

УДК 547.759.32

Магистрант А.И. Савельев, студ. А.Л. Пережогина
 Науч. рук. зав. кафедрой С.Г. Михалёнок, проф. В. С. Безбородов
 (кафедра органической химии, БГТУ)

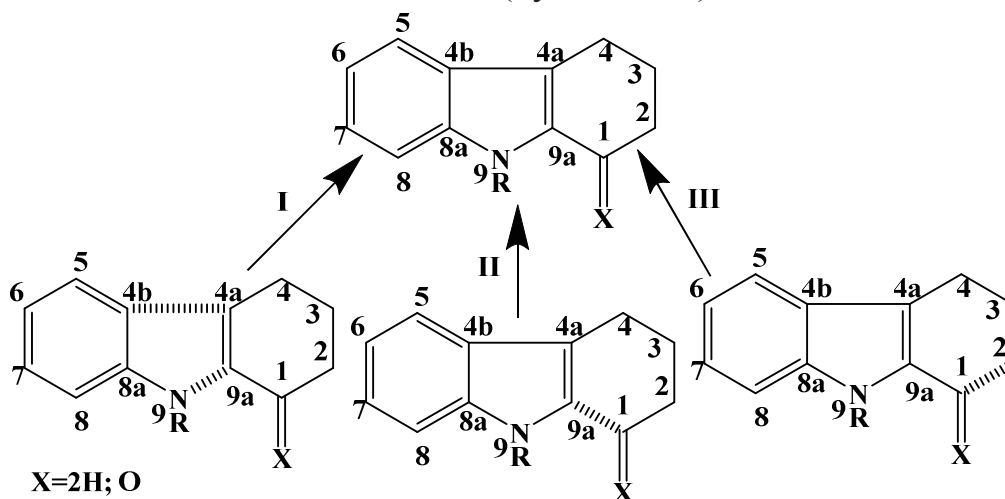
МЕТОДЫ СИНТЕЗА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОналиЗИРОВАННЫХ ТЕТРАГИДРОКАРБАЗОЛОВ

Широкий спектр биологической активности производных карбазола, включая активность в отношении бактерий, грибов, простейших, различных видов раковых клеток, анальгезирующие свойства, способность улучшать когнитивные функции, стимулирует к дальнейшему построению на основе каркаса карбазола различных биологически активных веществ.

Отдельного внимания заслуживают N-замещенные тетрагидрокарбазол-1-оны, так как многие биоактивные карбазолы обладают заместителями в этих положениях, к тому же такая функционализация тетрагидрокарбазола позволяет вводить различные заместители и открывает пути к построению более сложных гетероциклических систем.

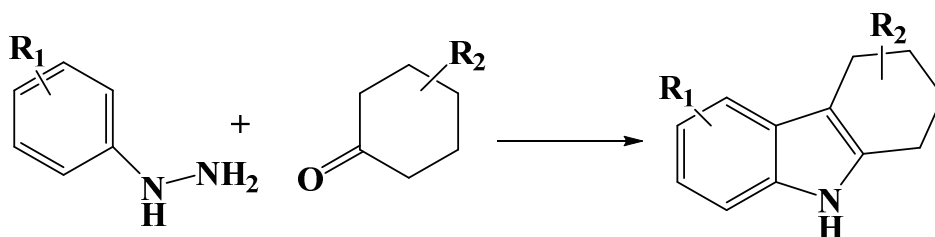
Можно выделить два основных подхода к получению тетрагидрокарбазолов и тетрагидрокарбазол-1-онов:

- образование трициклической системы, конденсацией моноциклических фрагментов (путь I);
- формирование циклогексенонового фрагмента при наличии ароматического индольного цикла (пути II и III).



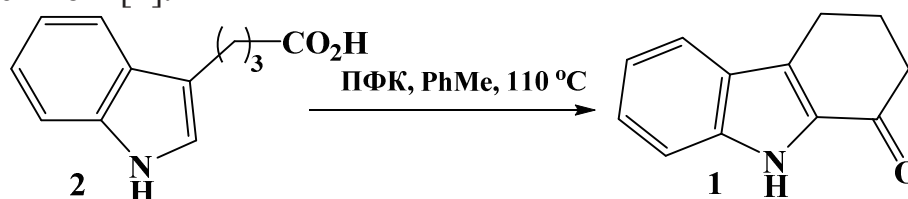
Наиболее распространенным и универсальным методом получения карбазолов является синтез индолов по Фишеру, заключающийся во внутримолекулярной конденсации арилгидразонов альдегидов или кетонов в присутствии кислот. Универсальность данного метода за-

ключается в том, что при использовании замещенных анилиновой и циклогексаноновой частей, возможно получить широкий спектр функционализированных тетрагидрокарбазолов.

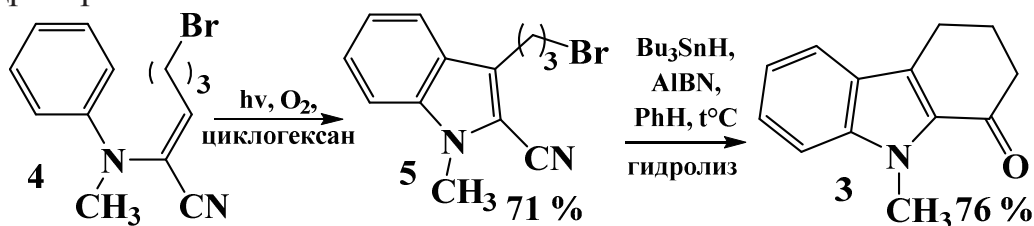


Стоит отметить, что при синтезе замещенных тетрагидрокарбазолов по Фишеру можно столкнуться с трудностью в связи с получением двух изомерных соединений.

В качестве примера второго подхода к синтезу тетрагидрокарбазолонов с формированием углерод-углеродной связи по положению 1-9а можно привести синтез тетрагидрокарбазолона **1** из 4-(3-индолил)бутановой кислоты **2** путем электрофильной атаки индола по положению 2 [1].



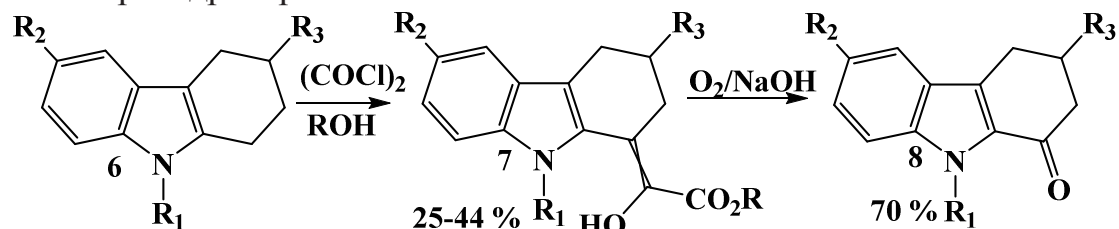
Реализация схемы синтеза с формированием связей 1-2 осуществляется в синтезе тетрагидрокарбазолона **3** окислительной фотоциклизацией 6-бром-2-(N-метиланилино)гекс-2-еннитрила **4** в 3-(3-бромпропил)-1-метил-1H-индол-2-карбонитрил **5**. После чего индолкарбонитрил **5** подвергается внутримолекулярной циклизации, путем атаки цианогруппы с последующим гидролизом и получением тетрагидрокарбазолона **3**.



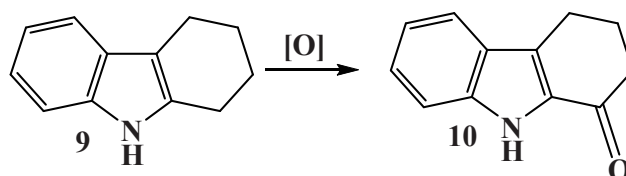
Подходом отличным от всех вышеперечисленных, является способ получения тетрагидрокарбазол-1-она из тетрагидрокарбазола путем его прямого или опосредованного окисления.

Обработка тетрагидрокарбазола **6** хлорангидридом щавелевой кислоты и последующий гидролиз тетрагидрокарбазолиденацетилхлорида водой либо спиртом приводит к 2-гидрокси-2-(2,3,4,9-

тетрагидро-1Н-карбазол-1-илиден)уксусной кислоте, либо соответствующему эфиру **7**. Далее они подвергаются окислению кислородом воздуха в щелочных условиях с образованием 1-оксотетрагидрокарбазола **8**.



Прямое окисление тетрагидрокарбазола **9** с целью получения 1-оксотетрагидрокарбазола **10** осуществляют оксигенированием положения 1 с использованием гипервалентных соединений иода, таких как оксид иода (V) или иодная кислота.



Метод синтеза тетрагидрокарбазолонов из тетрагидрокарбазола имеет ряд преимуществ. С помощью данной методики оксотетрагидрокарбазолы получают без использования малодоступных реагентов и катализаторов, содержащих драгметаллы. Исходный тетрагидрокарбазол можно синтезировать из легкодоступных циклогексанона и фенилгидразина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Design and synthesis of calindol derivatives as potent and selective calcium sensing receptor agonists / L. Kiefer [et al.] // *Bioorganic and Medicinal Chemistry* – 2016 – Vol. 24, № 4. – P. 554–569.
2. Arnould, J.C. Reactivite photochimique des α -aminoenones: reactions de cyclisation et nouveau type de reaction dans les α -sulfonamidocyclohexenones / J.C. Arnould, J. Cossy, J.P. Pete // *Tetrahedron*. – 2014 – Vol. 36, № 11. – P. 1585–1592.
3. Brunk, H.-J. Darstellung und spektroskopische Eigenschaften von Tetrahydrocarbazol-1-yliden-Derivaten, insbesondere Tetrahydrocarbazol-1-yliden-dioxolanonen mit der Partialstruktur einer substituierten Ortho-carbonsaure / H.-J. Brunk, H. Fritz // *Liebigs Annalen der Chemie*. – 1985 – Heft 11. – Seite 1715–1928.