

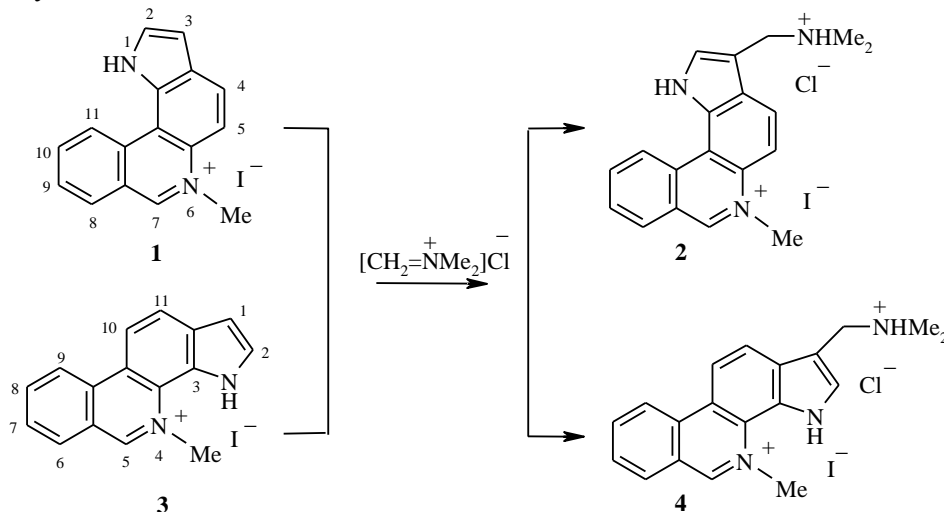
Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов, М. Е. Жукова,
А. Е. Щекотихин, В. Е. Жигачев, Н. Н. Суворов

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРРОЛО[*a*]-, ПИРРОЛО[*c*]ФЕНАНТРИДИНОВ
И ИНДОЛИНИЛЬНЫХ И ИНДОЛИЛЬНЫХ
ЗАМЕЩЕННЫХ 6-ФЕНАНТРИДИНА

Аминометилированием иодидов 6-метил-1Н-пирроло[2,3-*a*]- и 4-метил-3Н-пирроло[3,2-*c*]фенантридиния синтезированы соответствующие основания Манниха, а взаимодействием 6-хлорфенантридина с индолином и 5-амино-*N*-ацетилиндолином получены соответствующие производные фенантридина. Дегидрированием 6-(1Н-индол-1-ил)фенантридина диоксидом марганца получен 6-(1Н-индол-1-ил)фенантридин.

Ключевые слова: 6-(1-ацетилиндолин-5-ил)аминофенантридин, 6-(1Н-индол-1-ил)фенантридин; основания Манниха 6-метил-1Н-пирроло[2,3-*a*]- и 4-метил-3Н-пирроло[3,2-*c*]фенантридиния.

Полученные нами производные пирролофенантридинов показали высокую противоопухолевую и антилейкемическую активность [1]. В связи с этим представляется интересным расширить рамки начатых исследований и синтезировать новые производные пирролофенантридинов с целью изучения их биологической активности.

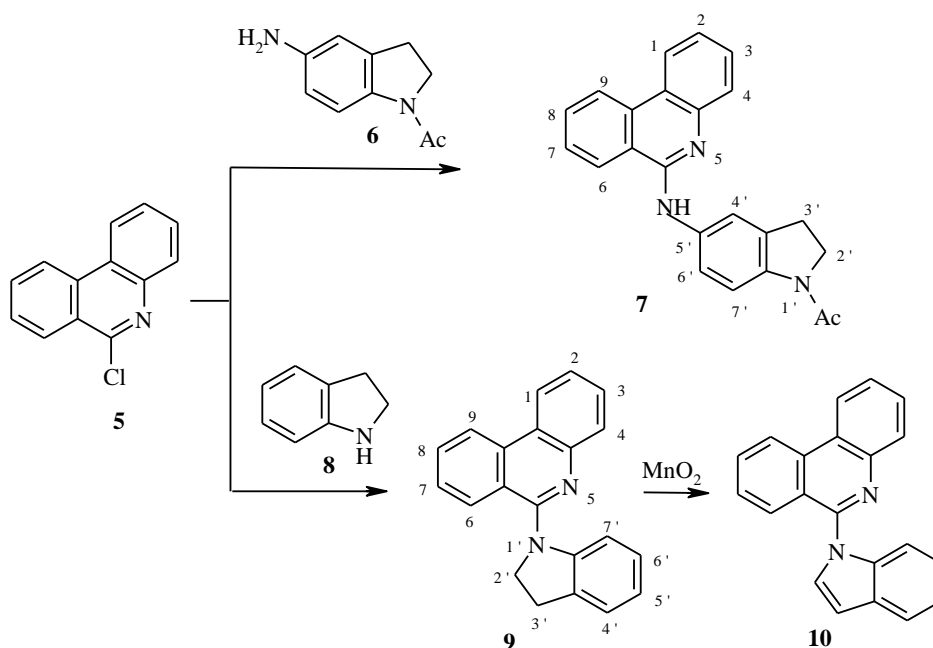


Аминометилированием иодида [1] 6-метил-1Н-пирроло[2,3-*a*]фенантридиния (**1**) действием кристаллического реагента Манниха [2] в смеси сухого ДМФА и абсолютного этанола в соотношении 5:2 получен с высоким выходом иодид-хлорид 3-*N,N*-диметиламинометил-6-метил-1Н-1350

пирроло[2,3-*a*]-фенантридин-6-ия (**2**). Аналогично из 4-метил-3Н-пирроло[3,2-*c*]фенантридиния (**3**) [1] синтезирован иодид-хлорид 1-*N,N*-диметил-аминометил-4-метил-3Н-пирроло[3,2-*c*]фенантридин-4-ия (**4**).

Наряду с этим получение индолильных и индолилных производных фенантридина может представлять большой интерес для изучения их биологической активности, поскольку соответствующие гетероароматические системы в ряду акридина – структурного изомера фенантридина – проявили, как нами было показано, высокую противоопухолевую и антилейкемическую активность [3, 4].

Алкилированием 5-амино-1-ацетилиндолина (**6**) [5] 6-хлорфенантридином (**5**) [6] в безводном пиридине при 80–90 °С в токе аргона получен 6-(1-ацетилиндолин-5-ил)аминофенантридин (**7**). Взаимодействие 6-хлорфенантридина **5** с индолином **8** в аналогичных условиях приводит к образованию 6-(1Н-индолин-1-ил)фенантридина (**9**). Дегидрированием индолинового фрагмента соединения **9** действием MnO_2 в *m*-ксилоле осуществлен синтез 6-(1Н-индол-1-ил)фенантридина (**10**).



В ИК спектрах смешанных солей **2** и **4** присутствуют слабые полосы поглощения в области 2740–2730 cm^{-1} , соответствующие валентным колебаниям связи $^{\oplus}N-H$. В ИК спектре индолилфенантридиниламина **7** имеется характеристическая полоса поглощения в области 3310 cm^{-1} , свидетельствующая о наличии в молекуле вторичной аминогруппы, а также полоса поглощения в области 1650 cm^{-1} , принадлежащая имеющейся в его молекуле третичной амидной группе ($N-C=O$).

В спектрах ЯМР 1H солей оснований Манниха **2** и **4** отсутствуют сигналы β -протонов пиррольного фрагмента молекул, а сигналы α -протонов проявляются в виде дублетов при 8.26 и 8.2 м. д. с $J_{12} = 2.2$, $J_{12} = 2.9$ Гц для соединений **2** и **4** соответственно. Кроме того, в спектрах ЯМР 1H этих соединений присутствуют сигналы протонов метиленовых

групп в области 4.67 м. д. и синглетные сигналы протонов метильных групп диметиламинных заместителей в области 2.77 м. д. Сигналы протонов метильных групп у кватернизованных атомов азота пиридиновых фрагментов молекул проявляются в виде синглетов при 4.79 и 5.07 м. д. для соединений **3** и **4**.

В спектрах ЯМР ^1H соединения **7** наблюдаются сигналы α - и β -протонов индолинового фрагмента в виде триплетов с 4.13 и 3.23 м. д. соответственно с $J_{\alpha\beta} = 3.36$ Гц. Ароматические протоны индолинового и фенантридинового фрагментов проявляются в области 7.2–8.97 м. д.

В спектре ЯМР ^1H соединения **9** наблюдаются триплетные сигналы α - и β -протонов индолинового фрагмента молекулы при 4.34 и 3.22 м. д. соответственно ($J_{\alpha\beta} = 8.4$ Гц). Сигналы протонов индолинового ядра (система ABCD) проявляются в виде мультиплета в области 6.49–7.28 м. д., а мультиплетные сигналы протонов фенантридинового фрагмента молекулы – в области 7.68–8.82 м. д. Ароматизация индолинового фрагмента соединения **9** приводит к тому, что в спектре индолилфенантридина **10** появляются дублетные сигналы α - и β -протонов пиррольного ядра при 7.82 и 6.85 м. д. соответственно ($J_{\alpha\beta} = 3.36$ Гц). Мультиплетные сигналы ароматических протонов индолинового и фенантридинового фрагментов молекулы наблюдаются в области 7.20–8.97 м. д.

В масс-спектрах соединений **3**, **4**, **7**, **9**, **10** имеются пики молекулярных ионов M^+ 453, 453, 353, 296, 294, а характер дальнейшей фрагментации не противоречит приписываемым им структурам.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений сняты на спектрометре Perkin-Elmer 599 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Varian UNITY plus 400. Химические сдвиги измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре Varian Mat-112. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводился методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254. Препаративная хроматография соединений проводилась на силикагеле марки L 40/100.

Хлорид-иодид 3-N,N-диметиламинометил-6-метил-1H-пирроло[2,3-a]фенантридин-6-ия (2). К раствору 0.5 г (0.0014 моль) иодида 6-метил-1H-пирроло[2,3-a]фенантридина (**1**), полученному при нагревании до 80 °С в смеси 10 мл безводного ДМФА и 4 мл абсолютного этанола, при этой температуре добавляют двумя порциями 0.3 г (0.005 моль) хлорида N,N-диметилметиленаммония (кристаллического реагента Манниха). Полученную смесь перемешивают при 80–90 °С в течение 1 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Выпавший желтый осадок отфильтровывают, промывают абсолютным этанолом, сушат. Выход основания Манниха II 0.49 г (80%). Т. пл. 250 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3490, 3210 (N–H), 2740 ($^{\oplus}\text{N}-\text{CH}_3$), 2700 ($^{\oplus}\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 13.13 (1H, уш. с, NH); 11.3 (1H, уш. с, $^{\oplus}\text{NH}$); 10.35 (1H, с, 7-H); 9.42 (1H, д, 11-H); 8.75 (1H, д, 5-H); 8.65 (1H, д, 8-H); 8.45 (1H, д, 4-H); 8.45 (1H, т, 10-H); 8.26 (1H, д, $J_{12} = 2.2$, 2-H); 8.12 (1H, т, 9-H); 4.79 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}^{\oplus}$); 4.68 (2H, д, $-\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$); 2.77 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}^{\oplus}$). Найдено, %: С 50.1; Н 4.7; N 9.2. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClIN}_3$. M^+ 453. Вычислено, %: С 50.3; Н 4.6; N 9.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 453 (100).

Хлорид-иодид 1-N,N-диметиламинометил-4-метил-3H-пирроло[3,2-c]фенантридин-4-ия (4). Аналогично соединению **2** из иодида 4-метил-3H-пирроло[3,2-c]фенантридина (**3**) получают основание Манниха IV. Выход 0.51 г (85%). Т. пл. 250 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3480, 3210 (N–H), 2730 ($^{\oplus}\text{N}-\text{CH}_3$), 2500 ($^{\oplus}\text{N}-\text{H}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 11.3 (1H, уш. с, $^{\oplus}\text{NH}$); 10.74 (1H, уш. с, NH); 10.25 (1H, с, 5-H);

9.42 (1H, д, 11-H); 9.22 (1H, д, 9-H); 8.92 (1H, д, 10-H); 8.59 (1H, д, 6-H); 8.36 (1H, т, 8-H); 8.20 (1H, д, $J_{12} = 2.9$, 2-H); 8.06 (1H, т, 7-H); 4.79 (3H, с, $\text{CH}_3\text{N}^{\oplus}$); 4.68 (2H, д, $-\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$); 2.77 (6H, с, $(\text{CH}_3)_2\text{N}^{\oplus}$). Найдено, %: С 49.9; Н 4.8; N 9.3. $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClIN}_3$. M^+ 453. Вычислено, %: С 50.3; Н 4.6; N 9.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 453 (100).

6-(1-Ацетилиндолин-5-ил)аминофенантридина (7). Раствор 2.13 г (0.01 моль) 6-хлорфенантридина (5) и 1.76 г (0.01 моль) N-ацетил-5-аминоиндолина в 25 мл безводного пиридина продувают аргоном в течение 15 мин. Затем смесь в токе аргона нагревают до 85 °С и выдерживают при этой температуре 1 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры и выливают в 200 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 2.75 г (78%). Т. пл. >250 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3110 (N-H), 1650 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 9.17 (1H, с, NH); 8.69 (1H, д, 10-H); 8.65 (1H, д, 7-H); 8.64 (1H, д, 1-H); 8.49 (1H, д, 4-H); 8.04 (1H, с, 4'-H); 8.02 (1H, с, 7'-H); 7.71 (1H, д, 6'-H); 7.70 (1H, т, 3-H); 7.54 (1H, т, 8-H); 7.36 (1H, т, 2-H); 7.36 (1H, т, 9-H); 4.13 (2H, т, 2'-H); 3.23 (2H, т, 3'-H); 2.16 (3H, т, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 78.3; Н 5.3; N 11.9. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$. M^+ 353. Вычислено, %: С 78.2; Н 5.4; N 11.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 (100).

6-(1Н-Индолин-1-ил)фенантридин (9). Аналогично соединению 7 из 6-хлорфенантридина (5) и индолина получают соединение 9. После перекристаллизации из смеси бензол-гексан, 5:1, получают 2.1 г (73%) 6-(1Н-индолин-1-ил)фенантридина (9). Т. пл. 122–124 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.82 (1H, д, $J = 8.4$, 1-H); 8.67 (1H, д, 10-H); 8.24 (1H, д, 4-H); 7.94 (1H, т, 9-H); 7.94 (1H, т, 2-H); 7.70 (1H, т, 3-H); 7.68 (1H, д, 7-H); 7.58 (1H, т, 9-H); 7.28 (1H, д, 4'-H); 6.93 (1H, т, 6'-H); 6.81 (1H, т, 5'-H); 6.49 (1H, с, 7'-H); 4.94 (2H, т, 2'-H); 3.22 (2H, т, 3'-H). Найдено, %: С 85.1; Н 5.3; N 9.5. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$. M^+ 296. Вычислено, %: С 85.1; Н 5.4; N 9.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 296 (100).

6-(1Н-Индол-1-ил)фенантридин (10). К 2.96 г (0.01 моль) 6-(1Н-индолин-1-ил)фенантридина (9), растворенного в 30 мл *m*-ксилола, добавляют 2.5 г диоксида марганца и кипятят с водоотделителем 2.5–3 ч. Растворитель отгоняют в вакууме, твердый остаток хроматографируют (силикагель, бензол). Выход 1.48 г (50%). Т. пл. 140–143 °С (из смеси бензол-гексан, 5:1). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.84 (1H, д, 10-H); 8.10 (1H, д, 4-H); 8.07 (1H, д, $J_{12} = 3.36$, 1-H); 8.04 (1H, т, 2-H); 7.85 (1H, т, 3-H); 7.98 (1H, д, 7-H); 7.85 (2H, м, 8-H, 9-H); 7.82 (1H, д, 2'-H); 7.75 (1H, д, 7'-H); 7.44 (1H, д, 4'-H); 7.2 (2H, м, 5'-H, 6'-H); 6.85 (1H, д, 3'-H). Найдено, %: С 85.4; Н 4.9; N 9.5. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2$. M^+ 294. Вычислено, %: С 85.7; Н 4.8; N 9.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 (100).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Н. Буянов, Е. П. Баберкина, М. Е. Самойлова, Р. Н. Ахвледиани, Е. П. Фролова, Л. Н. Курковская, Ю. А. Ершова, Т. С. Сафонова, Б. В. Коровин, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, № 1, 10 (1994).
2. С. Kinast, L. F. Trietze, *Angew. Chem.*, **88**, 261 (1976).
3. Н. Т. Чаганова, В. Н. Буянов, Ю. А. Ершова, И. И. Левина, Т. С. Сафонова, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, № 8, 41 (1991).
4. Н. Т. Чаганова, В. Н. Буянов, Н. Н. Суворов, Т. С. Сафонова, Ю. А. Ершова, *Хим.-фарм. журн.*, № 12, 27 (1991).
5. Г. И. Жунгиету, В. А. Будылин, А. Н. Кост, *Препаративная химия индола*, Штинца, Кишинев, 1975, 157.
6. D. Graebe, V. Wander, *Ann.*, **276**, 245 (1893).

Российский химико-технологический
университет, Москва 125190
e-mail: cheka@rogov.mccme.ru

Поступило в редакцию 14.10.99