РАЗДЕЛ I. ХИМИЯ

Проскурина И.К., Власов А.С., Галкин Н.А.
Синтез новых сульфопроизводных тетрагидрокарбазолонов

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет
им. К.Д. Ушинского»

doi:10.18411/spc-22-12-2018-01

idsp: sciencepublic-22-12-2018-01

Аннотация

Статья посвящена синтезу новых ранее неописанных сульфамидов, содержащих индольный фрагмент. Приводятся данные изучения особенностей реакции сульфохлорирования.

Ключевые слова: тетрагидрокарбазолоны, сульфохлориды электрофильное замещение, сульфониламиды, жидкофазный синтез.

Abstract

The article is devoted to synthesis of new previously undescribed sulfamides containing indole fragment. The data of the study features of the reaction of sulfochlorinated.

Keywords: tetrahydrocarbazolones, sulfochlorides, electrophilic substitution, sulfonylamides, liquid-phase synthesis.

В настоящее время весьма актуален поиск новых биологически активных соединений, исключением не являются и сульфонамиды, содержащие индольный фрагмент. В литературе мало известно о таких соединениях. В связи с этим были получены соответствующие соединения из ряда тетрагидрокарбазолонов [1].

Рис 1. Двумерный корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр сульфида **3c**

В ^1H - ^1H NOESY спектре наблюдается кросс-пик, характеризующий взаимодействие протона группы NH с одним ароматическим протоном. Сигнал этого протона представляет собой дублет характеризующий его пара-взаимодействие с еще одним протоном. Последнее было бы невозможным в случае местонахождения сульфогруппы в положении 5.

По методу Мицумори из ряда тетрагидрокарбазолонов 1 были получены соответствующие сульфохлориды 2 (схема 1) [2]. При взаимодействии соединений 2 с первичными и вторичными аминами в присутствии акцептора хлористого водорода, были синтезированы соответствующие сульфонамиды 3 (схема 2). Строение всех соединений было подтверждено методом спектроскопии ЯМР.

Для определения точного положения введения сульфогруппы в процессе сульфохлорирования, был снят двумерный корреляционный ^1H - ^1H NOESY-спектр сульфонамида 3с3 (рис.1).

1a, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

1b, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

1c, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

1d, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

1e, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$

2a, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

2b, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

2c, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

2d, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

2e, $R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{OCH}_3$, $R_3 = \text{H}$

Схема 1

3b₍₁₋₄₎, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

3c₍₁₋₃₎, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

3d₄, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

2b, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{H}$

2c, $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

2d, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{CH}_3$

Схема 2

Экспериментальная часть

Чистоту полученных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на силикагеле на алюминиевых пластинках Silufol 254 UV с использованием в зависимости от объектов различные элюенты (этилацетат и петролейный эфир)

Спектры ^1H ЯМР растворов образцов в DMCO-D_6 и CDCl_3 записаны на спектрометре «Bruker MSL-300». Спектры ^{13}C ЯМР и двухмерные корреляционные ^1H - ^1H ЯМР NOESY растворов образцов в DMCO-D_6 и CDCl_3 записаны на приборе Varian XL-400.

Температуры плавления определены с помощью прибора BuchiMeltingPoint M-560.

Общая методика синтеза сульфонилхлоридов 2а-е. К охлажденной в ледяной бани смеси 0,0053 моль тетрагидрокарбазолона **1а-е** и 0,0159 моль хлорида фосфора(V) при интенсивном перемешивании, порциями прибавляют 0,053 моль хлорсульфоновой кислоты. Смесь выдерживают при охлаждении до полного растворения осадка, затем выдерживают при 60°C в течение 2,5 ч. Затем заливают водой, фильтруют через фильтр и промывают петролейным эфиром. Сушат при температуре 50°C [3].

Общая методика синтеза сульфонамидов 3b₍₁₋₄₎, 3c₍₁₋₃₎, 3d₄. К 0.0012 моль соответствующего амина и 0.0015 триэтиламина в 6 мл ацетонитрила прибавляют 0.001 моль соединения **2а-е**. Далее реакционную массу нагревают при перемешивании до 50°C и выдерживают в течение трех часов. Реакционную массу выливают в 50 мл воды, отфильтровывают, кристаллизуют из ацетонитрила [4].

3-метил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфохлорид (2а).

Выход 62%, т.пл. 169-172°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 11.16 (с, 1Н, NH), 8.2 (с, 1Н, Ar), 8.14(с, 1Н, Ar), 2.97(т, J=8.1 Гц, 2Н, циклогексанон), 2.91 (с, 3Н, CH₃), 2.71 (т, J=4.2 Гц, 2Н, циклогексанон), 1.74-1.80 (м, 2Н, циклогексанон) м.д.

3-этил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфохлорид (2b).

Выход 57%, т.пл. 174-176°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 11.37 (с, 1Н, NH), 8.24 (с, 1Н, Ar), 8.17(с, 1Н, Ar), 3.47 (к, J=7.2 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 2.97(т, J=6.8 Гц, 2Н, циклогексанон), 2.72 (т, J=6.1 Гц, 2Н, циклогексанон), 1,73-1,80 (м, 2Н, циклогексанон), 1.26 (т, J=7.2 Гц, 3Н, CH₃) м.д.

3,7,7-триметил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфохлорид (2с).

Выход 65%, т.пл. 183-186°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 11.04 (с, 1Н, NH), 8.18 (с, 1Н, Ar), 8.12(с, 1Н, Ar), 2.96(с, 2Н, циклогексанон), 2.91 (с, 3Н, 3-CH₃), 2.67 (с, 2Н, циклогексанон), 1.28 (с, 6Н, 7,7-CH₃) м.д.

3-этил-7,7-диметил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфохлорид (2d).

Выход 54%, т.пл. 184-185°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 11.25 (с, 1Н, NH), 8.21 (с, 1Н, Ar), 8.14(с, 1Н, Ar), 3.47(к, J=7.1 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 2.97 (с, 2Н, циклогексанон), 2.67 (с, 2Н, циклогексанон), 1.28 (с, 6Н, 7,7-CH₃), 1.24 (т, J=4.7 Гц, 3Н, CH₃) м.д.

1-метокси-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфохлорид (2е).

Выход 75%, т.пл. 200-203°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ= 11.41 (с, 1Н, NH), 8.15 (д, J=8,2 Гц, 1Н, Ar), 8.07 (д, J=8,1 Гц, 1Н, Ar), 4.05 (с, 3Н, OCH₃), 2.97(т, J=8.1 Гц, 2Н, циклогексанон), 2.76 (т, J=4.3 Гц, 2Н, циклогексанон), 1,74-1,80 (м, 2Н, циклогексанон) м.д.

3-этил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфамид трет-бутил (3b₁).

Выход 75%, т.пл. 181-184°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.7 (с, 1Н, NH индол), 8.11 (с, 1Н, Ar), 8.06(с, 1Н, Ar), 7.1 (с, 1Н, NH, трет-бутиламин), 3.36-3.44 (к, J=9.5 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 2.97(т, J=8.8 Гц, 2Н, циклогексанон), 2.71 (т, J=8.1 Гц, 2Н, циклогексанон), 1,73-1,81 (м, 2Н, циклогексанон), 1.42 (с, 9Н, трет-бутил), 1.26 (т, J=9.2 Гц, 3Н, CH₃ этил) м.д.

6-этил-7-(пиперидин-1-сульфонил)-1,2,3,9-тетрагидрокарбазол-4-он (3b₂).

Выход 72%, т.пл. 171-173°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.37 (с, 1Н, NH индол), 8.09 (с, 1Н, Ar), 7.95(с, 1Н, Ar), 3.41 (к, J=7.15 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 3.18 (т, J= 6, 4Н, пиперидин), 2.97 (т, J= 6.4 Гц, 2Н, циклогексанон), 2.71 (т, J= 5.8, 2Н, циклогексанон), 1,73-1,8 (м, 2Н, циклогексанон), 1,63-1,69 (м, 4Н, пиперидин), 1,38-1,45 (м, 2Н, пиперидин), 1.26 (т, J=7.2 Гц, 3Н, CH₃ этил), м.д.

6-этил-7-(морфолин-4-сульфонил)-1,2,3,9-тетрагидрокарбозол-4-он (3b₃).

Выход 81%, т.пл. 180-183°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.37 (с, 1Н, NH индол), 8.09 (с, 1Н, Ar), 7.95(с, 1Н, Ar), 3.67 (м, 4Н, морфолин), 3.45 (м, 4Н, морфолин), 3.38-3.42 (к, J=7.2 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 2.97 (т, J=6.8, 2Н, циклогексанон), 2.71 (т, J= 6, 2Н, циклогексанон), 1,73-1,8 (м, 2Н, циклогексанон), 1.26 (т, J=7.2 Гц, 3Н, CH₃ этил), м.д.

3-этил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфон-(4-метокси-фенил)-амид (3b₄).

Выход 69%, т.пл. 169-172°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.37 (с, 1Н, NH индол), 8.42 (с, 1Н, NH фениламин), 8.12 (с, 1Н, Ar), 8.06 (с, 1Н, Ar), 7.09 (д, J=8 Гц, 2Н, метоксифенил), 6.92 (д, J=8.4 Гц, 2Н, метоксифенил), 3.76 (с, 3Н, -OCH₃), 3.4 (к, J=7.25 Гц, 2Н, -CH₂CH₃), 2.97 (т, J= 7.2, 2Н, циклогексанон), 2.71 (т, J= 6.1, 2Н, циклогексанон), 1,74-1,8 (м, 2Н, циклогексанон), 1,26 (т, J=7.2 Гц, 3Н, CH₃ этил), м.д.

3-этил-7,7-диметил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфамид трет-бутил (3c₁).

Выход 77%, т.пл. 188-191°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.7 (с, 1Н, NH индол), 8.11 (с, 1Н, Ar), 8.06(с, 1Н, Ar), 7.2 (с, 1Н, NH, трет-бутиламин), 3.37-3.43 (к, J=7.2 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 2.97 (с, 2Н, циклогексанон), 2.35 (с, 2Н, циклогексанон), 1.41 (т, J=7.2 Гц, 3Н, CH₃ этил), 1,35 (с, 6Н, 7,7-CH₃), 1,26 (с, 9Н, трет-бутил) м.д.

6-этил-2,2-диметил-7-(пиперидин-1-сульфонил)-1,2,3,9-тетрагидрокарбозол-4-он (3c₂).

Выход 70%, т.пл. 178-181°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.25 (с, 1Н, NH индол), 8.07 (с, 1Н, Ar), 7.94(с, 1Н, Ar), 3.41 (к, J=7.2 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 3.18 (т, J= 6,35Н, пиперидин), 2.97 (с, 2Н, циклогексанон), 2.67 (с, 2Н, циклогексанон), 1,63-1,69 (м, 4Н, пиперидин), 1,38-1,45 (м, 2Н, пиперидин), 1.24-1.28 (м, 9Н, CH₃ этил, 2,2- CH₃), м.д.

6-этил-2,2-диметил-7-(морфолин-4-сульфонил)-1,2,3,9-тетрагидрокарбозол-4-он (3c₃).

Выход 83%, т.пл. 185-188°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.25 (с, 1Н, NH индол), 8.09 (с, 1Н, Ar), 7.95(с, 1Н, Ar), 3.67 (м, 4Н, морфолин), 3.45 (м, 4Н, морфолин), 3.38-3.42 (к, J=7.2 Гц, 2Н, CH₂CH₃), 2.97 (с, 2Н, циклогексанон), 2.67 (с, 2Н, циклогексанон), 1.242-1.280 (м, 9Н, CH₃ этил, 2,2- CH₃), м.д.

3,7,7-триметил-5-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-карбазол-2-сульфон-(4-метокси-фенил)-амид (3d₄).

Выход 65%, т.пл. 176-179°C. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆+CCl₄) δ= 11.04 (с, 1Н, NH индол), 8.15 (с, 1Н, NH фениламин), 8.09 (с, 1Н, Ar), 8.06 (с, 1Н, Ar), 7.07 (д, J=8.1

Гц, 2H, метоксифенил), 6.93 (д, J=8.4 Гц, 2H, метоксифенил), 3.75 (с, 3H, -OCH₃), 2.97 (с, 2H, циклогексанон), 2.84 (с, 3H, 3-CH₃), 2.67 (с, 2H, циклогексанон), 1,28 (с, 6H, 7,7-CH₃), м.д.

1. Патент C07D 209/82. Производные тетрагидрокарбозола, способ получения производных тетрагидрокарбозола, их применение и фармацевтическая композиция / Коппиц М., Мун Х.П., Паулини К., Шой К. – Центарис ГмбХ. – Дата публикации: 20.03.2008
2. Mitsumori S. Synthesis and Biological Activity of Various Derivatives of Potent, Selective, and Orally Active Prostaglandin D2 Receptor Antagonists / S. Mitsumori, T. Tsuru, T. Honma, Y. Hiramatsu, T. Okada, M. Inagaki // Journal of Medical Chemistry. – 2003. – № 46. – С. 2436 – 2445
3. Пассет Б.В. Методы получения органических сульфокислот и сульфохлоридов в химической технологии БАВ / Лекции. – 2002. – С. 35-37
4. Кравченко Д.В. Синтез, превращения и биологическая активность сульфонилзамещенных азотсодержащих гетероциклических систем / Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора химических наук. – 2006