



ХИМИЯ

УДК 547.76837.1.07

**ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ КАРБОНИЛЬНОЙ ГРУППЫ
В 1,2-ДИГИДРОПИРРОЛО[3,2,1-DE]АКРИДИН-6-ОНЕ**
**A STUDY OF THE REACTIONS OF THE CARBONYL GROUP IN
1,2-DIHYDROPYRROLO[3,2,1-DE]ACRIDINE-6-ON**

Т.М. Алябьева
T.M. Alyabieva

*Белгородский университет кооперации, экономики и права,
Россия, 308023, г. Белгород, ул. Садовая, 116-а*

Belgorod University of Cooperation, Economics and Law, 116-a Sadovaya St, Belgorod, 308023, Russia

E-mail: kaf-end-zav@bukep.ru

Аннотация. Проведено исследование возможности протекания реакций по карбонильной группе в гетероциклической системе 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de] акридин-6-она. Синтезированы новые производные этой гетероциклической системы – 6-имино-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин и тиосемикарбазон-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она. Подобраны оптимальные условия синтеза этих соединений и изучены их спектральные и физико-химические характеристики.

Résumé. Pharmacological properties of heterocyclic systems of acridine and its derivatives are widely known. This is mostly due to a kind of acridines mutagenic effects on DNA "shifted frame", which is of great importance for molecular biology and determines the search range of new type anticancer drugs. A wide range of physiological actions was shown by previously synthesized new heterocyclic system 1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine-6-on. In this regard, we continued the work on the synthesis of new derivatives of this system. In the present paper we investigated the occurrence of certain reactions at the carbonyl group in 1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine-6-on, studied chemical and biological properties of systematic structures. By heating 1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine-6-on in dry dichloroethane with phosphorous oxychloride were received greenish crystals of dichlorophosphate 6-chloro-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine. By the action of excess of ammonia to an aqueous solution of this compound we obtained red crystals of 6-amino-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine. By dichlorophosphate condensation of 6-chloro-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine with thiosemicarbazide in boiling alcohol we obtained thiosemicarbazone 1,2-dihydrospirrolo[3,2,1-de]acridine-6-one. The structure of synthesized compounds is proved by elemental analysis and data of IR, UV and NMR ¹H spectra.

Ключевые слова: акридин, акридон-9, 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он, дихлорфосфат 6-хлор-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридиния, 6-имино-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин, тиосемикарбазон-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]-акридин-6-она.

Key words: acridine, acridin-9, 1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine-6-on, dichlorophosphate 6-chloro-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine, 6-imino-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine, thiosemicarbazone-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]-acridine-6-on.

Введение

Фармакологические свойства гетероциклической системы акридина и его производных широко известны. Прежде всего это связано со своеобразным мутагенным действием акридинов на ДНК «со сдвигом рамки», которое имеет огромное значение для молекулярной биологии и предопределяет поиск в этом ряду противоопухолевых препаратов нового типа [Chiron, Galy, 2004]. Однако и до этого открытия была хорошо понята важность биологических свойств различных



производных акридина, в первую очередь как антималярийных (акрихин) и антибактериальных (риванол, профлавин). Многие производные акридина обладают антипротозойной, противоопухолевой и противовирусной активностью, выраженной в разной степени [Gribble, 2000].

В настоящее время исследования в направлении синтеза и дизайна новых противовирусных и противоопухолевых препаратов акридинового ряда [Деева, 2000] и изучение взаимодействия соединений этой группы с ДНК-РНК [Альберт, 1989] активно продолжаются. Ведется разработка комплексного препарата солей акридиновой кислоты, не только стимулирующих противовирусную резистентность организма, но и обладающих прямой специфической противовирусной активностью [Граник, 2001]. Более того, уже проходят клинические исследования препарата, комплексно влияющего на иммунитет и обеспечивающего защиту против особо опасных вирусных инфекций.

Известны и конденсированные производные акридина с разнообразной физиологической активностью, и среди них серия синтетически полученных в последнее время аналогов акридинового алкалоида акроницина, обнаруживших противоопухолевую активность [Meesala, Nagarajan, 2010].

Не меньший интерес в биологическом отношении представляют собой и конденсированные с пиррольным кольцом производные акридина, в том числе и ранее полученная нами новая гетероциклическая система 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de] акридин-6-она [Алябьева, 2004], которая также показала широкий спектр физиологической активности.

В связи с этим была продолжена работа по синтезу новых производных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она, изучению их химических и биологических свойств, а также спектральных характеристик. Ранее нами уже были синтезированы и изучены бромпроизводные [Алябьева, 2014] и нитропроизводные [Алябьева, 2015] этой гетероциклической системы. Однако в химии дигидропирропоакридинов и пирролаакридинов полностью отсутствуют данные о реакционной способности карбонильных групп в этих системах. В то время как подобного рода структуры могут показать биологическую активность, поскольку спектр физиологического действия производных акридина и акридона с различными заместителями в положении 9 широко известен. Так тиосемикарбазоны акридин-9-альдегида и 10-метилакридона-9 обладают туберкулостатической активностью [Иоффе, Томчин, 1969]. Некоторые 9-алкилзамещенные акридины проявляют мутагенные свойства [Ames, Whitfield, 1966].

В настоящей работе исследовано протекание некоторых реакций по карбонильной группе в 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-оне, изучены химические и биологические свойства систематизированных структур.

Объект 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 Specord в этаноле.

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

Дихлорфосфат 6-хлор-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридиния (1).

Смесь 1.1 г (5 ммоль) 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она, 30 мл безводного дихлорэтана и 1 мл POCl_3 выдерживают при слабом кипении 1 час. Реакционную смесь охлаждают, выпавшие зеленоватые кристаллы отфильтровывают, хорошо промывают на фильтре эфиром и сушат в вакуум-эксикаторе. Получают 1.56 г (84%) вещества, температура плавления 299–303°C (с разл.). Найдено: C – 48.12; Cl – 28.12; P – 8.18%. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{PCl}_3$. Вычислено: C – 48.00; Cl – 28.24; P – 8.98%.



6-Имино-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин (2).

1.9 г (5 ммоль) дихлорфосфата 6-хлор-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридиния растворяют в 50 мл воды, раствор быстро фильтруют и приливают избыток 5%-ного водного раствора аммиака. При этом выпадают красные кристаллы, которые уплотняются при нагревании. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Выход 0.78 г (71%), температура плавления 168°C (из ацетона). ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс}}$: 3278 см^{-1} (NH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 223 (3.94), 257 (4.3), 266 (4.45), 400 (3.68), 418 (3.81), 430 нм (3.58). Спектр ЯМР ^1H (в CH_3COCH_3): 12.3 (NH), 4.55 (1- CH_2), 3.6 (2- CH_2 , $J_{\text{CH}_2\text{CH}_2}$ =7.8 Гц), 7.91 (H_5 , $J_{4,5}$ =8 Гц), 8.31 (H_7 , $J_{7,8}$ =7.8 Гц), 7.2–7.65 м.д. (ароматические протоны). Найдено: C – 81.71; H – 5.35; N – 12.71%. Вычислено: C – 81.81; H – 5.45; N – 12.72%.

Тиосемикарбазон-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]-акридин-6-она (3).

Смесь 1.1 г (5 ммоль) 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она и 1.5 мл свежеперегнанной хлорокиси фосфора выдерживают 30 минут при слабом кипении. Для удаления хлорокиси фосфора реакционную смесь обрабатывают несколькими порциями абсолютного эфира и затем сушат. К густому пастообразному осадку добавляют кипящий раствор 0.7 г тиосемикарбазида в 30 мл абсолютного спирта и кипятят еще 15 мин. При этом осадок полностью переходит в раствор, который фильтруют и при охлаждении из фильтрата выпадают зеленоватые кристаллы, которые отфильтровывают, промывают ацетоном, затем растворяют в 30 мл воды и нейтрализуют слабым раствором NaOH. Выпавший красный осадок соединения (3) отфильтровывают и после перекристаллизации из спирта получают 0.86 г (62%) температура плавления 128–130°C. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lg ϵ): 205 (4.45), 242 (4.76), 280 (4.15), 436 нм (4.25). Найдено: C – 65.12; N – 19.0; S – 10.81%. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено: C – 65.30; N – 19.04; S – 10.88%.

Результаты и их обсуждение

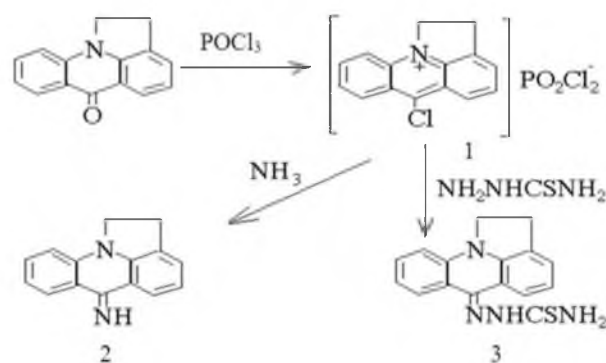
Низкая активность карбонильной группы в акридонах, как винилогах амидов кислот [Goia, Ionescu, 1970], значительно сокращает возможности синтеза 9-замещенных производных непосредственно из карбонильной группы. Такие типичные реагенты на карбонильную группу, как гидразин, тиосемикарбазид, гидроксилламин не реагируют с акридоном-9.

Единственным примером проявления кетонных свойств у карбонильной группы был описанный Гильманом с сотрудниками [Gilman и др, 1941] синтез оксима индоло[3,2,1-de]акридин-8-она. Учитывая, что характер сочленения пиррольного кольца в индолоакридоне такой же, как в синтезированных нами дигидропирролоакридонах, мы повторили синтез с 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-оном, но получить соответствующий оксим не удалось, используя различные условия проведения реакции.

Известно, что при действии пятиокиси или хлорокиси фосфора на 10-метилакридон-9 образуется солеобразный продукт с подвижным атомом галоида [Skonieczsky, 1980], которому обычно приписывают структуру дихлорфосфата 9-хлор-10-метилакридиния.

Была предпринята попытка замены кислорода карбонильной группы на «активный галоид» для синтеза некоторых замещенных в положении 6 производных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она.

При нагревании 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в сухом дихлорэтане с хлорокисью фосфора были выделены зеленоватые кристаллы вещества, элементный анализ которого соответствует структуре (1). Это соединение растворимо в воде с образованием раствора с ярко-зеленой флуоресценцией, из которой при длительном стоянии или при нагревании в результате гидролиза выпадает в осадок исходного дигидропирролоакридона.



При действии избытка аммиака на водный раствор соединения (1) выделены красные кристаллы 6-имино-1,2-дигидро-пирроло[3,2,1-de]акридина (2).

Структура соединения (2) доказана элементным анализом и данными УФ и ЯМР ¹H спектров.

В ИК спектре соединения (2) исчезает полоса поглощения группы C=O и появляется новая полоса поглощения связи NH в области 3278 см⁻¹, близкая к полосе поглощения этой группы в 9-имино-10-метилакридине [Acheson, 1973].

Конденсацией соединения (1) с тиосемикарбазидом в кипящем спирте получен тиосемикарбазон 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она (3).

Выделить соответствующий дихлорофосфат пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она не удалось. В результате реакции образовался маслообразный продукт, очистка которого, вследствие неустойчивости соли была затруднена.

Выводы

Осуществлён синтез новых производных гетероциклической системы 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она. Получены новые соединения – 6-имино-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин и тиосемикарбазон-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она. Подобраны оптимальные условия синтеза этих соединений и изучены их спектральные и физико-химические характеристики.

Список литературы References

1. Альберт А. 1989. Избирательная токсичность. М., Медицина, 400.
Al'bert A. 1989. Izbiratel'naya toksichnost' [Selective toxicity]. Moscow, Meditsina, 400. (in Russian)
2. Алябьева Т.М. 2004. Синтез и спектральные характеристики пирроло[3,2,1-de]акридин-6-она и некоторых его производных. Вестник Белгородского университета потребительской кооперации, 1 (6): 138–144.
Alyab'eva T.M. 2004. Synthesis and spectral characteristics of pyrrolo[3,2,1-de]acridine-6-on and some of its derivatives. *Herald of the Belgorod University of Consumer Cooperatives*, 1 (6): 138–144. (in Russian)
3. Алябьева Т.М. 2014. Исследование реакций электрофильного замещения в 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-оне. Научные ведомости БелГУ. Естественные науки, 26 (3): 119–122.
Alyab'eva T.M. 2014. Study of electrophilic replacement reactions in 1-methyl-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridin-6-one. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Natural sciences*, 26 (3): 119–122. (in Russian)
4. Алябьева Т.М. 2015. Синтез нитропроизводных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она. Научные ведомости БелГУ. Естественные науки, 31 (9): 107–110.
Alyab'eva T.M. 2015. Synthesis of nitro derived 1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de]acridine-6-on. *Belgorod State University Scientific Bulletin. Natural sciences*, 31 (9): 107–110. (in Russian)
5. Граник В.Г. 2001. Основы медицинской химии. М., Вузовская наука, 384.



Granik V.G. 2001. *Osnovy meditsinskoj khimii* [Basics of medicinal chemistry]. Moscow, Vuzovskaya nauka, 384. (in Russian)

6. Деева Э.Г. 2000. Сравнительный анализ противогриппозной активности соединений ряда азолазинов, флуоренов и акридонов. Автореф. дис ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург, 22.

Deeva E.G. 2000. *Sravnitel'nyy analiz protivogrippoznoy aktivnosti soedineniy ryada azoloazinov, fluorenov i akridonov* [Comparative analysis of anti-influenza activity of the azoloazin, fluorene and acridone compounds]. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Saint-Petersburg, 22. (in Russian)

7. Иоффе И.С., Томчин А.Б. 1969. Тиоселикарбазоны карбонильных производных акридина. *Журнал органической химии*, (5): 1159–1161.

Ioffe I.S., Tomchin A.B. 1969. *Tioselikarbazony karbol'nykh proizvodnykh akridina Zhurnal organicheskoy khimii*, (5): 1159–1161. (in Russian)

8. Ames B., Whitfield H. 1966. Frameshift Mutagenesis in Salmonella. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 31: 221.

9. Acheson R.M. 1973. *Acridines*. New York, Interscience Publishers, 878.

10. Chiron J., Galy J. 2004. Reactivity of the acridine ring: a review. *Synthesis*, 3: 313–325.

11. Gilman I., Stuckwision F., Kendall A. 1941. Chemical properties of acridine. *Journal of the American Chemical Society*, 63: 1758.

12. Goia I., Ionescu M. 1970. Synthesis derived acridona-9. *Revue Roumaine de Chimie*, 15: 1785.

13. Gribble G. 2000. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 7: 1045–1076.

14. Meesala R., Nagarajan R. 2010. A short route to the synthesis of pyrroloacridines via ullmann-goldberg condensation. *Tetrahedron Letters*, 51 (2): 422–424.

15. Skonieczky S. 1980. Reactions at C-9 of acridine derivatives. *Heterocycles*, 14 (7): 985–1031.