой гетероциклической системы 3Н-пирроло[2,3-с]акридина, исследование его физико-химических и спектральных характеристик и физиологической активности.

Объекты и методы исследования

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 Spesord в этаноле.

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

1-(2-Нитровинил)-3Н-пирроло[2,3-с]акридин (2). В 5 мл этанола растворяют 0.49 г (2 ммоль) 1-формил-3Н-пирроло[2,3-с]акридина, добавляют 2 мл нитрометана и 0,2 г ацетата аммония. Смесь кипятят в течение 2 часов. Через 0,5 часа наблюдается выпадение осадка оранжевого цвета. Смесь охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Очищают хроматографически на колонке с силикагелем, элюент-эфир. Выход 0.47 г (96%), температура плавления 244-246°C (из этилацетата). ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс}}$: 1315 (NO₂), 3320 см⁻¹ (NH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lgε): 218 (4.61), 261 (4.75), 290 (4.69), 342 (4.31), 418 нм (4.14). Найдено: С 70.25; Н 3.58; N 14.14%. C₁₇H₁₁N₃O₂. Вычислено: С 70.61; Н 3.82; N 14.50%. Данные ЯМР ¹H спектра представлены в таблице 1.

1-(2-Аминоэтил)-3Н-пирроло[2,3-с]акридин (3). 0.58 г (2 ммоль) 1-(2-Нитровинил)-3Н-пирроло[2,3-с]акридина растворяют в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана и при осторожном нагревании и перемешивании добавляют 0,4 г (10 ммоль) LiAlH₄. После окончания бурной реакции, смесь кипятят 3 часа, затем охлаждают, избыток восстановителя разлагают этилацетатом и отделяют, фильтрат упаривают и оставшийся маслообразный продукт хроматографируют на колонке с силикагелем. Элюируют вначале этилацетатом, затем смесью метанол-этилацетат



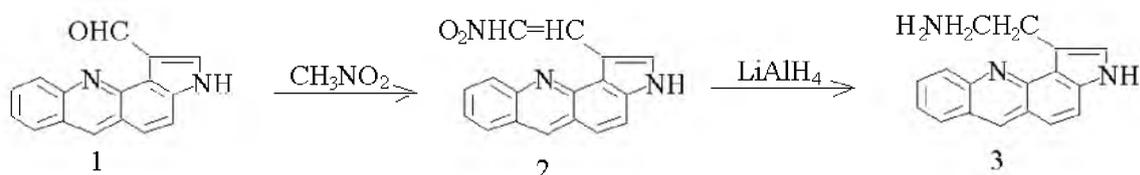
(9:1). Растворитель упаривают в вакууме. Получают 0.48 г (83%) вещества желтого цвета, температура плавления 272-276° (с разложением). ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{Макс.}}$: 3180, 3262 (NH_2), 3350 cm^{-1} (NH). УФ спектр, $\lambda_{\text{Макс.}}(lg\epsilon)$: 204 (3.41), 218 (3.49), 238 (3.45), 322 (4.58), 360 нм (4.23). Найдено: C 78.22; H 5.52; N 16.0%. $C_{17}H_{15}N_3$. Вычислено: C 78.12; H 5.71; N 16.12%. Данные ЯМР 1H спектра представлены в таблице 1.

Результаты и их обсуждение

Синтез индолилалкиламинов обычно разделяют на две группы. С одной стороны, это синтез с замыканием индольного цикла при наличии готовой боковой цепи, среди которых наиболее распространен метод, основанный на использовании реакций Джэппа-Клингемана и Фишера [4], с другой стороны – синтез индольного цикла, включающий превращение соответствующего индола в индолил-3-ацетонитрил, нитровинилиндола или индолил-3-глиоксиламида с последующим их восстановлением в триптамин [5].

Поскольку пирролоакридин синтезирован нами по реакции Джэппа-Клингемана и Фишера, была проверена возможность использования этого метода и для получения аналога триптамина. Однако многочисленные попытки провести азосочетание с этиловым эфиром α -ацетил- β -фталимидовалериановой кислоты и выделить соответствующий гидразон были безуспешны.

1-(2-аминоэтил)-3H-пирроло[2,3-с]акридин (3) был синтезирован нами на основе 1-формил-3H-пирроло[2,3-с]акридина (1) по схеме:



Конденсацию 1-формил-3H-пирроло[2,3-с]акридина с нитрометаном проводили в этаноле при 80° в течение 1 часа в присутствии каталитических количеств ацетата аммония, в результате с количественным выходом получен 1-(2-нитровинил)-3H-пирроло[2,3-с]-акридин (2). Строение нитровинильного производного установлено на основании спектральных данных и элементного анализа.

В ЯМР 1H спектре соединения 2 имеются два дублета олефиновых протонов в области 9.16 и 9.62 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 13.5 Гц, что указывает на их транс-расположение (табл. 1).

Таблица 1
Химические сдвиги (δ м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия (J, Гц) пиррола[2,3-с]акридина и его производных

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги (δ м.д.)										Константы спин-спинового взаимодействия (J, Гц)
		H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_6	H_7	H_8	H_9	H_{10}	
3H-пирроло[2,3-с]акридин	CCl_4 - $DMCO-d_6$	7.19	7.31	11.28	7.5	7.59	8.63	7.9	7.42	7.42	8.13	$J_{1,2}=3.0$ $J_{2,3}=2.6$ $J_{1,3}=2.3$ $J_{4,5}=8.9$
1	$DMCO-d_6$	11.44-CHO	8.1	-	7.81	7.73	9.05	8.06	7.63	7.63	8.18	$J_{4,5}=8.0$
2	d-ацетон	9.16-CH 9.62-CH=NO ₂	8.26	11.89	7.78	7.92	9.01		7.6	-	8.4	$J_{4,5}=9.0$ $J_{CH,CH}=13.5$
3	$DMCO-d_6$	2.88-CH ₂ -CH ₂	7.28	11.65	7.51	7.59	8.98	7.79	7.7	7.7	8.05	$J_{4,5}=8.9$

В ИК спектре соединения 2 вместо полосы поглощения $C=O$ группы появляется новая слабая полоса в области 1315 cm^{-1} , которую следует отнести к колебаниям группы NO_2 .

Восстановление нитровинильного производного $LiAlH_4$ в тетрагидрофуране протекает достаточно легко, и соединение 3 получено с выходом 83%.

Структура соединения подтверждена ИК спектром, где имеются две новые полосы поглощения в области 3180 и 3262 cm^{-1} , которые относятся к валентным колебаниям аминогрупп.

пы и ЯМР ^1H спектром (табл. 1), где присутствуют сигналы протонов группы $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ с средним химическим сдвигом 2,88 м.д. Данные элементного анализа соединения 3 соответствуют вычисленным.

Выводы

Осуществлен синтез 1-(2-аминоэтил)-3H-пирроло[2,3-с]акридина и подобраны оптимальные условия проведения реакции. Исследованы физико-химические и спектральные характеристики синтезированной структуры.

Список литературы

1. Алябьева Т.М., Суворов Н.Н., Хоштария Т.Е. Химия гетероциклических соединений. – 1979. – №11, – С. 1524.
2. Ауэрбах Ш.А. Проблемы мутагенеза. – М.: Мир, 1978. – 464 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
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.

SYNTHESIS AND SPECTRAL CHARACTERISTICS OF 1-(2-AMINOETHYL)-3H-PIRROLO(2,3-C) ACRIDINE

T.M. Alyabieva

*Belgorod University of Cooperation,
Economics and Law,
Sadovaya St., 116a, Belgorod,
308023, Russia
E-mail: kaf-end-zav@bukep.ru*

In order to search for physiologically active compositions there has been carried out a synthesis of 1-(2-aminoethyl)-3H-pirrolo(2,3-c)acridine; studies physical, chemical and spectral characteristics of synthesized structure.

Key words: -3H-pirrolo(2,3-c) acridine, Jepp-Klingeman reaction, Fisher reaction, 1-(2-aminoethyl)-3H-pirrolo(2,3-c) acridine.