

DOI: 10.6060/ivkkt.20216401.6291

УДК: 547.751

## СИНТЕЗ ДИБЕНЗО [cd, g] ИНДОЛА

А.А. Кимяшов, А.В. Сыромолотов

Александр Анатольевич Кимяшов\* Александр Владимирович Сыромолотов  
Кафедра химической технологии и вычислительной химии. Челябинский государственный университет  
Молодогвардейцев, 70б. г. Челябинск, 454021, Россия  
E-mail: kimyashov@mail.ru al-sy@mail.ru

*В данной работе предложен и обсуждается метод синтеза не описанного ранее соединения – дибензо[cd, g]индола. Для успешного синтеза целевого соединения использовали классический метод, базирующийся на известном подходе получения индолов по Фишеру с некоторыми изменениями. В качестве исходного соединения использовали коммерчески доступные производные антрацена, так как они уже содержат готовую систему из трех конденсированных ароматических циклов и являются достаточно реакционноспособными. Из 9-аминоантрацена обработкой этил нитритом, при пониженных температурах, получили соответствующую соль диазония. Попытки получения соли диазония при обработке амина неорганическими нитритами в кислой водной среде не привели к получению продукта с приемлемым выходом. 9-антрилгидразин получали восстановлением соответствующей соли диазония в очень мягких условиях. Восстановление проводили с помощью диоксида серы в среде водного гидросульфита натрия. Из антрилгидразина был получен формальдегид 9-антрилгидразон путем конденсации с пароформом. Целевой продукт был получен внутримолекулярной циклизацией гидразона, при действии  $BF_3 \cdot Et_2O$ , в условиях сильного разбавления и пониженных температур. Определены физико-химические характеристики всех полученных соединений. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP-30. ИК спектры сняты на приборе ИК-Фурье спектрометре Nicolet 380 в таблетках с бромидом калия. ЯМР спектры регистрировали на спектрометре Bruker DRX-400 (400MHz), в качестве стандарта  $^1H$  использовали  $Me_4Si$ , растворителем служил  $CDCl_3$ . Элементный анализ проводили на анализаторе EuroEA 3000. По данным выше перечисленных методов анализа был сделан вывод о том, что предполагаемые структуры соответствуют реально полученным. Синтезированные продукты представляют собой индивидуальные вещества.*

**Ключевые слова:** синтез, антрацен, индол

### Для цитирования:

Кимяшов А.А., Сыромолотов А.В. Синтез дибензо [cd, g] индола. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2021. Т. 64. Вып. 1. С. 22–26

### For citation:

Kimyashov A.A., Syromolotov A.V. Synthesis of dibenzo[cd, g]indole. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. [ChemChemTech]*. 2021. V. 64. N 1. P. 22–26

## SYNTHESIS OF DIBENZO[cd, g]INDOLE

A.A. Kimyashov, A.V. Syromolotov

Aleksandr A. Kimyashov\*, Aleksandr V. Syromolotov

Department of Chemical Technology and Computational Chemistry, Chelyabinsk State University, Molodogvardeyev st., 70b, Chelyabinsk, 454021, Russia

E-mail: kimyashov@mail.ru\*, al-sy@mail.ru

*In this paper, a synthesis method is proposed and discussed for a compound not previously described – dibenzo [cd, g] indole. For the successful synthesis of the target compound we used the classical method based on well-known procedure of indoles obtaining according to Fisher method with some changes. Commercially available derivatives of anthracene were used as the starting compound since they already contain a ready-made system of three condensed aromatic rings and they reaction activity is rather high. The corresponding diazonium salt was obtained from 9-amino anthracene by reaction with ethyl nitrite. Attempts to obtain the diazonium salt by reaction the amine with inorganic nitrites in an acidic aqueous medium did not lead to a product with an acceptable yield. 9-Antryl hydrazine was prepared by reducing the diazonium salt under mild conditions. Reduction was carried out using sulfur dioxide in aqueous sodium hydrosulfite. Formaldehyde of 9-anthrylhydrazone was obtained from anthrylhydrazine after condensation with paraformaldehyde. The target product was obtained by intramolecular cyclization of hydrazone under the action of  $BF_3 \cdot Et_2O$  under the condition of high dilution and low temperature. The physico-chemical characteristics of all the obtained compounds are determined. Melting point was determined on a Stuart SMP-30 instrument. IR spectra were recorded on a Nicolet 380 FT-IR spectrometer in tablets with potassium bromide. NMR spectra were recorded on a Bruker DRX-400 spectrometer (400 MHz),  $Me_4Si$  was used as a  $^1H$  standard, in  $CDCl_3$  as a solvent. Elemental analysis was performed on a EuroEA 3000 analyzer. Based on the data from the above analysis methods, it was concluded that the proposed structures correspond to the real ones. In addition, we can conclude that synthesized products are individual substances.*

**Key words:** synthesis, anthracene, indole

## ВВЕДЕНИЕ

Важной задачей органической химии является поиск способов получения новых веществ, которые могут иметь прикладное значение для самых разных отраслей. Одним из хорошо изученных классов соединений являются производные индола. Несмотря на то, что они известны достаточно давно, интерес к ним не ослабевает и по сей день. Это связано с их ценными свойствами, которые обуславливают их широкое применение во многих сферах. Так, например, широко известно, что соединения, содержащие индольный фрагмент, входят в состав разнообразных лекарственных средств [1-9]. Кроме того, эти соединения являются гормонами роста растений, такими же, как ауксины [10]. Индол оксиды присутствуют в структуре алкалоидов, обладающих противораковым действием [11].

Различные производные, такие как бензо[cd]индол-2(1H)-оны, часто находятся в виде важных функциональных ядер в самых разных молекулах, таких как лекарственные средства, краси-

тели, натуральные продукты и биологически активные вещества [12-17]. Есть упоминания о веществах, содержащих фрагменты бензо[cd]индолов для использования в солнечных батареях, работающих в ближней инфракрасной области [18]. Бензоиндолы используют для синтеза флуоресцентных маркеров [19-20].

Поэтому получение новых бензоиндолов видится интересной и, самое главное, практически значимой задачей. Естественным кажется выбор в качестве исходных веществ для синтеза таких молекул – конденсированных ароматических соединений, содержащих более двух ароматических колец. Одним из таких доступных веществ является антрацен. К сожалению, химия антрацена относительно мало исследована. И описание экспериментальных методик получения целевого индола найдено не было. В связи с этим было решено провести синтез, используя, по возможности, доступные исходные вещества и классический метод синтеза индолов.

#### МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Исходное соединение 9-аминоантрацен синтезировали через нитрование и восстановление, согласно методике, изложенной в литературе [21]. Оно коммерчески доступно, так же, как и остальные реагенты. Температуру плавления определяли на приборе Stuart SMP-30. ИК спектры сняты на ИК-Фурье спектрометре Nicolet 380 в таблетках с бромидом калия. ТСХ выполняли на хроматографических пластинках SilufolUV-254, проявление осуществляли парами йода. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Sigma (Davasil Grade 635), 60 mesh. ЯМР-спектры регистрировали на спектрометре Bruker DRX-400 (400MHz), в качестве стандарта  $^1\text{H}$  использовали  $\text{Me}_4\text{Si}$ , растворителем служил  $\text{CDCl}_3$ . Элементный анализ проводили на анализаторе EuroEA 3000.

#### 9-антрилгидразин (1)

В трехгорлую колбу, снабженную термометром, обратным холодильником и капельной воронкой помещали 9,65 г (50 ммоль) 9-аминоантрацена. Затем добавляли 150 мл свежеперегнанного диоксана, включали интенсивное перемешивание и при охлаждении медленно добавляли 4,7 мл (55 ммоль) концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивали в течение 1 ч при охлаждении до  $-10^\circ\text{C}$ , медленно прикапывая 4,6 г (55 ммоль) холодного этилнитрита. После прибавления всего количества этилнитрита перемешивали еще 1,5 ч при  $-10^\circ\text{C}$ . Полученную смесь медленно приливали к раствору  $\text{NaHSO}_3$  15,6 г (15 ммоль) в 100 мл воды, пробулькивая при этом  $\text{SO}_2$ , температуру поддерживали  $-5^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали 30 мин при этой температуре, прекращали пробулькивание  $\text{SO}_2$  и нагревали до  $75^\circ\text{C}$  в течение 40 мин. Затем добавляли 50 мл концентрированной соляной кислоты и перемешивали 8 ч при  $75^\circ\text{C}$ . После охлаждения до  $-5^\circ\text{C}$  и выдерживали 12 ч. Выпавший коричневый порошок фильтровали, промывали охлажденной соляной кислотой  $3 \times 20$  мл, затем диэтиловым эфиром  $3 \times 15$  мл, сушили на воздухе 2 дня, а затем под вакуумом. В итоге получили 4,8 г (20 ммоль) продукта с выходом 40% в виде порошка коричневого цвета.

Для выделения свободного основания к суспензии гидрохлорида 5 г (22 ммоль) в 50 мл воды, добавляли 20%  $\text{NaOH}$  до pH 12, выдерживали в течение 1 ч, экстрагировали хлористым метиленом, экстракты сушили над сульфатом натрия, упаривали. Затем проводили возгонку в вакууме паромаслянного насоса при  $170^\circ\text{C}$ . Полученный продукт перекристаллизовывали из диоксана, в ре-

зультате получили 3,1 г (14 ммоль) вещества, с выходом 63% в виде розовых мелких игл.

$^1\text{H}$   $\sigma$ : 8,28-8,02(м, 4H, аром), 7,89(с, 1H, аром), 7,43-7,2(м, 4H, аром), 4,6-5,7(шс, 3H,  $\text{N}_2\text{H}_3$ );

$^{13}\text{C}$   $\sigma$ : 145,9, 136,3, 126,7, 125,1, 124,6 123,2, 120,1;

ИК: 3368, 3054, 1622, 1554, 1428, 1367, 1160, 1094, 854, 812, 714, 620;

$R_f$  0,32 (гексан/ $\text{EtOAc}$  3:1) Т пл.,  $^\circ\text{C}$  167-170.

#### Формальдегид 9-антрилгидразон (2)

В колбу на 100 мл в атмосфере аргона помещали 8 г (38 ммоль) 9-антрилгидразина, добавляли 50 мл сухого диоксана и нагревали до  $50^\circ\text{C}$  при перемешивании. К суспензии медленно добавляли 1,14 г (38 ммоль) сухого параформа и перемешивали 12 ч при этой температуре. Раствор упаривали в вакууме, после чего добавляли 30 мл воды, перемешивали, фильтровали, промывали водой  $3 \times 10$  мл, сушили и перекристаллизовывали из этилацетата. В результате получили 6,5 г (28 ммоль) продукта с выходом 73% в виде мелких желтых кристаллов.

$^1\text{H}$   $\sigma$ : 10,8-10,4(шс, 1H, NH), 8,55-7,29(м, 9H, аром), 7,41-6,7(м, 2H,  $\text{N}=\text{CH}_2$ );

$^{13}\text{C}$   $\sigma$ : 143,1, 139,8, 128,4, 127,1, 126,1, 124,7, 123,6, 121,3;

ИК: 3362, 3061, 1620, 1552, 1434, 1420, 1366, 1148, 1102, 872, 814, 718, 631;

$R_f$  0,54 (гексан/ $\text{EtOAc}$  3:1) Т пл.,  $^\circ\text{C}$  182-184.

#### Дибензо[cd,g]индол (3)

В круглодонную колбу на 2 л под аргоном помещали 5 г (22 ммоль) формальдегид 9-антрилгидразона и добавляли 1500 мл сухого диоксана, перемешивали до полного растворения, затем охлаждали и при  $-30^\circ\text{C}$  и медленно прикапывали раствор эфирата трехфтористого бора 3,4 г (24 ммоль) в 200 мл сухого диэтилового эфира. При этой температуре перемешивали 1,5 ч, затем отгоняли диэтиловый эфир и перемешивали при температуре  $70^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. После охлаждения, добавляли 100 мл водного 10%  $\text{NaHCO}_3$  и упаривали в вакууме. Полученное вязкое темное масло обрабатывали водным  $\text{NaOH}$  до pH 12 и экстрагировали хлористым метиленом  $3 \times 100$  мл. В результате получилось 3,4 г вязкой темной жидкости, из которой с помощью колоночной хроматографии удалось выделить 243 мг (1,2 ммоль) продукта с выходом 5,4% в виде мелких пластинок желтоватого цвета.

$^1\text{H}$   $\sigma$ : 8,72-7,21 (м, 8H, аром);

$^{13}\text{C}$   $\sigma$ : 146,9, 135,4, 134,8, 133,2, 132,7, 129,2, 128,6, 126,8, 126,0, 124,8, 123,7, 120, 118,9;

ИК: 3450, 3251, 3122, 1623, 1417, 1405, 1110, 1092, 871, 828, 703, 612;

$R_f$  0,87 (гексан/ $\text{EtOAc}$  5:1) Т пл.,  $^\circ\text{C}$  173-175.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза целевого дибензо [cd, g] индола было решено воспользоваться классическими методами с некоторыми изменениями. В качестве исходных соединений представлялось разумным использовать производные антрацена, так как они уже содержат готовую систему из трех конденсированных ароматических циклов. Весь синтез предполагалось провести по аналогии с методом получения индолов по Фишеру.

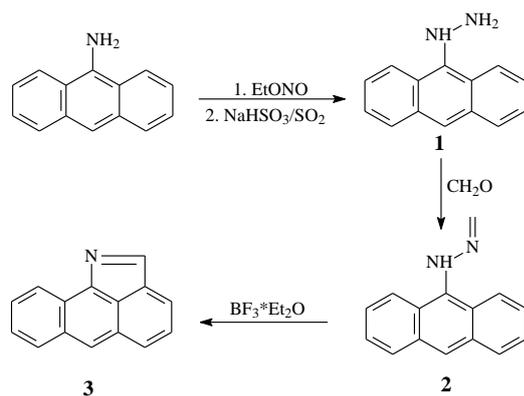


Схема  
Scheme

Для получения нужного соединения этим методом обычно используют соответствующие ароматические амины. В связи с этим синтез был начат с получения 9-аминоантрацена, который коммерчески доступен, но имеет высокую цену. Его получение было проведено по методике, описанной в литературе [21], и основывалось на реакции нитрования антрацена и последующем восстановлении 9-нитроантрацена. Нужно отметить, что более старые литературные методики получения этого вещества приводили зачастую к образованию продукта в виде смеси, которая по данным ТСХ состояла из 2-3 веществ. Далее синтезировали 9-ант-

рилгидразин из полученного амина. Попытки получения соли диазония при обработке амина неорганическими нитритами в кислой водной среде не привели к получению продукта с приемлемым выходом. Видимо, антраценовая ароматическая система в этих условиях подвергалась нитрозированию. Понижение температуры реакционной среды приводило к замерзанию раствора. Поэтому решено было использовать более мягкие системы для получения соли диазония. Приемлемые результаты получились при обработке 9-аминоантрацена органическими нитритами в среде диоксан-вода при отрицательных температурах. Наибольший выход удалось получить при диазотировании амина этилнитритом, который может быть легко получен в лаборатории из соответствующего спирта. Восстановление проводили с помощью  $\text{NaHSO}_3$  и пробурливания  $\text{SO}_2$ . Затем получали соответствующий гидразон, его получение не представляло особых сложностей. Целевой продукт получали внутримолекулярной циклизацией гидразона, при действии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , использование более мягких кислот Льюиса, таких как  $\text{ZnCl}_2$ , не приводило к желаемому результату. Для предотвращения межмолекулярных реакций применялось высокое разбавление. В итоге был получен нужный продукт, но выход оказался невелик, по-видимому протекает множество побочных реакций.

В таблице приведены основные физико-химические характеристики полученных соединений и результаты элементного анализа. Данные элементного анализа демонстрируют хорошую сходимость с расчетными значениями. Диапазон температур плавления каждого вещества невелик и составляет 2-3 °С. Результаты ТСХ свидетельствуют о хроматографической чистоте полученных соединений, так как для каждого наблюдалось по одному пятну на пластинке ТСХ. Описание ЯМР и ИК спектров приведены в экспериментальной части.

Таблица

## Результаты элементного анализа

Table. Elemental analysis results

Вещество	Брутто формула	Вычислено			Найдено			Т пл °С	R <sub>f</sub>
		С %	Н %	Н %	С %	Н %	Н %		
<b>1</b>	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	80,77	5,77	13,46	80,74	5,79	13,47	167-170	0,32
<b>2</b>	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub>	81,82	5,46	12,72	81,86	5,44	12,70	182-184	0,54
<b>3</b>	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> N	88,67	4,43	6,90	88,70	4,42	6,88	173-175	0,87

## ВЫВОДЫ

Осуществили синтез неопisanного в литературе соединения – дибензо[cd, g]индола. Стратегия синтеза базировалась на известной методоло-

гии Фишера. Его структуру подтвердили методами элементного анализа, ИК и ЯМР спектроскопии. Соединения, содержащие подобные фрагменты, могут использоваться в материалах для солнечных батарей и некоторых медицинских препаратах.

ЛИТЕРАТУРА  
REFERENCES

1. **Сыромолотов А.В., Кимяшов А.А., Хафизова Д.Р.** Синтез N-замещенных 1-пиперазиноалкилиндолов. *Бутлеров. сообщ.* 2018. Т. 54. № 4. С. 94-98. **Syromolotov A.V., Kimyashov A.A., Khafizova D.R.** Synthesis of N-substituted 1-piperazinoalkylindoles. *Butlerov Soobshch.* 2018. V. 54. N 4. P. 94-98 (in Russian).
2. **Miller K.A.; Williams R.M.** Synthetic approaches to the bicyclo[2.2.2]diazaoctane ring system common to the paraherquamides, stephacidins and related prenylated indole alkaloids. *Chem. Soc. Rev.* 2009. V. 38. P. 3160 - 3174. DOI: 10.1039/B816705M.
3. **Kochanowska-Karamyan A.J., Hamann M.T.** Marine indole alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety. *Chem. Rev.* 2010. V. 110. P. 4489-4497. DOI: 10.1021/cr900211p.
4. **Shiri M.** Indoles in multicomponent processes (MCPs). *Chem. Rev.* 2012. V. 112. P. 3508-3549. DOI: 10.1021/cr2003954.
5. **Platon M., Amardeil R., Djakovitch L., Hiero J.-C.** Progress in palladium-based catalytic systems for the sustainable synthesis of annulated heterocycles: a focus on indole backbones. *Chem. Soc. Rev.* 2012. V. 41. P. 3929-3968. DOI: 10.1039/C2CS15350E.
6. **Bartoli G., Dalpozzo R., Nardi M.** Applications of Bartoli indole synthesis. *Chem. Soc. Rev.* 2014. V. 43. P. 4728-4750. DOI: 10.1039/C4CS00045E.
7. **Lancianesi S., Palmieri A., Petrini M.** Synthetic approaches to 3-(2-nitroalkyl) indoles and their use to access tryptamines and related bioactive compounds. *Chem. Rev.* 2014. V. 114. P. 7108-7149. DOI: 10.1021/cr400676v.
8. **Bariwal J., Voskressensky L.G., Van der Eycken E.V.** Recent advances in spirocyclization of indole derivatives. *Chem. Soc. Rev.* 2018. V. 47. P. 3831-3848. DOI: 10.1039/C7CS00508C.
9. **Чиркова Ж.В.** Синтез N-гидроксииндолов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2017. Т. 60. Вып. 4. С. 4-20. DOI: 10.6060/tcct.2017604.5560. **Chirkova J.V.** Synthesis of N-hydroxyindoles. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol. [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]* 2017. V. 60. N 4. P. 4-20 (in Russian). DOI: 10.6060/tcct.2017604.5560.
10. **Сыромолотов А.В., Кимяшов А.А., Сухоруков С.В.** Синтез 5-(метил-5'-индолил-3')-индолил-3-уксусной кислоты. *Бутлеров. сообщ.* 2018. Т. 54. № 6. С. 69-73. **Syromolotov A.V., Kimyashov A.A., Sukhorukov S.V.** Synthesis of 5-(methyl-5'-indolyl-3')-indolyl-3-acetic acid. *Butlerov Soobshch.* 2018. V. 54. N 6. P. 69-73 (in Russian).
11. **He Y., Feng T., Fan X.** Synthesis of functionalized indole-1-oxide derivatives via cascade reactions of allenynes and t BuONO. *Org. Lett.* 2019. V. 21. P. 3918-3922. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b00968.
12. **Xue X., Zhang Y., Liu Z., Song M., Xing Y., Xiang Q., Wang Z., Tu Z., Zhou Y., Ding K., Xu Y.** Discovery of Benzo[cd]indol-2(1H)-ones as potent and specific BET bromodomain inhibitors: structure-based virtual screening, optimization, and biological evaluation. *J. Med. Chem.* 2016. V. 59. N 4. P. 1565-1579. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01511.
13. **Li J., Tian R., Ge C., Chen Y., Liu X., Wang Y., Yang Y., Luo W., Dai F., Wang S., Chen S., Xie S., Wang C.** Discovery of the Polyamine Conjugate with Benzo[cd]indol-2(1H)-one as a Lysosome-Targeted Antimetastatic Agent. *J. Med. Chem.* 2018. V. 61. P. 6814-6829. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b00694.
14. **Youn S.W., Ko T.Y., Kim Y.H., Kim Y.A.** Pd(II)/Cu(II)-Catalyzed regio- and stereoselective synthesis of (E)-3-aryl-methyleneisoindolin-1-ones using air as the terminal oxidant. *Org. Lett.* 2018. V. 20. P. 7869-7874. DOI: 10.1021/acs.orglett.8b03409.
15. **Stzelczyk R., Michalski R., Podsiadly R.** Synthesis and application of dyes derived from benz[cd]indol-2(1H)-one as visible-light-absorbing polymerisation photoinitiators. *Color. Technol.* 2016. V. 132. P. 320-326. DOI: 10.1111/cote.12218.
16. **Appelt K., Bacquet R.J., Bartlett C.A., Booth C.L.J., Freer S.T., Fuhry M.A.M., Gehring M.R., Herrman S.M., Howland E.F.** Design of enzyme inhibitors using iterative protein crystallographic analysis. *J. Med. Chem.* 1991. V. 34. P. 1925-1934. DOI: 10.1021/jm00111a001.
17. **Varney M.D., Marzoni G.P., Palmer C.L., Deal J.G., Webber S., Welsh K.M., Bacquet R.J., Bartlett C.A., Morse C.A.** Crystal-structure-based design and synthesis of benz[cd]indole-containing inhibitors of thymidylate synthase. *J. Med. Chem.* 1992. V. 35. P. 663-676. DOI: 10.1021/jm00082a006.
18. **Haishima Y., Kubota Y., Manseki K., Jin J., Sawada Y., Inuzuka T., Funabiki K., Matsui M.** Wide-Range near-infrared sensitizing 1H-benzo[c,d]indol-2-ylidene-based squaraine dyes for dye-sensitized solar cells. *J. Org. Chem.* 2018. V. 83. P. 4389-4401. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00070.
19. **Zhang Y., Yue X., Kim B., Yao S., Bondar M.V., Belfield K.D.** Bovine serum albumin nanoparticles with fluorogenic near-IR emitting squaraine dyes. *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2013. V. 5. P. 8710-8717. DOI: 10.1021/am402361w.
20. **Niu W., Fan L., Nan M., Li Z., Lu D., Wong M. S., Shuang S., Dong C.** Ratiometric emission fluorescent pH probe for imaging of living cells in extreme acidity. *Anal. Chem.* 2015. V. 87. P. 2788-2793. DOI: 10.1021/ac504109h.
21. **Adams H., Bawa R.A., McMillan K.G., Jones G.** Asymmetric control in Diels-Alder cycloadditions of chiral 9-aminoanthracenes by relay of stereochemical information. *Tetrahedron Asym.* 2007. V. 18. P. 1003-1012. DOI: 10.1016/j.tetasy.2007.04.012.

Поступила в редакцию 14.07.2020  
Принята к опубликованию 17.09.2020

Received 14.07.2020  
Accepted 17.09.2020