

Є. І. Сюмка, Л. А. Шемчук, В. П. Черних, Р. Г. Редькін

Національний фармацевтичний університет
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53. E-mail: evge17smk@gmail.com

Дослідження трикомпонентної взаємодії між ізатином, α -амінокислотами і N,N'-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміном та встановлення будови одержаних сполук

Мета роботи – розробка препаративних методик одержання нових рядів біологічно активних речовин шляхом трикомпонентної взаємодії між ізатином, α -амінокислотами і N,N'-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміном та встановлення будови отриманих сполук.

Результати та їх обговорення. Використовуючи трикомпонентне каскадне перетворення ізатину з α -амінокислотами та N,N'-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміном, синтезовано ряд нових похідних етилен-N,N'-біс(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-триону). Досліджено трикомпонентне перетворення і встановлено, що в результаті циклізації N,N'-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну в процесі реакції похідні N,N'-етан-1,2-дііл-біс-спіро-2-оксіндол[3,2']-3'H,4'H,5'H-піроло-4'-карбокси-3'-карбоксаміду не утворюються. Замість очікуваних гіпотетичних структур були виділені похідні етилен-N,N'-біс(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-триону). Будову одержаних сполук надійно підтверджено інструментальними методами (¹H ЯМР, ІЧ-спектроскопія), а також зустрічним синтезом.

Експериментальна частина. Однореакторний синтез у спиртово-водному середовищі; інструментальні методи встановлення будови органічних сполук.

Висновки. Досліджено реакцію трикомпонентної взаємодії між ізатином, α -амінокислотами і N,N'-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміном. Встановлено, що препаративна методика трикомпонентного каскадного перетворення ізатину з α -амінокислотами та етиленбісмалеїнімідом є ефективним методом синтезу етилен-N,N'-біс(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-трионів). Доведено будову отриманих сполук.

Ключові слова: біс-спіроциклічні системи; 2-оксіндол; багатокомпонентні реакції; зустрічний синтез

Ye. I. Syumka, L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh, R. G. Redkin

The study of the three-component interaction between isatin, α -amino acids and N,N'-di(3-carboxypropenoyl)-1,2-ethylenediamine and determination of the structure of the compounds obtained

Aim. To develop the preparative methods for obtaining new series of biologically active substances by the three-component interaction between isatin, α -amino acids and N,N'-di(3-carboxypropenoyl)-1,2-ethylenediamine and determine the structure of the compounds obtained.

Results and discussion. Using the three-component cascade transformation of isatin with α -amino acids and N,N'-di(3-carboxypropenoyl)-1,2-ethylenediamine a series of new derivatives of ethylene-N,N'-bis(spiroindole-3,3'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2a',5a'-dihydro-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-trione) was synthesized. It was found that as a result of N,N'-di(3-carboxypropenoyl)-1,2-ethylenediamine cyclization in the course of the reaction the derivatives of N,N'-ethan-1,2-diyl-bis-spiro-2-oxidol[3,2']-3'H,4'H,5'H-pyrrolo-4'-carboxy-3'-carboxamide were not formed. Instead of the expected hypothetical structures the derivatives of ethylene-N,N'-bis(spiroindole-3,3'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2a',5a'-dihydro-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-trione) were selected. The structure of the compounds synthesized was reliably proven by the instrumental methods (¹H NMR, IR-spectroscopy), as well as counter synthesis.

Experimental part. The synthesis of compounds was performed using the three-component condensation in the alcoholic-aqueous medium and instrumental methods for determining the structure of organic compounds.

Conclusions. The reaction of the three-component interaction between isatin, α -amino acids and N,N'-di(3-carboxypropenoyl)-1,2-ethylenediamine has been studied. It has been proven that the preparatory method for the three-component cascade transformation of isatin with α -amino acids and ethylenebismaleinimide is an effective method for the synthesis of ethylene-N,N'-bis(spiroindole-3,3'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole-2a',5a'-dihydro-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-triones). The structure of the compounds obtained has been proven.

Key words: bis-spirocyclic systems; 2-oxindole; multi-component reactions; counter synthesis

E. I. Syumka, L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh, R. G. Redkin

Исследование трехкомпонентного взаимодействия между изатином, α -аминокислотами и N,N'-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміном и установление строения полученных соединений

Цель работы – разработка препаративных методик для получения новых рядов биологически активных веществ путем трехкомпонентного взаимодействия между изатином, α -аминокислотами и N,N'-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміном и установление строения полученных соединений.

Результаты и их обсуждение. Используя трехкомпонентное каскадное превращение изатина с α -аминокислотами и N,N' -ди(3-карбокспропеноил)-1,2-этилендиамином, синтезирован ряд новых производных этилен- N,N' -бис(спироиндол-3,3'-пирроло[3,4-с]пиррол-2а',5а'-дигидро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-триона). Исследовано, что в результате циклизации N,N' -ди(3-карбокспропеноил)-1,2-этилендиамина в процессе реакции производные N,N' -этан-1,2-диил-бис-спиро-2-оксиндол[3,2']-3'H,4'H,5'H-пирроло-4'-карбоксо-3'-карбоксоамида не образуются. Вместо ожидаемых гипотетических структур были выделены производные этилен- N,N' -бис(спироиндол-3,3'-пирроло[3,4-с]пиррол-2а',5а'-дигидро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-триона). Структура полученных соединений достоверно доказана инструментальными методами (1H ЯМР, ИК-спектроскопия), а также встречным синтезом.

Экспериментальная часть. Однореакторный синтез в спиртово-водной среде; инструментальные методы определения структуры органических соединений.

Выводы. Исследована реакция трехкомпонентного взаимодействия между изатином, α -аминокислотами и N,N' -ди(3-карбокспропеноил)-1,2-этилендиамином. Установлено, что препаративная методика трехкомпонентного каскадного превращения изатина с α -аминокислотами и этиленбисмалеинимидом является эффективным методом синтеза этилен- N,N' -бис(спироиндол-3,3'-пирроло[3,4-с]пиррол-2а',5а'-дигидро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-трионов). Доказана структура полученных соединений.

Ключевые слова: бис-спироциклические системы; 2-оксиндол; многокомпонентные реакции; встречный синтез

Хімія спірооксіндолів є одним із напрямків сучасного синтезу гетероциклічних сполук, що динамічно розвивається [1]. Перспективний шлях пошуку і створення нових біологічно активних молекул непласкої будови, здатних більш ефективно зв'язуватись з субстратом, полягає у модифікації спірокаркасу [2]. *Drug*-дизайн нових терапевтичних агентів спіроциклічної синтетичної платформи дає можливість створювати подвійні та бінарні ліки. Було доведено, що створення фізіологічно активних сполук, які містять дві однакові фармакофорні групи, з'єднані ковалентно в одній молекулі, приводить до значного збільшення біологічної активності [3]. Таким чином, розробка препаративних методик синтезу похідних бис-спіропіролооксіндолів є перспективним напрямком у створенні нових рядів біологічно активних речовин.

У літературі описані численні підходи до синтезу спіропіролооксіндолів, які можна поділити на дві основні групи: перша – це реакції формування спіровузла; друга – це реакції одночасного формування пірольного циклу і спіровузла. До першої групи слід віднести внутрішньомолекулярні реакції Маніха та Хека, реакції радикальної циклізації та окиснювальні перегрупування тетра- β -карболінів. До другої групи належать численні варіанти реакції 1,3-дипольного циклоприєднання азометинілідів [4]. Продовжуючи вивчення підходів до синтезу бис-спіропіролооксіндолів, ми дослідили реакцію трикомпонентної взаємодії між ізатином, α -аминокислотами і N,N' -ди(3-карбокспропеноїл)-1,2-етилендіаміном.

Експериментальна частина

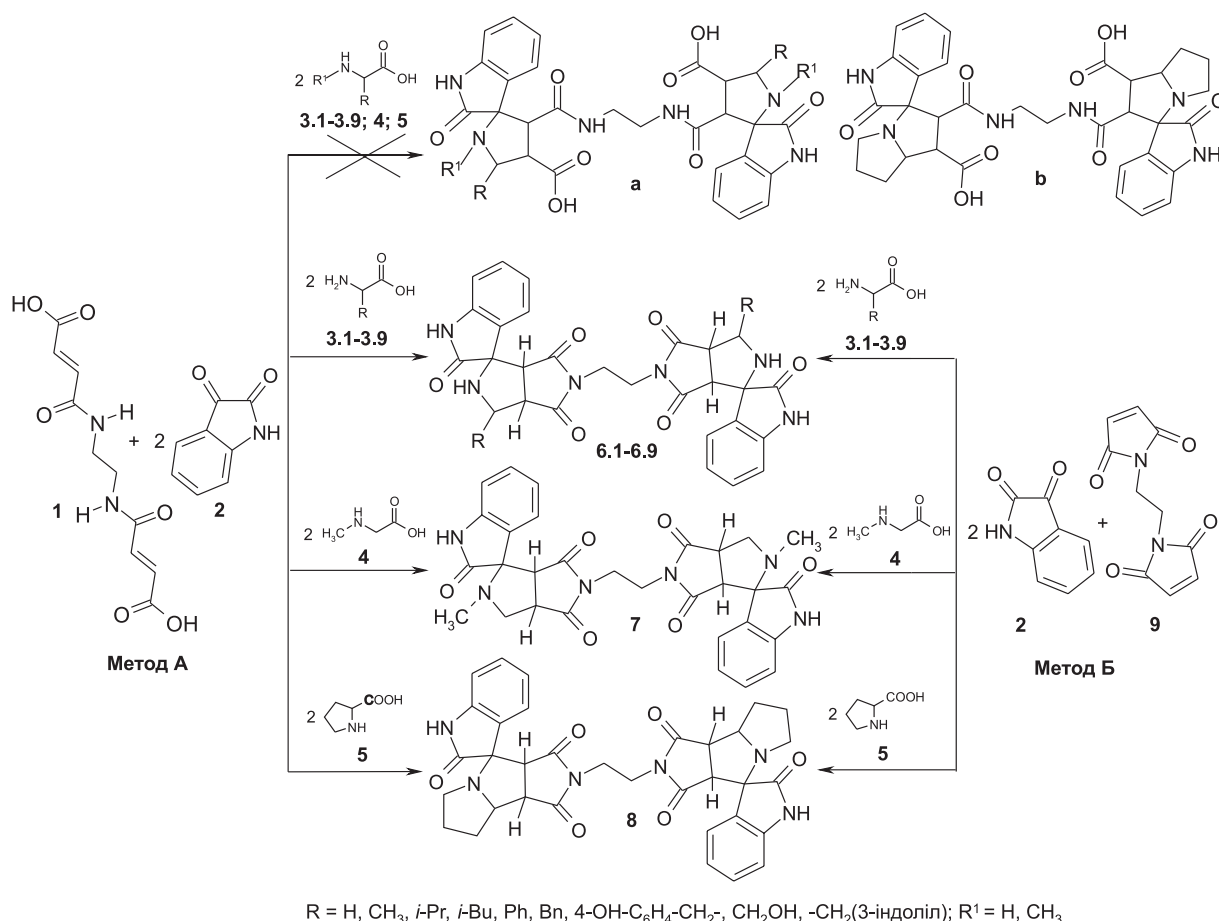
N,N' -ди(3-карбокспропеноїл)-1,2-етилендіамін **1** одержаний шляхом взаємодії етилендіаміну з надлишком малеїніміду за методикою [5]. Етиленбисмалеїнімід **9** одержано згідно з методиками [5, 6]. Вихідні ізатин **2** та амінокислоти **3.1-3.9**,

4, 5 були отримані з комерційних джерел і використувувались без додаткової очистки. Значення температур плавлення одержані на апараті Галленкампа, модель MFB-595 у відкритих капілярах. Спектри 1H ЯМР були записані на спектрометрі Varian WXR (400 МГц) у ДМСО- d_6 , з використанням ТМС як внутрішнього стандарту (хімічний зсув, м.ч.). Елементний аналіз проводили на аналізаторі Carlo Erba CHNS-O EA 1108. ІЧ-спектри записані на спектрометрі Brucker Tensor 27 FT – IR у межах 400-4000 cm^{-1} у таблетках KBr, концентрація речовин – 1 %.

Загальна методика синтезу симетричних похідних етилен- N,N' -бис(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-триону) (6.1-6.9, 7, 8)

Метод А. Суміш N,N' -ди(3-карбокспропеноїл)-1,2-етилендіаміну **1** (1 ммоль), ізатину **2** (2 ммоль) і відповідних амінокислот **3.1-3.9, 4, 5** (2 ммоль) розчиняли у суміші розчинників *i*-PrOH (3 мл) і H_2O (1 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 4 годин, перебіг реакції контролювали методом ТШХ або за зміною кольору реакційної суміші від яскраво-червоного через темно-коричневе (у випадку сполуки **6.3** – малинове, а **8** – смарагдове) до жовтого або безбарвного. У випадку сполук **6.3-6.6, 8** осад утворювався одразу. Одержані осадки відфільтровували, промивали *i*-PrOH та перекристалізовували з суміші *i*-PrOH (1 мл) і H_2O (1 мл). У випадку сполук **6.1, 6.8, 7** реакційну суміш виливали на лід, осад, що утворився, відфільтровували і перекристалізовували з метанолу.

Метод Б. Суміш етиленбисмалеїніміду **9** (1 ммоль), ізатину **2** (2 ммоль) і відповідних амінокислот **3.1-3.9, 4, 5** (2 ммоль) розчиняли у суміші розчинників *i*-PrOH (3 мл) і H_2O (1 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Контроль перебігу реакції та виділення продуктів здійснювали, як вказано у методі А.



Схема

Результати та їх обговорення

Синтез нових симетричних похідних етилен-*N,N'*-біс(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]піроло-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-триону) **6.1-6.9**, **7**, **8** проведений відповідно до схеми.

Механізм трикомпонентної взаємодії ізатину, α -амінокислот і деяких похідних малеїнової кислоти був описаний нами раніше [7-9]. На першому етапі він передбачає приєднання аміногрупи за β -карбонільним угрупованням ізатину, декарбоксілювання інтермедіату і наступне [3+2] циклоприєднання до похідних малеїнової кислоти. Тому цілком природньо припустити, що механізм взаємодії за участі кислоти **1** буде подібний до згаданого.

Спочатку було припущено, що внаслідок взаємодії між ізатином, α -амінокислотами і *N,N'*-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміном **1** мають утворюватись похідні *N,N'*-етан-1,2-дііл-біс-спіро-2-оксіндол[3,2']-3'*H*,4'*H*,5'*H*-піроло-4'-карбоксі-3'-карбоксаміду **a**, **b**. Але несподіваним виявилась відсутність сигналів протонів NH та COOH груп у ¹H ЯМР спектрах синтезованих сполук **6.1-6.9**, **7**, **8**. До того ж питання щодо регіоспецифічності утворення структур **a**, **b** залишається відкритим. Виходячи з цього, ми припустили, що

під час реакції трикомпонентної взаємодії паралельно відбувається циклізація *N,N'*-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну. Для доведення цієї гіпотези сплановано та проведено зустрічний синтез, який ґрунтується на застосуванні замість *N,N'*-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну **1** циклічного етиленбісмалеїміду **9** (метод Б). Отримані в такий спосіб сполуки не відрізнялись за своїми фізико-хімічними характеристиками від сполук, синтезованих виходячи з *N,N'*-ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну **1** (рис. 1а, 1б). Змішана проба зразків сполук **6.1-6.9**, **7**, **8**, одержаних різними способами не давала депресії температури плавлення.

Перевагою методу Б порівняно до методу А є вищі виходи одержаних сполук **6.1-6.9**, **7**, **8** та менший час проведення реакції (табл. 1).

З метою вдосконалення умов синтезу за методом Б проведена оптимізація вибору розчинника для сполук **6.2**, **6.6**, **7**, **8**. Встановлено, що реакції за умов кип'ятіння у суміші *i*-PrOH (3 мл) і H₂O (1 мл) давали найкращі результати: менший час реакції та більші виходи (табл. 2). Необхідність використання води у складі розчинника визначається розчинністю амінокислот.

Термін перебігу реакції також залежав від реакційної здатності використаних амінокислот.

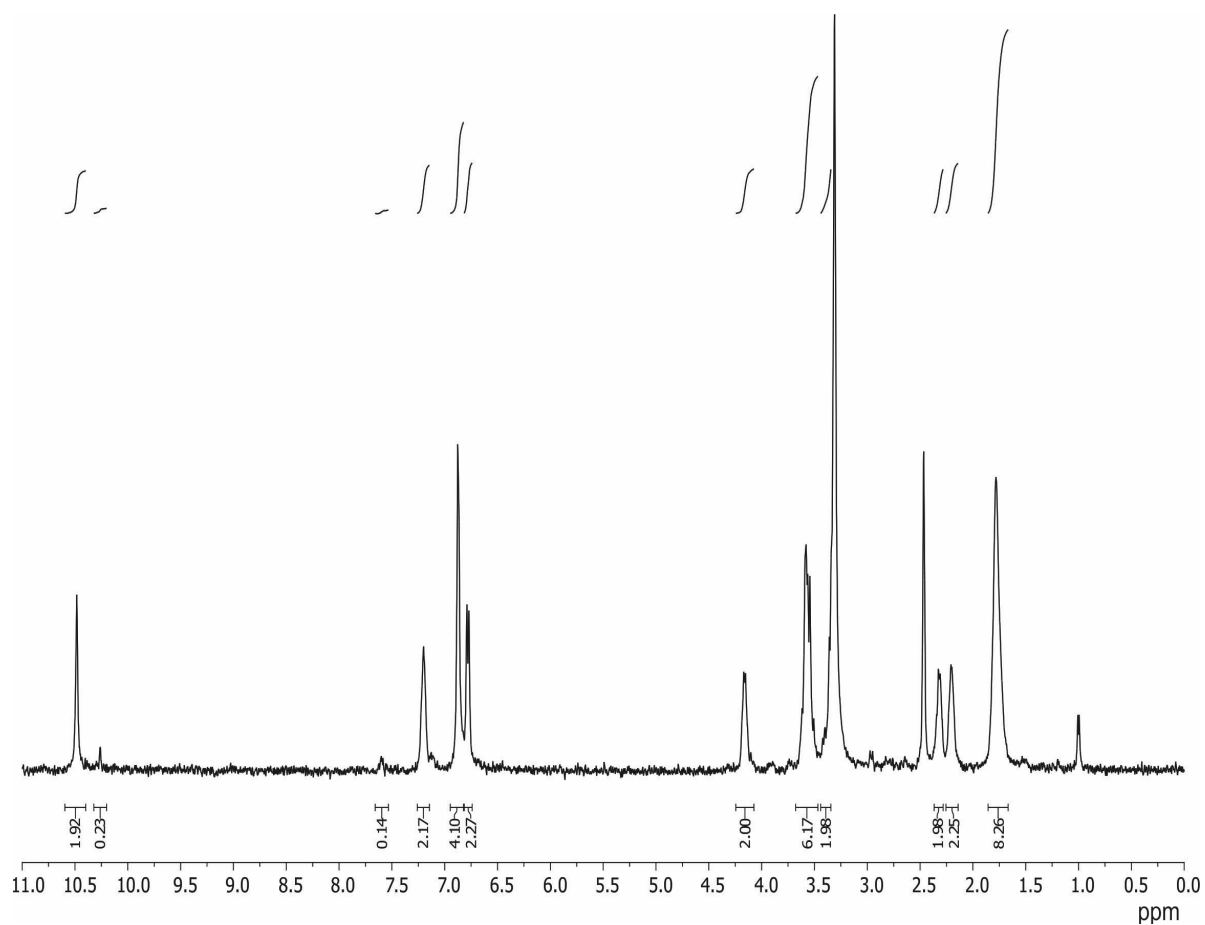


Рис. 1а. Спектр ¹H ЯМР етилен-N,N'-бис(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролізидин-2a',7a'-дигідро-2,2',7'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-триону) **8**, одержаного за методом А

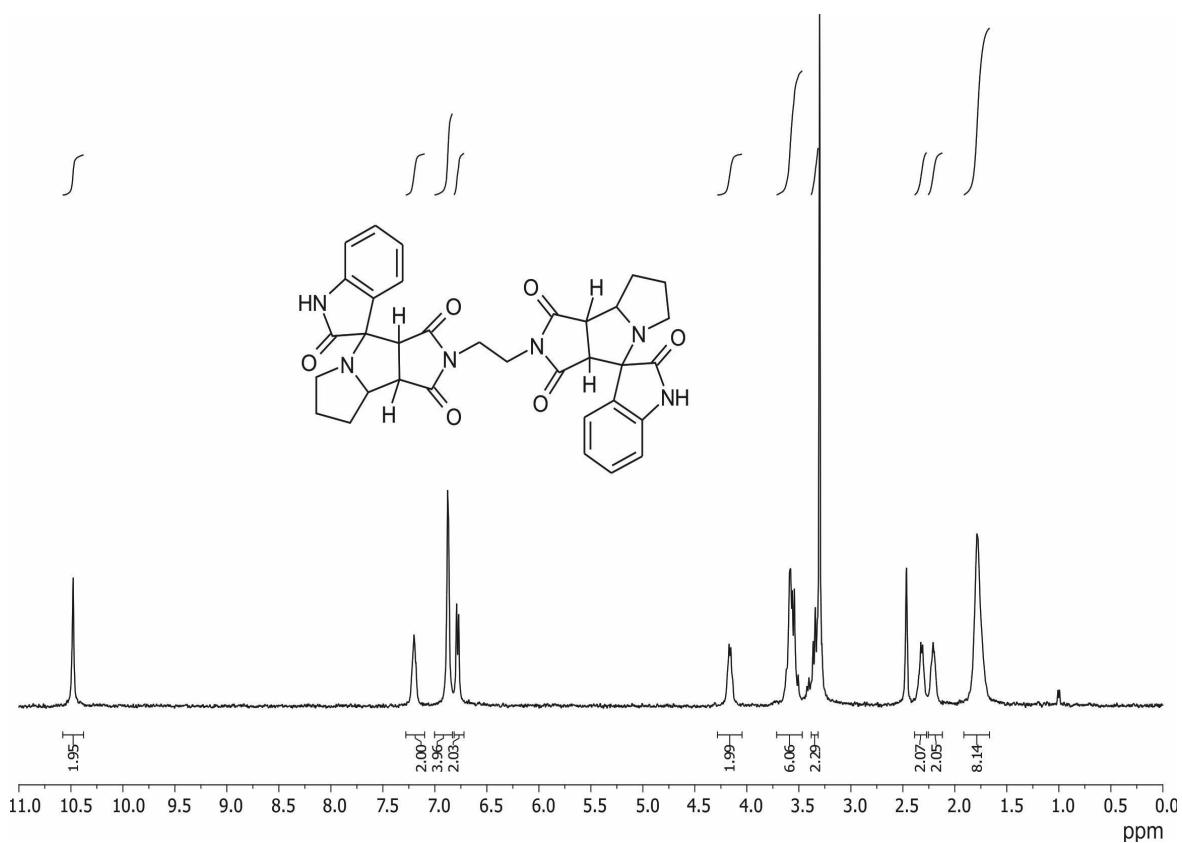


Рис. 1б. Спектр ¹H ЯМР етилен-N,N'-бис(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролізидин-2a',7a'-дигідро-2,2',7'(1*H*,1'*H*,5'*H*)-триону) **8**, одержаного за методом Б

Таблиця 1

Порівняння ефективності синтезів методом А і Б на прикладі сполук **6.2**, **6.6**, **7**, **8**

Сполука	Час нагрівання, год		Вихід, %	
	метод А	метод Б	метод А	метод Б
6.2	5	4	71	88
6.6	2	0,5	81	92
7	4	3	70	84
8	3	2	82	94

Найдовший час реакції у суміші пропанол-2 – вода виявився для аланіну, в той час як найшвидша реакція проходила за участі фенілаланіну (табл. 2).

Будову одержаних сполук **6.1-6.9**, **7**, **8** підтверджено методами ^1H ЯМР, ІЧ-спектроскопії та елементним аналізом (табл. 3, 4, 5). Дані елементного аналізу відповідають розрахованим даним.

Нетривіальний напрямок трикомпонентної взаємодії зацікавив нас тому, що циклізація з утворенням імідного циклу відбувається в багатьох випадках за досить жорстких умов з використанням водовіднімаючих засобів [5, 6]. Тому природньо повстало питання: на якому етапі в процесі ре-

акції відбувається циклізація $\text{N,N}'$ -ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну **1**? Це спонукало нас до проведення холостого досліду – нагрівання кислоти **1** за тих самих умов без участі ізатину та амінокислот. $\text{N,N}'$ -ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіамін **1** (1 ммоль) розчиняли у суміші розчинників *i*-PrOH (3 мл) і H_2O (1 мл) та кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник відганяли на роторному вакуумному випарувачі. Одержаний сухий залишок досліджували методом ^1H ЯМР-спектроскопії (рис. 2).

Дані ^1H ЯМР спектра продукту реакції холостого досліду (рис. 2) показали, що за цих умов відбувається часткова циклізація $\text{N,N}'$ -ди(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну **1**. На користь цього свідчить наявність у спектрі синглетного сигналу при 6,97 м.ч., який також спостерігається у спектрі циклічного етиленбісмалеїніміду **9** (рис. 3). Група сигналів у межах 4,2-2,7 м.ч. (рис. 2) свідчить про альтернативні процеси: приєднання за активованим подвійним зв'язком нуклеофільних реагентів, естерифікацію тощо.

Тому ми дійшли висновку, що повна циклізація кислоти **1** відбувається на стадії утворення адуку безпосередньо завдяки трикомпонентній взаємодії реагентів.

Таблиця 2

Оптимізація вибору розчинника на прикладі синтезу сполук **6.2**, **6.6**, **7**, **8**

Розчинник	Час нагрівання, год				Вихід, %			
	6.2	6.6	7	8	6.2	6.6	7	8
Пропанол-2 – вода (3 : 1)	4	0,5	3	2	88	92	84	94
Метанол-вода (3 : 1)	4	0,75	4	2,5	80	90	83	92
Етанол-вода (3 : 1)	5	1	4,5	2,5	76	87	72	90
Ацетонітрил-вода (3 : 1)	5,5	2	5	3	71	60	66	51
1,4-Діоксан-вода (3 : 1)	6	2,5	6	4	63	51	33	45
Тетрагідрофуран	7	3	7	5	48	23	25	28

Таблиця 3

Виходи, температури плавлення та результати елементного аналізу синтезованих сполук **6.1-6.9**, **7**, **8**

Сполука	Вихід, %	Т. пл., °C	Знайдено, %			Брутто-формула	Розраховано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
6.1	72	278-280	62,24	4,50	15,54	$\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_6$	62,22	4,48	15,55
6.2	88	238-240	63,38	4,99	14,80	$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6$	63,37	4,96	14,78
6.3	84	290-292	65,38	5,82	13,47	$\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$	65,37	5,81	13,45
6.4	70	286-288	66,25	6,21	12,88	$\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{O}_6$	66,24	6,18	12,87
6.5	74	234-236	69,34	4,68	12,15	$\text{C}_{40}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$	69,35	4,66	12,13
6.6	92	302-304	69,98	5,06	11,68	$\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_6$	69,99	5,03	11,66
6.7	91	310-312	67,03	4,85	11,18	$\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_8$	67,01	4,82	11,16
6.8	60	320-322	60,02	4,73	14,01	$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_8$	60,00	4,70	13,99
6.9	85	292-294	69,15	4,82	14,04	$\text{C}_{46}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_6$	69,16	4,79	14,03
7	84	196-198	63,36	4,98	14,79	$\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_6$	63,37	4,96	14,78
8	94	270-272	65,81	5,23	13,55	$\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{O}_6$	65,80	5,20	13,54

Таблиця 4

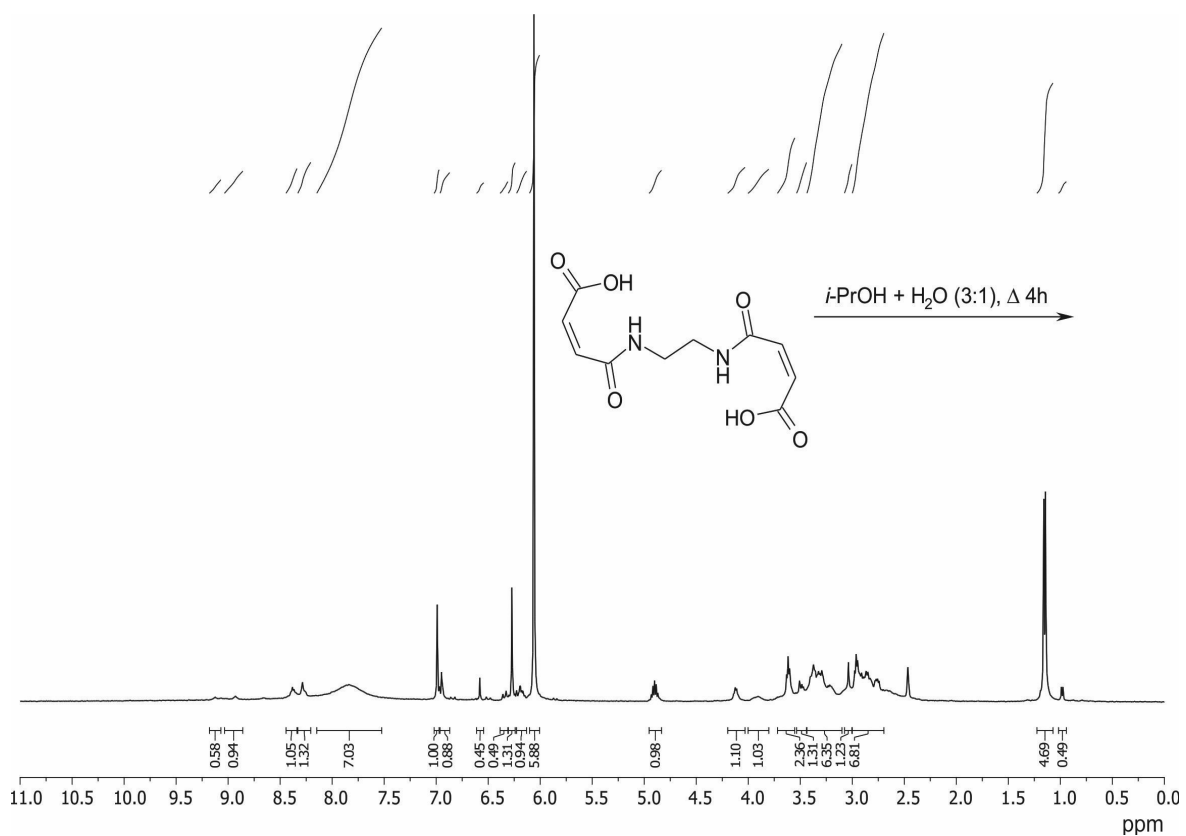
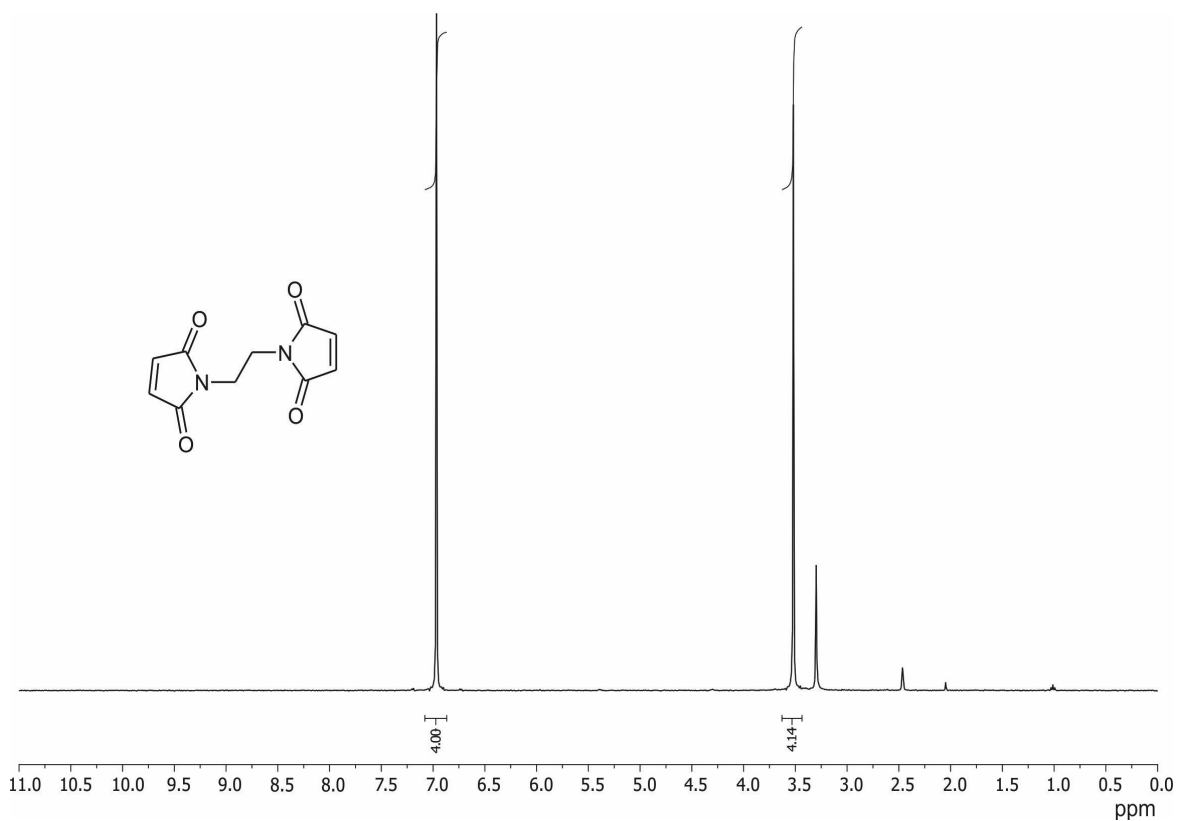
Дані ^1H ЯМР спектрів синтезованих сполук **6.1-6.9, 7, 8**

Сполука	ЯМР ^1H , δ , м.д.
6.1	10,37 (s, 2H); 7,17 (s, 2H); 6,86 (s, 4H); 6,79 (s, 2H); 3,59 (m, 4H); 3,41 (m, 4H); 3,28-3,07 (m, 4H); 2,87 (s, 2H)
6.2	10,32 (s, 2H); 7,15 (s, 2H); 6,88 (s, 4H); 6,74 (s, 2H); 4,19 (s, 2H); 3,60 (s, 4H); 3,50 (s, 2H); 3,25-3,11 (m, 4H); 1,13 (s, 6H)
6.3	10,30 (d, $J = 11,29$, 2 H); 7,15 (d, $J = 6,41$, 2 H); 6,79-6,91 (m, 4 H); 6,75 (t, $J = 7,48$, 2 H); 3,66-3,74 (m, 2 H); 3,52-3,64 (m, 5 H); 3,49 (d, $J = 6,71$, 1 H); 3,41 (t, $J = 7,32$, 1 H); 3,33-3,38 (m, 1 H); 3,26 (d, $J = 7,63$, 2 H); 1,82 (br. s., 2 H); 1,09 (br. s., 6 H); 0,83 (t, $J = 5,19$, 6 H)
6.4	10,27-10,34 (m, 2 H); 7,11-7,19 (m, 2 H); 6,89 (d, $J = 7,02$, 1 H); 6,82 (d, $J = 3,97$, 3 H); 6,71-6,77 (m, 2 H); 3,79 (br. s., 2 H); 3,58 (s, 4 H); 3,34-3,50 (m, 4 H); 3,26 (t, $J = 7,32$, 3 H); 1,85 (br. s., 1 H); 1,69 (br. s., 1 H); 1,59 (br. s., 1 H); 1,47 (br. s., 1 H); 1,06 (d, $J = 6,10$, 4 H); 0,84-0,91 (m, 3 H); 0,78 (dt, $J = 14,57$, 7,21, 6 H)
6.5	10,36 (s, 2H); 7,38-7,27 (m, 8H); 7,26-7,12 (m, 4H); 6,99 (d, $J = 7,2$, 2H); 6,87 (dd, $J = 13,5$, 7,1, 2H); 6,77 (d, $J = 7,7$, 2H); 5,37 (dd, $J = 8,1$, 3,8, 2H); 4,06 (t, $J = 4,3$, 2H); 3,59 (dt, $J = 20,4$, 8,1, 2H); 3,42 (t, $J = 10,6$, 2H); 3,39-3,33 (m, 2H); 3,22 (dd, $J = 16,2$, 7,8, 2H)
6.6	10,32 (s, 2 H); 7,09-7,29 (m, 12 H); 6,92-6,99 (m, 2 H); 6,83-6,89 (m, 2 H); 6,74 (d, $J = 7,63$, 2 H); 4,24-4,34 (m, 2 H); 3,59-3,76 (m, 4 H); 3,36-3,49 (m, 4 H); 3,27 (d, $J = 7,93$, 2 H); 3,17-3,24 (m, 2 H); 2,57-2,67 (m, 2 H)
6.7	10,30 (s, 2H); 9,08 (s, 2H); 7,15 (t, $J = 7,6$, 2H); 7,03 (d, $J = 8,2$, 4H); 6,95 (d, $J = 7,4$, 2H); 6,84 (t, $J = 7,4$, 2H); 6,73 (d, $J = 7,7$, 2H); 6,59 (d, $J = 8,2$, 4H); 4,21 (s, 2H); 3,73-3,56 (m, 4H); 3,38 (t, $J = 7,9$, 4H); 3,25 (d, $J = 7,4$, 4H); 3,11-3,03 (m, 2H)
6.8	10,32 (s, 2H); 7,15 (s, 2H); 6,85 (d, $J = 10,6$, 4H); 6,75 (s, 2H); 4,49 (s, 2H); 4,17 (s, 2H); 3,74 (s, 2H); 3,67-3,44 (m, 8H); 3,26 (d, $J = 8,2$, 4H)
6.9	10,73 (s, 2H); 10,28 (s, 2H); 7,50 (d, $J = 5,1$, 2H); 7,29 (d, $J = 8,0$, 2H); 7,16 (s, 4H); 7,00 (dd, $J = 13,3$, 5,8, 2H); 6,96-6,83 (m, 6H); 6,74 (dd, $J = 7,6$, 4,2, 2H); 4,43 (d, $J = 7,1$, 2H); 3,80-3,64 (m, 4H); 3,44 (dt, $J = 11,5$, 7,6, 4H); 3,28 (dd, $J = 15,5$, 7,3, 4H); 2,79-2,68 (m, 2H)
7	10,56 (br. s., 2 H); 7,19 (t, $J = 7,48$, 2 H); 6,84-6,92 (m, 2 H); 6,77 (dd, $J = 17,24$, 7,48, 4 H); 3,61 (br. s., 4 H); 3,43-3,52 (m, 4 H); 3,33 (d, $J = 7,63$, 2 H); 3,17 (d, $J = 8,85$, 2 H); 1,87 (s, 6 H)
8	10,48 (br. s., 2 H); 7,20 (br. s., 2 H); 6,87 (d, $J = 3,97$, 4 H); 6,78 (d, $J = 7,63$, 2 H); 4,16 (d, $J = 7,63$, 2 H); 3,49-3,65 (m, 6 H); 3,32-3,38 (m, 2 H); 2,32 (d, $J = 6,71$, 2 H); 2,21 (br. s., 2 H); 1,78 (br. s., 8 H)

Таблиця 5

Характеристичні частоти поглинання в ІЧ-спектрах синтезованих сполук **6.1-6.9, 7, 8**

Сполука	ІЧ, cm^{-1} віднесення					
	ν_{NH}	$\nu_{\text{CH(аром)}}$	$\nu_{\text{CH(алиф)}}$	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{OH}	$\nu_{\text{C=C(аром)}}$
6.1	3321, 3191	3066	2964, 2871	1705	–	1626, 1472
6.2	3269, 3177	3030	2933, 2870	1703	–	1624, 1473
6.3	3298, 3146	3086, 3036	2964, 2870	1712	–	1603, 1474
6.4	3270, 3202	3086, 3030	2964, 2933, 2876	1706	–	1621, 1472
6.5	3320, 3191	3061, 3031	2887	1706	–	1621, 1472
6.6	3250, 3185	3061, 3028	2955, 2895	1707	–	1620, 1471
6.7	3365, 3193	3048	2890, 2866, 2841	1714	3509	1618, 1470
6.8	3250, 3181	3086, 3030	2964, 2870	1705	3348	1626, 1473
6.9	3400, 3320, 3191	3030	2955, 2890	1706	–	1621, 1470
7	3266	3083	2951, 2851, 2793	1708	–	1621, 1471
8	3265, 3207	3096	2962, 2879	1713	–	1620, 1473

Рис. 2. Спектр ¹H ЯМР продукту реакції холостого дослідуРис. 3. Спектр ¹H ЯМР етиленбісмалеїніміду 9

Висновки

Досліджено реакцію трикомпонентної взаємодії між ізатином, α -амінокислотами і N,N'-ди(3-карбоксіпропеніл)-1,2-етилендіаміном. Встановлено, що препаративна методика трикомпонентного кас-

кадного перетворення ізатину з α -амінокислотами та етиленбісмалеїнімідом є ефективним методом синтезу етилен-N,N'-біс(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-трионів). Доведено будову отриманих сполук.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. Ball-Jones, R. B. Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles / R. B. Ball-Jones, J. J. Badillo, A. K. Franz // *Org. & Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, Issue 27. – 5165 p. doi: 10.1039/c2ob25184a
2. Palyulin, V. Virtual Screening Workflow for Glycogen Synthase Kinase 3 β Inhibitors: Convergence of Ligand-based and Structurebased Approaches / V. Palyulin, D. I. Osolodkin, N. S. Zefirov // 6-th German Conf. on Chemoinformatics. Abstract Book. – 2010. – 73 p.
3. Зефирова, О. Н. Методологические основы создания лекарственных препаратов / О. Н. Зефирова, Н. С. Зефилов // *Вестн. Моск. ун-та.* – 2000. – № 2. – С. 103–108.
4. Швец, А. А. Синтез бис- β,β' -спиропирролидиноксиндолов, содержащих роданиновый фрагмент / А. А. Швец, С. В. Курбатов // *Химия гетероцикл. соед.* – 2012. – № 5. – С. 859–866.
5. Левина, Р. М. Методы получения химических реактивов и препаратов / Р. М. Левина. – М., 1961. – 85 с.
6. Synthesis of N-aryl-maleimides. United States Patent / Searl N. E. – No. 2,444,536. – declared 06.07.1948.
7. Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity / T. L. Pavlovskaya, R. G. Redkin, V. V. Lipson, D. V. Atamanuk // *Mol. Divers.* – 2015. – Vol. 20, Issue 1. – P. 299–344. doi: 10.1007/s11030-015-9629-8
8. Synthesis and antimicrobial activity of hexamethylene-N-maleinimidospiroindole-3,3'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole derivatives / Ye. I. Syumka, R. G. Red'kin, L. A. Shemchuk et al. // *Журнал Органічної Та Фармацевтичної Хімії.* – 2017. – Vol. 15, Issue 4 (60). – P. 56–62. doi: 10.24959/ophcj.17.929
9. Synthesis and antimicrobial activity of Bis-Derivatives of 3a',6a'Dihydro-2'H-Spiro[Indole-3,1'-Pyrrolo[3,4-c]Pyrrole]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-Trione / R. G. Redkin, E. I. Syumka, L. A. Shemchuk, V. P. Chernykh // *J. of Applied Pharm. Sci.* – 2017. – Vol. 7, Issue 06. – P. 069–078. doi: 10.7324/JAPS.2017.70610

References

1. Ball-Jones, N. R., Badillo, J. J., Franz, A. K. (2012). Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 10 (27), 5165. doi: 10.1039/c2ob25184a
2. Palyulin, V. A., Osolodkin, D. I., Zefirov, N. S. (2010). Virtual Screening Workflow for Glycogen Synthase Kinase 3 β Inhibitors: Convergence of Ligand-based and Structurebased Approaches. *6th German Conference on Chemoinformatics. Abstract Book*, 73.
3. Zefirova, O. N., Zefirov, N. S. (2000). *Vestnik Moskovskogo Universiteta*, 2, 103–108.
4. Shvetc, A. A., Kurbatov, S. V. (2012). *Khimiia geterotcyklicheskich soedinenii*, 5, 859–866.
5. Levina, R. M. (1961). *Metody polucheniia khimicheskikh reaktivov i preparatov*. Moscow, 85.
6. Searl, N. E. (1948). Synthesis of N-aryl-maleimides. *United States Patent*. № 2,444,536; declared 06.07.1948.
7. Pavlovskaya, T. L., Redkin, R. G., Lipson, V. V., Atamanuk, D. V. (2015). Molecular diversity of spirooxindoles. Synthesis and biological activity. *Molecular Diversity*, 20 (1), 299–344. doi: 10.1007/s11030-015-9629-8
8. Syumka, Y. I., Red'kin, R. G., Shemchuk, L. A., Hlebova, K. V., Filimonova, N. I. (2017). Synthesis and the antimicrobial activity of hexamethylene-Nmaleinimidospiroindole-3,3'-pyrrolo[3,4-c]pyrrole derivatives. *Журнал Органічної Та Фармацевтичної Хімії*, 15 (4(60)), 56–62. doi: 10.24959/ophcj.17.929
9. Redkin, R. G., Syumka, E. I., Shemchuk, L. A., Chernykh, V. P. (2017). Synthesis and antimicrobial activity of Bis-Derivatives of 3a',6a'Dihydro-2'H-Spiro[Indole-3,1'-Pyrrolo[3,4-c]Pyrrole]-2,4',6'(1H,3'H,5'H)-Trione. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 7 (06), 069–078. doi: 10.7324/JAPS.2017.70610

Надійшла до редакції 31.01.2018 р.