

Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

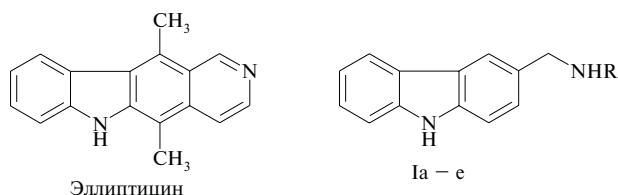
© Коллектив авторов, 2002

Н. В. Алексеева, А. И. Боканов, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

СИНТЕЗ 3-(N-АЛКИЛАМИНОМЕТИЛ)КАРБАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГРУППЫ В АЛКИЛЬНОЙ ЧАСТИ МОЛЕКУЛЫ

ФГУП Государственный научный центр "НИОПИК", Москва

Препараты для лечения онкологических заболеваний различаются по механизму их действия на опухолевые клетки. Противоопухолевая активность алкалоида эллиптицина объясняется эффектом интеркаляции [1]: плоские молекулы препарата внедряются между полинуклеотидными цепями двойной спирали ДНК, нарушая ее матричную активность, и тем самым подавляя рост патогенных клеток.



везде: R = CH₂CH₂OH (а); CH₂CH₂CH₂OH (б); CH₂CH(OH)CH₂OH (в); CH₂CH₂N(C₂H₅)₂ (г); CH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂ (д); CH₂CH₂NHCH₂CH₂OH (е).

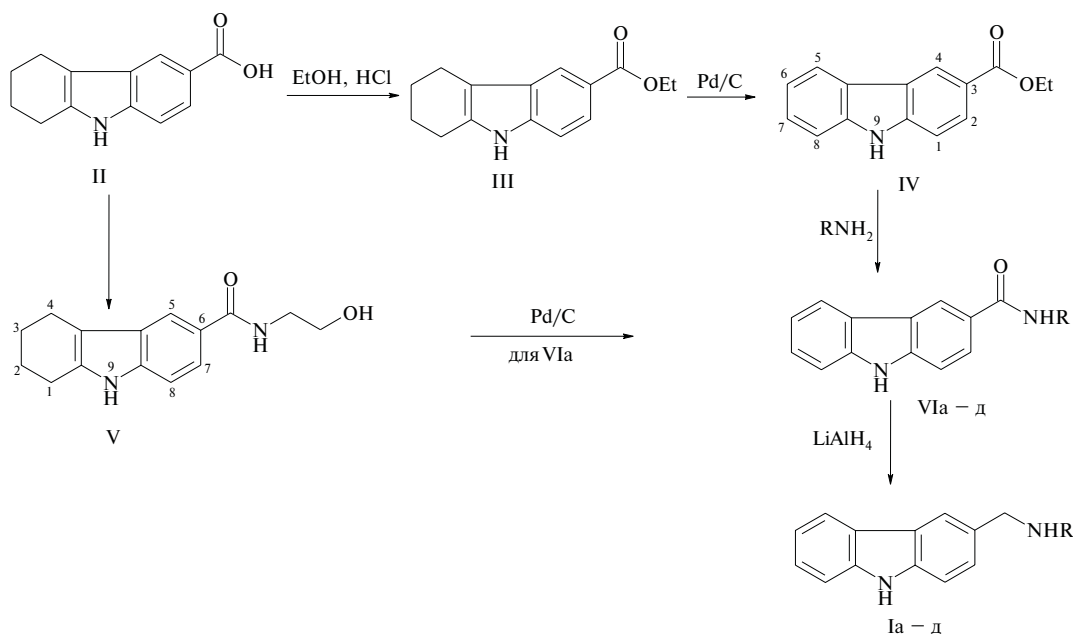
Синтетические препараты интеркаляторы построены по единому принципу: все они содержат плоский полициклический фрагмент и гибкую цепочку атомов, несущую функциональные группы [2, 3]. Следуя этому принципу, мы осуществили синтез трициклических аналогов эллиптицина (Ia – e). В качестве исходных веществ использовали 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновую кислоту (II) [4] и ее эфир (III) [5].

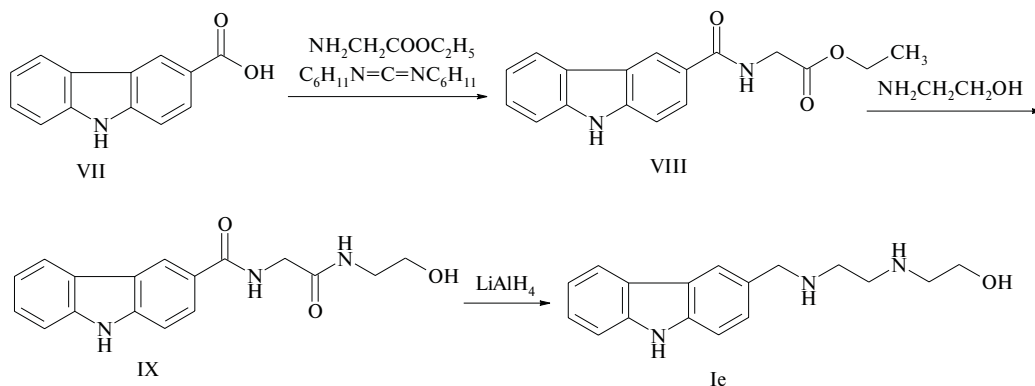
Кислоту II получили из 4-гидразинобензойной кислоты и циклогексана по усовершенствованной методике [4].

Целевые аминометилкарбазолы Ia – e были получены восстановлением соответствующих карбазолкарбоксамидов, синтез которых из кислоты II можно выполнить двумя способами. Оба способа мы применили для синтеза N-(2-гидроксиэтил)амида 3-карбазолкарбонической кислоты (VIa)

Ароматические соединения (IV или VIa) получили дегидрированием соответствующих производных тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты (III или V). Дегидрирование проводили палладием на угле [6] в кипящем ксилоле. В этих условиях эфир III дает ароматический эфир IV с выходом, близким к количественному; тогда как амид V дает ароматический амид VIa с выходом 38%. В результате путь от кислоты II к амиду VIa через эфир 3-карбазолкарбонической кислоты (IV) оказался более эффективным (суммарный выход 55%), чем путь через N-(2-гидроксиэтил)амид 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты (V), где суммарный выход составил 27%. Поэтому синтез остальных амидов (VIб – д) мы осуществили через эфир IV.

Синтез карбазола Ie, содержащего полифункциональную боковую цепь, был выполнен через 3-карбазол-





карбоновую кислоту (VII) [7]. Кислотой VII ацилировали этиловый эфир глицина в присутствии дициклогексилкарбодимида [8]; полученный эфир N-(карбазолил-3-карбонил)глицина (VIII) превращали в диамид (IX) и последний восстанавливали.

Восстановление 3-карбазолкарбоксамидов VIa – д и диамида IX проводили алюмогидридом лития. В качестве растворителя был выбран тетрагидрофуран. Выходы аминов Ib – e составили 50 – 75 %. Выход амина Ia значительно ниже, вероятно, из-за плохой растворимости в тетрагидрофуране исходного амида VIa и его комплекса с алюмогидридом лития.

Полученные амины Ia – e переводили в соответствующие соли — гидрохлориды, что позволяло придать соединениям водорастворимые свойства и дополнительно их очистить. Почти все гидрохлориды аминов гигроскопичны и не имеют четких температур плавления (табл. 1), в их масс-спектрах отсутствуют пики молекулярных ионов.

Строение полученных соединений доказано при помощи ПМР и масс-спектров и подтверждено данными элементного анализа.

Некоторые из полученных соединений были переданы на биологические испытания на противоопухолевую активность в НИИ ЭДнТО ОНЦ РАН.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ПМР сняты на спектрометре “АС-200” Bruker, рабочая частота 200 МГц. Данные ЯМР ^1H приведены в табл. 2 и 3; другие характеристики полученных соединений приведены в табл. 1. Для тонкослойной хроматографии использовали пластинки “Silufol UV-254” (ЧССР) с проявлением в УФ-свете и раствором хлоранила в бензоле. Контроль реакций методом ТСХ проводили в следующих системах растворителей: хлороформ — метанол, 10 : 1 (А); хлороформ — метанол, 5 : 1 (Б); хлороформ — метанол — 20 % раствор аммиака, 20 : 20 : 1 (В). Масс-спектры получены на масс-спектрометре “Finigan SSQ-710”: электронный удар 70 эВ, прямой ввод образцов в источник.

Данные элементного анализа соответствуют брутто-формулам (см. табл. 1).

1,2,3,4-Тetraгидрокарбазол-6-карбоновая кислота (II). К 7 г (46 ммоль) 4-гидразинбензойной кислоты (Lancaster) прибавляют 6,32 г (64 ммоль) циклогексана. Реакционная масса разогревается и спекается, образовавшийся гидразон растирают до однородной массы и нагревают при перемешивании 15 мин на водяной бане. Затем добавляют 75 мл 25 % серной кис-

Т а б л и ц а 1

Свойства и выходы веществ, полученных впервые

Соединение	Выход, %	Т. пл., °С	Растворитель для кристаллизации	R_f (система)	Брутто-формула
Ia	30	139 – 142	пропанол-2	0,21 (Б)	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
Ia · HCl	84*	162 – 165	эфир	0,21 (Б)	$\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$
Iб · HCl	52	110 – 112	ацетон – этанол	0,20 (Б)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$
Iв · HCl	66	195 – 200	эфир	0,17 (Б)	$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$
Iг · 2HCl	67	75 – 80	эфир – этанол	0,69 (В)	$\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Id · 2HCl	75	60 – 70	эфир – этанол	0,17 (В)	$\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
Ie · 2HCl	54	190 – 200	ацетон – этанол	0,30 (В)	$\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
V	71	179 – 182	пропанол-2	0,29 (А)	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$
VIa	62	208 – 210	пропанол-2	0,22 (А)	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$
VIб	68	208 – 209	пропанол-2	0,22 (А)	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$
VIв	65	210 – 215	пропанол-2	0,06 (А)	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$
VIг · HCl	57	50 разл	эфир – этанол	0,44 (В)	$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{HCl}$
VIд	68	132 – 135	ацетон	0,60 (В)	$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$
VIII	58	176 – 180	этанол	0,36 (А)	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$
IX	89	182 – 188	вода	0,32 (А)	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

* Выход указан на основание Ia.

лоты. Реакционную массу греют на кипящей водяной бане при перемешивании в течение 30 мин. Охлаждают, отфильтровывают 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновую кислоту (II); промывают сначала 30 мл воды, затем 30 мл 50 % водного этанола. Продукт сушат при 105° С до постоянного веса, затем остатки воды удаляют над пятиокисью фосфора. Получают 9,2 г (92,7 %) светло-розовых кристаллов кислоты II с т.пл. 280 – 282° С (лит.: т. пл. 282° С [4]). R_f 0,42 (А).

Этиловый эфир 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты (III). Суспензию 28 г (130 ммоль) 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты (II) в 260 мл абсолютного этанола, содержащего 26 г сухого хлористого водорода, кипятят 7 ч до исчезновения исходной кислоты (по ТСХ). Отгоняют растворитель, остаток кристаллизуют из абсолютного этанола. Получают 28,9 г (91 %) эфира III с т.пл. 115 – 117° С (лит.: т.пл. 117 – 119° С [5]). R_f 0,80 (А).

Этиловый эфир 3-карбазолкарбоновой кислоты (IV). Растворяют при нагревании 15 г этилового эфира 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоновой кислоты (III) в 90 мл ксилола, очищенного от сернистых соединений, вносят 3 г 5 % палладия на угле для дегидрирования [6] и кипятят 40 ч, добавляя через каждые 10 ч по 1 г свежего катализатора. Охлаждают реакционную массу и декантируют ксилол с осадка. Из осадка кипящим тетрагидрофураном (3 × 70 мл) экстрагируют 13,6 г этилового эфира 3-карбазолкарбоновой кислоты (IV). Дополнительно 0,8 г эфира IV экстрагируют из катализатора тетрагидрофураном в аппарате Сокслета.

Выход 14,4 г (97,6 %). Т.пл. 154 – 157° С, (лит: т. пл. 156 – 157° С [7]). R_f 0,75 (А).

N-(2-Гидроксиэтил)-1,2,3,4-тетрагидрокарбазол-6-карбоксамид (V). Суспензию 3,0 г (14 ммоль) кислоты II и 2,9 г (14 ммоль) пятихлористого фосфора в 60 мл сухого эфира перемешивают при температуре 5 – 10° С в течение 2,5 ч. Отгоняют эфир и образовавшуюся хлорокись фосфора; остаток растворяют в 100 мл сухого бензола. Полученный раствор хлорангидрида прибавляют при перемешивании в течение часа к раствору 2,6 г (42 ммоль) этаноламина в 150 мл сухого бензола. Образуется эмульсия, которую кипятят при перемешивании в течение 3 ч. После охлаждения отделяется маслообразный продукт, бензол декантируют. Остаток растворяют в 30 мл изопропилового спирта, раствор кипятят с углем марки “Б”, фильтруют и фильтрат и выливают в 150 мл воды со льдом. Через 3 ч выпавшее в осадок соединение V отфильтровывают и перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 2,6 г (71 %) бесцветных кристаллов амида V. ПМР-спектр (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 1,84 уш. м (4H, 2-CH₂, 3-CH₂), 2,69 уш. м (4H, 1-CH₂, 4-CH₂), 3,36 кв (2H, J₁ = J₂ 5,4 Гц, J_{NH,CH₂} 5,4 Гц, NCH₂); 3,54 уш. кв (2H, J₁ = J₂ 5,4 Гц, J_{OH,CH₂} 5,4 Гц, CH₂O), 4,65 уш тр (1H, J_{OH,CH₂} 5,4 Гц, OH), 7,25 д (1H, J_{орто} 8,8 Гц, 8-H), 7,56 д. д (1H, J_{орто} 8,8 Гц, J_{мета} 1,7 Гц, 7-H), 7,95 уш. с (1H, 5-H), 8,12 тр (1H, J_{NH,CH₂} 5,4 Гц, CONH), 10,80 уш. с (1H, 9-NH).

Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$): 258 (88), 212 (61) 198 (100), 170 (77), 142 (61).

N-(2-Гидроксиэтил)карбазол-3-карбоксамид (VIa). А. Суспензию 2 г (8,3 ммоль) эфира IV в смеси

Т а б л и ц а 2
Химические сдвиги сигналов в спектрах ПМР N-замещённых амидов 3-карбазолкарбоновой кислоты: ДМСО-d₆, δ, м.д. (J, Гц)

Соединение	1-Н, 8-Н (2H)	2-Н д д (1H)	4-Н (1H)	5-Н д (1H)	6-Н (1H)	7-Н (1H)	9-NH уш. с	CONH тр, (1H)	R при N амида
VIa	7,47 – 7,54 м	7,93, J _{орто} J _{мета} 1,2	8,5, 8,68 д, J _{мета} 1,2	8,13, J _{орто} 7,5	7,21 м	7,42 м	11,43	8,29, J 5,8	3,34 – 3,61 м, (4H, CH ₂ CH ₂)
VIб	7,50 – 7,55 м	7,95, уш. д., J _{орто} 8,5	8,69 уш. с	8,15, J _{орто} 7,5	7,22 тр J _{орто} 7,5	7,43 тр J _{орто} 7,5	11,44	8,34, J 5,8	1,77 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3,42 м (4H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 4,47 уш с (1H, OH)
VIв	7,50 – 7,55 м	7,96 J _{орто} J _{мета} 1,2	8,5, 8,71 уш. с	8,15 J _{орто} 7,5	7,22 тр J _{орто} 7,5	7,43 тр J _{орто} 7,5	11,38	8,20 J 5,5	3,46 м (4H, NCH ₂ · CH ₂ OH), 3,74 м (1H, CHOH), 4,48 уш с (1H, OH), 4,74 уш с (1H, OH)
VIг · HCl	7,52 – 7,55 м	7,92, J _{орто} J _{мета} 1,2	8,2, 8,69 уш. с	8,13 J _{орто} 7,5	7,21 м	7,42 м	11,49	8,76 J 5,5	1,22 тр (6H, J 6,2, CH ₂ CH ₂), 3,16 кв (4H, CH ₂ CH ₂), 3,25 тр (2H, J 6,0, CH ₂)*
VIд	7,44 – 7,54 м	7,89 J _{орто} J _{мета} 1,2	8,4, 8,63 д, J _{мета} 1,2	8,10 J _{орто} 7,5	7,19 м	7,40 м	11,41	8,38 J 5,8	1,68 м (2H CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,20 с (6H, N(CH ₃) ₂), 2,29 тр (2H, J 5,8, CH ₂ N(CH ₃) ₂), 3,40 кв (2H, J 5,8, CONHCH ₂)
VIII	7,55 уш. д., J _{орто} 8,4	7,98 уш. д J _{орто} 8,4	8,74 уш. с	8,15 J _{орто} 7,4	7,23 тр, J _{орто} 7,4	7,44 тр J _{орто} 7,4	11,53	8,85 J 5,5	1,23 тр (3H, J 7,0, CH ₂ CH ₂), 4,09 тр (2H, J 6,0, CH ₂ CON), 4,15 кв (2H, CH ₂ CH ₂)
IX	7,50 – 7,54 м	7,96 J _{орто} J _{мета} 1,3	8,5, 8,72 уш. с	8,14 J _{орто} 7,5	7,22 м	7,43 м	11,45	8,56 J 5,8	3,19 кв (2H, J 5,4, CONHCH ₂), 3,44 кв (2H, J 5,4, CH ₂ OH), 3,93 д (2H, J 5,4, CONHCH ₂), 4,58 тр (1H, J 5,4 CH ₂ CH), 7,79 уш тр (1H, J 5,4 COCHCH ₂), 8,56 (1H, уш.т., AgCH ₂ CHCO, J 5,8)

* Другая CH₂ группа попадает под сигнал воды в ДМСО-d₆.

1 мл (16,6 ммоль) аминоэтанола и 5 мл этиленгликоля нагревают 8 ч при 160 – 165° С до исчезновения исходного эфира по ТСХ. Реакционную массу охлаждают, разбавляют водой со льдом, через 2 ч отфильтровывают бесцветные кристаллы амида VIa. Выход 1,3 г (62 %). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 254 (98), 236 (73) 194 (100), 166 (94).

Б. Растворяют при кипении 4 г (15,5 ммоль) амида V в 600 мл ксилола, прибавляют 1,5 г 5 % палладия на угле для дегидрирования [6] и кипятят 18 ч до исчезновения исходного амида V по ТСХ. Фильтруют кипящий ксилол от катализатора. Промывают катализатор 20 мл кипящего изопропилового спирта. Фильтраты упаривают, объединяют остатки и кристаллизуют из 25 мл изопропилового спирта. Получают 1,5 г (38 %) амида VIa, идентичного амиду, полученному методом А.

N-(3-Гидроксипропил)карбазол-3-карбоксамид (VIб). Суспензию 6,0 г (25 ммоль) эфира IV в смеси 5,7 мл (75 ммоль) 1,3-аминопропанола и 10 мл этиленгликоля нагревают 3 ч при 160 – 165° С до исчезновения исходного эфира по ТСХ. Отгоняют растворитель и избыток 1,3-аминопропанола в вакууме. Остаток растворяют в изопропиловом спирте и выливают в стакан с водой и льдом, через 2 ч отфильтровывают 5,3 г амида VI б, который кристаллизуют из изопропилового спирта. Получают 4,6 г (68 %) бесцветных кристаллов амида VI б. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 268 (20), 223 (30), 194 (100), 166 (33).

N-(2,3-Дигидроксипропил)карбазол-3-карбоксамид (VIв). Суспензию 1,7 г (7 ммоль) эфира IV и 1,2 г (14 ммоль) 1-амино-2,3-диоксипропана в 5 мл этиленгликоля нагревают при 160° С в течение 4 ч. Массу ох-

лаждают, разбавляют 10 мл изопропилового спирта и отфильтровывают продукт. Получают 1,3 г (65 %) амида VIв в виде светло-желтых кристаллов. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 284 (10), 266 (16), 194 (100), 166 (40).

Гидрохлорид N-[2-(диэтиламино)этил]карбазол-3-карбоксамид (VIг · HCl). Суспензию 2,4 г (10 ммоль) эфира IV в смеси 3,5 г (30 ммоль) N,N-диэтилэтилендиамин и 5 мл этиленгликоля греют при 190° С в течение 20 ч до исчезновения (по ТСХ) исходного эфира. Отгоняют в вакууме этиленгликоль и избыток диамина. Остаток растворяют в хлороформе и экстрагируют из хлороформенного раствора разбавленной соляной кислотой гидрохлорид амида VIг · HCl. Подщелачивают водный кислый экстракт содой и хлороформом извлекают 2,8 г основания VIг. После отгонки хлороформа основание VIг растворяют в этаноле, прибавляют спиртовой раствор хлористого водорода до pH 4 и высаживают гидрохлорид VIг · HCl эфиром. Полученное масло сушат в вакууме до отверждения, выход 2,0 г (57 %). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 309 (2), 307 (17), 194 (60), 166 (60), 86 (100).

N-[3-(Диметиламино)пропил]карбазол-3-карбоксамид (VIд). Суспензию 2,4 г (10 ммоль) эфира IV в смеси 3,1 г (30 ммоль) N,N-диметил-1,3-диаминопропана и 5 мл этиленгликоля греют при 190° С 16 ч до исчезновения (по ТСХ) исходного эфира. Отгоняют в вакууме растворитель и избыток диамина. Остаток растворяют в хлороформе, из хлороформенного раствора разбавленной соляной кислотой экстрагируют гидрохлорид VIд · HCl. (В хлороформе остается 0,5 г кислоты VII). Водный экстракт подщелачивают содой, хлороформом извлекают амид VIд. После сушки отгоняют хлороформ, остаток кристаллизуют из ацетона.

Таблица 3

Химические сдвиги сигналов в спектрах ПМР N-замещённых 3-(аминометил)карбазолов, ДМСО-d₆, δ, м.д., (J, Гц)

Соединение	1-Н, 8-Н (2Н)	2-Н	4-Н (1Н)	5-Н д (1Н)	6-Н (1Н)	7-Н (1Н)	9-НН уш с (1Н)	NH ₂ ⁺ уш с	ArCH ₂ NH ₂ ⁺ (2Н)	R
Ia · HCl	7,53 уш. д, J 8,4	7,61 д д, J _{орто} 8,4, J _{мета} 1,2	8,33 уш. с	8,06 J _{орто} 7,5	7,1 8 тр J _{орто} 7,5	7,41 тр J _{орто} 7,5	11,50	9,26	4,30 с	2,99 тр (2Н, J 6,0, N+H ₂ CH ₂), 3,74 тр (2Н, J 6,0, CH ₂ OH), 5,25 уш. с (1Н, OH)
Iб · HCl	7,52 уш. д, J 8,5	7,58 д д, J _{орто} 8,4, J _{мета} 1,2	8,29 уш с	8,08 J _{орто} 7,5	7,20 м	7,42 м	11,43	9,13	4,27 уш тр J 5,3	1,84 м (2Н, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,99 м (2Н, CH ₂ N ⁺), 3,50 тр (2Н, J 5,8, CH ₂ OH), 4,65 уш. с (1Н, OH)
Iв · HCl*	7,40 уш. д, J 8,5	7,50 д д, J _{орто} 8,4, J _{мета} 1,2	8,19 уш. с	7,95 J _{орто} 7,5	7,07 тр J 7,5	7,29 тр J 7,5	11, 35	8,90	4,19 с	2,82 м (2Н CH ₂ N ⁺), 3,16 – 3,36** м (2Н, CH ₂ OH), 3,78 м (1Н, CHOH), 5,32 уш. с (1Н, OH)
Iг · 2HCl	7,52 уш. д, J 8,5	7,62 д д, J _{орто} 8,4, J _{мета} 2,5	8,32 уш. с	8,05 д J _{орто} 7,4	7,18 м	7,41 м	11,49	...	4,29 с	1,17 тр (6Н, J 7,0, 2CH ₂ CH ₂), 2,96 кв (4Н, 2CH ₂ CH ₃), 3,29 уш. с (4Н, N+H ₂ CH ₂ CH ₂ N + H ₂)
Iд · 2HCl	7,52 уш. д, J 8,5	7,60 д д, J _{орто} 8,5, J _{мета} 1,2	8,30 уш с	8,06 д J _{орто} 7,5	7,19 м	7,41 м	11,39	...	4,26 с	2,08 м (2Н, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2,59 (6Н, N + (CH ₃) ₂), 2,97 и 3,02 м (4Н, CH ₂ CH ₂ CH ₂)
Iе · 2HCl*	7,39 уш. д, J 8,5	7,49 уш. д, J _{орто} 8,2	8,22 уш с	7,92 J _{орто} 7,5	7,06 тр, J 7,5	7,28 тр J 7,5	11,39	9,50	4,21 с	2,93 тр (2Н J 5,3, NHCH ₂ CH ₂ OH), 3,29 с (4Н, N + H ₂ CH ₂ CH ₂ N + H ₂), 3,59 тр (2Н, J 5,3, NHCH ₂ CH ₂ OH)

* Растворитель ДМСО + CCl₄.

** Сигнал частично попадает под сигнал воды в ДМСО-d₆.

Получают кремовые кристаллы амида VIд, выход 2,0 г (68 %). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 295 (16), 194 (63), 166 (55), 58 (100).

3-Карбазолкарбоновая кислота (VII). Растворяют 12 г (51 ммоль) этилового эфира 3-карбазолкарбоновой кислоты (IV) в 150 мл этанола, добавляют раствор 4,4 г (79 ммоль) КОН в 20 мл воды и кипятят смесь в течение 5 ч до исчезновения исходного эфира IV (по ТСХ). Охлаждают раствор, подкисляют соляной кислотой до pH 2. Отфильтровывают выпавшую в осадок кислоту VII. Получают 9,8 г (92 %) бесцветных кристаллов кислоты VII с т. пл. 270 – 274 °С (лит.: т.пл. 274 – 276 [7]). R_f 0,39 (A).

Этиловый эфир N-(карбазолил-3-карбонил)глицина (VIII). Суспензию 3,0 г (14 ммоль) 3-карбазолкарбоновой кислоты (VII), 2,0 г (14 ммоль) гидрохлорида этилового эфира глицина [9] и 2,93 г (14 ммоль) дициклогексилкарбодимид в 20 мл пиридина перемешивают 2 ч при 0 °С и оставляют на ночь в холодильнике. Отфильтровывают осадок дициклогексилмочевины. Отгоняют пиридин в вакууме. Остаток, содержащий исходную кислоту VII и продукт VIII, растворяют в спирте; полученный раствор прибавляют к 150 мл насыщенного водного раствора соды. Выпавший осадок отфильтровывают, получают 3,2 г технического продукта VIII, который кристаллизуют из этилового спирта. Получают 2,4 г (58 %) бесцветных кристаллов VIII. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 296 (100), 250 (16), 194 (93), 166 (13).

Из водного раствора подкислением выделяют 0,4 г исходной кислоты VII (13 %).

N-(2-Гидроксиэтил)амид N_α-(карбазолил-3-карбонил)глицина (IX). Смесь 3,5 г (12 ммоль) эфира VIII и 3,0 мл (50 ммоль) этаноламина в 70 мл этиленгликоля нагревают 3 ч при 140 – 150 °С (температура бани). После окончания реакции (контроль ТСХ) отгоняют растворитель и избыток этаноламина в вакууме. Остаток охлаждают и выливают в раствор соды и льда. Через 2 ч отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат. Получают 3,3 г розовых кристаллов соединения IX, выход 89 %. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 311 (13), 250 (13), 194 (100).

Гидрохлорид 3-[N-(3-гидроксипропил)аминометил]карбазола (Iб · HCl). К суспензии 0,4 г алюминогидрида лития в 50 мл сухого тетрагидрофурана прибавляют при перемешивании и кипячении раствор 2,5 г (9 ммоль) амида VIб в 250 мл тетрагидрофурана в течение 1,5 ч, добавляя через каждые 0,5 ч по 0,4 г алюминогидрида лития. Всего в реакцию вводят 1,6 г (42 ммоль) LiAlH₄, после чего массу кипятят еще 5 ч. Контроль за ходом реакции ведут по ТСХ. Реакционную массу разлагают последовательно 1,6 мл воды, 1,6 мл 15 % раствора NaOH и 4,8 мл воды [10], перемешивают после разложения 2 ч, отфильтровывают неорганический осадок, промывают тетрагидрофураном. Тетрагидрофуран отгоняют, остаток (2,7 г) рас-

творяют в хлороформе. Из хлороформенного раствора продукт экстрагируют водой, подкисленной 1 мл концентрированной соляной кислоты. Водный экстракт подщелачивают содой; при pH 10 выпадает светло-желтый осадок амина Iб, который отфильтровывают. Получают 1,5 г (65 %) амина Iб в виде светло-желтых кристаллов, не имеющих четкой температуры плавления. К суспензии 0,4 г основания Iб в сухом эфире при перемешивании прибавляют эквимолярное количество спиртового раствора HCl. После пересадки осадка его отделяют, сушат в вакууме над пятиокисью фосфора. Получают полугидрат гидрохлорида Iб · HCl · 0,5H₂O в виде светло-желтых кристаллов. Выход 0,38 г (80 %). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 223 [M-CH₂OH] (27), 207 (100), 180 (72).

Аналогично из амида VIа получают соединения Ia и Ia · HCl, а из амидов VIв – г получают гидрохлориды Ib · HCl, Ic · 2HCl и Id · 2HCl (см. табл. 1).

Дигидрохлорид 2-[2-[(карбазол-3-ил)метиламино]этиламино]этанола (Ie · 2HCl). К суспензии 0,7 г алюминогидрида лития в 50 мл сухого тетрагидрофурана прибавляют при перемешивании и кипячении раствор 2,5 г (8 ммоль) диамида IX в 800 мл тетрагидрофурана в течение 3 ч, добавляя через каждые 0,5 ч по 0,5 г алюминогидрида лития. Всего в реакцию вводят 3,7 г (97 ммоль) LiAlH₄, после чего массу кипятят еще 5 ч. Контроль за ходом реакции ведут по ТСХ. Разлагают реакционную массу, последовательно прибавляя 3,7 мл воды, 3,7 мл 15 % раствора NaOH и 11,1 мл воды [10]. Отфильтровывают осадок неорганических солей. Из фильтрата отгоняют растворитель, остаток растворяют в 30 мл ацетона, подкисляют спиртовым раствором HCl, выпавший в осадок дигидрохлорид амина сушат в вакууме над пятиокисью фосфора. Получают 1,54 г (54 %) светло-желтых кристаллов дигидрохлорида Ie · 2HCl. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$): 265 [M-H₂O] (38), 253 (39), 208 (55), 180 (100).

ЛИТЕРАТУРА

1. В. Г. Граник, *Лекарства*, “Вузовская книга”, Москва (2001), с. 255.
2. B. D. Palmer, G. W. Rewcastle, G. J. Atwell, et al., *J. Med. Chem.*, **31**(4), 707 – 712 (1988).
3. А. П. Арзамасцев, С. Е. Зембатова, *Вопросы биол., мед. и фармац. химии*, № 4, 40 – 45 (2001).
4. R. R. Burtner and G. Lehman, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**(3), 527 – 532 (1940).
5. E. Shaw and D. W. Woolley, *J. Am. Chem. Soc.*, **79**(13), 3561, (1957).
6. *Органикум*, Т. 2, “Мир”, Москва (1979), с. 366.
7. S. G. Plant and S. B. C. Williams, *J. Chem. Soc.*, 1143 (1934).
8. Д. Бурдулене, А. Пайлама, З. Стумбравичюте, З. Талайките, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(4), 20 – 22 (1999).
9. Л. Титце, Т. Айхер, *Препаративная органическая химия*, Мир, Москва (1999), с. 156.
10. Л. Физер, М. Физер, *Реагенты для органического синтеза*, Т. 2, “Мир”, Москва (1970), сс. 163 – 178.

Поступила 04.04.02