



УДК: 547.76837.1.07

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИЙ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ В 1-МЕТИЛ-1,2-ДИГИДРОПИРРОЛО [3,2,1-DE] АКРИДИН-6-ОНЕ

Т.М. Алябьева

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

С целью поиска физиологически активных соединений, исследовано протекание реакций электрофильного замещения в гетероциклической системе 1-метил-1,2-дигидропирроло [3,2,1-de] акридин-6-она на примере реакций бромирования. Синтезированы бромпроизводные 1-метил-1,2-дигидропирроло [3,2,1-de] акридин-6-она, изучены их физико-химические и спектральные характеристики.

Ключевые слова: акридин, акродон-9, 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de] акридин-6-он, 8-бром-1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de] акридин-6-он, 4,8-дибром-1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de] акридин-6-он, реакция Ульмана.

Введение

Ранее нами синтезирована новая гетероциклическая система 1-метил-1,2-дигидропирроло [3,2,1-de] акридин-6-она, где пирролиновый фрагмент непосредственно конденсирован с акридиновым циклом, путем взаимодействия 2-метилиндолина с 2-хлорбензойной кислотой в условиях реакции Ульмана, с последующей циклизацией [1, 2].

Фармакологический аспект подобного рода гетероциклических систем представляет определенный интерес, поскольку π-электронодефицитные гетероциклы, в том числе и акридин, обладают своеобразным мутогенным действием на ДНК, что предопределяет поиск в этом ряду противоопухолевых препаратов нового типа [3]. Также общеизвестна биологическая активность различных производных акридина и акридона, в первую очередь антималярийная (акрихин), антибактериальная (риванол, профлавин), туберкулостатическая (тиосемикарбазоны 10-метилакридона-9) [4]. Некоторые производные акридина и пирролоакридона обладают антипротозойной и психотропной активностью [5].

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

В данной работе нами исследовано протекание реакций электрофильного замещения в 1-метил-1,2-дигидропирроло [3,2,1-de] акридин-6-оне на примере реакции бромирования. Эти реакции исследовались с одной стороны, с точки зрения выявления реакционной способности вновь синтезируемой структуры в этих реакциях и сравнения полученных результатов с акридоном-9 и 10-метил-акридином-9, а с другой стороны, как возможность выхода к различным новым производным дигидропирролоакридонам, синтез которых по выше указанным реакции Ульмана может быть ограничен трудностью получения замещенных индолинов и хлорбензойных кислот.

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 Spexord 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.

8-Бром-1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (2) и 4,8-дибром-1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]-акридин-6-он (3).

а) К раствору 0,94 г (4 ммоль) 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в уксусной кислоте медленно при перемешивании добавляют 1,3 г (8 ммоль) брома и смесь нагревают 5–7 минут при 90°C. Выпавший желтый творожистый осадок отфильтровывают, хорошо промывают уксусной кислотой, сушат. После перекристаллизации из этанола, получают

0.92 г (64%) соединения 3, температура плавления 252–253°C. Из фильтрата при упаривании уксусной кислоты выпадает осадок, который отфильтровывают и очищают на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом. Растворитель упаривают и получают 0.25 г (17%) соединения 2, температура плавления 208°C. Для соединения 2 ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс.}}$: 1634 см^{-1} (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}(\lg \epsilon)$: 203 (4.16), 215 (4.36), 222 (4.38), 255 (4.52), 285 (4.62), 315 (3.58), 330 (3.61), 408 (3.86), 426 нм (3.84). Найдено: С 60.95; Н 3.68; N 25.22%. $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{NOBr}$. Вычислено: С 61.14; Н 3.82; Br 25.47%. ЯМР ^1H спектр представлен в таблице. Для соединения 3 ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс.}}$: 1635 см^{-1} (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}(\lg \epsilon)$: 218 (4.46), 254 (4.46), 280 (4.39), 324 (3.62), 334 (3.62), 420 (3.90), 438 нм (3.88). Найдено: С 48.55; Н 2.78; Br 40.66%. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NOBr}_2$. Вычислено: С 48.85; Н 2.79; Br 40.7%. Данные ЯМР ^1H спектра представлены в таблице.

б) К кипящему раствору 0.35 г (1.5 моль) 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de] акридин-6-она в 40 мл хлороформа добавляют 0.5 мл брома и смесь кипятят 15 минут. Образовавшийся оранжевый осадок отфильтровывают и после перекристаллизации из ацетона получают 0.4 г (85%) соединения 2. Вещество не дает депрессии при плавлении пробы смешения с образцом 2, полученным по методу а.

4,8,10-трибром-1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]-акридин-6-он (4).

0.47 г (2 ммоль) 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она, 30 мл уксусной кислоты и 2 мл брома кипятят 3 часа, затем добавляют еще 2 мл брома и кипятят 3 часа. Осадок, выпавший при охлаждении, отфильтровывают, промывают уксусной кислотой, сушат. Получают 0.8 г (85%) вещества с температурой плавления 279–282°C (из уксусной кислоты). ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс.}}$: 1635 см^{-1} . УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}(\lg \epsilon)$: 224 (4.42), 256 (4.48), 282 (4.46), 326 (3.65), 338 (3.66), 436 (3.92), 452 нм (3.92). Найдено: С 40.39; Н 2.0; N 2.82; Br 50.42%. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{NOBr}_3$. Вычислено: С 40.67; Н 2.12; N 2.96; Br 50.84%. Данные ЯМР ^1H спектра представлены в таблице.

4,8-Дибром-1-метилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (5).

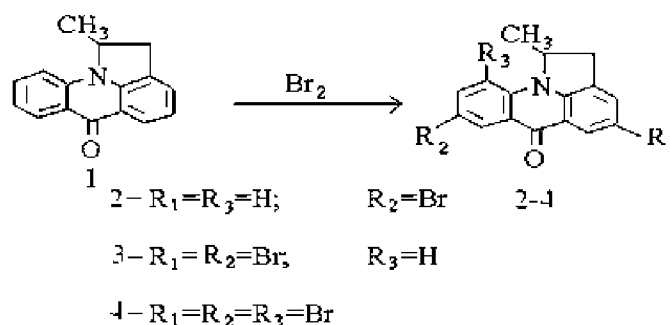
Кипятят 0.8 г (2 ммоль) 4,8-дибром-1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de] акридин-6-она в ксилоле с активной двуокисью марганца в течение 2 часов. MnO_2 отфильтровывают, растворитель упаривают и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя в начале эфиром, затем смесью этилацетат-ацетон (9:1). Получают 0.6 г (75%) вещества желтого цвета, температура плавления 305–307°C (из этанола). ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс.}}$: 1678 см^{-1} (CO). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}(\lg \epsilon)$: 212 (4.46), 218 (4.45), 250 (4.41), 282 (3.88), 296 (3.61), 402 нм (3.41). Найдено: С 49.28; Н 2.28; Br 41.0%. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NOBr}_2$. Вычислено: С 49.10; Н 2.32; Br 40.91%. Данные ЯМР ^1H спектра представлены в таблице.

Результаты и их обсуждение

Для проведения реакции бромирования в 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]-акридин-6-оне использовали методики известные для бромирования 10-метилакридона-9.

Так Ачесон с сотрудниками [6] показали, что бром в уксусной кислоте легко броморирует 10-метилакридон-9 и в зависимости от условий можно получить продукты с различным количеством заместителей. При использовании 2 молей брома на 1 моль 10-метилакридона-9 авторами [6] с количественным выходом выделен 2,7-дибром-10-метилакридон-9, примеси изомерных продуктов не обнаружены.

При бромировании 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в этих условиях, кроме дибромпроизводного (3) выделен с 17% выходом и продукт монобромирования (2).



Монобромпроизводное получено также встречным синтезом, при бромировании 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в хлороформе, по методике, описанной



авторами [7] для 10-метилакридона-9. Первоначально образующийся ярко-красного цвета комплекс при дальнейшем кипячении в растворителе дает количественный выход соединения 2, идентичного выделенному из смеси изомеров.

Проведение реакции с избытком брома в условиях, указанных для синтеза тетрабромпроизводного 10-метилакридона-9, нам удалось выделить 4,8,10-трибром-1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (4) с 75% выходом. Как и при бромировании 10-метилакридона-9 образование примесей изомерных продуктов не наблюдалось.

Структура соединений 2, 3, 4 доказана элементным анализом и спектральными данными. Использование ЯМР ¹H спектроскопии позволило определить положение заместителей в этих соединениях (табл.).

Таблица

Химические сдвиги (δ м.д.) и константы спин-спинового взаимодействия (J, Гц) бромпроизводных 1-метил-1,2-дигидропирролоакридин-6-она

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	(CD ₃) ₂ CO	CH ₃ - 1.49 CH ₁ - 5.28	CH ₂ ср. 3.48	7.55	7.21	7.95	8.42	7.1 6	7.73	7.55	J _{H₁CH₃} = 6.6; J _{гем.} = 16.9; J _{экв.-акс.} = 8.8; J _{7,8} = 8.0; J _{3,4} = I _{4,5} = 8.0; J _{9,10} = 8.0; J _{8,9} = 7.3; J _{3,5} = 0.8
2	DMCO-d ₆	CH ₃ - 1.35 CH ₁ - 5.28	CH ₂ ср. 3.47	7.7	7.2 5	7.85	8.39	-	7.9	7.62	J _{H₁CH₃} = 6.4; J _{гем.} = 16.1; J _{экв.-акс.} = 8.8; J _{3,5} = 1.2; J _{4,5} = 7.8; J _{9,10} = 8.9 J _{7,9} = 2.5
3	DMCO-d ₆	CH ₃ - 1.33 CH ₁ - 5.28	CH ₂ ср. 3.49	7.73	-	7.95	8.3 8	-	7.91	7.62	J _{H₁CH₃} = 6.4; J _{гем.} = 16.5; J _{экв.-акс.} = 9.0; J _{3,5} = 3.0; J _{7,9} = 2.3; J _{9,10} = 9.0
4	DMCO-d ₆	CH ₃ - 1.39 CH ₁ - 5.35	CH 2 ср. 3.4	7.7	-	8.12	8.41	-	7.9 3	-	J _{H₁CH₃} = 6.5; J _{гем.} = 16.5; J _{экв.-акс.} = 9.2; J _{7,9} = 2.3; J _{3,5} = 2.8
5	DMCO-d ₆	CH ₃ -3.0	6.79	8.0 1	-	8.2 3	8.39	-	7.8 5	7.9 8	J _{2,CH₃} = 1.2; J _{3,5} = 2.8; J _{7,9} = 2.2; J _{9,10} = 8.5

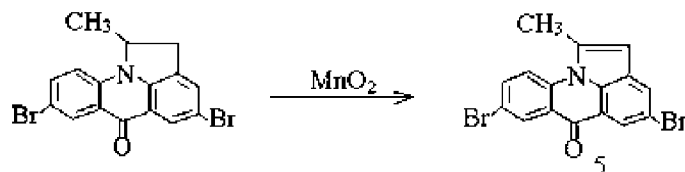
В спектре ЯМР ¹H соединения 2 наблюдается изменение мультиплетности только для сигналов протонов H₇, H₉, H₁₀ по сравнению с исходным соединением 1, что указывает на наличие заместителя в этом бензольном кольце. Отсутствие в спектре сигнала протона H₈ и констант спин-спинового взаимодействия J_{7,8}, J_{8,9} и J_{8,10} позволяет однозначно определить, что бром заместил атом водорода в положении 8. Рассмотрение мультиплетности сигналов протонов в соединениях 3 и 4 позволило определить, что в соединении 3 бром заместил атомы водорода в положениях 4 и 8, а в соединении 4 – в положениях 4, 8 и 10.

В ИК спектре соединения 2 наблюдается полоса поглощения C=O группы в области 1634 см⁻¹. Положение атомов брома, так же как их количество, практически не влияет на полосу поглощения этой группы.

Уф спектры бромпроизводных 1-метил-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она напоминают спектр исходного соединения, наблюдается только появление нового максимума в

области 280–286 нм и усиление колебательной структуры коротковолнового максимума. Последовательное введение заместителей приводит к батохромному сдвигу длинноволновых полос поглощения.

Дегидрированием соединения 3, при кипячении с двуокисью марганца в ксилоле в течение 2 часов, был получен 4,8-дибром-1-метилпирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (5) с выходом 75%.



Структура соединения 5 согласуется с данными элементного анализа и спектральными данными, которые представлены в экспериментальной части и таблице.

Выводы

Осуществлен синтез бромпроизводных 1-метил-1,2-дигидропирролоакридин-6-она и подобраны оптимальные условия проведения этих реакций. Исследованы физико-химические и спектральные характеристики бромпроизводных 1-метил-1,2-дигидропирролоакридин-6-она.

Список литературы

1. Алябьева Т.М., Суворов Н.Н., Хохптария Т.Е. Синтез дигидропирролоакридонов // Химия гетероциклических соединений. – 1979. – №11. – С. 1524–1527.
2. Synthesis of pyrrolo[3,2,1-de]acridin-6-one / Т.М. Alyab'eva, Т.Е. Khoshtariya, А.М. Vasil'ev et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 1980. – Vol. 15. – №11. – Pp. 1223–1226.
3. Алябьева Т.М. Синтез и физическая активность 6-аминопирроло[2,3-с]акридина // Успехи современного естествознания. – 2004. – №4. – С. 98–99.
4. Алябьева Т.М. Некоторые реакции карбонильной группы в дигидропирролоакридонах // Современные наукоемкие технологии. – 2006. – № 2. – С. 44–45.
5. Алябьева Т.М. Синтез производных пирроло[3,2,1-de]акридин 6-она с участием слабых электрофилов // Научные ведомости БелГУ. Сер. «Естественные науки». – 2011. – №15 (110). Вып. 16. – С. 99–102.
6. Acheson R., Robinson M. I Chem. Soc. – 1989. – Vol. 1. – Pp. 232–235.
7. Prager R., Fhredgold H. Austral I. Chem. – 1965. – Vol. 22. – Pp. 1503–1506.

STUDY OF CATIONOID SUBSTITUTION REACTIONS IN 1-METHYL-1,2-DIHYDROPIRROLO [3,2,1-DEI] ACRIDINE-6-ON

T.M. Alyabieva

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

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

With the view of searching for physiologically active compounds, the process of cationoid substitution reactions in heterocyclic system of 1-methyl-1,2-dihydropyrrolo [3,2,1-de] acridine-6-on has been studied using bromination reactions as an example. Brominated 1-methyl-1,2-dihydropyrrolo [3,2,1-de] acridine-6-on have been synthesized, their physical, chemical and spectral characteristics studied.

Key words: acridine, acridone-9, 1-methyl-1,2-dihydropyrrolo [3,2,1-de] acridine-6-on, 8-bromine-1-methyl-1,2-dihydropyrrolo[3,2,1-de] acridine-6-on, 4,8-dibromide-1-methyl-1,2 dihydropyrrolo [3,2,1-de] acridine-6-on, Ullman's reaction.