

**ACADEMIA DE ȘTIINȚE A MOLDOVEI
INSTITUTUL DE CHIMIE**

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.756:547.772.2:547.712.22:542

547.756:547.794.3:547.712.22:542

547.756:547.812.6:547.712.22:542

POGREBNOI VSEVOLOD

**SINTEZA OXINDOLILOR SUBSTITUIȚI PE BAZA
IZATINELOR**

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în chimie

CHIȘINĂU, 2017

Teza a fost elaborată în laboratorul Sinteză organică și Biofarmaceutică a Institutului de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei.

Conducător științific:

MACAEV Fliur, doctor habilitat în chimie, profesor cercetător.

Referenți oficiali:

UNGUR Nicon, doctor habilitat în chimie, conferențiar cercetător.

CIOCÂRLAN Alexandru, doctor în chimie, conferențiar cercetător.

Componenta consiliului științific specializat:

ARÎCU Aculina, doctor habilitat în chimie, conferențiar cercetător, președinte al consiliului științific specializat.

GORINCIOI Elena, doctor în chimie, conferențiar universitar, secretar științific al consiliului științific specializat

BOBEICĂ Valentin, doctor habilitat în chimie, profesor universitar.

ZADOROJNĂI Larisa, doctor în chimie, conferențiar universitar.

ROBU Ștefan, doctor în chimie, conferențiar universitar.

GUȚU Iacob, doctor habilitat în chimie, profesor universitar.

Suținerea va avea loc la "28" septembrie 2017, ora 14⁰⁰, în ședința Consiliului științific specializat **D 05.143.01-01** din cadrul Institutului de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei. Adresa: MD-2028, str. Academiei 3, Chisinau, Republica Moldova (<http://www.chem.asm.md>).

Teza de doctor și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Institutului de Chimie al Academiei de Științe a Moldovei și pe pagina web a C.N.A.A. (<http://www.cnaa.acad.md>).

Autoreferatul a fost expediat la "25" august 2017.

Secretar științific al consiliului științific specializat,

Gorincioi Elena, doctor în chimie, conferențiar universitar

Conducător științific,

Macaev Fliur, doctor habilitat în chimie, profesor cercetător

Autor

Pogrebnoi Vsevolod

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei, descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare: Oxindolii substituiți reprezintă una dintre cele mai numeroase clase de compuși naturali și sintetici. La momentul actual, chimia acestor compuși are o dezvoltare intensă, care se datorează atât structurilor deosebite, cât și utilizării lor în calitate de sintoni pentru obținerea unui șir de produse prețioase cu proprietăți fiziologic active. Lucrările elaborate în acest domeniu au condus la producerea unor preparate noi și eficiente, care se utilizează cu succes în tratamentul unor maladii ale omului și animalelor.

Studiul particularităților chimice și stereochemice ale oxindolilor polifuncționalizați, proprietăților fizico-chimice și legăturilor formării acestora necesită elaborarea metodelor relativ simple de sinteză a izomerilor geometrici individuali ai acestor compuși. Una dintre cele mai simple și universale strategii de sinteză a diferitor oxindoli substituiți este schema, ce include reacțiile de transformare a izatinelor în derivații heterociclici din șirul oxindolilor, care pot fi realizate cu utilizarea catalizatorilor sau fără aceștia.

Este cunoscut faptul, că structura spațială a unui compus chiral influențează în mod direct proprietățile biologice ale acestuia. Prin urmare, la sinteza unor asemenea compuși este preferențial să se obțină anume enantiomerul activ în stare optic pură. Pentru rezolvarea acestei probleme, de obicei, se recurge fie la sinteza acestuia din compuși optic activi naturali regenerabili, fie la utilizarea ultimilor în calitate de catalizatori. Este pe larg cunoscut faptul, că în unele cazuri sinteza organică nu poate fi realizată fără cataliza asimetrică, care se bazează, în general, pe utilizarea complexilor chirali ai metalelor de tranziție. Recent a apărut necesitatea de a obține compuși, care nu conțin nici măcar urme de metal, ceea ce a condus la elaborarea unui nou tip de catalizatori – catalizatorii organici.

Utilizarea izatinelor în calitate de materie primă se explică prin accesibilitatea, structura specifică și, în unele cazuri, prin activitatea biologică sporită, pe care o manifestă compușii din această clasă. În ultimii ani au căpătat o dezvoltare intensă studiile, ce țin de explorarea potențialului sintetic al izatinelor, oxindolilor și spirooxindolilor și a produșilor lor de reacție, care prezintă interes. Reacțiile de ciclizare, adiție, cicloadiție și dimerizare reprezintă niște metode comode de sinteză a diferitor compuși din seria oxindolilor funcționalizați pe baza izatinelor.

În legătură cu aceasta, studiul metodelor simple și eficiente de sinteză selectivă a oxindolilor polifuncționalizați și a spirooxindolilor pe baza izatinelor în scopul cercetării relației „structură-activitate”, reprezintă un obiectiv actual și prezintă interes practic pentru multe domenii de cercetare.

Scopul lucrării: Prezenta lucrare a fost realizată cu scopul de a studia: căile posibile de sinteză structural-selectivă a noilor oxindoli și spirooxindoli substituiți, obținerea, cercetarea structurii și a proprietăților acestora.

Obiectivele lucrării: În concordanță cu scopul propus, au fost trasate următoarele obiective:

- verificarea influenței radicalului de la atomul de azot (lungimea catenei carbonice și omologia) din izatina inițială asupra procesului de heterociclizare în spirolactonoxindoli;
- sinteza unei serii noi de lichide ionice cu conținut de fier, studiul selectivității de acțiune și a perspectivei de utilizare repetată a acestora pentru obținerea oxindolilor substituiți cu activitate biologică potențială;
- efectuarea reacțiilor cu participarea esterului acetilacetic, în rezultatul cărora este posibilă formarea oxindolilor cu câțiva centri chirali;
- obținerea analogilor și omologilor polifuncționali ai unor alcaloizi naturali cu activitate biologică potențială;
- studiul dependenței direcției reacțiilor organice de prezența diferitor fragmente în structura izatinei inițiale și a derivațiilor acesteia;
- identificarea interrelației „structură-activitate” în seria sintetizată de oxindoli și spirooxindoli substituiți.

Metodologia cercetării științifice:

Pentru atingerea obiectivelor propuse s-au folosit metodele de bază ale sintezei organice, chimiei compușilor naturali și chimiei catalitice, iar pentru extracția și analiza compușilor s-au folosit aparate moderne. Unghiul de rotație a planului luminii polarizate a fost determinat la un polarimetru automat “Jasco-2000”. Analiza elementală a fost realizată folosind aparatul “Elementar Vario LIII”. Spectrele ^1H și ^{13}C RMN au fost obținute la spectrometrul “Bruker Avance III” (400.13 și 100.61 MHz, respectiv), ca standard intern folosindu-se tetrametilsilanul (TMS) pentru soluții de 10%. Pentru cromatografia de coloană a fost folosit silicagel 40/63 μm și 100/160 μm (Fluka). Pentru cromatografia în strat subțire (CSS) au fost utilizate plăci Silica gel 60 F₂₅₄, Silufol, Alufol și PET (folie de suport – tereftalat de polietilenă) (Fluka), dezvoltarea plăcilor s-a realizat în camera cromatografică cu I_2/SiO_2 și de asemenea cu soluție de KMnO_4 în H_2SO_4 de 10%. Punctul de topire al compușilor sintetizați a fost determinat cu un aparat “Boetius”. Spectrele IR au fost înregistrate la un spectrofotometru “Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer”. Pentru cromatografia preparativă în strat subțire a fost folosit silicagel Silpearl (Cehoslovacia) cu indicator ultraviolet UV-254. Studiul cu raze X a fost realizat la

difractometre «Oxford Diffraction Xcalibur-E», «Stoe IPDS 1» și «Stoe IPDS 2». Structurile au fost rezolvate și rafinate folosind software SHELXTL-97, MERCURY și SHELXTL 6,14.

Noutatea și originalitatea științifică:

- au fost elaborate căi originale de sinteză selectivă a unor serii noi de oxindoli și spirooxindoli. Ca rezultat, au fost obținuți **23** de compuși noi, pentru **9** dintre aceștia fiind realizată analiza cu raze X, și au fost studiate proprietățile acestora;
- pentru prima dată a fost propusă și realizată sinteza analogului N-glicozilat al alcaloidului natural Convolutamidina A din 3,5-dibromoanilină și glucoză;
- au fost studiate căile de sinteză a noilor spiroactonoxindoli din 5-bromoizatine N-substituite și acetilendicarboxilatul de dimetil și s-au stabilit legăturile parcurgerii lor;
- au fost obținute lichide ionice noi și s-a demonstrat, că utilizarea lor în calitate de catalizatori în reacția 3-indolin-2-onei cu esterul acetilacetic și acetatul de amoniu permite de a sintetiza pirolcarboxilatul cu un randament înalt, iar unele pot mări viteza reacției descrise de mai multe ori (până la 10 ori), fără o pierdere însemnată a activității catalitice;
- a fost elaborată metoda de obținere a 3-hidroxiindolilor substituiți cu trei centri chirali din aductul Morita-Baylis-Hillman (MBH) și esterul acetilacetic, stabilindu-se că în dependență de durata procesului de saponificare a ultimului, se formează diferiți produși;
- a fost demonstrată și realizată sinteza unor noi spirooxindoli în rezultatul dimerizării diferitor 3-indolin-2-one.

Problema științifică importantă soluționată:

- *efectuarea transformărilor regio- și stereoselective* a izatinelor și derivaților acesteia în oxindoli și spirooxindoli substituiți cu o structură specifică;
- *realizarea conversiilor*, din care au rezultat oxindoli substituiți noi, care conțin câțiva centri chirali;
- *propunerea și înfăptuirea* unei sinteze simple a unor noi săruri de imidazolium cu conținut de fier, care pot fi folosite în calitate de catalizatori la obținerea compușilor din alte clase chimice;
- *elaborarea* metodei de obținere a analogilor N-glicozilați ai alcaloizilor naturali;
- *studiul* interrelației “structură-activitate” pentru unii compuși obținuți în cadrul lucrării.

Semnificația teoretică a lucrării:

- pentru prima dată a fost propus un sistem catalitic eficient pe bază de noi săruri de imidazolium cu funcție carboxilică conținând fier pentru sinteza pirolcarboxilatului, care

permit realizarea reacției cu un randament înalt, și a fost ilustrată perspectiva reciclării sistemului catalitic până la zece ori;

- diastereoselectivitatea formării spirooxindolilor substituiți, având seco-scheletul carbonic al alcaloizilor naturali Velvitindolinonele, demonstrează faptul, că în această reacție de cicloadiție, factorul determinant este cel steric;
- s-a stabilit, că eficiența formării inelelor spiroolactonoxindolilor pe baza acetilendicarboxilatului de dimetil cu participarea trifenilfosfinei, este determinată nu numai de lungimea catenei carbonice, dar și de natura substituentului de la atomul de azot din 5-bromoizatină;
- a fost demonstrat, că 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octanul (DABCO) reprezintă un catalizator eficient pentru reacția de adiție a esterului acetilacetic la legătura dublă a aductului MBH, contrar regulii lui Markovnikov, ceea ce rezultă în formarea unui oxindol polifuncționalizat cu câțiva centri chirali;
- pentru prima dată a fost realizată sinteza analogului N-glicozilat al alcaloidului natural Convolutamidina A din 3,5-dibromoanilină și glucoză, prin construirea treptată a aminoglicozidei și tetraacetatului acesteia, după care au urmat reacțiile de heterociclizare cu participarea clorurii de oxalil și condensarea cross-aldolică cu acetona.

Valoarea aplicativă a lucrării:

- *elaborarea* metodelor selective care au stat la baza sintezei oxindolilor și spirooxindolilor substituiți de o structură specifică;
- *analiza* rezultatelor testelor virtuale ale unor spirooxindoli obținuți, care au arătat că aceștia au activități diverse, printre care capacitatea de a stabili oncospresorii umani – proteine din familia p53 și proprietatea de a suprima creșterea celulelor tumorale;
- *rezultatele* obținute în cadrul acestui studiu, privind sinteza analogului N-glicozilat al alcaloidului natural Convolutamidina A, pot fi utilizate cu scopul de a crește nivelul biodisponibilității preparatelor, ceea ce prezintă interes pentru industria farmaceutică a Republicii Moldova.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

- *elaborarea sistemelor catalitice* pentru sinteza eficientă a oxindolilor și spirooxindolilor substituiți;
- *alcătuirea unor scheme alternative de sinteză* a oxindolilor polifuncționaliizați conținând câțiva centri chirali;
- *sinteza analogilor alcaloizilor naturali* din seria oxindolului, pe bază de izatine;

- *utilizarea noilor catalizatori organici* cu conținut de fier și posibilitatea aplicării repetate a acestora în sinteza altor compuși.

Implementarea rezultatelor științifice: Unele rezultate ale cercetărilor prezentate în această lucrare sunt implementate în activitatea de cercetare a Institutului de Chimie al AȘM, precum și în cadrul Institutului Tehnologic de Stat din Sankt-Petersburg, Rusia.

Aprobarea rezultatelor științifice: Rezultatele expuse în lucrare au fost prezentate în cadrul a 10 forumuri științifice internaționale de profil și publicate în 21 de lucrări științifice: 1) Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Уфа, Россия. 2011; 2) The International Conference of Young Researchers. Chișinău, Moldova, November 23, 2012; 3) IV-Международная научная конференция «Химия, структура и функция биомолекул». Минск, Белоруссия, 17-19 октября 2012; 4) A XXXII-A Conferință națională de chimie. Chimie și Tehnologie Organică. Vâlcea, Romania, 2012; 5) XV Молодежная школа-конференция по органической химии. Уфа, Россия, 2012; 6) International conference. Anorganische Chemie II. 9. Koordinationscheme-Treffen. Bayreuth, Germany, February 24-26, 2013; 7) IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013; 8) Кластер конференций по органической химии, ОргХим-2013. Санкт-Петербург, Репино, Россия, Июнь 17-21, 2013; 9) IX Всероссийская конференция «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новоабзаково, Россия, 2015; 10) The International Conference „Пятнадцата наукова конференція“ Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, Ukraine, 2015.

Publicațiile la tema tezei: Rezultatele obținute au fost publicate în 21 de lucrări științifice.

Volumul și structura tezei: Lucrarea conține 147 de pagini text dactilografiat, 129 pagini de text de bază, inclusiv 100 de figuri, 11 tabele, 148 de referințe bibliografice și cuprinde introducere, rezumatul tezei în 3 limbi, investigații în literatura de specialitate (capitolul 1), 2 capitole de bază, concluzii generale și recomandări.

Cuvinte-cheie: Chimie organică, sinteză organică, izatină, oxindoli, spirooxindoli, cataliză cu complecși metalici, cataliză organică.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCEREA include: fundamentarea actualității temei, descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare, scopul și obiectivele lucrării, metodologia cercetării științifice, noutatea și originalitatea științifică, problema științifică importantă soluționată, semnificația teoretică, valoarea aplicativă a lucrării, rezultatele științifice

principale înaintate spre susținere, implementarea și aprobarea rezultatelor științifice, publicațiile la tema tezei, volumul și structura tezei și cuvintele-cheie.

1. ANALIZA TRANSFORMĂRILOR SINTETICE CUNOSCUTE ALE IZATINELOR ÎN OXINDOLI ȘI SPIROOXINDOLI SUBSTITUIȚI

Capitolul este dedicat analizei datelor din literatura de specialitate referitoare la transformările sintetice ale izatinei și derivaților acesteia în oxindoli și spirooxindoli substituiți cu structură variată. Capitolul constă din patru paragrafe. Primul paragraf este dedicat caracteristicii 3-hidroxioxindolilor, metodelor de obținere și a căilor de transformare a acestora în diferiți oxindoli substituiți. În paragraful al doilea se analizează metodele de obținere a 3-aminoxindolilor substituiți. Paragraful al treilea este dedicat generalizării noțiunii “spirooxindoli”, în care se indică metodele de obținere a acestora având inele de diferite mărimi și prezența sau lipsă heteroatomilor în acestea. În ultimul paragraf sunt expuse succint concluziile acestui capitol.

2. SINTEZA UNOR NOI SPIROOXINDOLI DIN IZATINE

2.1. Sinteza oxindolilor policiclici prin dimerizarea 3-[2-(aril)-2-oxoetiliden]indolin-2-onelor

În lucrarea [1], folosind metoda screening-ului virtual al derivaților izatinei, au fost analizate țintele asociate procesului de moarte programată a celulelor – apoptoza. Am obținut date, conform cărora inhibarea ubicitin-ligazelor E3, enzime specifice pentru proteinele p53, cu participarea fenantridin-5(4*H*)-onelor **12-14**, la fel ca și a spiro[benzindol-5,3'-indolin]-2,2'-dionelor **21-25**, poate conduce la stabilizarea acestor proteine și, astfel, la inhibarea creșterii celulelor tumorale.

Este cunoscut faptul că condensarea izatinei **1** cu acetofenona decurge în condiții absolute în mediul EtOH cu formarea alcoolului **6** [2, 3]. Noi am stabilit, că menținerea la temperatura camerei a unor cantități echimolare de izatină **1**, acetofenonă sau 2,4-dicloroacetofenonă în prezența a 10 mol% de Et₂NH în etanol favorizează formarea alcoolilor **6** și **7**, cu randament de 87 și 93%, respectiv (Figura 2.1). Refluxarea alcoolului **6** în amestecul HCl/AcOH decurge cu eliminarea moleculei de apă și formarea enonei **15** cu un randament practic cantitativ (96%). Dacă se realizează deshidratarea în condiții similare a alcoolului **7**, produsul de reacție este compusul **16**, însă randamentul reacției scade nesemnificativ (cu 2%).

Am studiat reacția de dimerizare a enonei **16**, cu scopul de a obține compușii **13** și **22**. A fost stabilit, că refluxarea acesteia timp de o zi în DMF rezultă în formarea numai a unui compus nou - **13**. Randamentul moderat al compusului **13**, probabil, se datorează impedimentelor sterice

la adiție (Figura 2.1) [4]. Obiectele unui studiu ulterior au fost compușii **14** și **23**, pentru obținerea cărora s-a folosit enona **17**. Încercarea de a alchila compusul **15** cu iodetanul în sistemul K_2CO_3/DMF nu s-au încheiat cu succes – a fost obținut un amestec complex de compuși, din care nu a fost posibilă izolarea enonei **17**. În legătură cu aceasta, pentru sinteza ultimei, s-a realizat alchilarea izatinei **1** în condițiile sus-numite, iar condensarea izatinei **2** cu acetofenona a fost efectuată în mod analogic sintezei compusului **6**, însă produsul **8** a fost obținut cu randamentul de numai 68%.

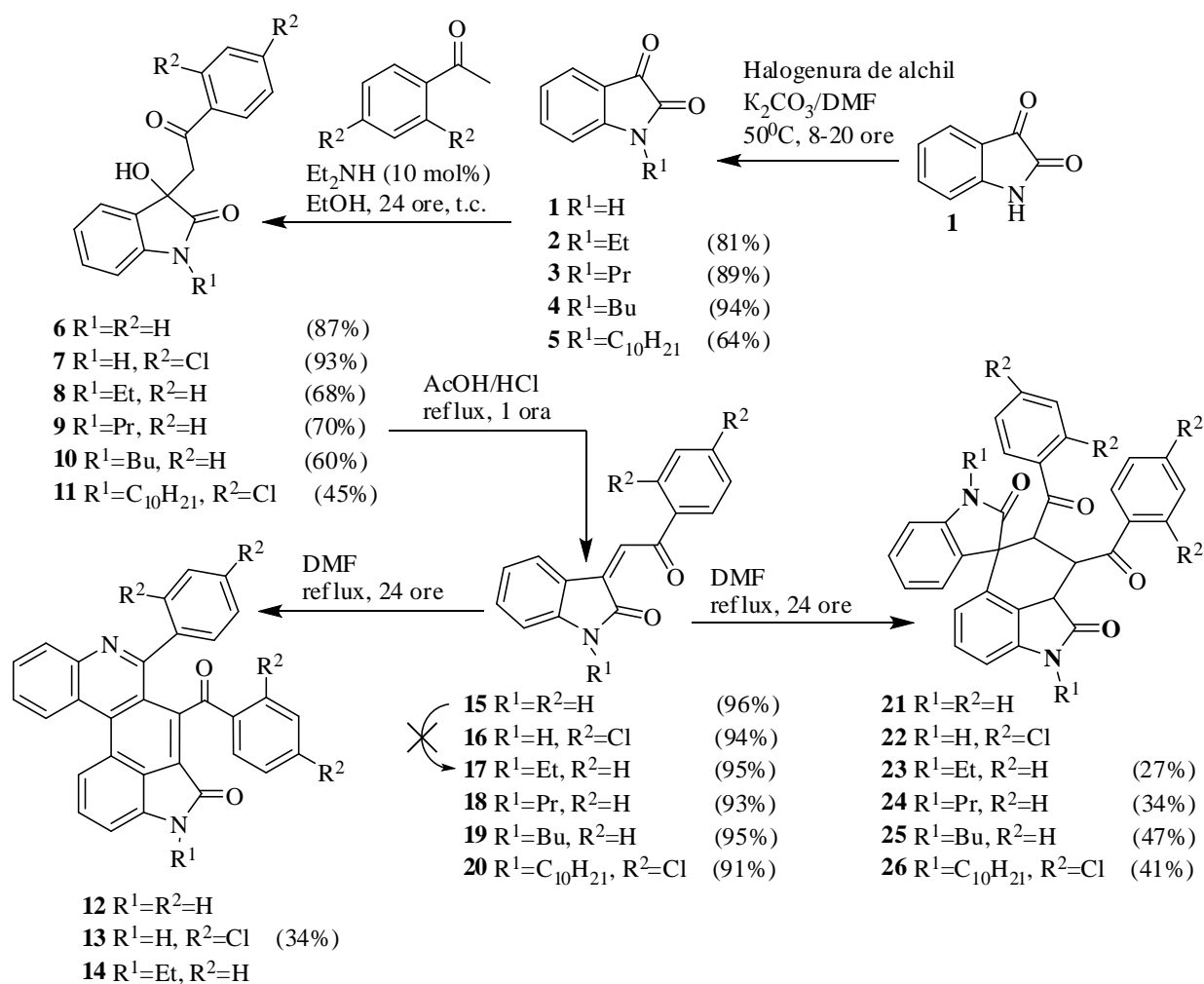
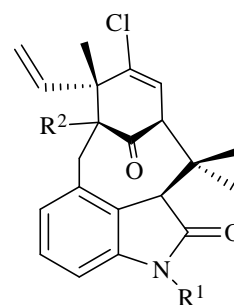
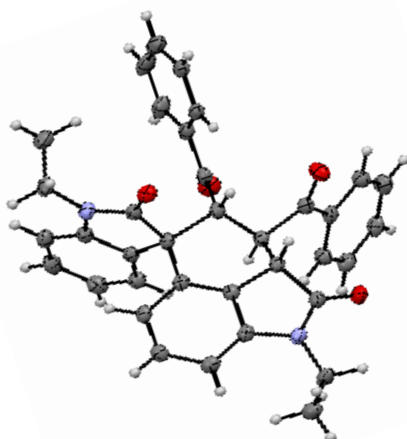


Fig. 2.1. Schema sintezei oxindolilor policiclici **12-14** și **21-26**.

Sinteza enonei **17** a fost realizată prin deshidratarea alcoolului **8** în amestecul AcOH și HCl. S-a stabilit, că în lipsa substituentului la nucleul aromatic împreună cu radicalul etil din compusul **17** se observă schimbarea direcției reacției de dimerizare – formarea numai a spiranului **23**, compoziția și structura cristalină ale căruia au fost stabilite cu ajutorul analizei cu raze X (ARS) (Figura 2.2).



Velvitindolinona:
A: R¹=H, R²=CN
C: R¹=Me, R²=SCN

Fig. 2.2. Structura cristalină a oxindolului **23** și structura **Velvitindolinonelor A și C**.

Ulterior am studiat influența naturii substituenților din enonele inițiale **18-20** asupra decurgerii reacției analizate. Ultimii au fost sintetizați în trei etape din izatină **1** (Figura 2.1). În dependență de radicalul halogenurii de alchil inițiale (propil-, butil- și decil), randamentele de obținere a izatinelor **3, 4, 5** au fost de 89, 94 și 64%, respectiv, în timp ce pentru alcoolii **9, 10** și **11**, randamentele au constituit 70, 60 și 45%, corespunzător. Etapa de deshidratare a ultimilor a decurs practic cantitativ cu formarea compușilor **18, 19** și **20**. Ținând cont de faptul stabilit de noi, conform căruia reacția de dimerizare a enonei **17** conduce la formarea spirooxindolului **23**, un interes deosebit a prezentat cercetarea reacției de dimerizare a omologilor săi – **18, 19** și **20**. Ca și în cazul compusului **17**, produșii de reacție sunt spiranii **24, 25** și **26**, structura cărora s-a confirmat cu ajutorul datelor analizelor spectrale.

Compușii sintetizați reprezintă spirooxindoli cu scheletul seco-carbonic al alcaloizilor naturali Velvitindolinonelor (Figura 2.2). Interesul față de ultimii, care au fost extrași din algele *Hapalosiphon welwitschii* și *Westiella intricate*, se datorează identificării la aceștia, a unor proprietăți pronunțate insecticide și fungicide. Acești compuși de asemenea manifestă activitate față de unele forme de cancer multirezistent [5, 6].

2.2. Sinteza spiroolactonoxindolilor prin adăugarea acetilendicarboxilatului de dimetil la 5-bromoizatine N-substituite

În natură spiroolactonele se întâlnesc în număr mare, cu toate acestea, numărul compușilor ce conțin fragmentul oxindolului este extrem de mic. Relația de rudenie structurală a spiroolactonoxindolilor cu spiranii biologic activi ne-a determinat să studiem reacțiile de condensare a izatinelor cu acetilendicarboxilatul de dimetil în scopul obținerii spirooxindolilor ce conțin fragmentul butenolidic. Așa spirooxindoli prezintă interes în calitate de substanțe biologic active [7].

Reacția izatinelor cu esterii acizilor acetilendicarboxilici reprezintă una dintre metodele de obținere a spirolactonoxindolilor [8, 9]. Însă problema condensării 5-bromoizatinelor cu acetilendicarboxilatul de dimetil rămâne a fi puțin studiată pe moment. În scopului efectuării unei asemenea reacții, și pentru a studia influența naturii reactivilor asupra acesteia, am sintetizat inițial un șir de 5-bromoizatine N-substituite **28-31**, iar ulterior a fost efectuată condensarea acestora cu acetilendicarboxilatul de dimetil (Figura 2.3) [10].

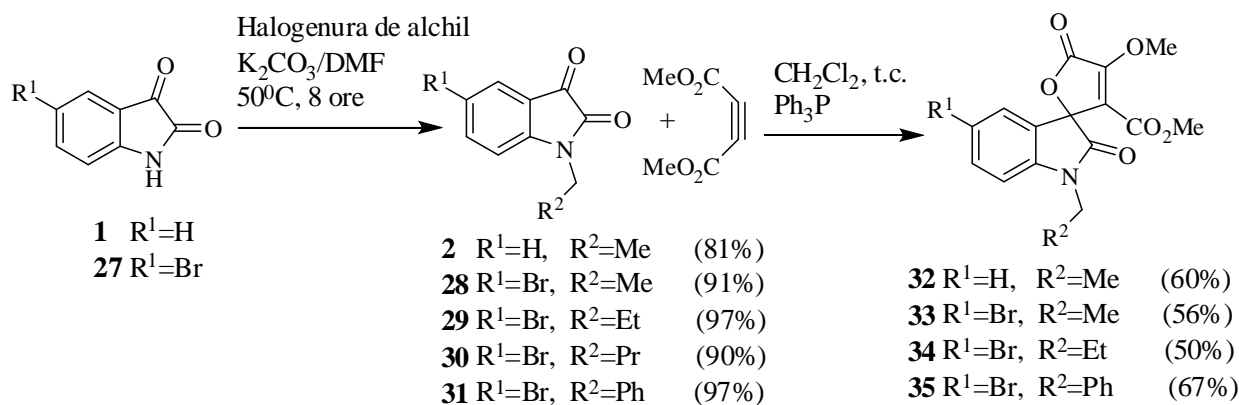


Fig. 2.3. Sinteza spirolactonoxindolilor **32-35**.

Conform literaturii de specialitate [9], amestecul format din N-etilizatină **2**, acetilendicarboxilatul de dimetil și trifenilfosfină poate fi folosit pentru obținerea spiranului **32** cu un randament de 90%. În condițiile indicate de noi (Figura 2.3) a fost obținut un amestec de substanțe, din care produsul principal **32** a fost extras cu un randament de 60% [10, 11]. În spectrul ¹H RMN al compusului cristalin **32** se observă semnalele protonilor aromatici (6.79-7.4 ppm), multipletul celor doi protoni metilenici (3.67-3.90 ppm), tripletul și singletul grupelor metilice (1.28 și 3.55 ppm, respectiv). Însă a fost depistată diferența dintre datele descrise în literatură, privind deplasarea chimică a protonilor grupei eterice (=COMe) – 3.38 ppm [9], comparativ cu datele noastre [10] – 4.34 ppm. Aceeași situație s-a observat și în cazul spectrului ¹³C RMN, unde semnalele atomilor C-5, C-6 și C-8, se găsesc într-un câmp mai slab (la 124,5; 123,2; 128,2 ppm) [10], comparativ cu datele literare (la 123,2; 124,5; 122,9 ppm) [9]. Mai mult decât atât, punctul de topire 122-124⁰C [10] al probei noastre de asemenea se deosebește de punctul de topire prezentat de alți autori [9] – 163-164⁰C.

Pentru a soluționa aceste neclarități și pentru determinarea structurii definitive a compusului **32** obținut de noi, a fost efectuată analiza roentgeno-structurală a acestuia [10, 11] (Figura 2.4). După cum a fost menționat anterior, următoarea etapă a cercetării a cuprins studiul influenței naturii substituentului la atomul de azot din 5-bromizatinele **28-31** asupra condensării sus-numite cu acetilendicarboxilatul de dimetil. Astfel, izatina **28** reacționează la temperatura camerei cu o cantitate echimolară de acetilendicarboxilat de dimetil și trifenilfosfină în soluție de

diclormetan timp de 5 ore cu formarea unui nou produs **33**, structura căruia au fost confirmată prin ARS.

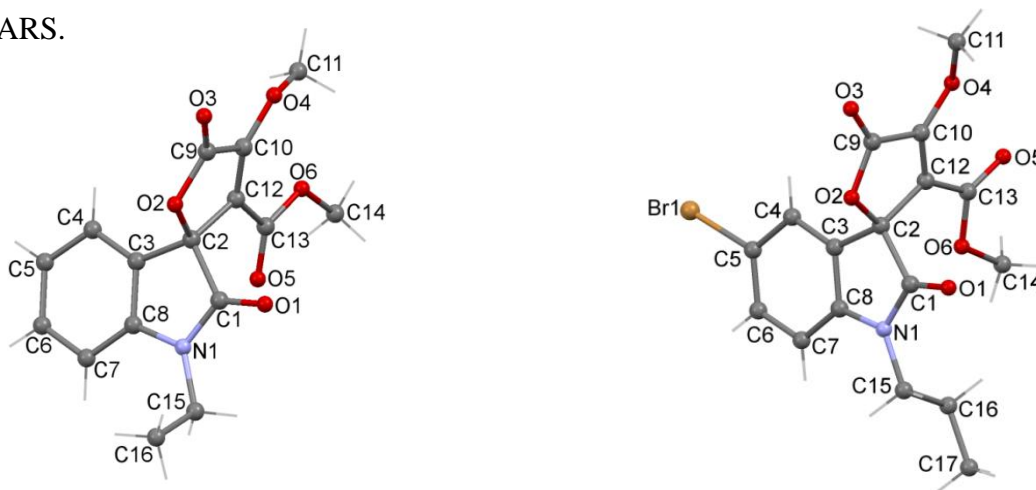


Fig. 2.4. Structura cristalină a compușilor **32** (stânga) și **34** (dreapta).

Creșterea lungimii radicalului de la atomul de azot din izatina inițială **28** cu o grupare metilenică, conduce la mărirea timpului de conversie până la o săptămână. După separarea atentă pe coloana cromatografică cu silicagel, a fost obținut cu un randament de numai 50% produsul **34**, pentru care a fost efectuată ARS (Figura 2.4), stabilindu-se definitiv structura acestuia [10].

A fost stabilit, că folosirea izatinei **30** într-o condensare analogică conduce la reducerea puternică a selectivității reacției, ca rezultat formându-se un amestec complex de substanțe, din care nu a fost posibilă izolarea spirooxindolului necesar. Pe de altă parte, folosind izatina **31** în calitate de materie primă, randamentul reacției a crescut cu 17% comparativ cu izatina **29**, în timp ce vitezei reacției practic nu se schimbă [10].

3. SINTEZA UNOR NOI OXINDOLI 3-SUBSTITUIȚI DIN IZATINE

3.1. Sinteza noilor oxindoli 3-hidroxi-3-substituiți cu participarea esterului acetilacetic

Inelul oxindolic reprezintă o unitate de structură importantă, des întâlnită în compuși de origine naturală, dar și sintetică. Dacă se analizează 3-hidroxi-3-substituiți, practic fiecare reprezentant al acestei clase manifestă un spectru larg de activități biologice [3]. Datorită prezenței unei grupe metilenice active și fiind un compus 1,3-difuncțional, esterul acetilacetic ușor participă la reacții de adiție și substituție, folosindu-se pe larg în sinteza diferitor oxindoli substituiți.

În calitate de substrat pentru sinteza unor noi derivați ai 3-hidroxi-3-substituiți [12] cu potențială activitate biologică, noi am ales aductul reacției MBH al izatinei **36** cu acrilonitrilul [13] (Figura 3.1). A fost stabilit, că adiția esterului acetilacetic la produsul **37** are loc la legătura dublă contrar regulii lui Markovnikov, fapt care se datorează vecinătății unei grupe electrono-acceptoare și ca rezultat al deplasării densității electronice la legătura dublă. În rezultatul acestei

adiții în moleculă se formează două centre asimetrice suplimentare [12]. Extragerea perechilor diastereomere pure și înregistrarea caracteristicilor analitice nu a fost posibilă din cauza tautomeriei ceto-enolice a compusului **38**, care a provocat un proces de epimerizare la al treilea atom de carbon chiral (Figura 3.1).

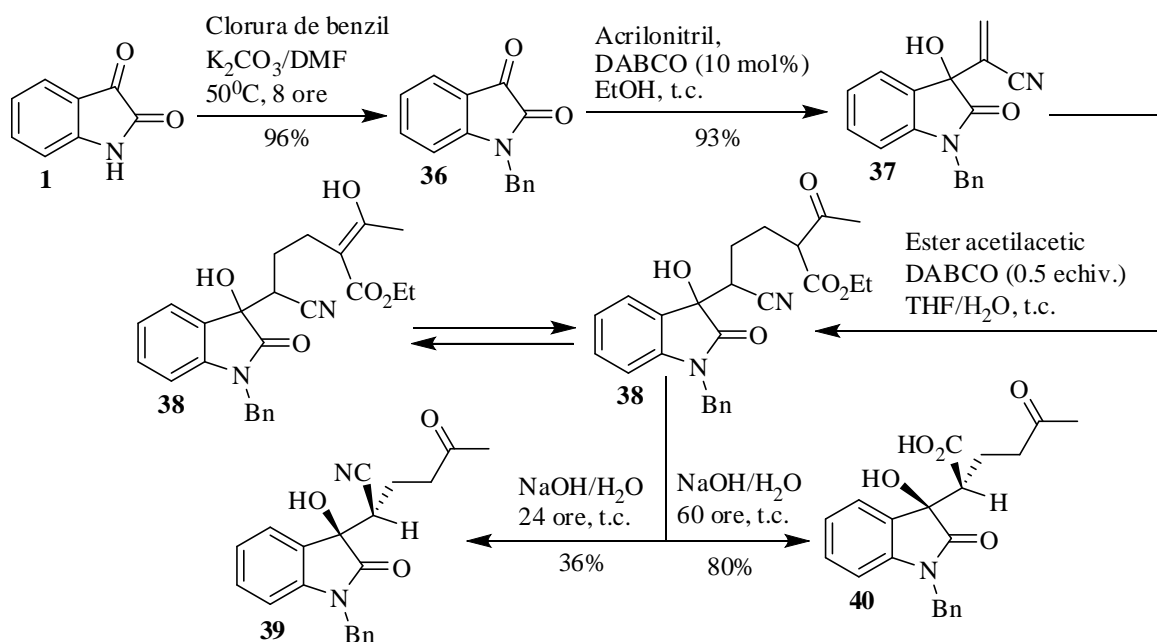


Fig. 3.1. Sinteza 3-hidroxiindolilor **38-40** cu participarea esterului acetilacetic.

A fost demonstrat, că agitarea derivatului esterului acetilacetic **38** cu o soluție apoasă de NaOH de 3% timp de o zi, rezultă în formarea unui alt derivat instabil al acidului acetilacetic, care se decarboxilează ulterior în condiții blânde, obținându-se metilcetona substituită **39** [12].

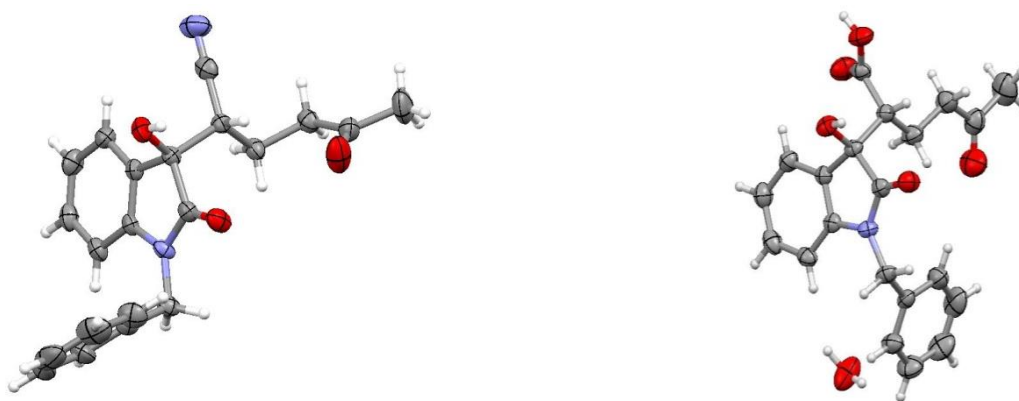


Fig. 3.2. Structura cristalină a compușilor **39** (stânga) și **40** (dreapta).

A fost stabilit, că la saponificarea analogică a compusului **38**, timp de 60 ore, se formează o substanță nouă **40** mai polară decât metilcetona **39** (conform datelor CSS) [12]. Oxindolii **39** și **40** reprezintă substanțe cristaline, pentru stabilirea și confirmarea structurii cărora s-a utilizat metoda ARS (Figura 3.2).

3.2. Sinteză nouă a etil[2-metil-4-(2-oxo-indolin-3-il)-5-fenil-1H-3-pirol]carboxilatului

Pirolii ocupă un loc deosebit în seria compușilor heterociclici cu azot, interesul sporit față de acești compuși datorându-se, în mare măsură, rolului unic pe care aceștia îl au în procesele vitale. Pirolii naturali și sintetici, cuprinzând și analogii carboxilați, cât și cei cu heteroatomi, manifestă un spectru larg de activități, inclusiv biologică.

La începutul cercetărilor noastre era cunoscută sinteza pirolcarboxilatului **41** în rezultatul interacțiunii enonei **15** cu esterul acetilacetic și acetatul de amoniu (Figura 3.3) [14].

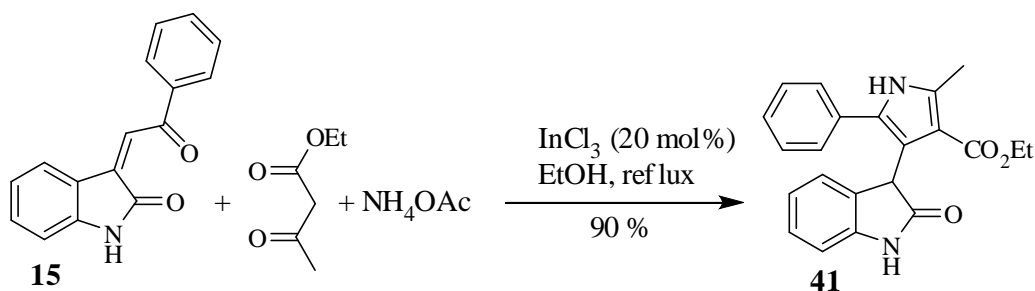


Fig. 3.3. Sinteză pirolcarboxilatului **41**, catalizată de InCl_3 .

Neajunsul acestei abordări constă în utilizarea, în calitate de catalizator, a compusului InCl_3 care este scump și toxic. Astfel, necesitatea elaborării unui nou tip de catalizatori, cum ar fi de exemplu, lichidele ionice cu conținut de fier, a servit ca bază pentru cercetarea realizată de noi [15-19]. Trebuie de menționat, că la începutul cercetării noastre utilizarea sărurilor de imidazolium de fier cu funcție carboxilică, la fel ca și a analogilor lor piridinici, în scopul sintezei compusului **41** nu era descrisă în literatura de specialitate.

Inițial am sintetizat clorura **43** prin agitare a unor cantități echimolare de imidazolium **42** cu esterul metilic al acidului monocloroacetic (Figura 3.4). Următoarea etapă a constat în obținerea tetracloroferatului **44** (Figura 3.4), care s-a realizat prin încălzirea de scurtă durată (aproximativ 10 minute) a sării **43** cu soluție metanolică de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Compusul cristalin format a fost separat prin filtrare cu un randament de 24%, iar în scopul demonstrării structurii acestuia, a fost efectuată ARS [18-19].

Pentru de a sintetiza tetracloroferatul cu gruparea carboxilică liberă, am cercetat reacția de hidroliză a esterului **44** (Figura 3.4). A fost stabilit, că după dizolvarea sării **44** în apă la reflux și menținerea timp de o săptămână la temperatura camerei, se formează un nou compus cristalin **45**, pentru care a fost realizată ARS. Astfel am demonstrat, că în condițiile indicate are loc hidroliza esterului **44** și coordinarea grupei carboxilice cu fierul [18-19].

Noi am studiat, deasemenea, și o abordare alternativă pentru obținerea compușilor de acest gen, prima etapă constituind transformarea esterului **43** în acidul **46** (Figura 3.4). Următoarea etapă a constat în obținerea altor săruri de imidazolium, pornind de la sarea **46**. Sub

acțiunea soluției apoase de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ asupra amestecului constituit din clorura compusului **46** și piridină (Py), a fost obținut un nou compus coordinativ **47** de culoare roșie, cu un randament de 17%, structura căruia a fost stabilită cu ajutorul ARS. Modificarea structurii clorurii inițiale a influențat asupra naturii formării rețelei cristaline a compusului coordinativ **47**, la formarea căruia participă 7 molecule de apă, în timp ce în structura compusului cristalin **45** se observă doar 5 molecule [18-19].

În limitele prezentei lucrări a fost studiată și posibilitatea sintezei sărurilor de imidazolium cu funcție triflatamică pe baza compusului coordinativ **47**. S-a stabilit, că menținerea la temperatura camerei a amestecului constituit din compusul coordinativ **47** și LiTf_2N în apă timp de 10 zile, favorizează decurgerea reacției de schimb cu formarea unui nou produs **48** (Figura 3.4) cu altă rețea cristalină [23-24].

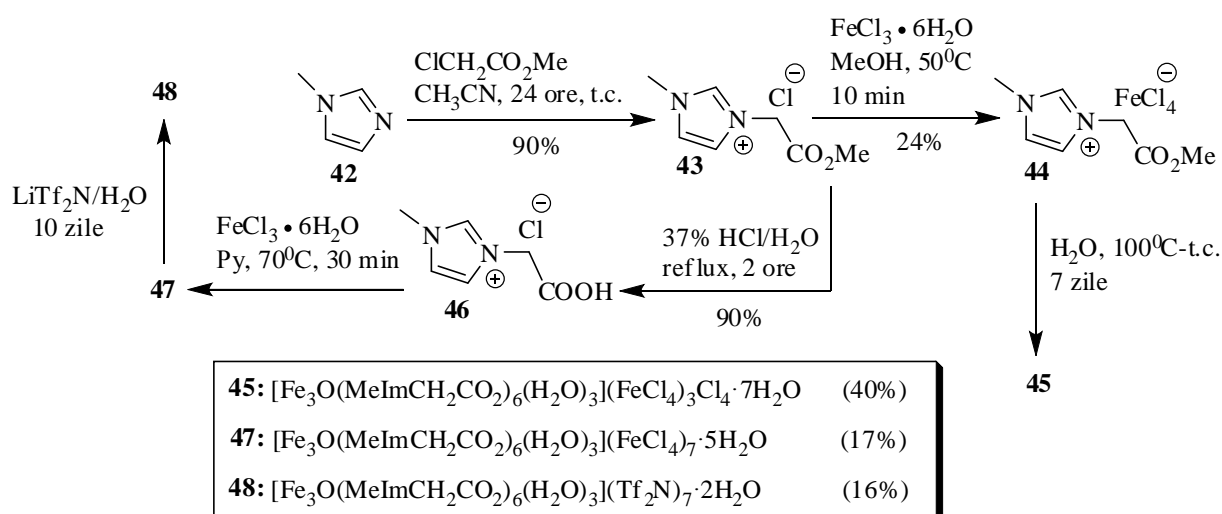


Fig. 3.4. Sinteza noilor săruri de imidazolium **43-48**.

La ultima etapă a acestor cercetări [16-17], am studiat activitatea catalitică a noilor săruri de imidazolium, sintetizate de noi, pe modelul sintezei pirolcarboxilatului **41** [14]. În condițiile modificate de noi (Figura 3.3), esterul acetic reacționează cu enona **15** și acetatul de amoniu în prezența 0.65 mol% sare **44**, cu formarea produsului **41**, cu un randament de 86%. Utilizarea compusului **45** în loc de sarea **44** provoacă mărirea randamentului produsului de reacție cu 8% și reducerea timpului de reacție de la două ore la o oră și jumătate. A fost stabilit efectul favorabil al sării imidazolice **47** asupra reacției de condensare studiate. În acest caz, timpul s-a redus până la 60 minute, în timp ce randamentul reacției a crescut nesemnificativ (cu 4% comparativ cu sarea **45**). Utilizarea sării **48** a provocat micșorarea timpului de reacție (30 minute) la un randament similar (98%). Datele cercetării sunt prezentate în Tabelul 3.1.

Tabelul 3.1. Activitatea catalitică a sărurilor de imidazolium.

Sarea	Numărul ciclului catalitic									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Randamentul produsului 41									
44	86	85	82	78	65	31	-	-	-	-
45	94	90	86	70	69	45	-	-	-	-
47	98	97	95	94	90	90	89	88	85	62
48	98	97	93	92	92	90	89	86	85	74

Au fost realizate patru variante ale reacției-model cercetate de interacțiune a esterului acetilacetic cu enona **15** și acetatul de amoniu cu utilizarea a 0.65 mol% de saruri **44-48**. În cazul folosirii catalizatorului **44**, pirolcaroxilatul **41** se formează cu un randament mediu de 79.2%. Pentru ciclul al șaselea randamentul produsului de interes nu a întrecut valoarea de 31%. A fost stabilit, că la utilizarea catalizatorului **45** are loc reducerea timpului de reacție și mărirea randamentului mediu de obținere a produsului până la 81.8%. La ciclul al șaselea catalitic se observă că activitatea catalizatorului scade, iar randamentul produsului de reacție nu întrece 45%. Merită sa fie menționat, că în cazul utilizării în calitate de catalizatori a compușilor coordinativi **47** și **48**, randamentele produsului **41** după cinci cicluri catalitice au fost mai mari decât în cazul utilizării catalizatorilor **44** și **45**, constituind în medie 94.8 și 94.6%, respectiv. Mai mult decât atât, datele studiului au demonstrat posibilitatea utilizării repetate a catalizatorilor **47** și **48** până la 10 cicluri catalitice, fără o pierdere însemnată a activității, randamentul mediu de obținere a produsului constituind 88.8 și 89.6%, respectiv [16-19].

3.3. Transformări sintetice ale monozaharidelor pentru constituirea Convolutamidinei A N-funcționalizate

Monozaharide, precum glucoza **49** și arabinoza **50** sunt printre compușii, care prezintă un interes sporit pentru medicină. O particularitate a structurii acestora este chiralitatea atomilor de carbon, de care sunt legate grupe hidroxilice, ceea ce determină existența izomerilor. Pe de altă parte, fiind alcoolii polihidroxilici, glucoza și arabinoza se manifestă, tot odată, și prin proprietatea grupei aldehidice de a forma semiacetali ciclici, ceea ce conduce la obținerea inelelor stabile piranozic sau furanozic, respectiv. Transformarea acestor inele poate provoca apariția unei activități biologice noi sau intensificarea celei deja prezente, ceea ce demonstrează interesul în creștere al chimiștilor față de obținerea diferitor derivați ce conțin fragmentul monozaharidic. Pentru asemenea compuși, de obicei, este caracteristică o biodisponibilitate sporită, de aceea, sinteza oxindolilor N-glicozilați, de exemplu a analogului alcaloidului natural Convolutamidina A, prezintă un interes aparte.

Este cunoscut faptul, că derivații O-glicozidici ai oxindolilor manifestă proprietăți de inhibitori ai creșterii celulelor tumorale [20]. În același timp, derivații oxindolilor la gruparea amidică sunt mai puțin studiați. În literatura de specialitate au fost descrise câteva N-glicozide ale izoindigoului cu grupe acetat, precum și precursorii acestora ce conțin grupe hidroxilice libere [21-23] și substituenți alchil în poziția 5 din fragmentul oxindolic. La începutul cercetării noastre nu erau cunoscute izatine halogenate ce conțin fragmentul monozaharidic.

(R)-4,6-Dibromo-3-hidroxi-3-(2-oxopropil)indolin-2-ona **56** reprezintă un compus natural cu proprietăți anti-leucemie [24]. În literatura de specialitate au fost descrise mai multe variante de sinteză a acestuia, printre care condensarea aldolică a 4,6-dibromoizatinei **55** cu acetona, catalizată de amine chirale [3] sau aminoacizi [25], în timp ce date referitoare la sinteza derivaților N-glicozidici, cât și a precursorului acestuia, lipsesc. Astfel, pentru început am sintetizat compușii inițiali – Convolutamidina A **56** și 4,6-dibromoizatina **55** din 4-nitroanilină **51**, în scopul studierii reacției acestora cu glucoza **49** în diferite condiții (Figura 3.5).

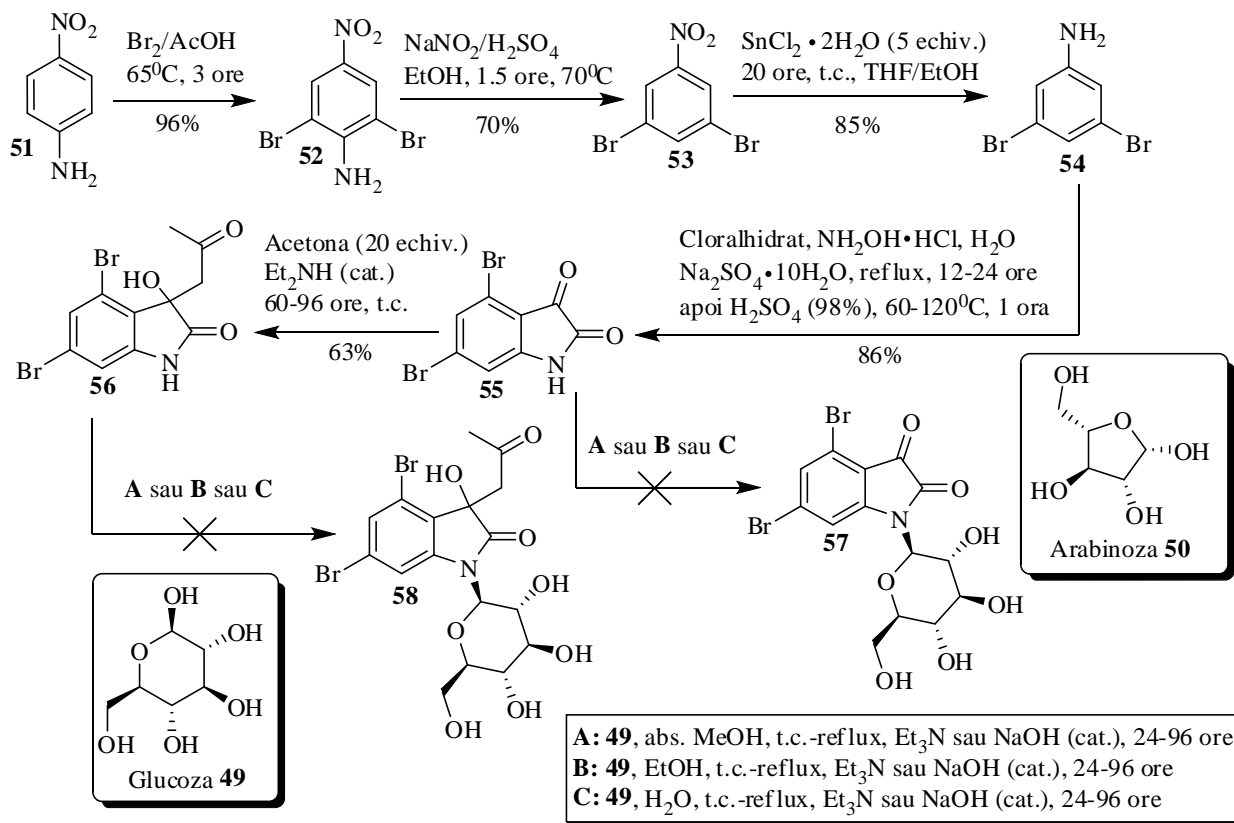


Fig. 3.5. Schema sintezei 4,6-dibromooxindolilor **55-58**.

Bromurarea anilinei **51** a decurs în acid acetic la o încălzire ușoară, iar dibromura obținută **52** a fost utilizată ulterior în reacția de eliminare a grupei amine cu formarea nitrobenzenului **53**. În rezultatul reducerii grupei nitro cu clorură de staniu în amestecul THF/EtOH a fost obținută anilina **54** [26], iar reacțiile următoare: Zandmayer și tratarea la

încălzire cu acid sulfuric concentrat, au furnizat dibromizatina de interes **55**. Sinteza Convolutamidinei A racemice **56** s-a realizat prin condensarea aldolică a izatinei **55** cu acetona în prezența dietilaminei. La ultima etapă, am studiat reacția Convolutamidinei A **56** și a izatinei **55** cu glucoza în diferite condiții (Figura 3.5), însă obținerea produșilor de interes **57** și **58** nu a fost posibilă (conform datelor CSS).

În literatura de specialitate [27] este descrisă metoda de sinteză a bromurii de tetraacetilglucoză **60**, care poate fi folosită la obținerea derivatului acetat al compusului **58**. Cu acest scop, am obținut compusul de interes – bromura **60** (Figura 3.6), care ulterior a fost utilizată în reacția cu Convolutamidina A **56**, în diferite condiții.

Pentru aceasta am sintetizat bromoanhidrida acetică, care la hidroliza ulterioară formează amestecul AcOH și HBr, cu concentrația ultimului de 57%. Cu scopul de a obține soluția de HBr de 33% în AcOH, amestecul a fost diluat cu acid acetic, iar soluția **59** s-a utilizat în continuare pentru obținerea bromurii **61**. Sinteza acesteia s-a efectuat la interacțiunea soluției **59** cu pentaacetatul glucozei, acesta fiind obținut, la rândul său, din glucoză la interacțiunea cu anhidrida acetică în prezența acetatului de sodiu anhidru la reflux [28]. Ultima etapă din sinteza produsului de interes **62** a fost realizată în diferite condiții (Figura 3.6).

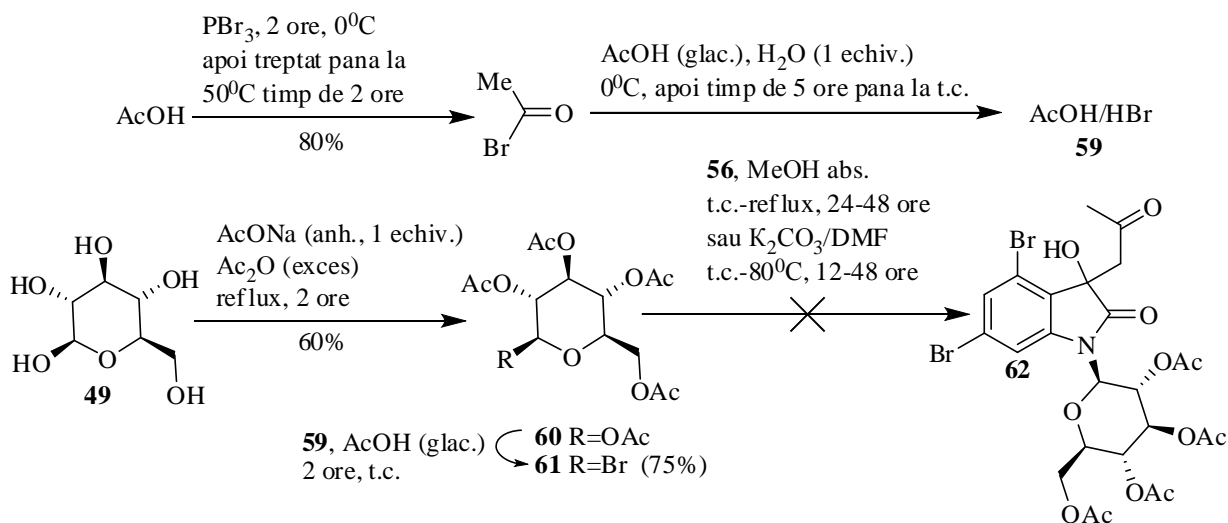


Fig. 3.6. Schema sintezei oxindolului N-glicozilat **62**.

Noi am stabilit, că menținerea compușilor inițiali **61** și **56** în metanol absolut (Figura 3.6) nu produce compusul dorit **62**. În ambele cazuri (temperatura camerei sau refluxare), conform datelor CSS, în amestecul reactant sunt prezenți numai compușii inițiali. S-a stabilit, că la realizarea aceleiași reacții în alte condiții ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{DMF}$) la temperatura camerei se obține un rezultat analog (conform datelor CSS), însă încălzirea amestecului până la 80°C provoacă rezinificare, de aceea izolarea compușilor individuali devine practic imposibilă.

Probabil, grupa amidică a izatinei **55** sau oxindolului **56** și nucleul piranozic din glucoză la apropiere întâmpină impedimente sterice. Este posibil, ca pe lângă aceste impedimente sterice, asupra reacției discutate să mai influențeze structura electronică a compușilor. Această reacție constă în substituția hidroxilului glicozidic din glucoză prin fragmentul 4,6-dibromoizatinic sau al Convolutamidinei A, la care în calitate de nucleofil participă perechea de electroni neparticipanți ai atomului de azot. Însă în fragmentul de structură al izatinei **55** sau oxindolului **56** este prezentă grupa amidică, iar perechea de electroni neparticipanți la atomul de azot, datorită conjugării cu electronii- π ai grupei carbonil, este deplasată în direcția acestei grupe. Ca rezultat, densitatea electronică la atomul de azot este redusă și acesta nu poate participa în reacție în calitate de agent nucleofil.

Pentru a evita factorii nefavorabili discutați mai sus, am hotărât să deplasăm centrul de reacție în molecula monozaharidelor **49** și **50** de la scheletul oxindolic voluminos prin constituirea primară a glicozidelor, care pot fi ulterior transformate în 4,6-dibromoizatine N-glicozilate. În cadrul studiului s-a stabilit că refluxarea soluției metanolice de anilină **54** cu glucoza **49** timp de 24 ore produce aminoglicozida **63**, care se cristalizează cu o moleculă de MeOH (Fig.3.7). S-a stabilit, că reacția analogică cu arabinoza **50** în aceleași condiții duce la formarea aminoglicozidei **64**, care de asemenea se cristalizează cu o moleculă de metanol [26, 29-30].

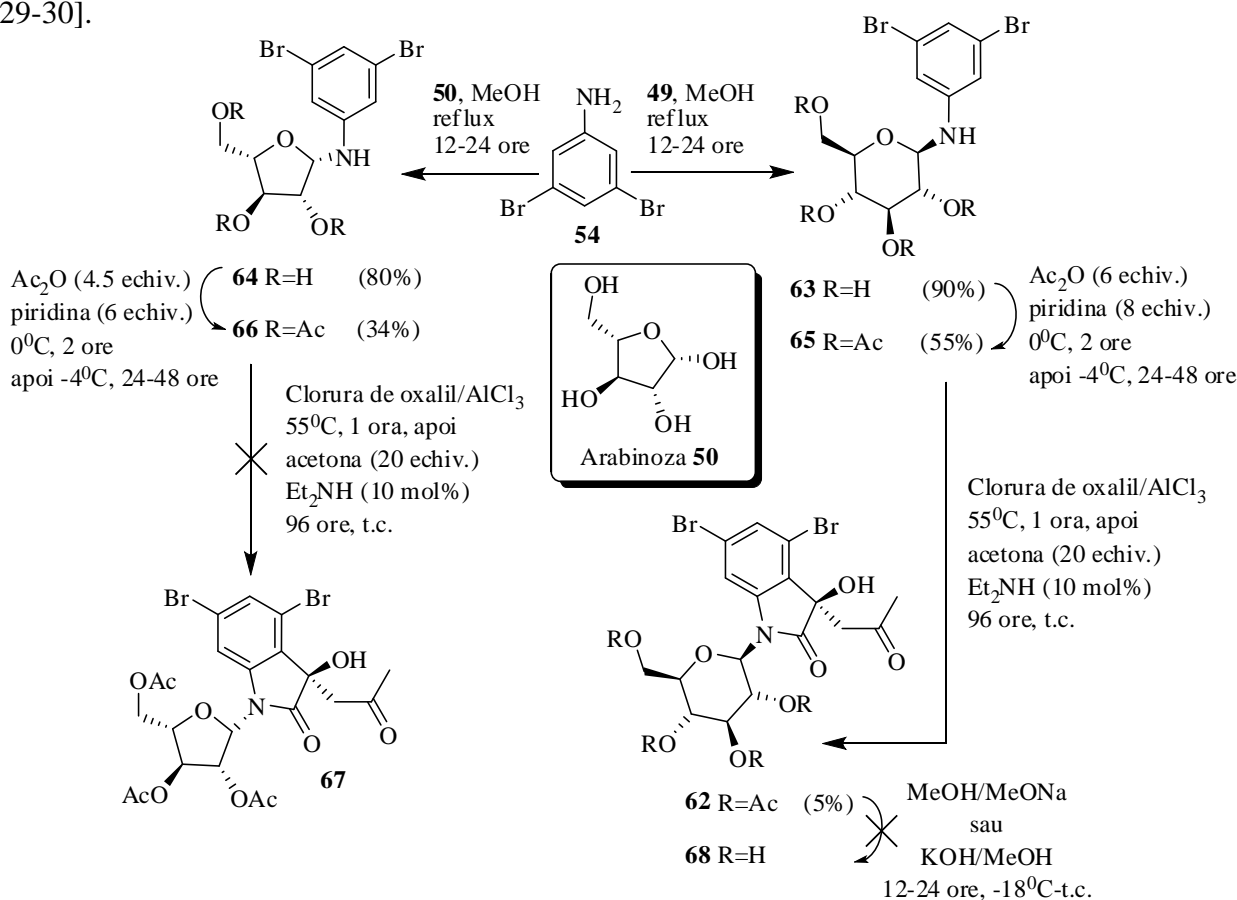


Fig. 3.7. Schema sintezei 4,6-dibromooxindolilor N-glicozilați **62**, **67** și **68**.

Conform datelor spectroscopiei ^1H RMN, la 3.17 ppm se observă un semnal sub formă de dublet cu o constantă de interacțiune spin-spin egală cu 5.2 Hz, în timp ce la 4.13 ppm se observă semnalul cvadruplet al grupei hidroxilice. Aceste 2 semnale corespund moleculei de cristalizare MeOH, în timp ce în spectrul RMN ^{13}C în regiunea câmpului puternic se observă un semnal la 49 ppm. În spectrul ^1H RMN al aminoglicozidei **63** în regiunea câmpului puternic la 4.36 ppm se observă tripletul protonului ($-\text{C}\underline{\text{H}}-\text{NH}-$), iar valoarea constantei de interacțiune spin-spin constituie 8.0 Hz, care este caracteristică pentru β -anomeri. În cazul glicozidei **64**, tripletul aceluiași proton apare la 4.32 ppm, constanta de interacțiune spin-spin constituind 7.8 Hz, care, de asemenea, este proprie β -anomerilor.

La următoarea etapă s-a realizat tratarea aminoglicozidelor **63** și **64** cu anhidridă acetică în piridină la 0°C , ceea ce a furnizat acetatii **65** și **66** cu randamentele de 55 și 34%, respectiv (Figura 3.7). Structura compușilor **65** și **66** a fost demonstrată pe baze datelor spectrelor ^1H RMN, unde se observă semnale caracteristice grupelor acetat și lipsesc semnalele grupelor hidroxilice libere [26, 29-30]. A fost demonstrat, că agitarea acetatului **65** cu clorură de oxalil la temperatura de 55°C în prezența AlCl_3 timp de o oră rezultă în formarea unui nou produs, conform datelor CSS, iar menținerea acestuia la temperatura camerei în amestec cu acetonă în prezența Et_2NH luată în cantități catalitice, furnizează compusul **62** [29, 31].

S-a stabilit, că utilizarea în loc de Et_2NH a (*R*)-prolinolului nu provoacă creșterea randamentului produsului **62**. În spectrul IR al acestuia banda de absorbție la 852 cm^{-1} corespunde vibrațiilor de deformare a legăturii C-H, ce dă dovadă a poziției ecuatoriale a protonului raportat la poziția grupei amide. În spectrul RMN ^1H sunt caracteristice semnalele: singlet a grupei metilcetone (2.19 ppm), singlet a protonilor metilenici (3.36 și 3.53 ppm) și patru grupe acetoxi (2.05, 2.11, 2.13, 2.18 ppm), iar două dublete ale protonilor aromatici apar la 7.38 și 7.68 ppm, respectiv. S-a demonstrat, că în condiții analogice reacția de acilare la atomul de azot al acetatului **66** cu substituția electrofilă simultană la nucleul aromatic, conform reacției Friedel-Crafts, produce o rezinificare totală, iar produsul așteptat **67** nu s-a obținut.

Etapa finală a cercetării a inclus studiul reacției de deacetilare a Convolutamidinei A glicozilate **62** obținute anterior. Folosind metoda de cristalizare au fost realizate experimente cu scopul de a separa diastereoizomerii, iar deacetilarea compusului **62** s-a realizat cu utilizarea sistemelor de tipul MeONa/MeOH sau KOH/MeOH la temperatura camerei (24°C), dar și la o temperatură redusă (-18°C) (Figura 3.7). În baza datelor CSS, s-a stabilit că se formează compuși mai puțin polari comparativ cu compusul inițial **62**, iar conform datelor spectrelor ^1H și ^{13}C RMN a masei reactante timp de 12 ore, se formează un amestec complex de compuși noi. La mărirea timpului de reacție până la 24 de ore decurg reacții secundare, cum ar fi condensarea retro-aldolică și deshidratarea. Astfel produsul de interes **68** nu a fost obținut.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. În baza analizei datelor literare au fost studiate posibilitățile utilizării izatinelor pentru sinteza diferitor oxindoli și spirooxindoli funcționalizați. S-au stabilit particularitățile, au fost realizate și propuse mecanismele posibile pentru transformările studiate. Ca rezultat au fost obținuți și caracterizați **56** de compuși, dintre care **23** au fost sintetizați pentru prima dată. Pentru **9** dintre acești compuși structura a fost demonstrată prin analiza roentgen-structurală.

2. Pentru prima dată au fost studiate proprietățile catalitice ale unor noi săruri de imidazolium ale fierului cu funcție carboxilică pentru reacția model de interacțiune dintre 3-(2-oxo-2-feniletilden)indolin-2-onă cu esterul acetilacetic și acetatul de amoniu. A fost ilustrată eficiența și perspectivele utilizării repetate ale acestui sistem catalitic. Ca urmare, a fost stabilit, că două dintre cele patru săruri de imidazolium testate rămân catalitic active până la 10 cicluri de sinteză a etil-[2-metil-4-(2-oxoindolin-3-il)-5-fenil-1*H*-3-pirol]carboxilatului [16-19].

3. A fost demonstrată și realizată posibilitatea sintezei diastereoselective a spirooxindolilor policiclici cu scheletul seco-carbonic al alcaloizilor naturali Velvitindolinonele. A fost stabilit, că pentru reacția de cicloadiție 1,3-dipolară (dimerizare), factorul steric este determinant în condițiile alese de noi, iar direcția acestei reacții este influențată de substituentul la atomul de azot în enona inițială. Analiza rezultatelor testelor virtuale au demonstrat, că dimerii obținuți manifestă proprietatea de a stabili onco-supresorii umani – proteine din clasa p53 – și a inhiba creșterea celulelor canceroase [1].

4. A fost sintetizată o serie nouă de spiroolactonoxindoli din 5-bromoizatine și acetilendicarboxilatul de dimetil cu participarea trifenilfosfinei. A fost stabilită dependența dintre randamentul produsului final de lungimea catenei carbonice și omologia radicalului la atomul de azot în 5-bromoizatina inițială [10-11].

5. A fost realizată sinteza unor 3-hidroxiindoli nedescrși anterior, cu participarea esterului acetilacetic. A fost stabilit, că adiția esterului acetilacetic la aductul Morita-Baylis-Hillman (N-benzilizatina și acrilonitrilul) decurge la legătura dublă contrar regulii lui Markovnikov, ceea ce se datorează prezenței grupei electrono-acceptoare în aduct. Ca rezultat, în moleculă se formează doi centri chirali suplimentari, iar natura produșilor reacției de saponificare a derivatului esterului acetilacetic este direct influențată de durata reacției [12-13].

6. Au fost studiate perspectivele sintezei monozaharidelor N-funcționalizate pentru construirea analogului structural al Convolutamidinei A. În primul rând a fost obținută 3,5-dibromoanilina, care ulterior a fost folosită pentru constituirea consecutivă a N-glicozidelor și derivaților acetati ai acestora. În continuare au fost realizate succesiv reacția de heterociclizare cu participarea clorurii de oxalil, precum și condensarea cross-aldolică cu acetona. Astfel, pentru prima dată a fost propusă și realizată sinteza tetraacetatului N-glicozilat al alcaloidului natural Convolutamidina A [26, 29-31].

Rezultatele obținute în cadrul prezentei lucrări au servit la formularea următoarelor **recomandări:**

1. Metodele elaborate de transformare selectivă a izatinelor sunt simple și de perspectivă pentru utilizarea în sinteza organică a compușilor polifuncționali din clasa oxindolilor cu proprietăți dorite. Cu acest scop, s-au utilizat reacții de cicloadiție, adiție conjugată, heterociclizare și condensare multicomponentă.

2. Sintezele realizate pentru prima dată în cadrul acestui studiu pot servi la obținerea preparatelor cu activitate antitumorală. Metoda de obținere a Convolutamidinei A N-glicozilate poate fi utilizată pentru sinteza compușilor cu o structură analogică, conținând fragmentul monozaharidic, în scopul măririi biodisponibilității preparatelor, ceea ce prezintă interes pentru industria farmaceutică a Republicii Moldova.

BIBLIOGRAFIE

1. Погребной В. и др. Виртуальный скрининг ингибиторов E3 убиквитин-лигаз из группы спиро[индолин-3,4-пиран]-аминокарбонитрилов. В: Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новообзаково, Россия, 2015. Новообзаково, 31мая - 06 июня 2015, с. 162-163.
2. Joshi K. C., Dandia A., Bhagat S. Investigation on the reactions of 1,3-dihydro-3-(2-phenyl-2-oxoethylidene)-2H-indol-2-ones with hydrazine derivatives. In J. Indian Chem. Soc., 1990, vol. 67, p. 753-756.
3. Kumar A. and Chimni S. S. Catalytic asymmetric synthesis of 3-hydroxyoxindole: a potentially bioactive molecule. In: RSC Adv., 2012, vol. 2, p. 9748-9762.
4. Папонов Б. В. и др. Димеризация 3-(2-арил-2-оксоэтилиден)оксиндолов. В: Известия АН. Сер. Хим., 2008, № 3, с. 609-618.
5. Stratmann K. ş. a. Welwitindolinones, Unusual Alkaloids from the *Blue-Green Algae Hapalosiphon welwitschii* and *Westiella intricata*. Relationship to Fischerindoles and Hapalinodoles. In: J. Am. Chem. Soc., 1994, vol. 116, p. 9935-9942.
6. Jimenez J. I. ş. a. Oxidized Welwitindolinones from *Terrestrial Fischerella spp.* In: J. Natur. Prod., 1999, vol. 62, p. 569-572.
7. Grossmann G. ş. a. Bioactive butenolides from *Streptomyces antibioticus* TU^o 99: absolute configurations and synthesis of analogs. In: Tetrahedron, 2003, vol. 59, p. 3237-3251.
8. Kiruthika S. E., Amritha R., Perumal P. T. An efficient strategy for functionalized spiro lactones and dispiro dihydrofuran yl oxindoles using amines and activated alkynes. In: Tetrahedron Lett., 2012, vol. 53, p. 3268-3273.
9. Esmaili A. A., Bodaghi A. New and efficient one-pot synthesis of functionalized γ -spiro lactones mediated by vinyltriphenylphosphonium salts. In: Tetrahedron, 2003, vol. 59, p. 1169-1171.
10. Sucman N. ş. a. The synthesis of new spiro lactones from substituted isatins. In: Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry. 2015, vol. 10(1), p. 64-70.
11. Sucman N. ş. a. Molecular and crystal structure of methyl 1'-ethyl-4-methoxy-2',5'-dioxo-5H-spiro[furan-2,3'-indoline]-3-carboxylate. In: Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцата наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 24-27 mai 2015, p.0-24.
12. Сукман, Н. С. и др. Синтез новых 3-гидрокси-3-замещенных оксиндолов. В: Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». Уфа, Россия. 2011. с. 279-282.
13. Сукман Н. С., Погребной В. С., Макаев Ф. З. Влияние природы оксиндола на протекание катализируемой 1.4-дiazobicyclo[2.2.2]октаном реакции конденсации с ацетоуксусным эфиром и малонитрилом. В: XV Молодежная школа-конференция по органической химии. Уфа, Россия, 2012, с. 165-166.
14. Shanthi, G., Perumal, R. T. InCl₃-catalyzed efficient one-pot synthesis of 2-pyrrolo-3'-yloxindoles. In: Tetrahedron Lett., 2009, vol. 50, p. 3959-3962.
15. Макаев Ф. З. и др. Наноразмерные частицы и ионные жидкости в синтезе биологически активных веществ. В: IX Всероссийская конференция «химия и медицина» с молодежной научной школой. Уфа, Россия, Июнь 4-8, 2013. с. 16.
16. Pogrebnoi V. New synthesis of the ethyl 2-methyl-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-3-indolyl)-5-phenyl-1H-3-pyrrole carboxylate. In: International conference of young researchers. Chişinău, Moldova, November 23, 2012. p. 85.

17. Pogrebnoi V. S. ş. a. New synthesis of the ethyl 2-methyl-4-(2-охо-2,3-dihydro-1*H*-3-indolyl)-5-phenyl-1*H*-3-pyrrolicarboxylate. În: IV-Международная научная конференция «Химия, структура и функция биомолекул». Минск, Белоруссия, 17-19 октября 2012, Минск, 138-139.
18. Prodius D. ş. a. Binding of Iron in Task-Specific Ionic liquids. În: International conference. Anorganische Chemie II. 9. Koordinationscheme-Treffen. Bayreuth, Germany, February 24-26, 2013. Universitat Bayreuth, 2013, Vortrag 10.
19. Prodius D. ş. a. Catalytic “Triangles”: Binding of Iron in Task-Specific Ionic Liquids. În: Chemical Communications. 2013, vol. 49, p. 1915-1917.
20. G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman. Anticancer Agents from Natural Products. În: CRC Press. Taylor and Francis Group. 2011, 740 p.
21. Kleeblatt D. ş. a. Synthesis of *N,N'*-diglycosylated isoindigos. În: Org. Biomol. Chem., 2013, vol. 11, p. 886-895.
22. Sassatelli M. ş. a. Synthesis of glycosyl-isoindigo derivatives. În: Tetrahedron Lett., 2004, vol. 45, p. 4827-4830.
23. Kleeblatt D. ş. a. Synthesis and antiproliferative activity of *N*-glycosyl-3,3-diaryloxindoles. În: RSC Adv. 2014, vol. 4, p. 22828-22839.
24. Kamano Y. ş. a. Convolutamydine A, a novel bioactive hydroxyoxindole alkaloid from marine bryozoan *Amathia convoluta*. În: Tetrahedron Lett. 1995, vol. 36, p. 2783-2784.
25. Wei S. ş. a. One-pot synthesis of (*R*)-Convolutamydine A involving in situ chiral organocatalyst formation. În: Asymmetric Catal., 2015; vol. 2, p. 1-6.
26. Pogrebnoi V. New *N*-glucosylated substituted anilines. În: Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry. 2015, vol. 10(2), p. 62-67.
27. Г. В. Лазурьевский, И. В. Терентьева, А. А. Шамшурин. Практические работы по химии природных соединений. Издание второе, переработанное и дополненное. М., Издательство «Высшая школа», 1966, стр. 65-66.
28. Л. Гаттерман, Г. Виланд. Практические работы по органической химии, 5-е издание. М., Ленинград, Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1948, стр. 436-437.
29. Макаев Ф. З., Погребной В. С. Синтез тетраацетата гликозилированного конвулатимида А. В: Хим. Природ. Соед., 2016, №1, с. 80-83.
30. Pogrebnoi V., Barba A., Mасаev F. The glucopyranoside incorporated substituted anilines. În: Abstracts of Communications of the International Conference „Пятнадцата наукова конференция“Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 24-27 mai 2015, p.0-22.
31. Погребной В.С. и др. Первый синтез и антиоксидантные свойства гликозилированного конвулатимида А. În: Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новообзаково, Россия, 2015. Новообзаково, 31 мая - 06 июня 2015, с. 155.

АННОТАЦИЯ

Фамилия, имя автора: Погребной Всеволод

Название диссертации: Синтез замещенных оксиндолов на основе изатинов

Соискание ученой степени: Доктор химических наук

Место защиты: г. Кишинёв, Республика Молдова

Год представления диссертации: 2017

Структура диссертации: Введение, три главы, общие выводы и рекомендации, библиография – 148 источников, 129 страниц основного текста, 100 рисунков и 11 таблиц.

Количество публикаций по теме: Результаты опубликованы в 21 научной работе.

Ключевые слова: Органическая химия, органический синтез, изатин, оксиндолы, спирооксиндолы, металлокомплексный катализ, органический катализ.

Область исследования: Органическая химия.

Цель данной научной работы: Работа посвящена разработке путей селективного органического синтеза новых замещенных оксиндолов на основе изатинов, изучению их строения и свойств.

Задачи исследования: Разработать простые и эффективные синтетические схемы получения новых замещенных оксиндолов на основе изатинов; изучить закономерности протекания димеризации арил-2-оксоэтилидениндолин-2-онов в синтезе полициклических оксиндолов; исследовать альтернативные варианты синтеза полифункциональных оксиндолов с участием ацетоуксусного эфира; на основании полученных данных, оценить взаимосвязь «структура-активность» в ряде синтезированных замещенных оксиндолов.

Решенная важная научная проблема: Полученные в работе результаты вносят вклад в решение проблемы селективного органического синтеза новых замещенных оксиндолов специфического строения, а также изучена взаимосвязь «структура-активность».

Научная новизна и оригинальность настоящего исследования: Разработаны оригинальные пути синтеза серии ранее неизвестных замещенных оксиндолов и спирооксиндолов. Впервые предложен синтез этил[2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1*H*-3-пиррол]карбоксилата при использовании в качестве катализаторов железосодержащих карбоксифункционализированных имидазолиевых солей и проиллюстрирована перспективность их многократного использования. Реализованы переходы, приводящие к аналогам природных алкалоидов – Конволутамидину А и Велвитиндолинонам, а в случае последних процесс диастереоселективен. Осуществлен однореакторный синтез спиролактооксиндолов и установлено влияние длины алкильного радикала в исходном 5-бромизатине на протекание процесса.

Теоретическая и прикладная значимость работы: Результаты исследования вносят вклад в органическую химию. Изатины подвергнуты синтетическим превращениям в разнообразные функционализированные оксиндолы и спирооксиндолы. Разработанные методы легли в основу синтеза различных замещенных оксиндолов, в том числе и спирооксиндолов с секо-углеводородным скелетом Велвитиндолинонов. Методом виртуального скрининга получены данные, согласно которым, синтезированные полициклические спирооксиндолы могут привести к стабилизации человеческих онкосупрессоров – белков семейства p53 и подавлению роста опухолевых клеток. Впервые синтезирован N-гликозидированный Конволутамидин А. Данный метод можно применить в процессе синтеза других похожих препаратов, содержащих фрагмент моносахарида, с увеличенной биодоступностью в организме.

Внедрение научных результатов: Некоторые результаты работы внедрены в научно-исследовательскую деятельность Института Химии АНМ, а также Санкт-Петербургского Государственного Технологического института, Россия.

ADNOTARE

Numele de familie, prenumele autorului: Pogrebnoi Vsevolod

Titlul tezei: Sinteza oxindolilor substituiți pe baza izatinelor

Gradul științific solicitat: Doctor în chimie

Localitatea: or. Chișinău, Republica Moldova

Anul perfectării tezei: 2017

Structura tezei: Introducere, 3 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie – 148 de titluri, text de bază – 129 de pagini, 100 de figuri și 11 tabele.

Numărul de publicații la temă: Rezultatele obținute au fost publicate în 21 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: Chimie organică, sinteză organică, izatină, oxindoli, spirooxindoli, cataliză cu complecși metalici, cataliză organică.

Domeniul de cercetare: Chimia organică.

Scopul lucrării științifice: Lucrarea este dedicată elaborării căilor de sinteză organică selectivă a oxindolilor substituiți pe baza izatinelor, studiului structurii și proprietăților acestora.

Obiectivele studiului: Elaborarea schemelor simple și eficiente de sinteză cu obținerea noilor oxindoli substituiți pe baza izatinelor; studiul legităților reacției de dimerizare a aril-2-oxoetilidenindolin-2-onelor pentru sinteza oxindolilor policiclici; cercetarea căilor alternative de sinteză a oxindolilor polifuncționali, cu participarea esterului acetic; estimarea interrelației “structură-activitate” în seria oxindolilor substituiți sintetizați.

Problema științifică importantă soluționată: În urma cercetării au fost obținute rezultate care soluționează problema sintezei organice selective a oxindolilor substituiți cu structuri originale. A fost investigată interrelația “structură-activitate”.

Noutatea și originalitatea științifică: Au fost dezvoltate căi originale pentru sinteza unei serii de oxindoli și spirooxindoli substituiți, necunoscuți anterior. Pentru prima dată a fost propusă o sinteză a etil[2-metil-4-(2-oxoindolin-3-il)-5-fenil-1*H*-3-pirrol]carboxilatului cu folosirea, în calitate de catalizatori, a sărurilor de imidazolium cu funcție carboxilică cu conținut de fier și a fost ilustrată perspectiva utilizării lor repetate. Au fost realizate transformări care conduc la obținerea analogilor structurali ai alcaloizilor naturali - Convolutamidina A și Velvitindolinonele, în cazul ultimelor procesul fiind diastereoselectiv. A fost efectuată sinteza *in situ* a spiroloxindolilor și a fost stabilită influența lungimii radicalului alchil în 5-bromoizatina inițială asupra decurgerii reacției.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a tezei: Rezultatele cercetării contribuie la dezvoltarea chimiei organice. Izatinele au fost supuse transformărilor sintetice, furnizând diferiți oxindoli și spirooxindoli funcționalizați. Metodele dezvoltate au stat la baza sintezei unei varietăți de oxindoli substituiți, inclusiv a spirooxindolilor cu seco-scheletul carbonic al Velvitindolinonelor naturale. Conform metodei screening-ului virtual au fost obținute date, conform cărora oxindolii policiclici sintetizați pot stabiliza proteinele umane supresoare a creșterii tumorale din grupul p53 și inhiba creșterea celulelor tumorale. Pentru prima dată a fost sintetizată Convolutamidina A N-glicozilată, metoda propusă fiind aplicabilă la sinteza preparatelor analogice cu biodisponibilitate sporită, care conțin un rest de monozaharidă.

Implementarea rezultatelor științifice: Unele rezultate ale cercetărilor prezentate în această lucrare sunt implementate în activitatea de cercetare a Institutului de Chimie al AȘM, și în cadrul Institutului Tehnologic de Stat din Sankt-Petersburg, Rusia.

ABSTRACT

First name, Last name: Vsevolod Pogrebnoi.

Thesis title: Synthesis of substituted oxindoles based on isatines.

Academic degree: PhD of Chemical Sciences.

Place: Chisinau, Republic of Moldova

Year of presentation: 2017

Dissertation contents: Introduction, 3 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography – 148 references, 129 pages of the main text, 100 pictures and 11 tables.

Number of publications: Results are published in 21 scientific papers.

Key words: Organic chemistry, organic synthesis, isatine, oxindoles, spiro-oxindoles, metal-complex catalysis, organocatalysis.

Field of study: Organic chemistry.

The aim of the scientific work: The thesis is dedicated to developing the novel paths of selective organic synthesis for obtaining the substituted oxindoles based on isatines, to study their structure and properties.

The research objectives: To develop simple and efficient synthetic schemes for obtaining the new substituted oxindoles based on isatines; to study regularity in dimerization pass of aryl-2-oxoethylideneindoline-2-ones in synthesis of polycyclic oxindoles; to investigate the alternative pathways in synthesis of polycyclic oxindoles involving acetoacetic ester; to estimate the “structure-activity” relationship in a series of synthesized compounds.

Solved important scientific challenge: The presented in the thesis results contribute to the solution of the problem of selective organic synthesis of some novel substituted oxindoles with original structures and investigation of “structure-activity” relationship.

Scientific novelty and originality of present research: The original paths have been developed in selective organic synthesis towards the previously unknown substituted oxindoles and spiro-oxindoles. For the first time the synthesis of ethyl[2-methyl-4-(2-oxoindolin-3-yl)-5-phenyl-1*H*-3-pyrrol]carboxylate has been proposed, by using the iron-containing carboxy-functionalized imidazolium salts as catalyst, and the prospects of their recycling have been illustrated. The conversion to analogues of the natural alkaloids – Convolutamydine A and Welwitindolinone has been realized for the first time in last case the process being diastereoselective. “One-pot” synthesis of spiro-lactoneoxindoles has been developed and the dependence between length of alkyl radical in the initial 5-bromoisatine and process course has been found.

Theoretical and application value of the research: The results of this study contribute to the development of organic chemistry. Isatines were subjected to synthetic conversions into various functionalized oxindoles and spiro-oxindoles. The developed methods have formed a basis in approaching the synthesis of substituted oxindoles, including spiro-oxindoles with seco-hydrocarbon scaffold of Welwitindolinone alkaloids. According to the obtained data by the method of virtual screening the synthesized substituted oxindoles may stabilize the human p53 oncosuppressor protein family and inhibit the tumor cell growth. The N-glucosylated Convolutamydine A has been synthesized for the first time. The proposed method can be used for synthesis of the similar compounds containing a monosaccharide fragment, endowed with higher bioavailability.

Implementation of the scientific results: Several results of the research presented in this thesis were integrated into research-and-development activity of the Institute of Chemistry of the ASM, as well as the St. Petersburg State Technological Institute, Russia.

POGREBNOI VSEVOLOD

**SINTEZA OXINDOLILOR SUBSTITUIȚI PE BAZA
IZATINELOR**

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Autoreferatul tezei de doctor în chimie

Aprobat spre tipar: 23.08.2017

Hârtie ofset. Tipar ofset.

Coli de tipar: 1,8 coli de autor.

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tiraj 60 ex.

Comanda Nr. 87/17

Centrul Editorial-Poligrafic al USM, str. A.Mateevici, 60 MD-2009, Chișinău,
Moldova