

ХІМІЧНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ НОВИХ МОНО ТА БІС-ПОХІДНИХ СПІРОІНДОЛ-3,3'-ПІРОЛО[3,4-С]ПІРОЛУ

Сюмка Є.І., Ситнік К.М., Левашов Д.В., Лега Д.О.

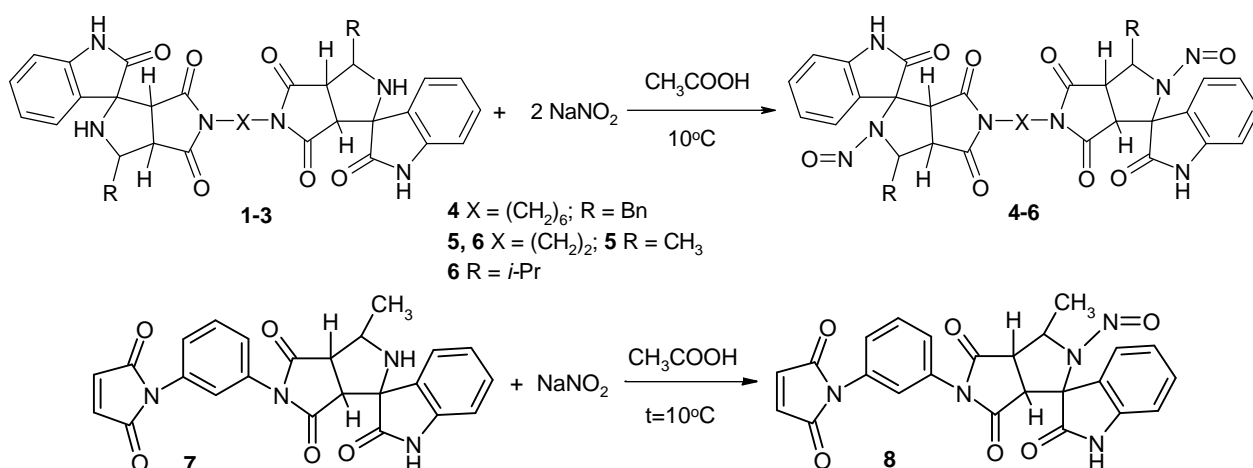
Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кафедра органічної хімії

evge17smk@gmail.com

Конденсовані гетероциклічні системи спіропіролооксіндолів та *bis*-спірооксіндолів – є невичерпним джерелом біологічно активних сполук медичного призначення. Ядро спірооксіндолу лежить в основі багатьох алкалоїдів, які виявляють антибактеріальну, протипухлинну, протизапальну активність. Серед алкалоїдів знайдено також і похідні *bis*-спірооксіндолів, що виявляють цитотоксичну, антибактеріальну, протизапальну та болезаспокійливу активність. З іншого боку, для багатьох синтетичних похідних спірооксіндолів встановлено наявність вираженої біологічної дії різної фармакологічної спрямованості, наприклад: антивірусна і антибактеріальна дія, інгібуюча по відношенню до холінестерази, протеази, кінази тощо, а сама спірооксіндолгетероциклічна структура є зручним об'єктом для хімічної модифікації. Однак, хімічні властивості спіропіроло-оксіндолів і особливо їх *bis*-аналогів дотепер залишаються майже не висвітленими у наукових джерелах. Втім наявність у цих сполуках групи NH у складі піролідинового циклу дозволяє розглянути їх перетворення у реакціях нітрузування, алкілування, ацилювання, характерних для вторинних амінів. Тому, з метою подальшого розширення рядів біологічно активних речовин серед похідних спіропіролооксіндолів ми вирішили дослідити можливість хімічної модифікації раніше синтезованих нами похідних спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролу.

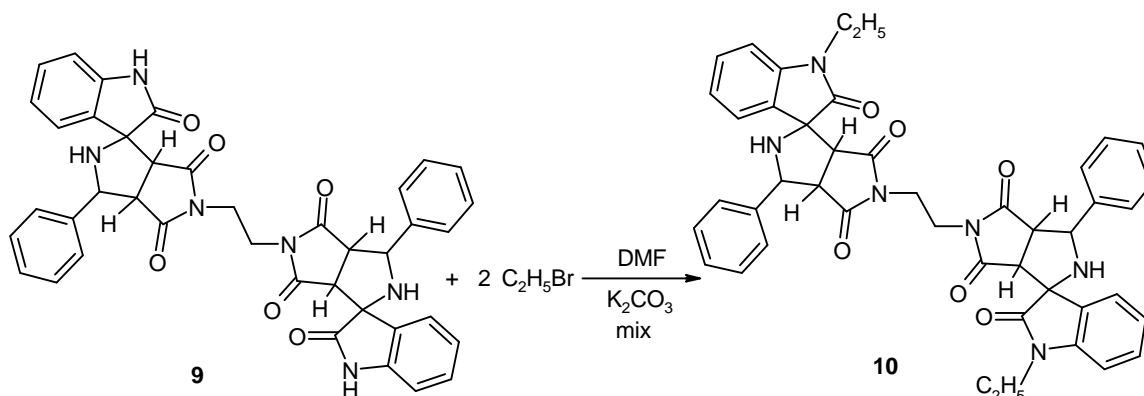
Синтезовано нові симетричні нітрузо похідні гексаметилен(етилен)-*N,N'*-*bis*(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-4'-нітрузо-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріону) **4** – **6** та несиметричний 1'-(*m*-фенілен-*N*-малеїнімідо)-2а',5а'-дигідро-1'*H*-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-4'-нітрузо-5'-метил-2,2',6'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріон **8** шляхом модифікації NH-групи пірольного фрагменту в положенні 4'.



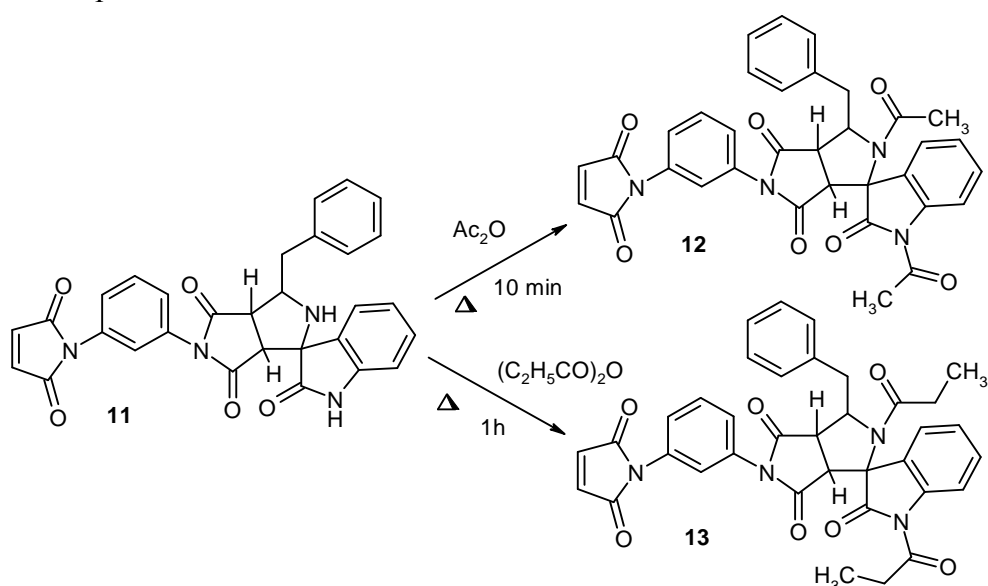
Порівняння ІЧ-спектрів сполук **1, 2, 3, 7** та **4, 5, 6, 8** дало змогу легко виявити нітрузо групи у синтезованих сполуках. Сигнал валентних коливань N=O зв'язків помірної інтенсивності спостерігається близько 1430 см⁻¹.

Алкілування проведено на прикладі *bis*-похідного етилен-*N,N'*-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролу **9**. Алкілування відбувалось за індольними N-1 фрагментами *bis*-сполуки з утворенням етилен-*N,N'*-*bis*(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-1-етил-5'-феніл-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріону) **10**. Пірольні фрагменти *bis*-сполуки, за даних умов не алкі-

лувались, про що свідчать дані ^1H ЯМР – спектроскопії. В спектрі сполуки **10** з'являються сигнали алкільних залишків у вигляді відповідних мультиплетів з подвійною інтегральною інтенсивністю. Це свідчить про перебіг реакції лише за одним реакційним центром. Відсутність сигналу NH-протону оксіндольного циклу близько 10 м.ч. і наявність сигналу NH-протону пірольного циклу близько 3.3 м.ч. переконливо доводить напрямок реакції. Такий результат виявився дещо несподіваним, оскільки в роботі повідомлялось, що застосування надлишку алкілюючого реагенту з використанням калій карбонату в середовищі ДМФА спричиняло утворення вичерпно алкілюваного продукту. На нашу думку селективне алкілювання за оксіндольним фрагментом можна пояснити каталітичною дією K_2CO_3 та можливими стеричними перешкодами для алкілювання пірольного фрагменту.



Проведено реакцію ацилювання на прикладі 1'-(*m*-фенілен-*N*-малеїнімідо)-2 α ',5 α '-дигідро-1'*H*-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-5'-метил-2,2',6'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріону **11**, яку кип'ятили в оцтовому або в пропіоновому ангідриді. Як результат було виділено речовини: 1'-(*m*-Фенілен-*N*-малеїнімідо)-2 α ',5 α '-дигідро-1'*H*-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-1,4'-ди-ацетил-5'-бензил-2,2',6'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріон **12** або 1'-(*m*-Фенілен-*N*-малеїнімідо)-2 α ',5 α '-дигідро-1'*H*-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-1,4'-дипропіоніл-5'-бензил-2,2',6'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріон **13** з високими виходами. При цьому ацилювання відбувалось одразу за двома положеннями: по вторинній аміногрупі пірольного та індольного фрагментів, що також можна пояснити умовами проведення реакцій.



Будову усіх одержаних сполук надійно підтверджено методами ^1H ЯМР, ІЧ – спектроскопії та елементним аналізом.