

гуминовых кислот на границе раздела жидкость-газ, обнаружено, что смеси более эффективно снижают поверхностное натяжение, чем каждый компонент в отдельности (синергизм). Синергизм действия или сверхаддитивный эффект может быть обусловлен образованием в поверхностном слое комплексов между макроанионами гумата натрия и катионом цетилтриметиламмония (ЦТА<sup>+</sup>).

### Литература

1. Rosen M.J. Surfactants and interfacial phenomena. 3-nd ed. N.Y.: J. Willey & Sons, 2004.
2. Иванова Н.И. О проявлении синергизма в бинарной смеси неионогенного и катионного поверхностно-активных веществ / Н.И. Иванова, И.Л. Волчкова, Е.Д. Щукин // Коллоид. журн. — 1996. — Т. 58, № 2. — С. 188.
3. Langevin D. Complexation of oppositely charged polyelectrolytes and surfactants in aqueous solutions. A review / Langevin D. // Advances in Colloid and Interface Science. — 2009. — V. 147–148. — P. 170–177.
4. McLoughlin D. Surface complexation of DNA with a cationic surfactant / McLoughlin D., Langevin D. // Colloids and Surf. A: Physicochem. Eng. Aspects. — 2004. — V. 250. — P. 79.
5. Miller R. Thermodynamics and rheology of mixed protein/surfactant adsorption layers / Miller R., Alahverdijeva V.S., Fainerman V.B. // Soft Matter. — 2008. — V. 4. — P. 1141.
6. Monteux C. Shear and Dilational Surface Rheology of Oppositely Charged Polyelectrolyte/Surfactant Microgels Adsorbed at the Air–Water Interface. Influence on Foam Stability / Monteux C., Fuller G.G., Bergeron V. // J. Phys. Chem. B. — 2004. — V. 108. — P. 16473.
7. Хилько С.Л. Адсорбционные и реологические характеристики солей гуминовых кислот на границе раздела жидкость-газ / С.Л. Хилько, А.И. Ковтун, В.Б. Файнерман, В.И. Рыбаченко // Коллоид. журн. — 2010. — Т. 72, № 6. — С. 1.
8. Русанов А.И. Межфазная тензиометрия / Русанов А.И., Прохоров В.А. — СПб: Химия, 1994. — 400 с.
9. Fainerman V.B., Miller R., Aksenenko E.V., Makievski A.V. In «Surfactants – Chemistry, Interfacial Properties and Application», Studies in Interface Science. Ed. by Fainerman V.B., Мцбиус D., and Miller R. Elsevier, 2001. — V. 13. — P. 189.
10. Fainerman V.B., Lucassen-Reynders E.H. // Adv. Colloid Interface Sci. — 2002. — V. 96. — P. 295.
11. Robinson R.A. Stokes R.H. Electrolyte Solutions. London: Butterworths, 1965.
12. Stubenrauch C. Adsorption behaviour and dilatational rheology of the cationic alkyl trimethyl ammonium bromides at the water/air interface / Stubenrauch C., Fainerman V. B., Aksenenko E. V., Miller R. // J. Phys. Chem. B. — 2005. — V. 109. — P. 1505.
13. Bergeron V. Disjoining Pressures and Film Stability of Alkyltrimethylammonium Bromide Foam Films / Bergeron V. // Langmuir. — 1997. — V. 13. — P. 3474.
14. Monroy F. Disjoining pressure in thin liquid foam and emulsion films—new concepts and perspectives / Monroy F., Giermanska Khan J., Langevin D. // Colloids Surf. A. — 1998. — V. 143. — P. 51.

© Хилько С.Л., Ковтун А.И., 2011

Надійшла до редколегії 15.01.2011 г.

УДК 547.759.32:547.867.4:547.269.352:547.466.22

**Д. Д. Мысык, И. В. Ветров, В. Ф. Галат (ДонНТУ)**

### **ЗАМЕЩЕННЫЕ 2-[АРЕНСУЛЬФОНИЛ-(3-КАРБАЗОЛ-9-ИЛ-2-ГИДРОКСИПРОПИЛ)-АМИНО]-УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И МОРФОЛИН-2-ОНА НА ОСНОВЕ 9-ОКСИРАНИЛМЕТИЛ-9Н-КАРБАЗОЛА И ГЛИЦИНА**

*Взаимодействием 9-оксиранилметил-9Н-карбазола с глицином, аренсульфониламино-уксусными кислотами и их амидами осуществлен синтез 2-[аренсульфонил-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-амино]-уксусных кислот и их амидов, которые в кипящей уксусной кислоте превращены в 6-карбазол-9-илметил-4-аренсульфонил-морфолин-2-оны.*

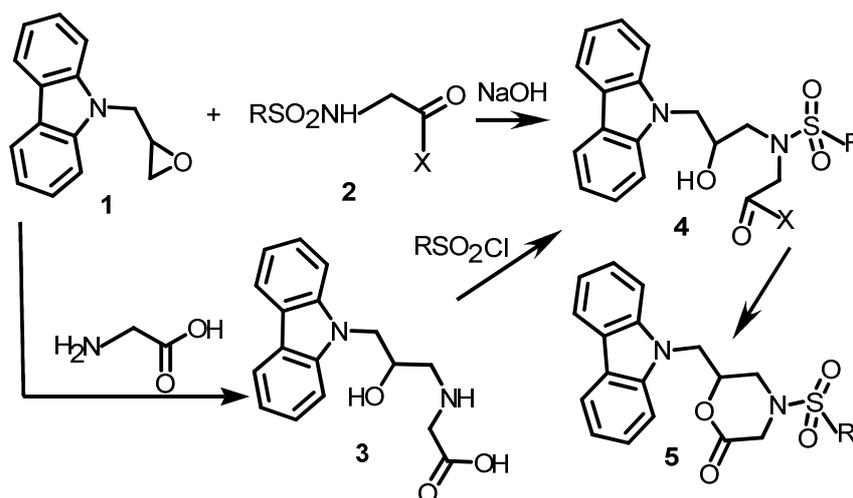
*Ключевые слова:* карбазол, оксиран, глицин, ацетамид, сульфамид, морфолинон, синтез.

В литературе описан 9-[3-(3,5-диметил-пиперазин-1-ил)-пропил]-9Н-карбазол, обладающий психотропной активностью [1]. В нем фрагменты карбазола и 3,5-диметил-пиперазина связаны триметиленовым мостиком. Известны также соединения с фрагментами карбазола и пиперидина, морфолина, азетидина, пиперазина, в которых они связаны триметиленовым мостиком, содержащим гидроксильную группу. Такие соединения обладают центральным нейротропным действием и анксиолитической активностью [2, 3]. Среди них 1-(3-карбазол-9-ил-2-гидроксипропил)-4-циннамилпиперазин (Incentrom A), который содержит несколько фармакоформных единиц, используется для идентификации специфических ингибиторов роста дрожжей при разработке основ создания новых антигрибковых лекарственных препаратов [4]. Биологическая активность характерна и для амидов аренсульфониламино-уксусных кислот **2**, в которых присутствуют пиперидиновый и морфолиновый заместители [5].

Цель настоящей работы — разработка синтеза замещенных 2-[аренсульфонил-(3-карбазол-9-ил-2-гидроксипропил)-амино]-уксусных кислот **4**, которые могут обладать биологической активностью, и на их основе 6-карбазол-9-илметил-4-аренсульфонил-морфолин-2-онов **5**, в которых карбазольный и морфолиновый фрагменты связаны метиленовым мостиком. Сведения о таких соединениях в литературе отсутствуют. Известно лишь несколько простейших представителей 4-аренсульфонил-морфолин-2-онов. Так, 4-(толуол-4-сульфонил)-морфолин-2-он образуется при взаимодействии N-(2-гидрокси-этил)-4-метил-бензолсульфамида с этиловым эфиром бромуксусной кислоты [6], а 6-метил-4-(толуол-4-сульфонил)-морфолин-2-он - при сернокислотной гидратации [аллил-(толуол-4-сульфонил)-амино]-уксусной кислоты [7].

Различные варианты синтеза замещенных 2-[аренсульфонил-(3-карбазол-9-ил-2-гидроксипропил)-амино]-уксусных кислот **4** и 6-карбазол-9-илметил-4-аренсульфонилморфолин-2-онов **5** реализованы с использованием 9-оксиранилметил-9Н-карбазола **1**, глицина и его замещенных **2**. В синтезе замещенных 2-[аренсульфонил-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-амино]-уксусной кислоты **4** опробованы две схемы: одна схема заключалась в алкилировании производных аренсульфониламино-уксусной кислоты **2** 9-оксиранилметил-9Н-карбазолом, вторая — в алкилировании аминоксусной кислоты 9-оксиранилметил-9Н-карбазолом с последующим ацилированием 2-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропиламино)-уксусной кислоты **3** сульфохлоридами до соединений **4** (X=OH).

Алкилирование глицина 9-оксиранилметил-9Н-карбазолом в смеси водного раствора карбоната натрия и 2-пропанола даже при большом избытке глицина приводит к образованию кислоты **3** с выходом, не превышающим 52%. Алкилирование аренсульфониламино-уксусных кислот и их амидов **2** 9-оксиранил-9Н-карбазолом реализовано в присутствии гидроокиси натрия как катализатора.



X: OH, ONa, NH<sub>2</sub>, NR'<sub>2</sub>; R: CH<sub>3</sub>-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, p-CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, p-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, p-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, m-O<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 5-Cl-2-CH<sub>3</sub>O-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-.

Мольное соотношение реагентов 9-оксиранилметил-9H-карбазол : N-аренсульфониламиноуксусная кислота (2, X=OH) : гидроокись натрия при проведении реакции в кипящем водном 2-пропаноле было 1:1,25:1,6, что обеспечивало частичное образование двух замещенной натриевой соли из кислоты и алкилирование по азоту. Однако выделение кислот 4 (X=OH) в чистом виде затруднено и некоторые из них охарактеризованы в виде натриевых солей. В случае алкилирования амидов 2 (X=NH<sub>2</sub>, NR'<sub>2</sub>) соотношение 9-оксиранилметил-9H-карбазол:2-(аренсульфониламино)-ацетамид:гидроокись натрия было равно 1:2:1. Избыточные амиды легко отделяются от продуктов реакции и с высоким выходом регенерируются с помощью водного раствора гидроокиси натрия, в котором они, в отличие от продуктов реакции, легко растворимы. Однако при продолжительном нагревании реакционной массы наблюдается значительный гидролиз амидов 4 (X=NH<sub>2</sub>, NR'<sub>2</sub>) до кислот (X=OH).

Подобно [толуен-4-сульфонил-(2-гидрокси-пропил)-амино]-уксусной кислоте, которая после продолжительной сушки в вакууме при 120°C превращается в 6-метил-4-(толуен-4-сульфонил)-морфолин-2-он [7], замещенные глицина 4, вне зависимости от природы заместителя X, легко подвергаются циклизации в одни и те же морфолинон-2-оны 5 при кратковременном нагревании в кипящей уксусной кислоте и кристаллизуются из нее. Такое превращение соединений 4 подтверждает их строение. Кроме того, строение соединений 3-5 подтверждено также методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H. В спектрах соединений 4-5 имеются характерные сигналы протонов фрагментов карбазола, морфолинона гидрокситриметиленовой группы, аренсульфонильных заместителей. Отнесение сигналов этих фрагментов приведено в экспериментальной части.

### Экспериментальная часть

**Синтез аренсульфониламино-ацетамидов.** Нагревают 4 ммоль аренсульфониламино-уксусной кислоты с 2 мл хлористого тионила до полного растворения осадка. Избыток хлористого тионила отгоняют в вакууме. Остаток растворяют в 10 мл ацетонитрила и смешивают с раствором 8,2 ммоль амина в 10 мл ацетонитрила. Массу перемешивают один час, разбавляют 50 мл воды и отгоняют ацетонитрил. Выделившийся осадок амида отфильтровывают. Аренсульфониламино-ацетамид очищают растворением в 1%-ном водном растворе гидроокиси натрия и осаждением соляной кислотой. Получают:

2-бензенсульфониламино-ацетамид с т. пл. 139-141°C (выход 67,3%),  
2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамид с т. пл. 164-165°C (выход 76%),  
2-(4-хлоро-бензенсульфониламино)-ацетамид с т. пл. 177-179°C (выход 72%),

N,N-диметил-2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамид с т. пл. 148-149°C (выход 77,27%),

N,N-диэтил-2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамид с т. пл. 112-113°C (выход 61%),

4-метил-N-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этил)-бензенсульфонамид с т. пл. 143°C (выход 76%),

4-метил-N-(2-оксо-2-морфолин-4-ил-этил)-бензенсульфонамид с т. пл. 118-119°C (выход 73,5%),

4-метил-N-[2-оксо-2-(4-метилпиперидин-1-ил)-этил]-бензенсульфонамид с т. пл. 140-141°C (выход 82,7%) [5, 8-10].

**Алкилирование аминуксусной кислоты 9-оксиранилметил-9Н-карбазолом.** а. К раствору 1 г (10 ммоль) карбоната натрия в 50 мл воды добавляют 1,6 г (20 ммоль) аминуксусной кислоты, 10 мл этанола и 1,1 г (5 ммоль) 9-оксиранилметил-9Н-карбазола. Смесь компонентов нагревают 10 часов при кипении. После отстаивания в течение ночи массу фильтруют от осадка. Фильтрат нагревают до кипения и подкисляют 2 мл уксусной кислоты. Осадок отфильтровывают, промывают водой. Переносят в раствор 2 мл конц. соляной кислоты в 100 мл воды и нагревают до кипения. После отстаивания раствор фильтруют. Фильтрат нейтрализуют аммиаком. Осадок 2-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропиламино)-уксусной кислоты отфильтровывают, промывают водой. Выход соединения **3** составляет 0,64 г (42%). Т. пл. 220-221°C (с разложением).

б. К раствору 1 г (10 ммоль) карбоната натрия в 25 мл воды добавляют 1,6 г (20 ммоль) аминуксусной кислоты, 25 мл 2-пропанола и 1,1 г (5 ммоль) 9-оксиранилметил-9Н-карбазола. Массу нагревают при кипении 10 часов, затем разбавляют водой до объема 100 мл и отгоняют 2-пропанол. Раствор подкисляют 2 мл концентрированной соляной кислоты. Сформировавшийся за ночь осадок отфильтровывают. К фильтрату добавляют 1 г карбоната натрия (среда должна быть слабощелочной), раствор доводят до кипения, фильтруют и подкисляют 2 мл уксусной кислоты. Сформировавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход кислоты **3** составляет 0,76 г (52%). Т. пл. 220-221°C (с разложением).

Найдено %: С 68,27; Н 6,03; N 9,25.  $C_{17}H_{18}N_2O_3$ . Вычислено %: С 68,44; Н 6,08;

N 9,39.

Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8,05 д (2H,  $C_{12}H_8N$ ), 7,62 д (2H,  $C_{12}H_8N$ ), 7,42 т (2H,  $C_{12}H_8N$ ), 7,16 т (2H,  $C_{12}H_8N$ ), 4,45-4,15 (3H); 2,95-2,85 (2H); 2,78-2,67 (2H).

### Алкилирование амидов аренсульфониламино-уксусных кислот 9-оксиранилметил– 9Н-карбазолом

**2-[(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-бензенсульфонил-амино]-ацетамид.** К раствору 0,1 г 91%-ной гидроокиси натрия в 3 мл воды добавляют 20 мл 2-пропанола, 1,1 г (5 ммоль) 2-бензенсульфониламино-ацетамида и нагревают до растворения. Затем добавляют еще 0,55 г (2,5 ммоль) 9-оксиранилметил-9Н-карбазола и кипятят 6 часов. Раствор сливают через небольшой слой ваты в раствор 0,7 г гидроокиси натрия в 70 мл воды.

Образовавшийся после отстаивания осадок 2-[бензенсульфонил-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-амино]-ацетамида отфильтровывают, промывают водой и обрабатывают 10 мл кипящего 2-пропанола. Выход соединения составляет 0,35 г (34,2%). Т. пл. 214-216°C. Найдено %: С 63,24; Н 5,23; N 9,56.  $C_{23}H_{23}N_3O_4S$ . Вычислено %: С 63,14; Н 5,30; N 9,60.

Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8,154 д (2H,  $C_{12}H_8N$ ); 7,61 д (2H,  $C_{12}H_8N$ ); 7,431 т (2H,  $C_{12}H_8N$ ); 7,203 т (2H,  $C_{12}H_8N$ ); 7,566-7,496 м (5H,  $C_6H_5$ ); 4,339 д (2H,  $C_3H_5$ ); 4,147 (1H,  $C_3H_5$ ).

**6-Карбазол-9-илметил-4-бензенсульфонил-морфолин-2-он.** Щелочной фильтрат, полученный после отделения алкилированного амида, подкисляют соляной кислотой до pH~6, упаривают до объема 50 мл. Выделившийся осадок отделяют, нагревают в 5 мл кипящей уксусной кислоты в течение 5 минут. При стоянии кристаллизуется 6-карбазол-9-илметил-4-бензенсульфонил-морфолин-2-он. Его выход составляет 0,24 г (23,07% в расчете на 9-оксиранилметилкарбазол) с т. пл. 189-190°C. Найдено %: С 65,57; Н 4,65; N 6,54.  $C_{23}H_{20}N_2O_4S$ . Вычислено %: С 65,70; Н 4,79; N 6,66.

**2-[(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(толуен-4-сульфонил)-амино]-ацетамид.** К раствору 0,08 г 91%-ной гидроокиси натрия в 1,5 мл воды добавляют 10 мл 2-пропанола, 0,91 г (4 ммоль) 2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамида и нагревают до растворения. Затем добавляют еще 0,45 г (2 ммоль) 9-оксиранилметил-9Н-карбазола и нагревают при кипении 2 часа. Раствор выливают в 50 мл 1%-ного раствора гидроокиси натрия. Образовавшийся после отстаивания осадок 2-[толуен-4-сульфонил-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-амино]-ацетамида отфильтровывают, промывают водой. Выход 0,78 г (86,66% в расчете на 9-оксиранилметилкарбазол). Соединение обрабатывают кипящим раствором 1 мл воды в 10 мл 2-пропанола. После отстаивания фильтруют. Выход продукта реакции составляет 0,63 г (70%). Т. пл. 220-222°C. Найдено %: N 9,23.  $C_{24}H_{25}N_3O_4S$ . Вычислено %: N 9,31.

Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8,152 д (2H,  $C_{12}H_8N$ ); 7,596 д (2H,  $C_{12}H_8N$ ); 7,426, 7,407, 7,387 (4H,  $C_{12}H_8N$ ,  $C_6H_4$ ); 7,272 д (2H,  $C_6H_4$ ); 7,200 т (2H,  $C_{12}H_8N$ ); 4,319 д (2H,  $C_3H_5$ ); 4,111 (1H,  $C_3H_5$ ); 2,363 с (3H,  $CH_3-C_6H_4$ ).

Щелочной фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH=6. Отгоняют 2-пропанол и отделяют выкристаллизовавшийся при стоянии осадок избыточного 2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамида. Его возврат составляет 0,44 г (96,7%). Т. пл. 164-165°C [10].

**2-[(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(толуен-4-сульфонил)-амино]-ацетат натрия.** К раствору 1 г гидроокиси натрия в 15 мл воды добавляют 10 мл 2-пропанола и 1,55 г 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(толуен-4-сульфонил)-амино]-ацетамида. Нагревают 15 часов, разбавляют 200 мл воды, упаривают до 150 мл, фильтруют. Подкислением фильтрата соляной кислотой получают 1,24 г осадка кислоты. Ее растворяют в растворе 0,4 г гидроокиси натрия в 50 мл воды и 25 мл 2-пропанола при нагревании. Раствор фильтруют. Выкристаллизовавшуюся соль фильтруют, промывают 5 мл 2-пропанола. Выход 71,5% в расчете на амид. Найдено %: N 5,81.  $C_{24}H_{23}N_2NaO_5S$ . Вычислено %: N 5,90.

**2-[(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(4-хлоро-бензенсульфонил)-амино]-ацетамид.** К раствору 0,16 г 91%-ной гидроокиси натрия в 3 мл воды добавляют 15 мл 2-пропанола, 1,95 г (7,86 ммоль) 2-(4-хлоро-бензенсульфониламино)-ацетамида и нагревают до растворения. Затем добавляют еще 0,85 г (3,9 ммоль) 9-оксиранилметил-9Н-карбазола и нагревают при кипении 2 часа. Раствор выливают в 70 мл 1%-ного раствора гидроокиси натрия в воде. После отстаивания осадок 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-

пропил)-(4-хлоро-бензенсульфонил)-амино]-ацетамида отфильтровывают, промывают водой. Выход 1,53 г (83% в расчете на 9-оксиранилметил-9Н-карбазол). После обработки кипящим раствором 2 мл воды в 25 мл 2-пропанола выход продукта алкилирования составляет 1,2 г (65,2%). Т. пл. 225-227°C. Найдено %: N 8,81. C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: N 8,90.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 8,152 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,65-7,50 (6H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Cl); 7,427 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,197 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 4,316 д (2H, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); 4,094, 4,082 (1H).

Подкислением щелочного фильтрата соляной кислотой выделяют избыточный амид. После растворения осадка в разбавленном водном растворе гидроокиси натрия и осаждения соляной кислотой получают 0,9 г (90%) 2-(4-хлоро-бензенсульфониламино)-ацетамида с т. пл. 177-179°C.

**2-[(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(4-хлоро-бензенсульфонил)-амино]-ацетат натрия.** К раствору 0,7 г гидроокиси натрия в 15 мл воды добавляют 10 мл 2-пропанола, 1,1 г 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(4-хлоро-бензенсульфонил)-амино]-ацетамида и нагревают пять часов. Добавляют 5 мл воды и продолжают нагревание еще восемь часов. Раствор фильтруют. Фильтрат подкисляют соляной кислотой. Осадок отфильтровывают, растворяют при нагревании в растворе 0,4 г гидроокиси натрия в 50 мл воды и 15 мл 2-пропанола. При охлаждении кристаллизуется 0,7 г (61,55%) соли. Найдено %: N 5,61. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>S. Вычислено %: N 5,66.

**2-[(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(толуен-4-сульфонил)-амино]-N,N-диметил-ацетамид.** Растворяют 0,08 г 91,5%-ной гидроокиси натрия в 1,5 мл воды. Добавляют 1,02 г (4 ммоль) N,N-диметил-2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамида, 10 мл 2-пропанола и нагревают до растворения. К раствору добавляют 0,45 г (2 ммоль) 9-оксиранилметил-9Н-карбазола и нагревают при кипении два часа. Раствор выливают в 50 мл 1%-ного раствора гидроокиси натрия в воде. После отстаивания осадок отфильтровывают. Его выход составляет 0,72 г (75%). Осадок обрабатывают кипящим раствором 1 мл воды в 10 мл 2-пропанола и получают 0,51 г (53,2% от теоретического) соединения. Т. пл. 209-211°C. Найдено %: N 8,59. C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: N 8,76.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 8,152 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,589 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,424 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,369 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,254 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,199 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 4,317, 4,303 (2H, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); 4,092 (1H, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); 3,052, 3,038 (2H, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); 2,358 с (3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Щелочной фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH=6 и отфильтровывают выделившийся избыточный N,N-диметил-2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамид. После кристаллизации из раствора 1 мл воды в 5 мл 2-пропанола его возврат составляет 0,42 г (82,35%). Т. пл. 147-148°C [8, 10].

**2-[(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(толуен-4-сульфонил)-амино]-N,N-диэтил-ацетамид.** К раствору 0,1 г 91%-ой гидроокиси натрия в 1 мл воды добавляют 5 ммоль N,N-диэтил-2-(толуен-4-сульфониламино)-ацетамида, 20 мл 2-пропанола и нагревают до растворения. Затем добавляют 0,55 г (2,5 ммоль) 9-оксиранилметил-9Н-карбазола и кипятят раствор 9 часов. Раствор выливают в раствор 0,3 г гидроокиси натрия в 70 мл воды. После отстаивания осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 15 мл 2-пропанола. Получают 0,63 г 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(толуен-4-сульфонил)-амино]-N,N-диэтил-ацетамида с т. пл. 154-155,5°C. Найдено %: N 8,17. C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: N 8,28.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8,153 д (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 7,571 д (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 7,489 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,426 т (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 7,250 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,203 т (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 5,391 (1H,); 4,411-4,026 (5H); 2,357 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ); 1,098 т (3H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ); 0,979 т (3H,  $\text{C}_2\text{H}_5$ ).

Из щелочного фильтрата после подкисления получают 0,64 г избыточного N,N-диэтил-2-(толуен-4-сульфонил)-ацетамида с т. пл. 112-113°C.

**N-(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-N-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этил)-толуен-4-сульфонамид.** К раствору 0,1 г 91%-ной гидроокиси натрия в 0,5 мл воды добавляют 10 мл 2-пропанола, 1,5 г (5 ммоль) N-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этил)-толуен-4-сульфонамида и нагревают до растворения. Затем добавляют еще 0,55 г (2 ммоль) 9-оксиранилметил-9H-карбазола и нагревают при кипении 2 часа. Раствор выливают в 50 мл 1%-ного раствора гидроокиси натрия. После отстаивания выделившийся N-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-N-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этил)-толуен-4-сульфонамид отфильтровывают. Полученный в количестве 1 г (95,2%) осадок обрабатывают 15 мл кипящего 2-пропанола и после отстаивания отфильтровывают. Получают 0,79 г (75,2%) продукта реакции с т. пл. 185-187°C. Найдено %: N 8,11.  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено %: N 8,09.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8,153 д (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 7,568 д (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 7,502 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,424 т (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 7,248 д (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 7,202 т (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ); 5,338, 5,327 (1H); 4,40-4,20 (4H); 4,019 (1H,  $\text{C}_3\text{H}_5$ ); 2,357 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ); 1,562-1,390 (6H,  $(\text{CH}_2)_3$ ,  $(\text{CH}_2)_5\text{N}$ ).

Щелочной фильтрат подкисляют, выделившийся осадок отделяют и кристаллизуют из раствора 1 мл воды в 10 мл 2-пропанола. Получают 0,73 г (96%) избыточного N-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этил)-толуен-4-сульфонамида с т. пл. 142-143°C [5, 9].

**N-(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-N-(2-оксо-2-морфолин-4-ил-этил)-толуен-4-сульфонамид.** К раствору 0,1 г 91%-ной гидроокиси натрия в 0,5 мл воды добавляют 10 мл 2-пропанола, 1,5 г (5 ммоль) N-(2-оксо-2-морфолин-4-ил-этил)-толуен-4-сульфонамида и нагревают до растворения. Затем добавляют еще 0,55 г (2,5 ммоль) 9-оксиранилметил-9H-карбазола и продолжают нагревание при кипении еще два часа. Раствор при перемешивании выливают в 50 мл 1%-ного водного раствора гидроокиси натрия. Сформировавшийся при отстаивании осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход осадка составляет 0,99 г (76,15%). После обработки его кипящим раствором 1 мл воды в 10 мл 2-пропанола выход продукта реакции составляет 0,76 г (58,46%). Т. пл. 194-196°C. Найдено %: N 8,01.  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ . Вычислено %: N 8,06.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 8,153 д (2H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ), 7,605, 7,584, 7,557, 7,427, 7,407, 7,398, 7,377, 7,276, 7,254, 7,201 (10H,  $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 4,40-3,90 (4H); 3,65-3,3,39 (6H); 2,353 с (3H,  $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ ).

Щелочной фильтрат подкисляют соляной кислотой до pH=6. 2-Пропанол отгоняют, выделившийся избыточный N-(2-оксо-2-морфолин-4-ил-этил)-толуен-4-сульфонамид кристаллизуют из 5 мл 2-пропанола. Его выход составляет 0,4 г (53,3%). Т.пл. 118-119°C [5].

**N-(3-Карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-N-[2-оксо-2-(4-метилпиперидин-1-ил)-этил]-толуен-4-сульфонамид.** К раствору 0,1 г 91%-ной гидроокиси натрия в 1 мл воды добавляют 20 мл 2-пропанола, 5 ммоль N-[2-оксо-2-(4-метилпиперидин-1-ил)-этил]-толуен-4-сульфонамида и нагревают до растворения. Затем добавляют еще 0,55 г (2,5 ммоль) 9-оксиранилметил-9H-карбазола и продолжают нагревание в течение пяти часов. Раствор при перемешивании выливают в раствор 0,2 г гидроокиси натрия в 70 мл воды.

Получают 0,57 г осадка. Выделившийся осадок отделяют и кристаллизуют из 2-пропанола. Выход продукта алкилирования составляет 0,14 г. Т. пл. 221-223°C. Найдено %: N 7,76. C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: N 7,87.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 8,152 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,594 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,425, 7,405, 7,392, 7,371 (4H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,265 д (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,199 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 4,321, 4,307 (2H, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>); 4,119, 4,105, 4,091 (1H,); 2,362 с (3H, CH<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

Из фильтрата после подкисления и переосаждения из водного раствора гидроокиси натрия регенерируют 0,48 г (60%) исходного сульфида с т. пл. 140-141°C [5].

### **Синтез 6-карбазол-9-илметил-4-арен(алкан)сульфонил-морфолин-2-онов из 2-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил-амино)-уксусной кислоты**

**6-Карбазол-9-илметил-4-метансульфонил-морфолин-2-он.** К раствору 0,61 г 2-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил-амино)-уксусной кислоты в смеси 7 мл воды, 15 мл 2-пропанола и 0,3 мл триэтиламина при размешивании по каплям прибавляют 0,3 мл метансульфохлаорида. Массу размешивают 1 час, разбавляют 75 мл воды и добавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты и нагревают 10 минут. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают водой. Осадок 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-метансульфонил-амино]-уксусной кислоты в количестве 0,59 г растворяют в 7 мл кипящей уксусной кислоты. Нагревают при кипении 5 минут. При стоянии кристаллизуется 6-карбазол-9-илметил-4-метансульфонил-морфолин-2-он. Выход 0,34 г (63,3%). Т. пл. 193-194°C. Найдено %: C 20,13; H 5,11; N 7,85. C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: C 20,32; H 5,06; N 7,82.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 8,163 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,727 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,470 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,229 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 5,062, 5,048 (1H, C<sup>6</sup>-H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO); 4,738 д (2H, CH<sub>2</sub>); 3,049 с (3H, CH<sub>3</sub>);

**6-Карбазол-9-илметил-4-(4-фторо-бензенсульфонил)-морфолин-2-он.** К раствору 0,35 мл триэтиламина в 5 мл воды и 10 мл 2-пропанола добавляют 0,45 г (1,5 ммоль) 2-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил-амино)-уксусной кислоты. После ее растворения при перемешивании отдельными порциями добавляют 0,25 г 4-фторо-бензенсульфохлаорида. Массу размешивают 1 час, разбавляют 75 мл воды, упаривают до 30 мл и подкисляют 1 мл соляной кислоты. Выделившийся после отстаивания осадок отфильтровывают, промывают водой. Осадок 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(4-фторо-бензенсульфонил)-амино]-уксусной кислоты в количестве 0,49 г растворяют в 5 мл кипящей уксусной кислоты. Нагревание продолжают пять минут. При стоянии кристаллизуется 6-карбазол-9-илметил-4-(4-фторо-бензенсульфонил)-морфолин-2-он. Выход 0,46 г (70,3%). Т. пл. 181-182°C. Найдено %: C 63,13; H 4,27; N 6,45. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: C 63,00; H 4,37; N 6,39.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 8,146 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,901, 7,883, 7,870 (2H); 7,668, 7,648 (2H); 7,52, 7,499, 7,476, 7,456, 7,437 (4H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,202 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 4,925 (1H, C<sup>6</sup>-H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO); 4,680 (2H, CH<sub>2</sub>); 4,145-3,825 (2H); 3,820-3,675 (1H); 3,225-3,075 (1H).

**6-Карбазол-9-илметил-4-(3-нитро-бензенсульфонил)-морфолин-2-он.** К раствору 0,35 мл триэтиламина в 5 мл воды и 10 мл 2-пропанола добавляют 0,45 г 2-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил-амино)-уксусной кислоты. После ее растворения при перемешивании отдельными порциями добавляют 0,25 г 3-нитро-бензенсульфохлаорида. Массу размешивают 1 час, разбавляют 35 мл воды. Отгоняют 2-пропанол и подкисляют 1 мл соляной кислоты. Осадок

2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(3-нитро-бензенсульфонил)-амино]-уксусной кислоты отфильтровывают, растворяют в 5мл кипящей уксусной кислоты. Нагревание продолжают пять минут. При стоянии кристаллизуется 6-карбазол-9-илметил-4-(3-нитро-бензенсульфонил)-морфолин-2-он. Выход 0,32 г (45,87%). Т. пл. 205-205,5°C. Найдено %: N 9,08. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено %: N 9,03.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 8,558 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8,473 с (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8,255 д (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 8,132 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,936 т (1H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 7,45 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,440 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,210 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 4,925 (1H, C<sup>6</sup>-H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO); 4,683, 4,664 (2H, CH<sub>2</sub>); 4,155, 4,113, 4,082, 4,077 (2H); 3,902, 3,858 (1H); 3,228, 3,223, 3,198 (1H).

**6-Карбазол-9-илметил-4-(5-хлоро-2-метокси-бензенсульфонил)-морфолин-2-он.** К раствору 0,4 мл триэтиламина в 5 мл воды и 10 мл 2-пропанола добавляют 0,22 г 2-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил-амино)-уксусной кислоты. После растворения ее при перемешивании добавляют еще 0,36 г 5-хлор-2-метокси-бензенсульфохлаорида. Перемешивание продолжают при слабом нагревании до полного растворения осадка. Раствор разбавляют 25 мл воды. 2-Пропанол отгоняют. Остаток подкисляют соляной кислотой. Осадок отфильтровывают, растворяют в 2мл кипящей уксусной кислоты. Кипячение продолжают пять минут. 6-Карбазол-9-илметил-4-(5-хлоро-2-метокси-бензенсульфонил)-морфолин-2-он кристаллизуется при охлаждении. Выход 0,32 г (94,3%). Т. пл. 201-203°C. Найдено %: N 5,73. C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено: N 5,78.

#### Синтез 6-карбазол-9-илметил-4-аренсульфонил-морфолин-2-онов из производных 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-аренсульфонил-амино]-уксусной кислоты

**6-Карбазол-9-илметил-4-бензенсульфонил-морфолин-2-он.** Нагревают раствор 0,22 г 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-бензенсульфонил-амино]-ацетамида в 2 мл кипящей уксусной кислоты в течение пяти минут. Морфолин-2-он кристаллизуется при охлаждении. Его фильтруют, промывают 1 мл уксусной кислоты. Выход 0,15 г (72,1%). Т. пл. 189-190°C. Найдено %: C 65,57; H 4,67; N 6,56. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: C 65,70; H 4,79; N 6,66.

**6-Карбазол-9-илметил-4-(толуен-4-сульфонил)-морфолин-2-он.** Нагревают раствор 0,22 г 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-толуен-4-сульфонил-амино]ацетамида в 2 мл кипящей уксусной кислоты пять минут. Кристаллизующийся после охлаждения морфолин-2-он фильтруют, промывают 3 мл уксусной кислоты. Выход 0,19 г (88,4%). Т. пл. 205-205,5°C.

Аналогично из 0,26 г N-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-N-(2-оксо-2-пиперидин-1-ил-этил)-толуен-4-сульфамида получают 0,13 г (59,6%) того же морфолин-2-она с т. пл. 204,5-205°C.

Аналогично из 0,26 г N-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-N-(2-оксо-2-морфолин-4-ил-этил)-толуен-4-сульфамида получают 0,17 г (78,3%) того же морфолин-2-она с т. пл. 205-205,5°C.

Аналогично из 0,23 г 2-[толуен-4-сульфонил-(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-толуен-4-сульфонил-амино]-ацетата натрия получают 0,18 г (82%) морфолин-2-она с т. пл. 205-205,5°C. Найдено %: C 66,24; H 5,21; N 6,35. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: C 66,34; H 5,10; N 6,45.

**6-Карбазол-9-илметил-4-(4-хлоро-бензенсульфонил)-морфолин-2-он.** Нагревают раствор 0,23 г 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-(4-хлоро-бензенсульфонил)-амино]-ацетамида в 2 мл кипящей уксусной кислоты пять

минут. Выделившийся осадок морфолин-2-она фильтруют, промывают 3 мл уксусной кислоты. Выход 0,18 г (81,44%). Т. пл. 205°C.

Найдено %: С 60,62; Н 4,11; Cl 7,71; N 6,11. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено %: С 60,72; Н 4,21; Cl 7,79; N 6,16.

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 8,148 д (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,809 д (2H); 7,740 д (2H); 7,657 д (2H); 7,459 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 7,222 т (2H, C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N); 4,95-4,86 (1H, C<sup>6</sup>-H, C<sub>4</sub>H<sub>5</sub>NO); 4,75-4,62 (2H, CH<sub>2</sub>); 4,120-4,020 (1H); 4,020-3,940 (1H); 3,80-3,72(1H); 3,20-3,10 (1H).

**Синтез 6-карбазол-9-илметил-4-аренсульфонил-морфолин-2-онов из аренсульфониламино-уксусных кислот и 9-оксиранилметил-карбазола**

**6-Карбазол-9-илметил-4-(толуен-4-сульфонил)-морфолин-2-он.**

К раствору 0,14 г (3,2 ммоль) 91%-ной гидроокиси натрия в 2 мл воды добавляют 15 мл 2-пропанола, 0,56 г (2,5 ммоль) толуен-4-сульфониламино-уксусной кислоты, 0,44 г (2 ммоль) 9-оксиранилметил-9H-карбазола и нагревают 12 часов при кипении. Затем разбавляют водой до 100 мл, отгоняют 25 мл жидкости, остаток подкисляют соляной кислоты. Продукт реакции выделяется в виде вязкой массы. После отстаивания водную фазу удаляют и из нее упариванием до 10 мл выделяют избыточную толуен-4-сульфониламино-уксусную кислоту (возврат после переосаждения из водного раствора соды ~100%).

Вязкую массу заливают 25 мл воды. Затвердевшую со временем массу фильтруют, промывают водой. Полученный осадок в количестве 0,8 г нагревают в 5 мл кипящей уксусной кислоты пять минут. Морфолин-2-он фильтруют, промывают 1 мл уксусной кислоты. Выход 0,49 г (56,4%). Т. пл. 204-205°C. Не показывает депрессии температуры плавления с образцами, полученными другими методами.

**6-Карбазол-9-илметил-4-бензенсульфонил-морфолин-2-он.** Добавляют к раствору 0,14 г (3,2 ммоль) 91%-ной гидроокиси натрия в 2 мл воды 15 мл 2-пропанола, 0,54 г (2,5 ммоль) бензенсульфониламино-уксусной кислоты, 0,44 г (2 ммоль) 9-оксиранилметил-9H-карбазола и нагревают 12 часов при кипении. Затем разбавляют водой до 100 мл, отгоняют 25 мл жидкости, остаток подкисляют соляной кислоты. Продукт реакции выделяется в виде вязкой массы. После отстаивания водную фазу удаляют и из нее упариванием до 10 мл выделяют избыточную бензенсульфониламино-уксусную кислоту (возврат после переосаждения из водного раствора соды ~93%).

Вязкую массу заливают 25 мл воды. Затвердевшую со временем массу фильтруют, промывают водой. Полученный осадок в количестве 0,67 г нагревают в 5 мл кипящей уксусной кислоты пять минут. Морфолин-2-он, что кристаллизуется после охлаждения, фильтруют, промывают 1 мл уксусной кислоты. Выход 0,36 г (43,9%). Т. пл. 189°C. Не показывает депрессии температуры плавления с образцами, полученными другими методами.

### Выводы

1. Реакцией взаимодействия глицина, аренсульфониламино-уксусных кислот и их амидов с 9-оксиранилметил-9H-карбазолом осуществлен синтез замещенных 2-[(3-карбазол-9-ил-2-гидрокси-пропил)-аренсульфонил-амино]-уксусной кислоты.

2. Установлено, что 2-[(3-крбазол-9-ил-2-гидроксипропил)-аренсульфонил-амино]-уксусные кислоты и их амиды подвергаются циклизации в кипящей уксусной кислоте в 6-карбазол-9-илметил-4-аренсульфонил-морфолин-2-оны.

## Литература

1. Ferris R.M. BW 234U, (cis-9-[3-(3, 5-dimethyl-1-piperazinyl)propyl]carbazole dihydrochloride: a novel antipsychotic agent / Ferris R.M., Harfenist M., McKenzie G.M., Cooper B., Soroko F.E., Maxwell R.A. // Journal of Pharmacy Pharmacology. — 1982. — Vol. 34. — P. 388–390.
2. Мысык Д.Д. Синтез и фармакологическая активность N-замещенных 9-(3-амино-2-оксипропил)-карбазолов / Д.Д. Мысык, А.Т. Долженко, Р.Е. Кононова, О.В. Чарфас, В.Ф. Галат // Химико-фармацевтический журнал. — 1984. — № 4. — С. 449–451.
3. Долженко А.Т., Костенко Л.И., Ларина Т.Ф., Мирошниченко А.А., Мысык Д.Д., Перельман Л.А., Тарнопольская Л.В. Харин Н.А. Производные 1-[(3-хлор-карбазолил-9)-3-(2-оксипропил)]-пиперазина, проявляющие анксиолитическую активность // Авт. свидетельство СССР №1584341. 8.04. 1990 г.
4. Hee-Yoon Lee Structure-activity relationship studies of the chromosome segregation inhibitor, Incentrom A / Hee-Yoon Lee, Yongsik Jung, Wonyeob Kim, Jin Hee Kim, Min Soo Suh, Seung Koo Shin, Hye Joo Yoon // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2008. — Vol. 18. — P. 4670–4674.
5. R.K. Mahajan, Ved Parkach Patial & Pamita Sharma. Juvenile hormone like substances: Part XV – Synthesis and biological activities of some juvenile hormone analogues containing sulphonamide feature // Indian Journal of Chemistry. Section B. Organic chemistry including medicinal chemistry. — 2002. — Vol. 41, N 12. — P. 2635–2641.
6. Budesinsky Z. Synthetic antidiabetics. П. N-Tosylated amino acids and their N-alkil derivatives / Budesinsky Z., Emr Z., Musil V., Svab A., Zikmund E. // CeskoSloveska Farmacie. — 1959. — Vol. 8. — P. 161–166; Chem. Abstr. — 1960. — P. 6563.
7. Cocker W. Hydroxyalkylamino-Acids. Part 1 // Journal of the Chemical Society. — 1943. — P. 373–378.
8. Kirmse W. Zur Umlagerung von Nitrosoalkyl-sulfonamiden durch Alkalien / Kirmse W., Horner L. // Chemische Berichte. — 1956. — B. 89. — S. 1674–1680.
9. Rudinger J. Reduction of Tosylamino Acids and Related Compounds with Sodium in Liquid Ammonia; stoichiometry and products / Rudinger J., Maassen Van Den Brink-Zimmermannová H. // Helvetica Chimica Acta. — 1973. — Vol. 56. — P. 2216–2226.
10. Walther K. Darstellung und diastereoselektive Photocyclisierung von N-(β-Benzoyl-ethyl)-N-tosyl-glycinamiden / Walther K., Kranz U., Henning H.-G. Photochemie von Aminoketonen. X. // Journal fur Praktische Chemie. — 1987. — B. 329, № 5. — S. 859–870.

© Мысык Д. Д., Ветров И. В., Галат В. Ф., 2011

Надійшла до редколегії 28.12.2010 г.

УДК 541.123.4:579.873.088.5

**Е. В. Карпенко<sup>1</sup>, М. В. Прыстай<sup>1</sup>, Р. Г. Макитра<sup>1</sup>, Е. Я. Пальчикова<sup>2</sup>**  
(<sup>1</sup>Отделение физико-химии горючих ископаемых ИнФОУ им. Л.М. Литвиненка Национальной академии наук Украины, <sup>2</sup>Институт геологии и геохимии горючих ископаемых Национальной академии наук Украины)

### ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОЦЕССА ЭКСТРАКЦИИ БИОСУРФАКТАНТОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ БАКТЕРИЯМИ РОДА *RHODOCOCCLUS*

Установлено, что штамм *Rhodococcus ruber* УКМ Ас-288 является эффективным продуцентом клеточно-связанных биосурфактантов. Изучен процесс экстракции биосурфактантов из клеток бактерий данного штамма с использованием 14 растворителей. Установлено, что зависимость между физико-химическими характеристиками экстрагентов и количеством экстрагируемых биосурфактантов может быть описана посредством многопараметровых линейных уравнений, причем определяющим является влияние полярности и мольного объема экстрагента. Влияние специфической сольватации является малозначимым.