

Синтез (1*H*-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дионов

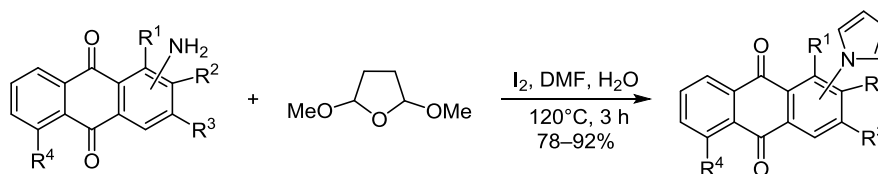
Виктор И. Зварич^{1*}, Марина В. Стасевич¹, Владимир В. Лунин¹,
Михаил В. Вовк², Владимир П. Новиков¹

¹ Национальный университет "Львовская политехника",
ул. С. Бандеры, 12, Львов 79013, Украина; e-mail: vnovikov@polynet.lviv.ua

² Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: mvovk@i.com.ua

Поступило 16.05.2016

Принято 30.06.2016



Предложен препаративный способ получения (1*H*-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дионов в условиях катализируемой иодом реакции Клаусона–Кааса.

Ключевые слова: аминокантрацен-9,10-дионы, 2,5-диметокситетрагидрофуран, молекулярный иод, пирролы, реакция Клаусона–Кааса.

Производные пиррола обладают широким спектром биологической активности^{1–7}: среди них выявлены соединения с противовоспалительным, анальгетическим, антимикробным, противовирусным, противоопухолевым, антигипергликемическим, противосудорожным действием. Среди современных методов синтеза производных пиррола особо эффективными являются каталитические варианты реакции Пааля–Кнорра⁸ и ее модификации – реакции Клаусона–Кааса.⁹

Продолжая ранее начатые исследования^{10–13} нуклеофильных свойств аминокантрацен-9,10-дионов,

а также с целью получения новых потенциальных биоактивных соединений в настоящем сообщении изучена возможность применения антрацен-9,10-дионов в реакции Клаусона–Кааса. Установлено, что аминокантрацен-9,10-дионы **1a–g** не реагируют с 2,5-диметокситетрагидрофураном (схема 1) ни при нагревании в уксусной кислоте,¹⁴ ни в смеси PhH–H₂O.¹⁵ Замена смеси PhH–H₂O на смесь ДМФА–H₂O (100:4) позволяет получить только 2-(1*H*-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дион **2a** (метод I, схема 1) с выходом 78%. В спектре ЯМР ¹H соединения **2a** наблюдаются сигналы протонов

Схема 1

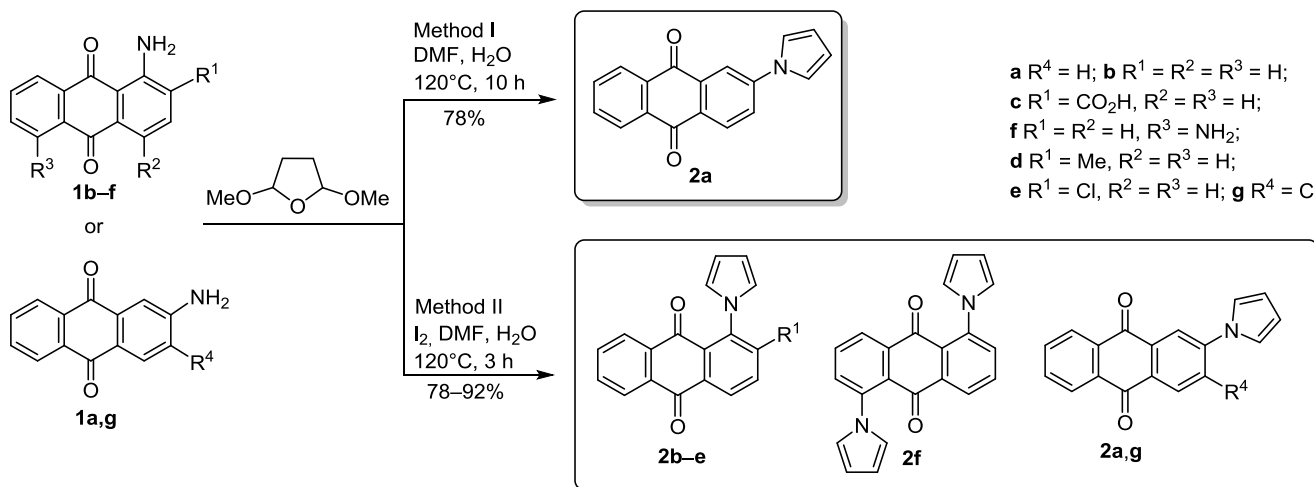
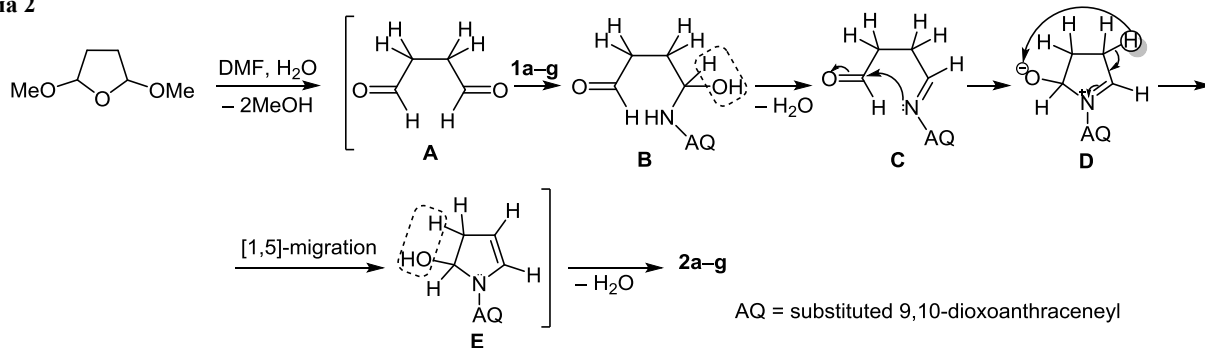


Схема 2



пиррольного фрагмента в виде уширенных синглетов при 6.38 и 7.63 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C пиррола **2a** присутствуют сигналы углеродов пиррольного цикла при 112.2 и 119.4 м. д. В масс-спектре соединения **2a** присутствует пик иона $[\text{M}+\text{H}]^+$ с массой 274 и интенсивностью 100%.

Наиболее эффективным способом реализации реакции Клаусона–Кааса в ряду аминокантрацен-9,10-дионов **1a–g** оказалось ее проведение в присутствии катализатора (метод II, схема 1), в качестве которого был выбран молекулярный иод – удобный и дешевый реагент, устойчивый к влаге, в отличие от других сильных кислот Льюиса (ZnCl_2 , AlCl_3 , P_2O_5 , $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$).^{16–26}

В условиях катализируемой иодом реакции Клаусона–Кааса удалось получить ряд новых, ранее неописанных, монопиррольных производных антрацен-9,10-диона **2a–e, g**, бипиррольное производное **2f**, а также увеличить выход соединения **2a** до 91%. Использование молекулярного иода также значительно сокращает время проведения реакции по сравнению с методом I (с 10 до 3 ч).

Механизм образования пиррольных производных **2a–g**, вероятно, проходит через интермедиаты А–Е (схема 2). На первой стадии реакции происходит образование интермедиата А вследствие раскрытия 2,5-диметокситетрагидрофуранового цикла при нагревании в смеси ДМФА– H_2O , где вода выступает как реагент для отщепления двух молекул метанола при раскрытии цикла.¹⁷ Влияние молекулярного иода, предположительно, заключается в активации атома кислорода альдегидной группы интермедиата А, что значительно облегчает атаку карбонильного углерода альдегида аминокантрацен-9,10-дионом **1a–g**. Далее реакция проходит через образование интермедиатов В–Е с получением соответствующих пирролов **2a–g**.

Таким образом, в данной работе предложен удобный способ получения новых (1*H*-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дионов из аминокантрацен-9,10-дионов и 2,5-диметокситетрагидрофурана в условиях катализируемой иодом реакции Клаусона–Кааса.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Specord M-80 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian Mercury-400

(400 и 125 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Протоны и атомы углерода пиррольного цикла в спектрах ЯМР обозначены как "H Pyr" и "C Pyr" соответственно. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 1100/DAD/HSD/VLG 119562, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении (70 эВ). Элементный анализ проведен на приборе Perkin Elmer CHN-Analyzer серии 2400. Содержание хлора определено меркуриметрическим методом. Температуры плавления определены на приборе Voetius. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент PhH–MeCN, 6:1. Исходные аминокантрацен-9,10-дионы **1a–g** и 2,5-диметокситетрагидрофуран приобретены у фирмы Sigma-Aldrich. Аминокантрацен-9,10-дионы **1a–g** использованы без дополнительной очистки, 2,5-диметокситетрагидрофуран очищен перегонкой.

Синтез соединений 2a–g. Метод I. К раствору 0.50 г (2.24 ммоль) 2-аминокантрацен-9,10-диона (**1a**) в смеси 30 мл ДМФА и 1.2 мл H_2O добавляют 0.58 мл (4.48 ммоль) 2,5-диметокситетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают при 120 °С в течение 10 ч, охлаждают, разбавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

Метод II. К 1.344 ммоль аминокантрацен-9,10-диона **1a–g** в 30 мл ДМФА и 1.2 мл H_2O добавляют 0.35 мл (2.688 ммоль) или 0.70 мл (5.376 ммоль в случае соединения **2f**) 2,5-диметокситетрагидрофурана и 0.034 г (0.134 ммоль) или 0.068 г (0.268 ммоль в случае соединения **2f**) молекулярного иода. Реакционную смесь выдерживают в течение 3 ч при постоянном перемешивании и нагревании при 120 °С. Смесь охлаждают, разбавляют 100 мл воды, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат.

2-(1*H*-Пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дион (2a). Выход 0.48 г (78%, метод I), 0.34 г (91%, метод II), т. пл. 160–161 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1674, 1631 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.38 (2H, уш. с, H Pyr); 7.63 (2H, уш. с, H Pyr); 7.92 (2H, м, H Ar); 8.11 (1H, м, H Ar); 8.19–8.22 (4H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 112.3 (C Pyr); 115.5 (C Ar); 119.4 (C Pyr); 123.9; 126.8; 126.9; 129.2; 129.5; 133.1 (2C); 134.5; 134.8; 144.1; 181.4; 182.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 79.18; H 4.09; N 5.07. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 79.11; H 4.06; N 5.13.

1-(1H-Пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дион (2b). Выход 92%, т. пл. 210–212 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1680, 1645 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.22 (2H, уш. с, H Pyr); 6.97 (2H, уш. с, H Pyr); 7.75–8.21 (7H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 109.5 (C Pyr); 122.2 (C Pyr); 126.1; 126.3; 126.8; 127.2; 132.0; 133.8; 134.0; 134.4; 134.6; 134.8; 134.9; 140.5; 181.5 (C=O); 182.2 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 79.21; H 4.01; N 5.05. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 79.11; H 4.06; N 5.13.

9,10-Диоксо-1-(1H-пиррол-1-ил)-9,10-дигидро-антрацен-2-карбоновая кислота (2c). Выход 80%, т. пл. 250–251 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1725, 1680, 1631 (C=O), 3350 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.19 (2H, уш. с, H Pyr); 6.76 (2H, уш. с, H Pyr); 7.89–8.08 (4H, м, H Ar); 8.06–8.23 (2H, м, H Ar); 13.51 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 110.8; 120.4 (C Pyr); 124.1; 126.8; 126.9; 127.7; 131.1; 132.2; 132.3; 133.6; 133.7; 134.4; 139.5; 166.5 (COOH); 181.9; 182.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 71.84; H 3.54; N 4.49. $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 71.92; H 3.49; N 4.41.

2-Метил-1-(1H-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дион (2d). Выход 83%, т. пл. 220–221 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1674, 1649 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.08 (3H, с, CH_3); 6.25 (2H, уш. с, H Pyr); 6.74 (2H, уш. с, H Pyr); 7.88–7.99 (4H, м, H Ar); 8.15–8.26 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.2 (CH_3); 110.7; 122.4 (C Pyr); 125.0; 126.9; 129.4; 131.8; 132.6; 132.9 (2C); 133.4; 134.9; 142.3; 144.3; 180.8 (C=O); 181.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 79.51; H 4.59; N 4.82. $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 79.43; H 4.56; N 4.87.

2-Хлор-1-(1H-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дион (2e). Выход 81%, т. пл. 225–226 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1681, 1637 (C=O), 1100 (Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.26 (2H, уш. с, H Pyr); 6.77 (2H, уш. с, H Pyr); 7.91–8.01 (4H, м, H Ar); 8.17–8.22 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 110.6; 122.4 (C Pyr); 125.1; 127.1; 129.3; 132.6; 132.8; 133.0; 133.4; 134.8; 142.4; 144.4; 180.9 (C=O); 181.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 70.19; H 3.34; Cl 11.47; N 4.59. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 70.25; H 3.28; Cl 11.52; N 4.55.

1,5-Ди(1H-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дион (2f). Выход 78%, т. пл. > 300 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1676, 1645 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.25 (4H, уш. с, H Pyr); 6.99 (4H, уш. с, H Pyr); 7.75–7.77 (2H, м, H Ar); 7.90–7.94 (2H, м, H Ar); 8.06–8.08 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 110.0; 121.8 (C Pyr); 125.6; 125.8; 125.9; 126.6; 127.8; 131.2; 139.2; 182.2 (2C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %:

C 78.02; H 4.21; N 8.22. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.09; H 4.17; N 8.28.

2-Хлор-3-(1H-пиррол-1-ил)антрацен-9,10-дион (2g). Выход 86%, т. пл. 211–213 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1674, 1641 (C=O), 1115 (Cl). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.37 (2H, уш. с, H Pyr); 7.23 (2H, уш. с, H Pyr); 7.94–8.02 (3H, м, H Ar); 8.18–8.26 (3H, м, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 110.6; 122.3 (C Pyr); 125.0; 126.9; 131.8; 132.6; 132.9 (2C); 133.4; 134.9; 135.6; 180.8 (C=O); 181.1 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 308 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 70.29; H 3.23; Cl 11.58; N 4.48. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$. Вычислено, %: C 70.25; H 3.28; Cl 11.52; N 4.55.

Список литературы

- Jones, R. A.; Bean, G. P. *The Chemistry of Pyrroles*; Academic Press: London, 1977, p. 483.
- Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.
- Jacobi, P. A.; Coult, L. D.; Guo, J. S.; Leung, S. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 205.
- Furstner, R. *Angew. Chem.* **2003**, *42*, 3582.
- Muchowski, J. M. *Adv. Med. Chem.* **1992**, *1*, 109.
- Aydogan, F.; Basarir, M.; Yolacana, C.; Demirb, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9746.
- Mohamed, M. S.; Fathallah, S. S. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2014**, *11*, 477.
- Bandyopadhyay, D.; Mukherjee, S.; Banik, B. K. *Molecules* **2010**, *15*, 2520.
- Zhang, X.; Shi, J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 898.
- Stasevych, M.; Zvarych, V.; Musyanovych, R.; Novikov, V.; Vovk, M. *Chem. Chem. Technol.* **2014**, *8*, 135.
- Stasevych, M. V.; Zvarych, V. I.; Stan'ko, O. V.; Vovk, M. V.; Novikov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *49*, 1831. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 1976.]
- Zvarych, V. I.; Stasevych, M. V.; Stan'ko, O. V.; Musyanovych, R. Ya.; Novikov, V. P. *Rus. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 306. [*Журн. орган. химии* **2014**, 311.]
- Zvarych, V. I.; Stasevych, M. V.; Lunin, V. V.; Novikov, V. P.; Vovk, M. V. *J. Org. Pharm. Chem.* **2015**, *13*, 35.
- Gourlay, B. S.; Molesworth, P. P.; Ryanb, J. H.; Smith, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 799.
- Kashima, C.; Hibi, S.; Maruyama, T.; Harada, K.; Omote, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 913.
- (a) Yang, X. J.; Zhang, Y. S. *J. Chem.* DOI: 10.1155/2013/543219. (b) Ren, Y. M.; Cai, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 101. (c) Varala, R.; Nuvula, S.; Adapa, S. R. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283. (d) Zmitek, K.; Zupan, M.; Stavber, S.; Iskra, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6534. (e) Yadav, J. S.; Satyanarayana, M.; Raghavendra, S.; Balanarsaiah, E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8745. (f) Bhosale, R. S.; Sarda, S. R.; Ardhapure, S. S.; Jadhav, W. N.; Bhusare, S. R.; Pawar, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7183. (g) Wang, X.-S.; Zhou, J.; Yin, M.-Y.; Yang, K.; Tu, S. J. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 266.
- Coulthard, G.; Erb, W.; Aggarwal, V. K. *Nature* **2012**, *489*, 278.