

## ЛИТЕРАТУРА

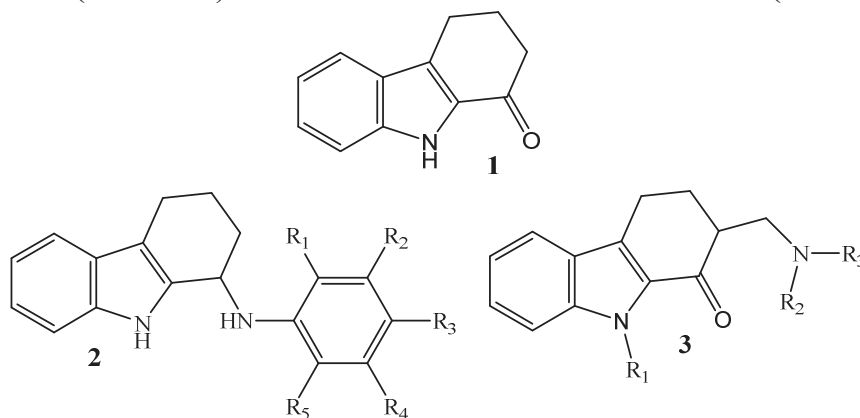
1. Enantiospecific Formal Total Synthesis of (+)-Fawcettimine / M. E. Jung, J. J. Chang // *Organic Letters*. – 2010. – Vol. 12, № 13. – P. 2962–2965.
2. Allosteric modulation of GABA<sub>A</sub> receptors by an anilino enaminone in an olfactory center of the mouse brain / T. Heinbockel, Z. Wang, P. L. Jackson-Ayotunde // *Pharmaceuticals*. – 2014. – Vol 7. – P. 1069–1090.

УДК 547.759.32

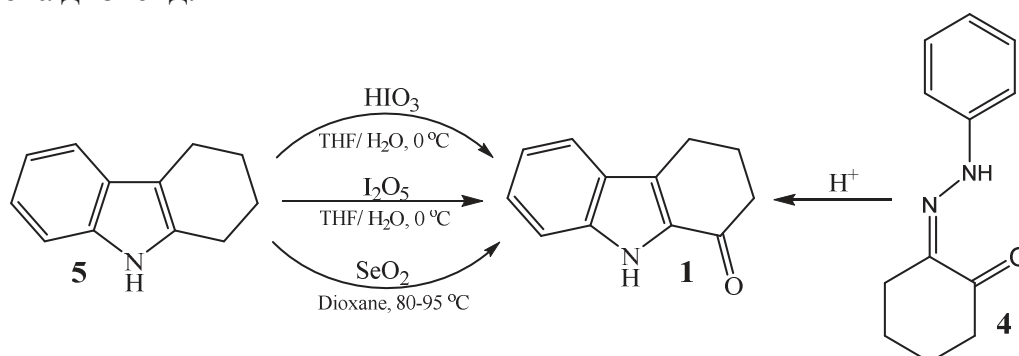
Студ. А.И. Савельев, А.В. Сивец,  
аспирант А.С. Орёл  
Науч. рук. зав. кафедрой С. Г. Михалёнок,  
проф. В.С. Безбородов  
(кафедра органической химии, БГТУ)

**СИНТЕЗ 2,3,4,9-ТЕТРАГИДРО-1Н-КАРБАЗОЛ-1-ОНА**

Соединения, содержащие в своей структуре фрагмент 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-она **1**, обладают широким спектром биологической активности. Введение карбонильной группы в молекулу тетрагидрокарбазола может обеспечить новые подходы к синтезу соединений, представляющим интерес для биологического изучения. Так замещенные N-фенил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-амины ( $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 = \text{H-}$  или  $\text{Hal-}$ ) **2** обладают антимицобактериальными свойствами (*M. Tuberculosis* H 37 Ra) [1]. 2-замещенные 2-аминометил-9-алкил-2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-оны ( $R_1 = \text{алкил-}, \text{алкенил-}; R_2, R_3 = \text{H-}, \text{алкил-}, \text{алкенил-}, \text{арил-}$ ) **3** проявляют цитотоксическую активность в отношении четырех линий опухолевых клеток человека, включая немелкоклеточные раковые клетки (A549), клеток аденокарциномы желудка (SGC), клеток рака толстой кишки (HCT116) и миелоидного лейкоза человека (K562) [2].



На данный момент наиболее распространенным методом получения тетрагидрокарбазолов и его производных является синтез по Фишеру из соответствующих фенилгидразонов [3]. Недостатком данной методики является малая доступность и сложность в синтезе 2-(2-фенилгидразоно)-циклогексан-1-она **4**, необходимого для получения кетона **1**. Поэтому для синтеза **1** был выбран метод окисления 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазола **5**. Данный способ позволяет осуществлять синтез из доступных реагентов, к тому же делает возможным вовлечь легко получаемый на лабораторном практикуме тетрагидрокарбазол **5** с целью его последующей трансформации. Это позволило бы расширить ассортимент синтезируемых веществ студентами химико-технологических специальностей на лабораторных работах. С этой целью был подобран ряд окислителей: иодноватая кислота, диоксида пентоксид и селена диоксид.



Окисление иодноватой кислотой проводили следующим образом: 3 г (17,5 ммоль) тетрагидрокарбазола **5**, растворенного в 90 мл тетрагидрофурана, поместили в грушевидную колбу, снабженную капельной воронкой в которой находился раствор иодноватой кислоты 7,4 г (42,1 ммоль) в 20 мл воды. Раствор  $\text{HIO}_3$  добавляли в течение 60 мин при охлаждении на ледяной бане и перемешивании. После этого реакционную колбу продолжали охлаждать при постоянном перемешивании еще 10 мин. Полученную темно-коричневую реакционную смесь обработали раствором пиросульфита натрия для удаления иода и экстрагировали дихлорметаном. Данный экстракт трижды промыли раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  и однократно дистиллированной водой. Экстракт высушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упарили на роторном испарителе при температуре  $50^\circ\text{C}$ , в результате получили маслообразную темно-коричневую массу. Выделение целевого продукта осуществляли при помощи колоночной хроматографии на силикагеле. Элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата 8:1. В результате получили 0,5144 г светло-желтых кристаллов **1** с выходом 16% от теоритического.

Методика окисления 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазола **5** диiodа пентоксидом. Тетрагидрокарбазол **5** (1,555 г, 9,08 ммоль) поместили в грушевидную колбу, туда же прилили 94 мл ТГФ и 24 мл воды. Смесь охладили на ледяной бане и при перемешивании на магнитной мешалке в течение 25 мин присыпали 3,65 г  $I_2O_5$  (10,9 ммоль). Реакционную смесь при постоянном охлаждении перемешивали с помощью магнитной мешалки в течение 1 ч, а после еще час при комнатной температуре. Полноту прохождения реакции контролировали при помощи тонкослойной хроматографии (ТСХ). Выделение целевого продукта проводили как и в вышеописанной методике. После хроматографического разделения выход кетона **1** составил 0,4539 г (27% от теоретического).

Методика окисления 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазола **5** диоксидом селена. В плоскодонную колбу, снабженную обратным холодильником, поместили 3 г (17,5 ммоль) соединения **5**, 50 мл перегнанного диоксана и 3,05 г (27,2 ммоль)  $SeO_2$ . Реакционную колбу нагрели до 80–95°C в течении 30 мин при перемешивании на магнитной мешалке. По окончании реакции реакционную смесь профильтровали через вату, осадок выделившегося селена промыли хлороформом. Органический слой пятикратно промыли дистиллированной водой, после чего высушили над  $Na_2SO_4$  и упарили на роторном испарителе. Далее полученную смесь подвергли разделению с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Элюировали смесью петролейного эфира и этилацетата 7:1. В результате было выделено 0,9429 г (29% от теоретического) кетона **1**.

Температура плавления полученного 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-она **1** перекристаллизованного из смеси петролейного эфира и этилацетата в соотношении 5:1 составила 164,2–166,6 °С. Индивидуальность полученного продукта была подтверждена методом ТСХ, а структура доказана данными ПМР- и ИК-спектроскопии.

Окисление 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазола **5**  $I_2O_5$  сопровождалось образованием большего количества побочных продуктов реакции. К тому же иодсодержащие окислители, используемые в работе, необходимо получать из металлического иода. Из приведенных методик наибольший выход 2,3,4,9-тетрагидро-1Н-карбазол-1-она **1** наблюдался при использовании в качестве окислителя диоксида селена при этом данный реагент является относительно доступным в лабораторной практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antimycobakteriell wirksame Carbazolderivate / S. Mahboobi, S. Kuhr, W. Meindl // Archiv der Pharmazie. – 1994 – vol. 327, № 10. – P. 611–617.
2. Synthesis and In-vitro Antitumor Activities of Some Mannich Bases of 9-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydrocarbazole-1-ones / J. Chen [et al.] // Archiv der Pharmazie. – 2009 – vol. 342, № 3. – P. 165–172.
3. A novel necroptosis inhibitor–necrostatin-21 and its SAR study / Z. Wu [et al.] // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2013 – vol. 23, № 17. – P 4903–4906.

УДК 547.564.4

Студ. М.В. Станько, А.А. Ванеев, Е.С. Карманова  
Науч. рук. зав. кафедрой С.Г. Михалёнок,  
доц. Н. М. Кузьменок, проф. В.С. Безбородов  
(кафедра органической химии, БГТУ)

**СИНТЕЗ 4-ГЕКСИЛОКСИАНИЛИНА И ЕГО ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

Развитие химии жидкокристаллических веществ позволило определить структурные предпочтения и конформационные ограничения при направленном дизайне органических молекул, способных к самоорганизации в упорядоченные системы [1]. В литературе имеются сведения, что бис-основания Шиффа, полученные на основе конденсации терефталевого альдегида с разнообразными 4-замещенными анилинами позволяют получать соединения с формой молекул, которая способствует образованию упорядоченных двухмерных (смектических) анизотропных фаз при нагревании кристаллов. Эти сведения послужили основанием для выбора целевых химических структур, содержащих ароматические ядра, последовательно связанные через азометиновые фрагменты, стратегия и реализация синтеза которых предполагали осуществление синтеза 4-гексилоксианилина и его последующую конденсацию с терефталевым альдегидом. Цель данной работы заключалась в синтезе 4-гексилоксианилина **1** на основе доступного сырья.

В качестве исходного продукта для синтеза целевого амина первоначально был выбран 4-аминофенол **2**, алкилирование которого по гидроксильной группе гексан-1-олом предполагалось осуществить с использованием реакции Мицунобу. Однако вследствие неустойчивости 4-аминофенола **2** при хранении в виде основания