



УДК 547.76837.1.07

**СИНТЕЗ НИТРОПРОИЗВОДНЫХ
1,2-ДИГИДРОПИРРОЛО[3,2,1-DE]АКРИДИН-6-ОНА
SYNTHESIS OF NITRO DERIVED
1,2-DIHYDROPIRROLO[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, 116A Sadovaya St, Belgorod, 308023, Russia*

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

Ключевые слова: акридин, акродон-9, 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он, 8-нитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он, 4,8-динитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он.

Key words: acridine, acrodon-9, 1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on, 8-nitro-1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on, 4,8-dinitro-1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on.

Аннотация. С целью поиска физиологически активных соединений, осуществлен синтез нитропроизводных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она. При нитровании 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в уксусной кислоте с двумя эквивалентами HNO_3 в качестве основного продукта выделен 8-нитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он и побочного – 4,8-динитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он. Проведение нитрования в условиях, используемых для синтеза 2,7-динитро-10-метилакридона-9, позволило выделить только один продукт – 4,8-динитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он. Исследованы физико-химические и спектральные характеристики синтезированных структур.

Resume. Acridine heterocyclic system in practical terms is considered as one of the most important and interesting. First of all, it is connected with such high physiological activity of acridine and its derivatives as antimalaria, antibacterial, tuberculostatic and psychoactive. A new heterocyclic system of 1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on, which we had synthesized before, also showed its wide spectrum of physiological effect. In this connection we continued the work on the synthesis of new derivatives of the said system, study of their chemical and biological properties as well as their spectral characteristics.

The present paper provides the results of the synthesis of nitroderivatives of 1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on. Nitration reaction in dihydropirrolacridine was carried out in the conditions applied for 10-methylacridone-9. 8-nitro-1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on (62%) and 4,8-dinitro-1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on were educed as respectively main and side products while nitrating 1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on in acetic acid with two equivalents HNO_3 ($d=1.4$). Nitrating of 1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on in the conditions applied for the synthesis of 2,7-dinitro-10-methylacridone-9, made it possible to educe only one product – 4,8-dinitro-1,2 dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on(82%). The structure of 8-nitro-1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on and 4,8-dinitro-1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-on is proved by the element analysis and spectral data. The location of substitutes with nitrating is proved by the nuclear magnetic resonance spectroscopy.

Введение

Гетероциклическая система акридина в практическом отношении признана одной из наиболее важных и интересных. Широкие научные исследования, проводимые в настоящее время в разных странах мира, указывают на значительный интерес к химии этого соединения [Chiron, Galy, 2004; Meesala, Nagarajan, 2010].

Прежде всего, это связано с высокой физиологической активностью акридина и его производных, такой как антималярийная (акрихин), антибактериальная (риванол, профлавин), туберкулоостатическая (тиосемикарбазоны акридона-9) [Алябьева, 2006]. Многие производные обладают антипротозойной и психотропной активностью [Gribble, 2000].

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

В связи с этим нами 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 были синтезированы бромпроизводные этой гетероциклической системы [Алябьева, 2014], в настоящей работе осуществлён синтез нитропроизводных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она.



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.

8-нитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (2) и 4,8-динитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (3).

а) 2.2 г (10 ммоль) 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она растворяют в 20 мл уксусной кислоты и при перемешивании медленно прибавляют 0.9 мл (20 ммоль) HNO₃ (d=1.4), поддерживают температуру 40–50°, а затем реакционную смесь нагревают при сильном перемешивании на кипящей водяной бане в течение 15 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат, растворяют в 100 мл ацетон и нагревают до кипения. Нерастворившуюся часть осадка отфильтровывают и после перекристаллизации из уксусной кислоты получают 0.56 г (20%) соединения 3, температура плавления 302°. ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс}}$: 1647 см⁻¹. УФ спектр $\lambda_{\text{макс}}$ (lgε): 204 (4.16), 239 (4.52), 256 (4.38), 263 (4.3), 361 (4.18), 395 нм (4.15). Найдено: C 57.72; H 2.61; N 13.12%. C₁₅H₉N₃H₅. Вычислено: C 57.87; H 2.89; N 13.17%. Ацетоновый фильтрат упаривают и остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом. Получают 1.75 г (62%) соединения 2, которое не дает депрессии при плавлении пробы смешения с образцом 2, полученным из индолина и 2-хлор-5-нитробензойной кислоты. ИК спектр (вазелиновое масло), $\nu_{\text{макс}}$: 1643 см⁻¹. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$ (lgε): 204 (4.19), 243 (4.37), 263 (4.32), 301 (4.14), 369 (4.16), 398 нм (4.14). Найдено: C 67.52; H 3.58; N 10.51%. C₁₅H₁₀N₂O₃. Вычислено: C 67.67; H 3.76; N 10.53%. Данные ЯМР ¹H спектра представлены в таблице.

б) 2.2 г (10 ммоль) 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она растворяют в 5 мл серной кислоты и при сильном перемешивании постепенно добавляют 0.9 мл HNO₃ (d=1.51), температура при этом не должна превышать 35°. Реакционную смесь выдерживают при этой температуре 15 минут, затем на кипящей водяной бане еще 10 минут, охлаждают и выливают в 100 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. После перекристаллизации из уксусной кислоты получают 2.52 г (82%) соединения 3. Вещество не дает депрессии при плавлении пробы смешения с образцом 3, полученным по методу а).

Результаты и их обсуждение

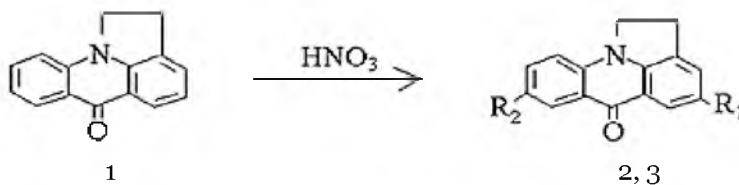
Реакция нитрования в дигидропирролоакридоне проводилась в условиях, используемых для нитрования 10-метилакридона-9.

Впервые нитрование 10-метилакридона-9 описано Дукером и Думаном [Deker, Dumant, 1989], которым удалось выделить продукт, состоящий из смеси 2- и 4-нитро-10-метилакридонов-9 после кипячения 10-метилакридона-9 в 30%-ной азотной кислоте.

Проведение реакций в уксусной кислоте [Lehmstent, Hundertmark, 1990] с двумя эквивалентами HNO₃ (d=1.4) также приводило к 2- и 4-нитро-10-метилакридонам-9 с выходом соответственно 82 и 15%.

Используя условия, описанные в последней работе, для нитрования 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она, в качестве основного продукта выделен 8-нитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (2) и побочного – 4,8-динитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он (3).

Разделить смесь моно- и динитропроизводных удалось, используя различную растворимость их в ацетоне. Оранжевые кристаллы соединения 2 были получены с 20% выходом после перекристаллизации, нерастворимого в ацетоне остатка, из уксусной кислоты.



2- $R_1=H$; $R_2=NO_2$

3- $R_1=R_2=NO_2$



Из ацетонового фильтрата, после хроматографической очистки, выделено соединение 2 с 62% выходом, которое идентично с образцом соединения 2, полученным из индолина и 2-хлор-5-нитробензойной кислоты.

Проведение нитрования 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она в условиях, используемых для синтеза 2,7-динитро-10-метилакридона-9, позволило выделить только один продукт – 4,8-динитро-1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-он, идентичный с соединением 3, выделенным из смеси продуктов нитрования.

Структура соединений 2 и 3 доказана элементным анализом и спектральными данными. Положение заместителей при нитровании доказано ЯМР¹H спектроскопией (табл.).

Таблица
Table

Химические сдвиги (δ м.д.) и константы спин-спиновой взаимодействия (J, Гц) нитропроизводных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она
Chemical shifts (δ p.p.m.) and constants of spin-spin interaction (J, Hz) of nitro derivatives of 1,2-dihydropirrol[3,2,1-de]acridine-6-ona

Со-единение	Растворитель	Химические сдвиги протонов (м.д.)									Константы спин-спиновой взаимодействия (J, Гц)
		H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_7	H_8	H_9	H_{10}	
1	(CД ₃) ₂ CO	CH ₂ ср. 4.51	CH ₂ ср. 3.58	7.38	7.23	8.00	8.36	7.11	7.68	7.38	$J_{CH_2,CH_2} = 7.5$ $J_{3,4} = 14.5 = 8;$ $J_{7,8} = 19.10 = 7.5;$ $J_{8,9} = 7.0$
2	(CД ₃) ₂ CO	CH ₂ ср. 4.74	CH ₂ ср. 3.67	7.68	7.29	7.97	9.2	-	8.51	7.61	$J_{CH_2,CH_2} = 8.5$ $J_{3,4} = 7.9;$ $J_{4,5} = 7.1;$ $J_{3,5} = 1.3;$ $J_{9,10} = 9.3;$ $J_{7,9} = 2.6$
3	DMCO-d ₆	CH ₂ ср. 4.81	CH ₂ ср. 3.82	8.2	-	8.83	9.29	-	8.45	7.62	$J_{CH_2,CH_2} = 8.3$ $J_{3,5} = 2.0;$ $J_{7,9} = 2.5;$ $J_{9,10} = 9.3$

На то, что нитрогруппа в соединении 2 находится в положении 8, указывает:

- отсутствие мультиплетного сигнала протона H_8 и констант спин-спиновой взаимодействия $J_{7,8}, J_{8,9}, J_{8,10}$;
- смещение в область слабого поля, за счет дезэкранирующего влияния группы NO₂, сигналов протонов H_7 и H_9 , причем величина смещения ($\Delta\delta$) для обоих протонов одинакова.

Анализ значений химических сдвигов и мультиплетности сигналов протонов в соединении 3 указывает, что замещение атомов водорода на группу NO₂ прошло в положениях 4 и 8.

Присутствие двух нитрогрупп в соединении 3 приводит к дальнейшему смещению частоты колебания карбонильной группы в ИК спектре в область высоких частот (1647 см⁻¹) по сравнению с соединением 2. Таким образом, можно заключит, что реакции замещения атомов водорода сильными электрофилами в дигидропирролоакридоне проходят несколько отлично от 10-метилакридона-9 и направление вступления заместителей согласуется с величинами химических сдвигов протонов в спектре ЯМР¹H соединения 1 (см. табл.), которые для протонов H_4 и H_8 имеют наименьшее значения.

Выводы

Осуществлен синтез нитропроизводных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она и подобраны оптимальные условия проведения этих реакций. Исследованы физико-химические и спектральные характеристики нитропроизводных 1,2-дигидропирроло[3,2,1-de]акридин-6-она.

Список литературы References

1. 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): 138–144.



- Alyab'eva T.M. 2004. Synthesis and spectral characteristics of the pyrrolo [3,2,1-de] acridine-6-one and some of its derivatives. *Vestnik Belgorodskogo universiteta potrebitel'skoj kooperatsii*, (1): 138–144. (in Russian)
2. Алябьева Т.М. 2006 Некоторые реакции карбонильной группы в дигидропирроло-акридонах. *Современные наукоемкие технологии*, (2): 44–45.
- Alyab'eva T.M. 2006 Some reaction of the carbonyl group-dihydro pyrrolo acridone. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern high technologies], (2): 44–45. (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. Серия: Естественные науки*, 26 (3): 119–122.
- Alyab'eva T.M. 2014. Investigation of electrophilic substitution reactions of 1-methyl-1,2-dihydro-pyrrolo [3,2,1-de] acridine-6-one. *Nauchnye vedomosti BelGU. Estestvennye nauki* [Belgorod State University Scientific Bulletin. Natural sciences], 26 (3): 119–122. (in Russian)
4. Chiron J., Galy J. 2004. Reactivity of the acridine ring: a review. *Synthesis*, (3): 313–325.
5. Deker H., Dunant G. 1989. Synthesis nitroderived acridona-9. *Chemische Berichte*, 42 (1): 1176–1177.
6. Gribble G. 2000. Recent developments in indole ring synthesis – methodology and applications. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, (7): 1045–1076.
7. Lehmstent K., Hundertmark H. 1990. Nitroderived acridona-9. *Chemische Berichte*, 52: 1232–1233.
8. Meesala R., Nagarajan R. 2010. A short route to the synthesis of pyrroloacridines via ullmann-goldberg condensation. *Tetrahedron Letters*, 51 (2): 422–424.