

УДК 547.567.5

*А.П. Авдеєнко^а, С.О. Коновалова^а, І.Ю. Якименко^б***СИНТЕЗ N-[4-ГІДРОКСИ-3-(2,3-ДИМЕТИЛ-1H-ІНДОЛ-1-ІЛ)ФЕНІЛ]АРИЛСУЛЬФОНІЛ(АРОЇЛ)АМІДІВ**^а Донбаська державна машинобудівна академія, м. Краматорськ, Україна^б Український державний хіміко-технологічний університет, м. Дніпро, Україна

Похідні індолу являються важливим елементом багатьох природних і синтетичних молекул зі значною біологічною активністю. Нові похідні 2,3-диметиліндолу одержані в результаті реакцій N-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфон(ароїл)амідів та 4-метил-N-(4-оксонафтален-1(4H)-іліден)бензен-1-сульфонамідів з 2,3-диметиліндолом. Можливість перебігу цих реакцій визначається окисно-відновним потенціалом вихідних амідів і стеричним фактором. У випадку арилсульфонамідів за наявності в хіноїдному ядрі вільного C=C зв'язку, реакція перебігає за схемою 1,4-приєднання з утворенням N-[3-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)-4-гідроксифеніл(нафтил-1)]арилсульфонамідів, які є потенційними біологічно активними сполуками. N-(4-Оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїламіди мають більш високий окисно-відновний потенціал у порівнянні з аналогічними арилсульфонамідами і нафтален похідними, тому в їх реакції з 2,3-диметиліндолом конкурують два процеси – відновлення і 1,4-приєднання. Продукт 1,4-приєднання одержано тільки для 2,3-диметилпохідного, який має найменший окисно-відновний потенціал серед досліджуваних ароїламідів. Аналіз потенційної біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS показав, що для одержаних продуктів можливий прояв наступних активностей: para amino benzoic acid antagonist, glutamyl endopeptidase II inhibitor, CYP3A2 substrate, insulysin inhibitor, membrane integrity agonist та phobic disorders treatment.

Ключові слова: 2,3-диметиліндол, 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-он, індол, арилсульфонамід, ароїламід, 1,4-приєднання, хінонімін.

DOI: 10.32434/0321-4095-2020-133-6-20-25

Вступ

Гетероциклічні сполуки, зокрема, похідні індолу, являються важливим елементом багатьох природних і синтетичних речовин зі значною біологічною активністю [1]. Метиліндол та його похідні проявляють протиракову активність [2], мають антиоксидантні властивості при гемолізі еритроцитів людини і окисному пошкодженні ДНК [3], причому, електронодонорні групи в індольному ядрі мають важливе значення для антиоксидантної активності [3].

N-Заміщені 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-они також проявляють біологічну активність [4] і є гарними синтонами для синтезу на їх основі різноманітних похідних. Вони досить легко вступають в реакції 1,4-приєднання з N-нуклеофілами, що є одним з найбільш простих методів

синтезу на їх основі нітрогеновмісних гетероциклічних похідних. Похідні індолу можуть бути отримані в їх реакції із енамінами [5], але синтез є досить трудомістким і вимагає складного оброблення продуктів реакції. У зв'язку з цим актуальним є синтез нових похідних індолу на основі N-заміщених 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-онів і розробка простих методів їх синтезу.

Метою даної роботи є виявлення особливостей взаємодії N-заміщених похідних 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-ону з 2,3-диметиліндолом і синтез нових похідних індолу на їх основі.

Експериментальна частина

Реакцію N-заміщених 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-онів з 2,3-диметиліндолом проводили в середовищі метилового спирту за кімнатної температури. В якості вихідних об'єктів були

обрані похідні 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-ону з різними замісниками біля атому азоту хіноїдного ядра, в арильному фрагменті і в хіноїдному ядрі.

Спектри ЯМР ^1H вимірювали на приладі Varian VXR-300 з робочою частотою 300 МГц відносно ТМС в ацетоні- d_6 . ІЧ спектри синтезованих сполук отримані на спектрофотометрі UR-20 в таблетках КВг. Аналіз чистоти вихідних сполук 1–8, 16–19, 24 і продуктів реакції 10–15, 20–23, 25 проводили методом ТШХ на пластинах Silufol UV-254. В якості розчинника використовували хлороформ, елюент – бензенгексан, 1:10. Прояв УФ світлом.

N-(4-Оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфонаміди 1–8 і 4-метил-N-(4-оксонафтален-1(4H)-іліден)бензен-1-сульфонамід 24 синтезовані за методикою [6]. Характеристики синтезованих сполук відповідають літературним даним: 1, 24 [7], 2, 3, 5 [8], 6–8 [9].

3-Нітро-N-[4-оксо-3-(пропан-2-іл)циклогекса-2,5-дієн-1-іліден]бензен-1-сульфонамід (4). Вихід 76%, $T_{\text{пл}}$ 198–199°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: E-ізомер, 1,12 д (3H, Me, Pr-i), 1,21 д (3H, Me, Pr-i), 3,04–3,13 м (1H, CH, Pr-i), 6,72–6,67 д (1H, H⁵, J 10,5 Гц), 6,73 к (1H, H²), 8,13–8,17 д.д. (1H, H⁶, J 10,5, 3 Гц), 7,80–8,87 м (4H, 3-NO₂C₆H₄); Z-ізомер, 1,12 д (3H, Me, Pr-i), 1,21 д (3H, Me, Pr-i), 3,04–3,13 м (1H, CH, Pr-i), 6,72–6,67 д (1H, H⁵, J 10,5 Гц), 6,89–6,93 д.д. (1H, H⁶, J 10,5, 3 Гц), 7,93 к (1H, H²), 7,80–8,87 м (4H, 3-NO₂C₆H₄). Знайдено, %: N 8,29, 8,41; S 9,65, 9,73. C₁₅H₁₄N₂O₅S. Розраховано, %: N 8,38; S 9,59.

N-(4-Оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїламіди 16–19 синтезовані шляхом ацилюванням 4-амінофенолів відповідними ароїлхлоридами із подальшим окисненням тетраацетатом свинцю в середовищі етанової кислоти. Характеристики синтезованих сполук відповідають літературним даним [10].

Взаємодія сполук 1–8, 16–19, 24 з 2,3-диметиліндолом 9. До розчину 2 ммоль вихідного аміду в 20 мл метилового спирту додавали 2 ммоль 2,3-диметиліндолу 9. Розчин знебарвлювався протягом декількох хвилин. Метильовий спирт випаровували досуха. До залишку додавали 5 мл етилового спирту і перемішували. Через декілька хвилин випадав сірий кристалічний осад, який перекристалізовували з етилового спирту. Характеристики продуктів відновлення 20, 21a, б, 22a, б відповідають літературним даним [10].

N-[4-Гідрокси-3-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)феніл]бензенсульфонамід (10). Вихід 69%,

$T_{\text{пл}}$ 220–222°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,48 с (3H, Me, індол), 1,59 с (3H, Me, індол), 6,51 д (1H, H⁵, J_{5,6} 8,4 Гц), 7,56–7,00 м (4H, індол), 6,79–6,82 д.д. (1H, H⁶, J_{2,6} 2,1 Гц, J_{5,6} 8,4 Гц), 7,13 д (1H, H², J_{2,6} 2,1 Гц), 7,45–7,69 м (5H, Ph), 9,39 с (1H, NH), 10,21 с (1H, OH). Знайдено, %: N 7,01, 7,10; S 8,20, 8,28. C₂₂H₂₀N₂O₃S. Розраховано, %: N 7,14; S 8,17.

N-[4-Гідрокси-5-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)-3-хлорфеніл]-4-метилбензен-1-сульфонамід (11). Вихід 58%, $T_{\text{пл}}$ 222–224°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,52 с (3H, Me, індол), 1,64 с (3H, Me, індол), 2,39 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 6,61–7,03 м (4H, індол), 6,88 д (1H, H², J_{2,6} 2,4 Гц), 7,15 д (1H, H⁶, J_{2,6} 2,4 Гц), 7,30 д (2H, 4-MeC₆H₄SO₂, J 9 Гц), 7,59 д (2H, 4-MeC₆H₄SO₂, J 9 Гц), 9,31 с (1H, NH), 10,16 с (1H, OH). Знайдено, %: Cl 8,10, 8,21; N 6,32, 6,25; S 7,15, 7,28. C₂₃H₂₁ClN₂O₃S. Розраховано, %: Cl 8,04, N 6,35; S 7,27.

N-[4-Гідрокси-5-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)-3-метилфеніл]бензенсульфонамід (12). Вихід 63%, $T_{\text{пл}}$ 266–268°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,45 с (3H, Me, індол), 1,58 с (3H, Me, індол), 1,99 с (1H, 3-Me), 6,56–6,59 м (4H, індол), 6,68 д (1H, H², J_{2,6} 2,4 Гц), 6,94 д (1H, H⁶, J_{2,6} 2,4 Гц), 7,45–7,71 м (5H, Ph), 9,44 с (1H, NH), 10,35 с (1H, OH). Знайдено, %: N 6,77, 6,85; S 7,75; 7,86. C₂₃H₂₂N₂O₃S. Розраховано, %: N 6,89, S 7,89.

N-[4-Гідрокси-5-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)-3-(пропан-2-іл)феніл]-3-нітробензол-1-сульфонамід (13). Вихід 52%, $T_{\text{пл}}$ 100–102°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,51 д (6H, 2Me, 3-Pr-i), 1,93 с (3H, Me, індол), 2,06 с (3H, Me, індол), 3,32–3,39 м (1H, CH, 3-Pr-i), 7,02–7,47 м (4H, індол), 7,17 д (1H, H², J_{2,6} 2,4 Гц), 7,46 д (1H, H⁶, J_{2,6} 2,4 Гц), 8,24–8,94 м (4H, 3-NO₂C₆H₄SO₂), 9,59 с (1H, NH), 10,26 с (1H, OH). Знайдено, %: N 8,69, 8,75; S 6,55, 6,68. C₂₅H₂₅N₃O₅S. Розраховано, %: N 8,76; S 6,69.

N-[4-Гідрокси-2-метил-5-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)феніл]бензенсульфонамід (14). Вихід 67%, $T_{\text{пл}}$ 166–168°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,41 с (3H, Me, індол), 1,59 с (3H, Me, індол), 2,04 с (3H, 2-Me), 6,47 с (1H, H⁶), 6,56–6,99 м (4H, індол), 6,84 с (1H, H³), 7,52–7,70 м (5H, Ph), 9,64 с (1H, NH), 10,17 с (1H, OH). Знайдено, %: N 6,85, 6,98; S 7,71, 7,85. C₂₃H₂₂N₂O₃S. Розраховано, %: N 6,89, S 7,89.

N-[4-Гідрокси-2,3-диметил-5-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)феніл]-4-хлорбензен-1-сульфонамід (15). Вихід 59%, $T_{\text{пл}}$ 218–220°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1,39 с (3H, Me, індол), 1,59 с (3H, Me, індол), 2,01 с (3H, 3-Me), 2,15 с (1H,

2-Ме), 6,56–6,99 м (4H, індол), 6,61 с (1H, H⁶), 7,59 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 7,67 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 9,56 с (1H, NH), 10,28 с (1H, OH). Знайдено, %: Cl 7,61, 7,75; N 6,20, 6,25; S 7,01, 7,15. C₂₄H₂₃ClN₂O₃S. Розраховано, %: Cl 7,79, N 6,16, S 7,05.

N-[4-Гідрокси-2,3-диметил-5-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)феніл]-4-хлорбензамід (23). Вихід 60%, T_{пл.} 258–260°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,57 с (3H, Ме, індол), 1,65 с (3H, Ме, індол), 2,07 с (3H, 3-Ме), 2,08 с (3H, 2-Ме), 6,56–7,21 м (4H, індол), 7,27 с (1H, H⁶), 7,55 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 8,06 д (2H, 4-ClC₆H₄CO, *J* 8,4 Гц), 9,88 с (1H, NH), 10,46 с (1H, OH). Знайдено, %: Cl 8,32, 8,45; N 6,60, 6,75. C₂₅H₂₃ClN₂O₂. Розраховано, %: Cl 8,46, N 6,69.

N-[4-Гідрокси-3-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)нафтил-1]-4-метилбензен-1-сульфонамід (25). Вихід 53%, T_{пл.} 250–252°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1,52 с (3H, Ме, індол), 1,73 с (3H, Ме, індол), 2,44 с (3H, 4-CH₃C₆H₄SO₂), 6,57–6,99 м (4H, індол), 7,07 с (1H, H²), 7,32 д (2H, 4-МеC₆H₄SO₂, *J* 8,4 Гц), 7,58 д (2H, 4-МеC₆H₄SO₂, *J* 8,4 Гц), 7,35–8,15 м (4H, нафтил), 9,35 с (1H, NH), 10,11 с (1H, OH). Знайдено, %: N 6,05, 6,12; S 7,10, 7,18. C₂₇H₂₄N₂O₃S. Розраховано, %: N 6,14, S 7,02.

Результати та їх обговорення

В результаті реакції арилсульфонамідів 1–6, які містять в хіноїдному ядрі вільний зв'язок C=C, отримано продукти 1,4-приєднання N-[4-гідрокси-3-(2,3-диметил-1*H*-індол-1-іл)феніл]арилсульфонаміди 10–15 (схема 1). У разі арилсульфонамідів, що містять замісники біля обох зв'язків C=C хіноїдного ядра (2,5-диметил-похідне 7, 3-ізопропіл-6-метил-похідне 8), реакція з 2,3-диметиліндолом 9 не перебігає – з реакційної маси були виділені лише вихідні арилсульфонаміди 7, 8. Це, вочевидь, пов'язано із впливом стеричного фактора – об'ємна молекула 2,3-

диметиліндолу 9 не може атакувати зв'язок C=C хіноїдного ядра, що містить алкільні замісники.

Приєднання нуклеofilів до хінонімінних систем може перебігати за схемами 1,4-, 1,2-, 6,3-, 1,6-, 6,1-приєднання. При цьому використовується нумерація атомів хінонімінного циклу починаючи від атому азоту до атома кисню (схема 2). Першим вказують номер атома, що приєднує протон, другим – номер атома, що приєднує нуклеofil. Слід зазначити, що 1,4-, 6,3-, 1,6-, 6,1-приєднання супроводжуються ароматизацією хінонімінного циклу.

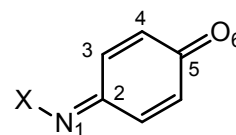


Схема 2

Будову отриманих сполук доведено даними елементного аналізу та спектрів ЯМР ¹H. В спектрах ЯМР ¹H сполук 11–13 присутні два дублети з константою спин-спінової взаємодії *J* 2,4 Гц, характерною для протонів в положеннях 2 і 6 та 3 і 5 амінофенольного ядра [11], що дозволяє зробити висновок про знаходження N-2,3-диметиліндольного фрагменту в *орто*-положенні по відношенню до атому C⁴ амінофенольного ядра. Зовсім інша картина в спектрі ЯМР ¹H сполуки 14 з замісниками в положеннях 2 і 5 – протони H³ і H⁶ амінофенольного ядра проявляються у вигляді двох синглетів. В ІЧ спектрах продуктів приєднання 10–15 наявні ділянки поглинання 3580–35200 і 3510–3450 см⁻¹, які відповідають групам OH і NH, відповідно [12].

В результаті реакції ароїламідів 16–18 з 2,3-диметиліндолом 9 були виділені відновлені форми вихідних ароїламідів – сполуки 20–22 (схема 3). Слід зазначити, що ароїламідів 16–18 мають вищі значення окисно-відновних потенці-

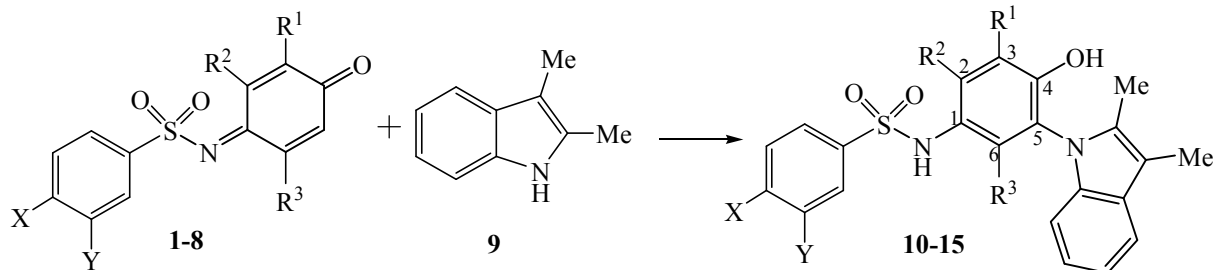
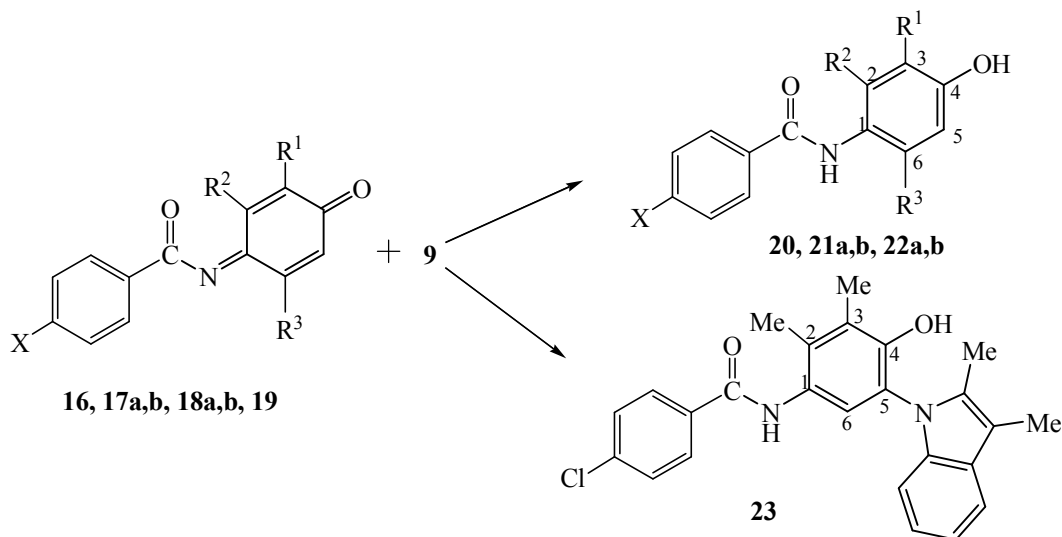
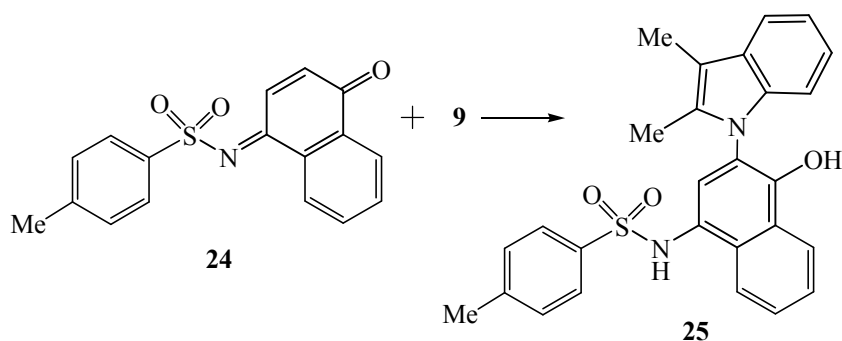


Схема 1

1, 10: X=Y=R¹=R²=R³=H; 2, 11: X=Me, Y=R²=R³=H, R¹=Cl; 3, 12: X=Y=R²=R³=H, R¹=Me; 4, 13: X=R²=R³=H, Y=NO₂, R¹=*i*-Pr; 5, 14: X=Y=R¹=R³=H, R²=Me; 6, 15: X=Cl, Y=R³=H, R¹=R²=Me; 7: X=Y=R²=H, R¹=R³=Me; 8: X=Y=R²=H, R¹=*i*-Pr, R³=Me



16, 20: X=R¹=Me, R²=R³=H; 17, 21: R¹=R³=H, R²=Me, X=Me (a), Cl (б); 18, 22: R¹=R³=Me, R²=H, X=H (a), Cl (б); 19: X=Cl, R¹=R²=Me, R³=H



алів (ОВП) в порівнянні з аналогічними арилсульфонамідами [13] і тому в реакції з 2,3-диметиліндолом 9 відновлення ароїламідів 16–18 стає більш вигідним, ніж 1,4-приєднання.

На відміну від ароїламідів 16–18, ароїламід 19, що містить метильні групи в положеннях 2 і 3 хіноїдного ядра, реагує з 2,3-диметиліндолом 9 з утворенням продукту 1,4-приєднання 23 (схема 3). Згідно з літературними даними введення двох метильних груп в хіноїдне ядро значно знижує ОВП даних сполук [13,14], при цьому знижується їх схильність до відновлення і стає можливою реакція 1,4-приєднання.

В результаті взаємодії сульфонаміду 24 з 2,3-диметиліндолом 9 отримано продукт 1,4-приєднання 25 (схема 4). Приєднання йде аналогічно амідам 1–6 з вільним С=C зв'язком у хіноїдному ядрі (див. схему 1). Нафтопохідні арилсульфонаміди мають більш низький окисно-відновний потенціал у порівнянні з арилсуль-

фонамідами, які містять хіноїдне ядро [13], тому реакція сполуки 24 з 2,3-диметиліндолом 9 перебігає легко, як і у випадку сульфонамідів 1–6.

Будову сполук 23 та 25 доведено даними елементного аналізу та спектрів ЯМР ¹H. У спектрі ЯМР ¹H сполуки 23 присутній синглет протонуа Н⁶ при δ 7,27 м.ч., в спектрі сполуки 25 – синглет протонуа Н² при 7,07 м.ч.

Аналіз потенційної біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS [15] показав, що для продуктів взаємодії N-заміщених похідних 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-ону з 2,3-диметиліндолом можливий прояв наступних активностей – *para amino benzoic acid antagonist* (сполуки 10, 12, 14, 25), *glutamyl endopeptidase II inhibitor* (сполуки 10–12, 14, 15, 25), *CYP3A2 substrate* (сполуки 10, 14), *insulysin inhibitor* (сполуки 10–12, 14, 15), *membrane integrity agonist* та *phobic disorders treatment* (сполука 23). Слід зазначити, що більш високі вірогідності

прояву цих біологічних активностей спостерігаються для незаміщеного в ядрі продукту 10.

Таким чином, можливість реакції N-заміщених похідних 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-онів і 2,3-диметиліндолу визначається окисно-відновним потенціалом вихідних 4-іміноциклогекса-2,5-дієн-1-онів і стерічним фактором. При наявності в хіноїдному ядрі вільного C=C зв'язку, реакція перебігає за схемою 1,4-приєднання з утворенням N-[3-(2,3-диметил-1H-індол-1-іл)-4-гідроксифеніл]арилсульфоніл(ароїл)амідів. Наявність замісника біля C=C зв'язку блокує реакцію за цим зв'язком через просторові труднощі, так як молекула 2,3-диметиліндолу має значний об'єм. N-(4-Оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)ароїламіди мають більш високий окисно-відновний потенціал у порівнянні з аналогічними N-(4-оксоциклогекса-2,5-дієн-1-іліден)арилсульфонамідами і нафтаєн похідними, тому в їх реакції з 2,3-диметиліндолом конкурують два процеси – відновлення і 1,4-приєднання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Biomedical importance of indoles* / Kaushik N.K., Kaushik N., Attri P., Kumar N., Kim C.H., Verma A.K., Choi E.Y. // *Molecules*. – 2013. – Vol.18. – No. 6. – P.6620-6622.
2. *Kumar T.O.S., Mahadevan K.M., Kumara M.N.* Synthesis and cytotoxic studies of 2,3-dimethylindoles and tetrahydrocarbazoles // *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* – 2014. – Vol.6. – No. 2. – P.137-140.
3. *Zhao F., Liu Z.Q. J.* Indole and its alkyl substituted derivatives protect erythrocyte and DNA against radical induced oxidation // *Biochem. Mol. Toxicol.* – 2009. – Vol.23. – No. 4. – P.273-279.
4. *Synthesis and study of pesticidal activity of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines* / Kuz'menko L., Avdeenko A., Konovalova S., Vasylyuk S., Fedorova O., Monka N., Krychkovska A., Lubenets V. // *Biointerface Res. Appl. Chem.* – 2019. – Vol.9. – No. 5. – P.4232-4238.
5. *Взаємодіє N-сульфонілпроизводных 1,4-бензохинонмоноимина с енаминами* / Коновалова С.А., Авдеєнко А.П., Пироженко В.В., Юсіна А.Л., Паламарчук Г.В., Шишкіна С.В. // *Журн. орг. хим.* – 2017. – Т.53. – № 4. – С.519-532.
6. *Adams R., Nagarkatti A.* Quinone imides. I. p-Quinone disulfonimides // *J. Am. Chem. Soc.* – 1950. – Vol.72. – No. 10. – P. 4601-4606.
7. *Бурмистров С.И., Тумов Е.А.* N-Арилсульфонилхинонимини // *Журн. общ. хим.* – 1952. – Т.22. – С.999-1004.
8. *Авдеєнко А.П., Коновалова С.А.* Галогенирование N-замещенных пара-хинониминов и эфиров пара-хинонмонооксимов. IV. Хлорирование и бромирование N-арилсульфонил-2(3)-метил(2-хлор)-1,4-бензохинонмоноиминов // *Журн. орг. хим.* – 2006. – Т.42. – № 3. – С.364-378.
9. *Авдеєнко А.П., Коновалова С.А.* Галогенирование N-замещенных пара-хинониминов и эфиров пара-хинонмонооксимов. V. Хлорирование и бромирование диалкилзамещенных N-арилсульфонил-1,4-бензохинонмоноиминов // *Журн. орг. хим.* – 2006. – Т.42. – № 5. – С.689-701.
10. *Гидрогалогенирование N-ацетил(ароил)-1,4-бензохинонмоноиминов* / Авдеєнко А.П., Коновалова С.А., Лудченко О.Н., Леденева О.П., Вакуленко А.В. // *Журн. орг. хим.* – 2011. – Т.47. – № 2. – С.223-237.
11. *Lerner L.* Identity of a purple dye formed by peroxidic oxidation of p-aminophenol at low pH // *J. Phys. Chem. A.* – 2011. – Vol.115. – No. 35. – P.9901-9910.
12. *Coates J.* Interpretation of infrared spectra, a practical approach // *Encyclopedia of Analytical Chemistry*. – John Wiley & Sons, 2006. – P.6-12.
13. *Реакционная способность хинониминов и их аналогов* / Бурмистров К.С., Торопин Н.В., Вакуленко А.В., Юрченко А.Г., Марков В.И. // *Вопр. химии и хим. технологии.* – 2000. – № 2. – С.30-33.
14. *Quinone 1 e⁻ and 2 e⁻/2 H⁺ reduction potentials: identification and analysis of deviations from systematic scaling relationships* / Huynh M.T., Anson C.W., Cavell A.C., Stahl S.S., Hammes-Schiffer S. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – Vol.138. – No. 49. – P.15903-15910.
15. *Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource* / Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2014. – Vol.50. – No. 3. – P.444-457.

Надійшла до редакції 10.09.2020

SYNTHESIS OF N-[3-(2,3-DIMETHYL-1H-INDOL-1-YL)-4-HYDROXYPHENYL]ARYLSULFON(AROYL)AMIDESA.P. Avdeenko ^{a,*}, S.A. Konovalova ^a, I.Yu. Yakymenko ^b^a Donbass State Engineering Academy, Kramatorsk, Ukraine^b Ukrainian State University of Chemical Technology, Dnipro, Ukraine* e-mail: chimist@dgma.donetsk.ua

Indole derivatives are an essential elements of many natural and synthetic compounds having significant biological activity. New derivatives of 2,3-dimethylindole were synthesized in this work by the reaction of N-(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)arylsulfon(aroyl)amides and 4-methyl-N-(4-oxonaphthalen-1(4H)-ylidene)benzene-1-sulfonamide with 2,3-dimethylindole. The possibility of these reactions is determined by the redox potential of the starting amides and steric factor. If there is a free C=C bond in the quinoid ring of the starting arylsulfonamides, the reaction proceeds under the 1,4-addition scheme with the formation of corresponding N-[3-(2,3-dimethyl-1H-indol-1-yl)-4-hydroxyphenyl(naphthyl-1)]arylsulfonamides which are potentially biologically active compounds. N-(4-Oxocyclohexa-2,5-diene-1-ylidene)aroylamides have a high redox potential as compared with similar arylsulfonamides and naphthalene derivatives; therefore, two processes proceed in their reaction with 2,3-dimethylindole: reduction and 1,4-addition. The 1,4-addition product was obtained only for the 2,3-dimethyl derivative, which has the lowest redox potential among the investigated aroylamides. Analysis of the potential biological activity of the synthesized compounds by using the PASS program showed that the synthesized products can exhibit the following activities: para amino benzoic acid antagonist, glutamyl endopeptidase II inhibitor, CYP3A2 substrate, insulysin inhibitor, membrane integrity agonist and phobic disorders treatment.

Keywords: 2,3-dimethylindol; 4-iminocyclohexa-2,5-dien-1-one; indole; arylsulfonamide; aroylamide 1,4-addition; quinone imine.

REFERENCES

1. Kaushik N.K., Kaushik N., Attri P., Kumar N., Kim C.H., Verma A.K., Choi E.Y. Biomedical importance of indoles. *Molecules*, 2013, vol. 18, pp. 6620-6622.
2. Kumar T.O.S., Mahadevan K.M., Kumara M.N. Synthesis and cytotoxic studies of 2,3-dimethylindoles and tetrahydrocarbazoles. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 137-140.
3. Zhao F., Liu Z.Q. Indole and its alkyl-substituted derivatives protect erythrocyte and DNA against radical-induced oxidation. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2009, vol. 23, pp. 273-279.
4. Kuz'menko L., Avdeenko A., Konovalova S., Vasylyuk S., Fedorova O., Monka N., Krychkovska A., Lubenets V. Synthesis and study of pesticidal activity of some N-arylthio-1,4-benzoquinone imines. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 2019, vol. 9, no. 5, pp. 4232-4238.
5. Konovalova S.A., Avdeenko A.P., Pirozhenko V.V., Yusina A.L., Palamarchuk G.V., Shishkina S.V. Reaction of N-sulfonyl-1,4-benzoquinone imines with enamines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2017, vol. 53, pp. 525-538.
6. Adams R., Nagarkatti A.S. Quinone imides. I. p-Quinone disulfonimides. *Journal of the American Chemical Society*, 1950, vol. 72, pp. 4601-4606.
7. Burmistrov S.I., Titov E.A. N-Arylsul'fonilkhinoniminy [N-arylsulfonylquinoneimines]. *Russian Journal of General Chemistry*, 1952, vol. 22, pp. 999-1004. (in Russian).
8. Avdeenko A.P., Konovalova S.A. Halogenation of N-substituted p-quinone imines and p-quinone oxime esters: IV. Chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-2(3)-methyl(2-chloro)-1,4-benzoquinone monoimines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 42, pp. 349-364.
9. Avdeenko A.P., Konovalova S.A. Halogenation of N-substituted para-quinone monoimine and para-quinone monooxime esters: V. Chlorination and bromination of N-arylsulfonyl-1,4-benzoquinone monoimines dialkyl-substituted in the quinoid ring. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2006, vol. 42, pp. 669-682.
10. Avdeenko A.P., Konovalova S.A., Ludchenko O.N., Ledeneva O.P., Vakulenko A.V. Hydrohalogenation of N-acetyl(aroyl)-1,4-benzoquinone monoimines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2011, vol. 47, pp. 214-229.
11. Lerner L. Identity of a purple dye formed by peroxidic oxidation of p-aminophenol at low pH. *The Journal of Physical Chemistry A*, 2011, vol. 115, pp. 9901-9910.
12. Coates J., Interpretation of infrared spectra, a practical approach. In: *Encyclopedia of Analytical Chemistry* (R.A. Meyers, M.L. McKelvy eds.). John Wiley & Sons, 2006.
13. Burmistrov K.S., Toropin N.V., Vakulenko A.V., Yurchenko A.G., Markov V.I. Reaktsionnaya sposobnost' khinoniminov i ikh analogov [Reaction ability of quinone imines and their analogs]. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*, 2000, no. 2, pp. 30-33. (in Russian).
14. Huynh M.T., Anson C.W., Cavell A.C., Stahl S.S., Hammes-Schiffer S. Quinone 1 e⁻ and 2 e⁻/2 H⁺ reduction potentials: identification and analysis of deviations from systematic scaling relationships. *Journal of the American Chemical Society*, 2016, vol. 138, pp. 15903-15910.
15. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2014, vol. 50, pp. 444-457.