

**АКАДЕМИЯ НАУК МОЛДОВЫ  
ИНСТИТУТ ХИМИИ**

На правах рукописи  
УДК: 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

**ПОГРЕБНОЙ ВСЕВОЛОД**

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ  
НА ОСНОВЕ ИЗАТИНОВ**

**143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

**КИШИНЁВ, 2017**

Работа выполнена в лаборатории Органического синтеза и Биофармацевтики Института Химии Академии Наук Молдовы.

**Научный руководитель:**

**МАКАЕВ Флюр**, доктор хабилитат химических наук, профессор черчетэтор.

**Официальные оппоненты:**

**УНГУР Никон**, доктор хабилитат химических наук, конференциар черчетэтор.

**ЧОКЫРЛАН Александр**, доктор химических наук, конференциар черчетэтор.

**Члены специализированного научного совета:**

**АРЫКУ Акулина**, доктор хабилитат химических наук, конференциар черчетэтор, председатель специализированного научного совета.

**ГОРИНЧОЙ Елена**, доктор химических наук, конференциар черчетэтор, научный секретарь специализированного научного совета.

**БОБЕЙКЭ Валентин**, доктор хабилитат химических наук, профессор университетар.

**ЗАДОРОЖНАЯ Лариса**, доктор химических наук, конференциар университетар.

**РОБУ Степан**, доктор химических наук, конференциар университетар.

**ГУЦУ Яков**, доктор хабилитат химических наук, профессор университетар.

Защита состоится “28” сентября 2017 года в 14 часов на заседании специализированного научного совета **D 05.143.01-01** при Институте Химии Академии Наук Молдовы. Адрес: MD-2028, ул. Академическая, 3, Кишинёв, Республика Молдова (<http://www.chem.asm.md>).

С авторефератом и диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института Химии Академии Наук Молдовы и на сайте Национального Совета по Аккредитации и Аттестации (<http://www.cnaa.acad.md>).

Автореферат был разослан “25” августа 2017 года

**Ученый секретарь специализированного совета**

**Горинчой Елена**, доктор химических наук, конференциар университетар

**Научный руководитель**

**Макаев Флюр**, доктор хабилитат химических наук, профессор черчетэтор

**Автор**

**Погребной Всеволод**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы и степень ее изученности:** Замещенные оксиндолы – один из многочисленных классов природных и синтетических соединений. В настоящий момент, в связи с интенсивным развитием химии этих соединений, на них обращают все больше внимания не только как на интересные структурные типы, но и как на синтоны для получения ряда ценных материалов с возможной физиологической активностью. Работы, выполненные в этом направлении, привели к созданию новых эффективных препаратов, которые вошли в практику терапии при лечении ряда патологических заболеваний у людей, а также у животных.

Изучение химических и стереохимических особенностей полифункционализированных оксиндолов, их физико-химических свойств и закономерностей образования требует разработки, по возможности, простых и эффективных методов синтеза их индивидуальных геометрических изомеров. Видимо, наиболее доступной и универсальной стратегией синтеза различных замещенных оксиндолов и спирооксиндолов является схема, использующая реакции превращения изатинов в гетероциклические производные оксиндольного ряда, которые могут быть реализованы с применением катализаторов или без них.

Известно, что пространственное строение хирального вещества существенно влияет на его биологическую активность. Следовательно, при его синтезе желательно получить именно активный энантиомер в оптически чистом виде. Один из путей, часто используемый для решения этой задачи – осуществление его синтеза из хиральных природных возобновляемых веществ или применение последних в качестве катализаторов. Общеизвестно, что в ряде случаев, органический синтез не обходится без применения асимметрического катализа, базирующегося, в основном, на использовании хиральных комплексов переходных металлов. Однако, необходимость получения веществ, не содержащих даже следов металлов, привели к созданию нового типа катализаторов – органических.

Некоторыми причинами использования изатинов в качестве исходных веществ являются доступность, уникальность строения, и в ряде случаев – выраженная биологическая активность, проявляемая соединениями этого класса. В последние годы особо интенсивно развиваются исследования синтетического потенциала изатинов, оксиндолов и спирооксиндолов, а также интересных продуктов их реакций. Удобным методом синтеза различных соединений оксиндольного ряда из изатинов или разнообразных функционализированных оксиндолов являются реакции циклизации, присоединения или циклоприсоединения и димеризации.

В связи с этим поиск простых и эффективных синтетических методов селективного получения полифункционализированных оксиндолов и спирооксиндолов на основе изатинов с целью изучения взаимосвязи «структура-активность» является актуальной задачей и представляет практический интерес во многих областях исследований.

**Основная цель работы:** Настоящая работа была предпринята с целью исследования возможных путей структурно-избирательного синтеза новых замещенных оксиндолов и спирооксиндолов, их получения, а также изучения строения и свойств.

**Задачи работы:** В соответствии с поставленной целью, выполнение работы сводилось к решению следующих задач:

- выяснить влияние радикала при атоме азота (его гомологию и длину) в исходном изатине на протекание процесса гетероциклизации в спиролактоноксиндолы;
- синтезировать серию новых железосодержащих ионных жидкостей, а также изучить селективность и перспективность их повторного использования при получении потенциально биологически активных замещенных оксиндолов;
- провести реакции с участием ацетоуксусного эфира, в результате которых возможно образование оксиндолов с несколькими хиральными центрами;
- получить полифункционализированные и потенциально биологически активные аналоги или гомологи природных алкалоидов;
- исследовать зависимость направления реакций от наличия тех или иных фрагментов в структуре исходного изатина и его производных;
- оценить взаимосвязь «структура-активность» серии синтезированных замещенных оксиндолов и спирооксиндолов.

**Методы и средства научных исследований:**

Для решения поставленных задач использовались основные методы органического синтеза, химии природных соединений и каталитической химии, а для выделения и анализа веществ использовалось современное оборудование. Угол вращения плоскости поляризованного света измеряли на автоматическом поляриметре «Jasco-2000». Данные элементного анализа регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записывали на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 MHz соответственно, внутренний стандарт – TMS) для 10% растворов. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 40/63 $\mu$  и 60/100 $\mu$  (Fluka). Для ТСХ применяли пластинки Silica gel 60 F<sub>254</sub>, Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka), проявление пластинок осуществлялось в камере с кристаллическими I<sub>2</sub>/SiO<sub>2</sub>, а также раствором KMnO<sub>4</sub> в 10% водной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Температуру плавления синтезированных веществ

определяли на столике «Boetius». ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer». Для препаративной тонкослойной хроматографии использовали силикагель Silpearl (Чехословакия) с ультрафиолетовым индикатором UV-254. Рентгеноструктурное исследование проводилось на дифрактометрах «Oxford Diffraction Xcalibur-E», а также «Stoe IPDS 1» и «Stoe IPDS 2». Структуры расшифрованы и уточнены с использованием программного обеспечения SHELXTL-97 и MERCURY, а также SHELXTL 6.14.

#### **Научная новизна и оригинальность настоящего исследования:**

- разработаны селективные пути синтеза серии ранее неизвестных соединений оксиндольного и спирооксиндольного ряда. В результате получено **23** новых соединения и для **9** из них проведено полное рентгеноструктурное исследование, а также изучены их свойства;
- впервые предложен и осуществлен синтез N-гликозидированного аналога природного алкалоида Конволутамидина А из 3,5-диброманилина и глюкозы;
- изучены пути синтеза новых спиролактоноксиндолов из N-замещенных 5-бромизатинов и диметилацетилендикарбоксилата и установлены закономерности их протекания;
- получены новые ионные жидкости и показано, что использование их в качестве катализаторов в реакции 3-индолин-2-она с ацетоуксусным эфиром и ацетатом аммония позволяет синтезировать пирролкарбоксилат с высокими выходами, а некоторые из них способны многократно ускорять вышеназванную реакцию (до 10 раз) практически без потери каталитической активности;
- разработан метод получения новых замещенных 3-гидроксиоксиндолов с тремя хиральными центрами из аддукта реакции Морита-Бэйлиса-Хиллмана (МБХ) и ацетоуксусного эфира и установлено, что в зависимости от продолжительности омыления последнего образуются различные продукты;
- показана и реализована возможность синтеза новых спирооксиндолов в результате димеризации различных 3-индолин-2-онов.

#### **Решенная важная научная проблема состоит в:**

- *регио- и стереоселективном превращении* изатинов и его производных в замещенные оксиндолы и спирооксиндолы специфического строения;
- *реализации переходов* к новым замещенным оксиндолам, содержащим несколько хиральных центров;

- *предложении и осуществлении* простого синтеза новых железосодержащих имидазолиевых солей, которые могут быть использованы в качестве катализаторов при получении соединений других классов;
- *разработке* метода получения N-гликозидированных природных алкалоидов;
- *изучении* взаимосвязи «структура-активность» некоторых полученных в работе веществ.

#### **Теоретическая значимость работы:**

- впервые предложена эффективная каталитическая система на основе новых железосодержащих карбоксифункционализированных имидазолиевых солей для синтеза пирролкарбоксилата, позволяющая проводить реакцию с высокими выходами, и кроме того, проиллюстрирована перспективность их повторного использования до 10 раз;
- диастереоселективность образования замещенных спирооксиндолов с секоуглеводородным скелетом природных алкалоидов велвитиндолинонов свидетельствует о том, что в этой реакции циклоприсоединения определяющим является стерический фактор;
- установлено, что эффективность циклообразования спиролактоноксиндолов на основе диметилацетилендикарбоксилата при участии трифенилфосфина определяется не только длиной, но и природой заместителя при атоме азота в 5-бромизатине;
- показано, что 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан (ДАБКО) является эффективным катализатором реакции присоединения ацетоуксусного эфира к аддукту МБХ по двойной связи против правила Марковникова, приводящей к полифункционализированному оксиндолу с несколькими хиральными центрами;
- впервые осуществлен синтез N-гликозидированного аналога природного алкалоида Конволутамидина А из 3,5-диброманилина и глюкозы последовательным построением аминогликозида, его тетраацетата с дальнейшей гетероциклизацией при участии оксалилхлорида и кросс-альдольной конденсацией с ацетоном.

#### **Практическая ценность работы состоит в:**

- *разработке селективных методов*, которые легли в основу синтеза замещенных оксиндолов и спирооксиндолов специфического строения;
- *анализе результатов* виртуального тестирования спирооксиндольных соединений который показал, что они обладают разносторонней активностью, в частности,

способностью стабилизации человеческих онкосупрессоров – белков семейства p53, и подавлению роста опухолевых клеток;

- *результатах проведенного исследования по синтезу N-гликозидированного аналога природного алкалоида Конволутамина А с целью увеличения уровня биодоступности препаратов, которые представляют интерес для фармацевтической промышленности Республики Молдова.*

#### **Основные положения выносимые на защиту:**

- *создание новых каталитических систем для эффективного синтеза замещенных оксиндолов и спирооксиндолов;*
- *разработка альтернативных схем синтеза полифункционализированных оксиндолов с несколькими хиральными центрами;*
- *синтез аналогов природных алкалоидов оксиндольного ряда на основе изатинов;*
- *применение новых железосодержащих органических катализаторов и перспективность их многократного использования при синтезе других веществ.*

**Внедрение научных результатов:** Некоторые результаты работы внедрены в научно-исследовательскую деятельность Института химии Академии Наук Молдовы, а также Санкт-Петербургского Государственного Технологического института, Россия.

#### **Апробация работы:**

Изложенные в работе научные результаты были представлены на 10 профильных международных научных форумах и опубликованы в 21 научной работе: 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. Chisinau, Moldova, November 23, 2012; 3) IV-Международная научная конференция «Химия, структура и функция биомолекул». Минск, Белоруссия, 17-19 октября 2012; 4) The XXXII-nd Romanian Chemistry conference. Chimie și Tehnologie Organică/Organic chemistry. 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. Новообзаково, Россия, 2015; 10) The International Conference, П'ятнадцята наукова конференція «Львівські хімічні читання - 2015». Liviv, Ukraine, 2015.

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

**Объем и структура диссертации:** Диссертация изложена на 147 страницах, содержит 129 страниц основного текста, включая 100 рисунков, 11 таблиц, 148 литературных ссылок и состоит из введения, аннотаций на 3 языках, литературного обзора (глава 1), двух основных глав, а также общих выводов и рекомендаций.

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

## **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ**

**ВВЕДЕНИЕ** включает обоснование важности и актуальности темы а также степень ее изученности, основную цель и задачи работы, методы и средства научных исследований, научную новизну и оригинальность настоящего исследования, решенную важную научную проблему, теоретическую значимость полученных результатов, практическую ценность работы, основные положения выносимые на защиту, внедрение научных результатов, апробацию работы, количество публикаций по теме, объем и структуру диссертации и ключевые слова.

### **1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ИЗАТИНОВ В ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСИНДОЛЫ И СПИРООКСИНДОЛЫ**

Раздел посвящен анализу литературных данных по синтетическим превращениям изатина и его производных в замещенные оксиндолы и спирооксиндолы разнообразного строения. Глава состоит из четырех параграфов. Первый параграф посвящен характеристике 3-гидроксиоксиндолов, методам получения и путям их превращений в другие замещенные оксиндолы. Во втором параграфе анализируются методы получения разнообразных замещенных 3-аминооксиндолов. В третьем параграфе обобщается понятие «спирооксиндолы», а также приводятся методы их получения с разным размером цикла и наличием в нем гетероатомов. В последнем параграфе изложены краткие выводы данной главы.

### **2. СИНТЕЗ НОВЫХ СПИРООКСИНДОЛОВ ИЗ ИЗАТИНОВ**

#### **2.1. Синтез полициклических оксиндолов димеризацией 3-[2-(арил)-2-оксоэтил-иден]индолин-2-ононов**

В работе [1], методом виртуального скрининга производных изатина рассматривались мишени, ассоциированные с процессом запрограммированной клеточной гибели – апоптозом. Получены данные, согласно которым ингибирование E3 убиквитин-



лигаз, специфичных к р53 при участии фенантридин-5(4*H*)-онов **12-14** также как и спиро[бензиндол-5,3'-индолин]-2,2'-дионов **21-25**, может привести к стабилизации этих белков и подавлению роста опухолевых клеток.

Известно, что конденсация изатина **1** с ацетофеноном проходит в абсолютном этаноле с образованием спирта **6** [2, 3]. Установлено, что выдерживание при комнатной температуре эквимольных количеств изатина **1**, ацетофенона или 2,4-дихлорацетофенона в присутствии 10 моль% Et<sub>2</sub>NH в обычном этаноле, способствует формированию спиртов **6** и **7** с выходами 87 и 93%, соответственно (Рисунок 2.1). Кипячение спирта **6** в смеси АсОН и НСl проходит с отщеплением воды и образованием с практически количественным выходом (96%) енона **15**, а если в аналогичных условиях проводить дегидратацию спирта **7**, то продуктом реакции является соединение **16**, однако при этом выход уменьшается на 2% (Рисунок 2.1). Нами исследовалась реакция димеризации енона **16** с целью получения соединений **13** и **22**. Обнаружено, что его суточное кипячение в ДМФА приводит только к одному новому полициклическому веществу **13**. Умеренный выход последнего, вероятно, является результатом стерически затрудненного присоединения (Рисунок 2.1) [4].

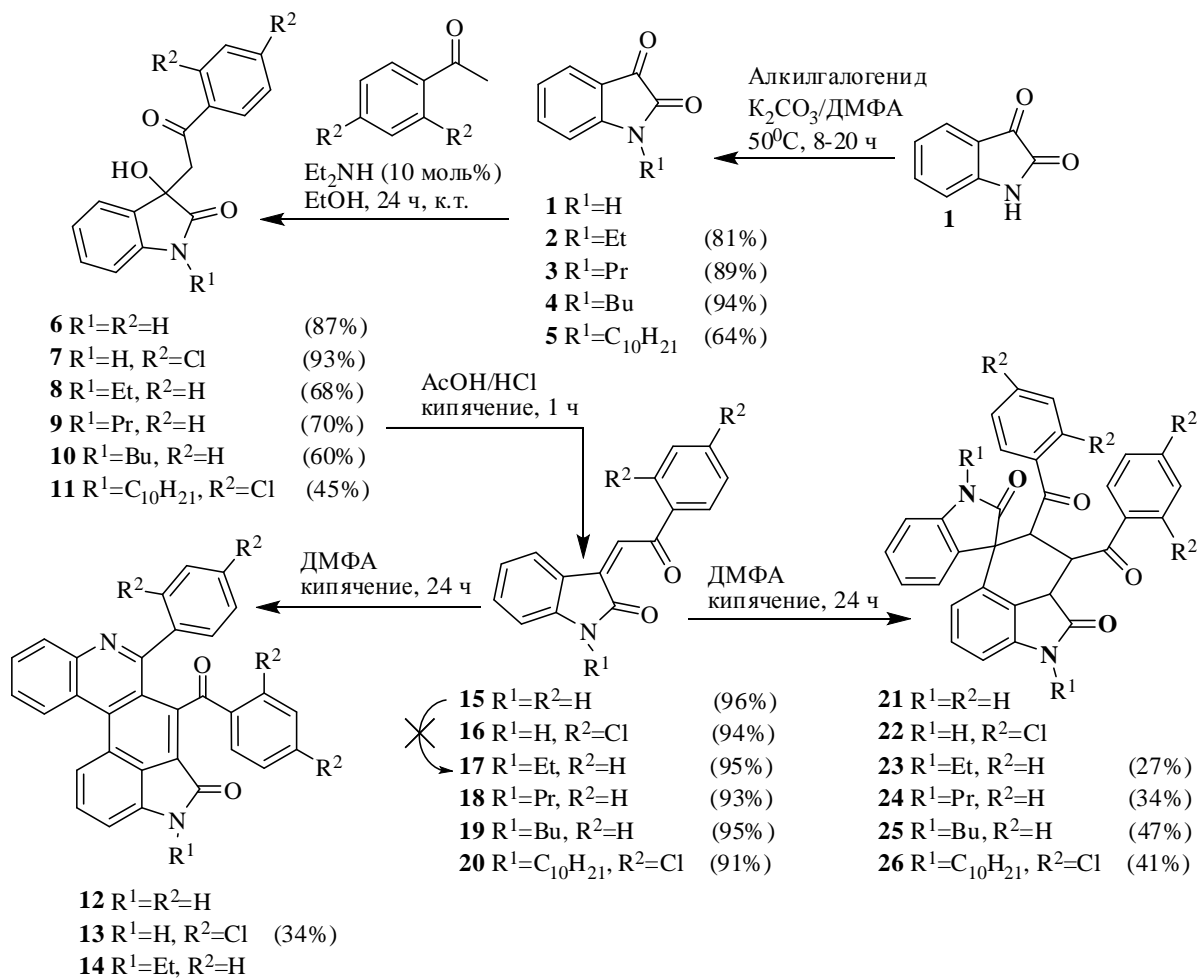


Рис. 2.1. Схема синтеза полициклических оксиндолов **12-14** и **21-26**.

Вторым объектом исследования были спирооксиндолы **14** и **23**, для получения которых необходимо исходить из енона **17**. Попытка алкилирования соединения **15** йодистым этилом в системе  $K_2CO_3/DMFA$  не увенчалась успехом – образовывалась сложная смесь веществ, из которой енон **17** выделен не был (Рисунок 2.1). Поэтому, для его синтеза далее проводилось алкилирование изатина **1** в вышеназванных условиях, а альдольная конденсация полученного изатина **2** с ацетофеноном проводилась аналогично синтезу **6**, однако продукт **8** выделен лишь с выходом 68%. Целевой енон **17** был получен при дегидратации спирта **8** в смеси  $AcOH$  и  $HCl$  (Рисунок 2.1). Установлено, что при отсутствии заместителя в ароматическом кольце в сочетании с этильным радикалом вещества **17**, наблюдалось изменение направления димеризации – образование единственного спирана **23**, строение и кристаллическая структура которого установлены с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА) (Рисунок 2.2).

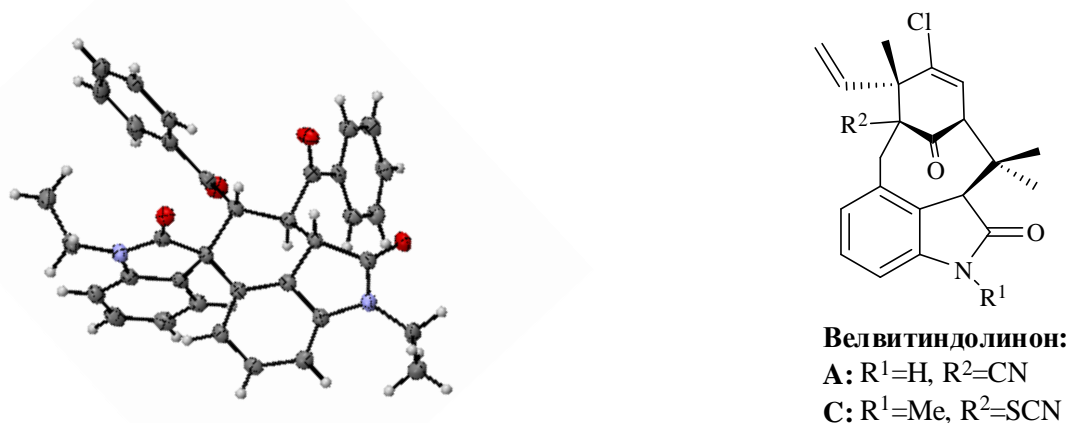


Рис. 2.2. Кристаллическая структура спирооксиндола **23** и Велвитиндолинонов **A** и **C**.

Далее нами исследовалось влияние заместителей в исходных енонах **18-20** на ход изучаемой реакции. Последние были синтезированы в три стадии из изатина **1** (Рисунок 2.1). В зависимости от радикала исходного алкилгалогенида (пропил-, бутил- и децил-), выходы изатинов **3**, **4**, **5** были 89, 94 и 64%, соответственно, тогда как у спиртов **9**, **10** и **11** они составили 70, 60 и 45%. Стадия дегидратации последних проходила практически количественно, приводя к соединениям **18**, **19** и **20**. Учитывая установленный нами факт, что димеризация енона **17** проходит с образованием спирооксиндола **23**, представляло интерес исследовать аналогичные реакции его аналогов – **18**, **19** и **20**. Как и в случае с **17**, продуктами реакции являются спираны **24**, **25** и **26** (Рисунок 2.1), строение которых подтверждается спектральными данными.

Синтезированные вещества представляют собой спирооксиндолы с секо-углеводородным скелетом природных алкалоидов Велвитиндолинонов (Рисунок 2.2). Интерес к последним, выделенных из водорослей *Hapalosiphon welwitschii* и *Westiella*

*intricate*, связан с обнаруженной у них высокой инсектицидной и антифунгицидной активностью, а также активностью против мультирезистентных форм рака [5, 6].

## 2.2. Синтез спиролактоноксиндолов присоединением диметилацетилендикарбоксилата к N-замещенным 5-бромизатинам

В природе встречается большое количество спиролактонов, однако соединений с оксиндольным фрагментом крайне мало. Структурное родство спиролактоноксиндолов и биологически активных спиранов побудило нас изучить реакции конденсации изатинов с диметилацетилендикарбоксилатом с целью получения спирооксиндолов с бутенолидным фрагментом. Последние представляют интерес в качестве биологически активных веществ [7]. Одним из путей синтеза спиролактоноксиндолов – это взаимодействие изатинов с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты [8, 9]. Однако конденсация последних с различными 5-бромизатинами совершенно не изучена. С целью проведения такой реакции, а также для исследования влияния природы реагентов на обсуждаемую конденсацию, нами первоначально был синтезирован ряд N-замещенных 5-бромизатинов **28-31** (Рисунок 2.3) [10].

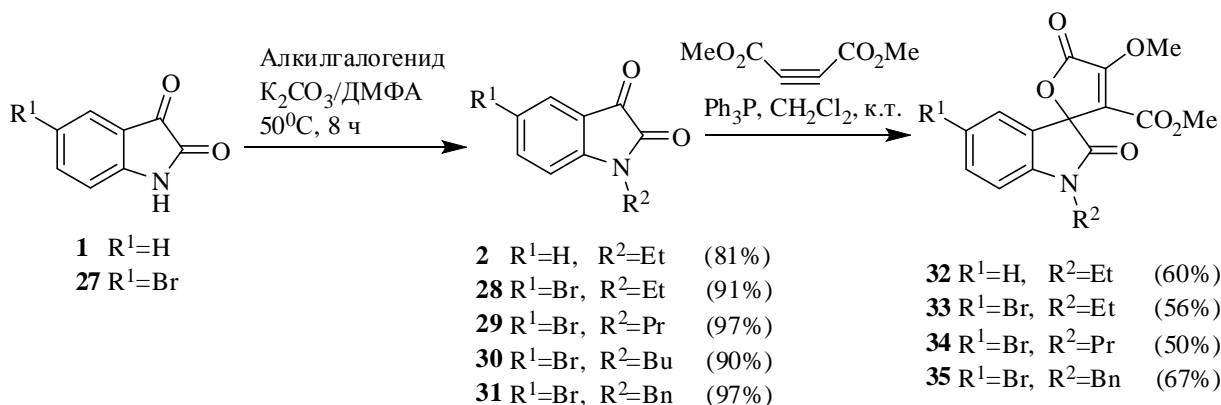


Рис. 2.3. Синтез спиролактоноксиндолов **32-35**.

Сообщалось [9], что смесь N-этилизиатина **2**, диметилацетилендикарбоксилата и трифенилфосфина может быть использована для построения спирана **32** с выходом 90%. В указанных условиях (Рисунок 2.3) нами получена смесь веществ, из которой основной продукт **32** выделен с выходом 60% [10, 11]. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H для кристаллического вещества **32** имеются сигналы ароматических протонов (6.79-7.40 м.д.), мультиплеты двух метиленовых протонов (3.67-3.90 м.д.), триплет и синглет метильных групп (1.28 и 3.55 м.д., соответственно). Однако обнаружена разница в сдвиге протонов простой эфирной группы (=COMe) – 3.38 м.д. [9] и данными нашего [10] спектра – 4.34 м.д. Такая же ситуация наблюдается и в спектре ЯМР <sup>13</sup>C, где сигналы атомов углерода C5, C6 и C8

находятся в более слабом поле (124.5, 123.2, 128.2 м.д.) [10] по сравнению с литературными данными [9] – 123.2, 124.5, 122.9 м.д. Более того, температура плавления нашего образца 122-124<sup>0</sup>С [10] тоже отличается от данных [9] – 163-164<sup>0</sup>С, соответственно. Для получения ответа на поставленный вопрос и окончательного установления структуры полученного нами соединения **32** было предпринято его полное рентгеноструктурное исследование [10, 11] (Рисунок 2.4).

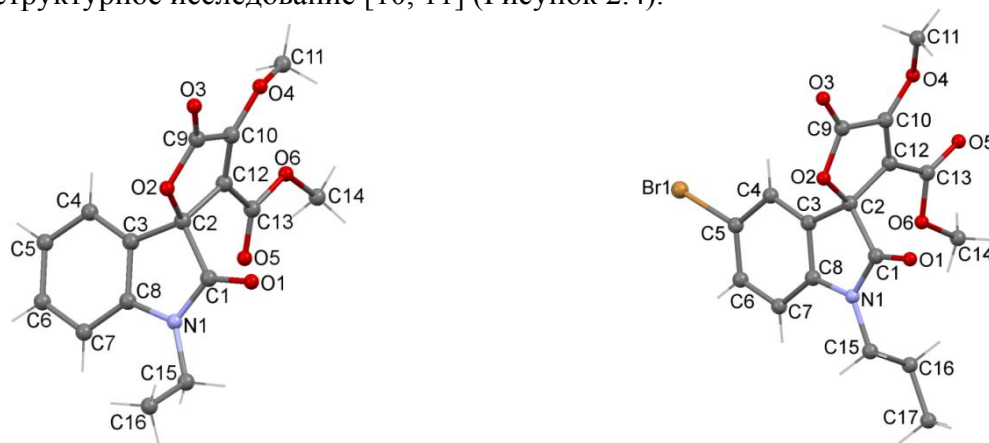


Рис. 2.4. Кристаллическая структура соединений **32** (слева) и **34** (справа).

Как было упомянуто выше, следующий этап исследований заключался в изучении влияния природы заместителей при атоме азота в исходных 5-бромизатинах **28-31** на обсуждаемую конденсацию с диметилацетилендикарбоксилатом. Таким образом, последний взаимодействует при комнатной температуре с эквимольными количествами изатина **28** и трифенилфосфина в растворе хлористого метилена за 5 часов с образованием нового продукта **33**, строение которого подтверждено спектральными данными.

Удлинение радикала при атоме азота в исходном изатине **28** на одну метиленовую группу ведет к увеличению времени конверсии до одной недели. Тщательным хроматографированием на колонке с силикагелем целевой продукт **34** выделен лишь с выходом 50%, для которого мы провели рентгеноструктурное исследование (Рисунок 2.4) и, таким образом, окончательно установили его структуру [10].

Установлено, что вовлечение в аналогичную конденсацию изатина **30** приводит к резкому падению селективности реакции, в результате чего образуется сложная смесь веществ, из которой желаемый спирооксиндол выделен не был. С другой стороны, при использовании в качестве исходного соединения изатина **31**, выход продукта увеличивается на 17% по сравнению с изатином **29**, в то время как скорость реакции практически не меняется [10].

### 3. СИНТЕЗ НОВЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ ИЗ ИЗАТИНОВ

#### 3.1. Синтез новых 3-гидрокси-3-замещенных оксиндолов с участием ацетоуксусного эфира

Оксиндольное кольцо – это важный фрагмент, часто встречающийся в соединениях как природного, так и синтетического происхождения. Если рассматривать 3-замещенные 3-гидроксиоксиндолы, то практически каждый представитель этого класса обладает широким спектром биологической активности [3]. Благодаря наличию активной метиленовой группы и, являясь 1,3-дифункциональным веществом, ацетоуксусный эфир легко вступает в реакции присоединения и замещения, а также достаточно широко применяется при синтезе различных замещенных оксиндолов.

В качестве субстрата для синтеза новых производных 3-гидроксиоксиндолов [12] с потенциальной биологической активностью нами был выбран аддукт реакции МБХ изатина **36** и акрилонитрила [13] (Рисунок 3.1). Установлено [12], что присоединение ацетоуксусного эфира к продукту **37** проходит по двойной связи против правила Марковникова, что обусловлено соседством электроноакцепторной группы и, как следствие, смещением электронной плотности по двойной связи. В результате такого присоединения, в молекуле дополнительно появляются два хиральных центра. Выделить диастереомерные пары в индивидуальном виде и зарегистрировать их аналитические характеристики не удалось из-за кето-енольной таутомерии в соединении **38**, которая приводила к эпимеризации по третьему хиральному атому углерода (Рисунок 3.1).

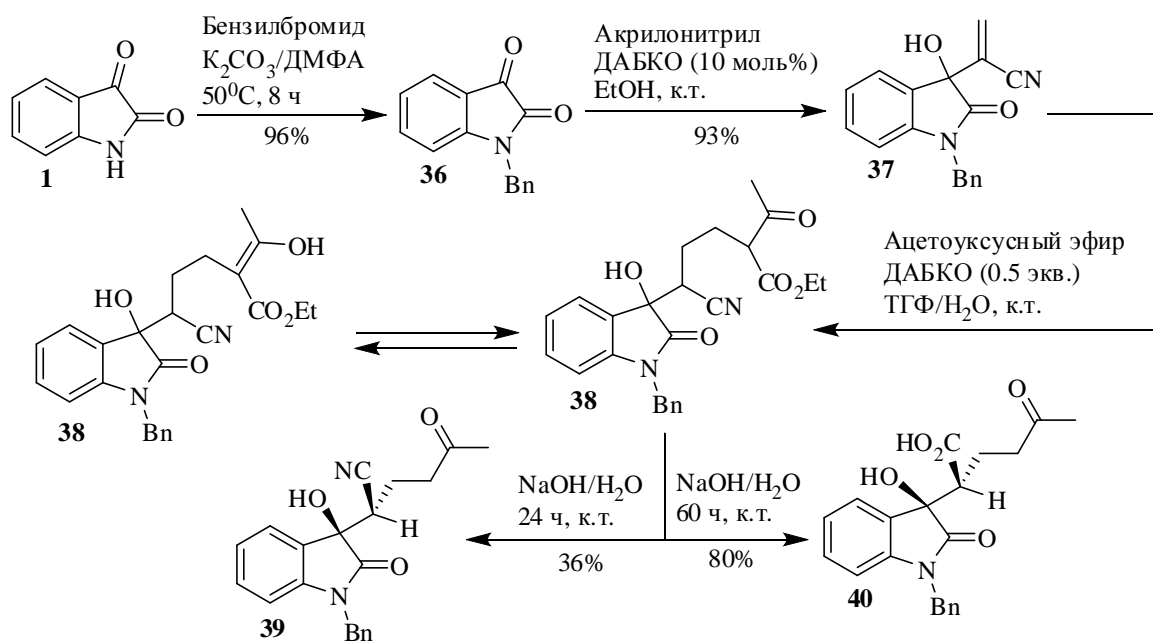


Рис. 3.1. Синтез 3-гидроксиоксиндолов **38-40** с участием ацетоуксусного эфира.

Показано [12], что перемешивание ацетоуксусного эфира **38** в 3% водном растворе щелочи в течение суток, проходит с образованием нестабильной ацетоуксусной кислоты, которая далее в мягких условиях декарбоксилируется и приводит к замещенному метилкетону **39** (Рисунок 3.1).

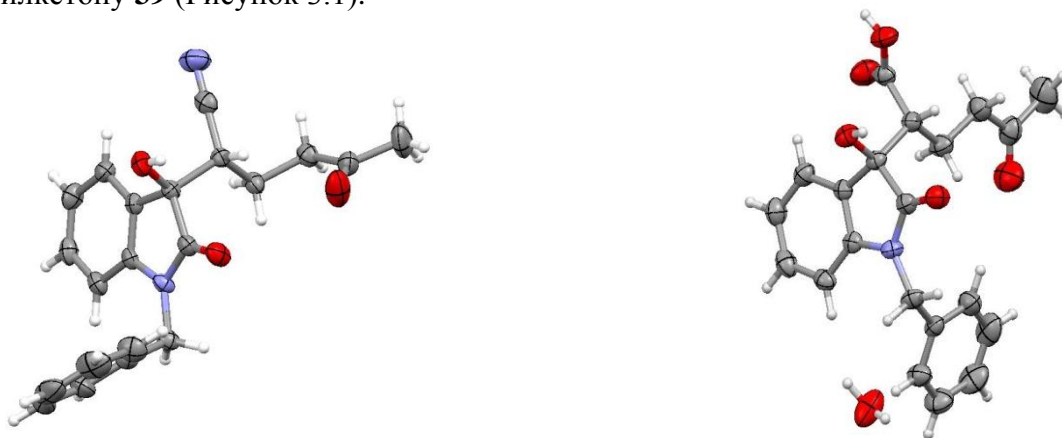


Рис. 3.2. Кристаллическая структура соединений **39** (слева) и **40** (справа).

Установлено [12], что аналогичное омыление **38** в течение 60 часов ведет к образованию нового, более полярного соединения в сравнении с метилкетонем **39** (данные ТСХ). Оксиндолы **39** и **40** представляют собой кристаллические вещества, а с целью окончательного установления и подтверждения их структуры был проведен рентгеноструктурный анализ (Рисунок 3.2).

### 3.2. Новый синтез этил[2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1*H*-3-пиррол]-карбоксилата

Особое место в ряду азотистых гетероциклов занимают пирролы, интерес к которым в значительной степени связан с уникальной ролью этих соединений в процессах жизнедеятельности. Природные и синтетические пирролы, как и их карбокси- и гетероаналоги обладают широким спектром активности, в том числе биологической.

К началу наших исследований сообщалось о синтезе пирролкарбоксилата **41**, в результате взаимодействия енона **15** с ацетоуксусным эфиром и ацетатом аммония [14].

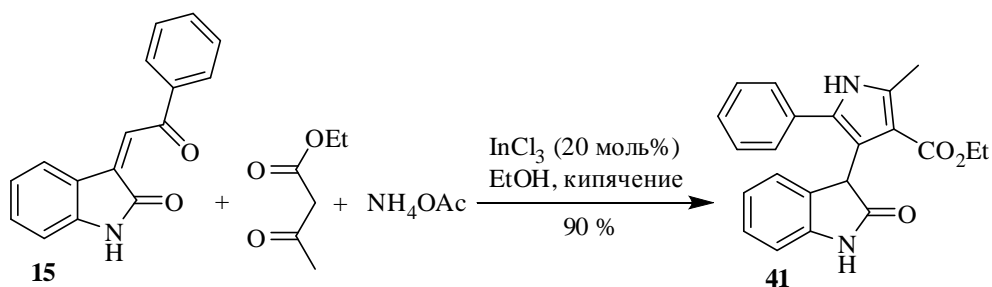


Рис. 3.3. Синтез пирролкарбоксилата **41**, катализируемый  $\text{InCl}_3$ .

Недостатком данного подхода является использование в качестве катализатора токсичного и дорогостоящего  $\text{InCl}_3$ . Необходимость создания другого типа катализаторов, например, железосодержащих ионных жидкостей, послужило основанием для предпринятого нами исследования [15-19]. Следует отметить, что примеры использования карбоксифункционализированных железосодержащих имидазольных солей, также как и их пиридиниевых аналогов к началу наших исследований в процессе синтеза вещества **41** в литературе не описаны.

Первоначально, мы получили хлорид **43**, смешивая эквимольные количества имидазола **42** с метиловым эфиром монохлоруксусной кислоты (Рисунок 3.4). Следующий этап состоял в синтезе тетрахлорфerrата **44**, который был реализован непродолжительным нагреванием (около 10 мин) соли **43** с раствором  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  в метаноле. Образовавшееся новое кристаллическое вещество с выходом 24% отделяется фильтрованием, а для доказательства его структуры был проведен рентгеноструктурный анализ [18-19].

С целью синтеза тетрахлорфerrата со свободной карбоксильной группой, нами исследовалась реакция гидролиза сложного эфира **44** (Рисунок 3.4). Показано, что после растворения в кипящей воде соли **44**, а затем ее выдерживание в течение недели при комнатной температуре, образуется новое кристаллическое вещество **45**, для которого мы провели рентгеноструктурное исследование. Установлено, что в указанных условиях проходит гидролиз сложного эфира **44** и координация образовавшейся карбоксильной группы с железом [18-19].

Мы также исследовали альтернативный подход к веществам такого рода, первый этап которого включал превращение сложного эфира **43** в кислоту **46** (Рисунок 3.4).

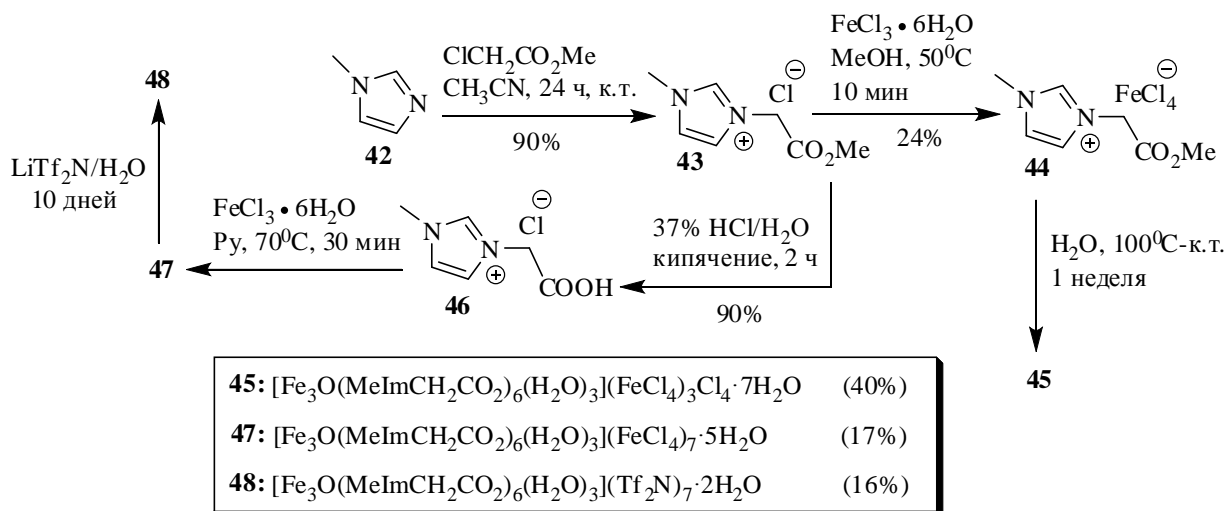


Рис. 3.4. Синтез новых солей имидазола **43-48**.

Следующий этап заключался в получении других солей имидазола, который был начат с соли **46**. Под действием водного раствора  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  на смесь хлорида **46** с пиридином (Py), было получено новое координационное соединение **47** красного цвета с выходом 17% (Рисунок 3.4), строение которого мы установили с помощью РСА. Изменение структуры исходного хлорида повлияло на природу формирования кристаллической решетки координационного соединения **45**, в образовании которого участвуют 7 молекул воды, тогда как в случае кристаллической решетки соединения **47** наблюдается лишь 5 молекул [18-19].

В рамках данной работы исследована возможность синтеза трифлатамидофункционализированных солей имидазола на основе координационного соединения **47**. Показано, что его выдерживание в воде при комнатной температуре с  $\text{LiTf}_2\text{N}$  в течение 10 дней способствует протеканию реакции обмена и образованию нового продукта **48** (Рисунок 3.4) с другой кристаллической решеткой [18-19].

На заключительном этапе [16-17], мы исследовали каталитическую активность полученных нами новых имидазолиевых солей на модельной реакции синтеза пирролкарбоксилата [14]. В выбранных нами условиях (Рисунок 3.3), ацетоуксусный эфир в присутствии 0.65 моль% соли **44** взаимодействует с еноном **15** и ацетатом аммония, с образованием продукта **41** и выходом 86%.

Замена соли **44** на **45** ведет к повышению выхода продукта на 8% и сокращению времени реакции с двух часов до полутора. Установлено положительное влияние соли **47** на протекание изучаемой конденсации. В этом случае время реакции сократилось до 60 минут, а выход продукта увеличился на 4% по сравнению с солью **45**. Использование соли **48** приводит к ускорению времени реакции (30 минут) и аналогичному выходу продукта **41** (98%). Результаты этого исследования представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Данные каталитической активности имидазолиевых солей.

| Соль      | Номер цикла              |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----------|--------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
|           | 1                        | 2  | 3  | 4  | 5  | 6  | 7  | 8  | 9  | 10 |
|           | Выход продукта <b>41</b> |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
| <b>44</b> | 86                       | 85 | 82 | 78 | 65 | 31 | -  | -  | -  | -  |
| <b>45</b> | 94                       | 90 | 86 | 70 | 69 | 45 | -  | -  | -  | -  |
| <b>47</b> | 98                       | 97 | 95 | 94 | 90 | 90 | 89 | 88 | 85 | 62 |
| <b>48</b> | 98                       | 97 | 93 | 92 | 92 | 90 | 89 | 86 | 85 | 74 |

В четырех исследованных модельных реакциях ацетоуксусного эфира с еноном **15** и ацетатом аммония использовались 0.65 моль% солей **44-48**. В случае катализа солью **44**



пирролкарбоксилат **41** образуется со средним выходом 79.2%. В шестом цикле выход целевого продукта не превысил 31%.

Установлено, что использование катализатора **45** ведет к сокращению времени реакции и повышению среднего выхода продукта до 81.8%. В шестом цикле отмечено падение активности катализатора и выход продукта не превысил 45%. Следует отметить, что при катализе с использованием координационных соединений **47** и **48** выходы продукта после пяти циклов были выше, чем в случае катализаторов **44** и **45**, и составили в среднем 94.8 и 94.6%, соответственно. Более того, данные исследования показали возможность повторного использования катализаторов **47** и **48** до 10 раз, практически без потери активности, а средний выход целевого продукта составил 88.8 и 89.6%, соответственно [16-19].

### **3.3. Синтетические превращения моносахаридов для построения N-функционализированного Конволутамина А**

Среди перспективных веществ для использования в медицине, особое внимание привлекают легкодоступные моносахариды, например глюкоза **49** и арабиноза **50**. Особенностью их строения является то, что углеродные атомы, которые связаны с гидроксильными группами, являются хиральными, что и определяет изомерные формы. С другой точки зрения, глюкоза и арабиноза представляют собой многоатомные спирты, где при участии альдегидной группы проявляется их способность к образованию полуацеталей, приводящая к формированию стабильного циклического пиранозного или фуранозного кольца, соответственно. Трансформации последних приводят к новой или усилению первоначальной биологической активности, что обуславливает постоянно растущий интерес химиков при получении различных производных с моносахаридным фрагментом. В связи с этим возможно повышение биодоступности, поэтому синтез таких оксиндолов, например, N-гликозидированного природного алкалоида Конволутамина А представляет особый интерес.

Известно, что оксиндолы, содержащие фрагмент моносахарида проявляют свойства ингибиторов роста раковых клеток [20]. На этом фоне значительно меньше уделено внимания производным оксиндолов по амидной группе. Описано несколько N-гликозидов изоиндиго с ацетатными группами, а также их предшественников со свободными гидроксильными группами [21-23] и алкильными заместителями в 5 положении оксиндольного фрагмента, тогда как известных галогеносодержащих изатинов с моносахаридным остатком к началу наших исследований не было.

(*R*)-4,6-Дибром-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-он **56** является природным антилейкемийным агентом [24]. Описано много примеров его синтеза, включающих альдольную конденсацию 4,6-дибромизатина **55** с ацетоном, катализируемую хиральными аминами [3] или аминокислотами [25], тогда как данные по синтезу его *N*-гликозидированных производных или предшественника отсутствуют.

Первоначально, мы синтезировали исходные соединения – Конволутамидин А **56** и 4,6-дибромизатин **55** из 4-нитроанилина **51**, с целью изучения их реакций с глюкозой в разных условиях (Рисунок 3.5).

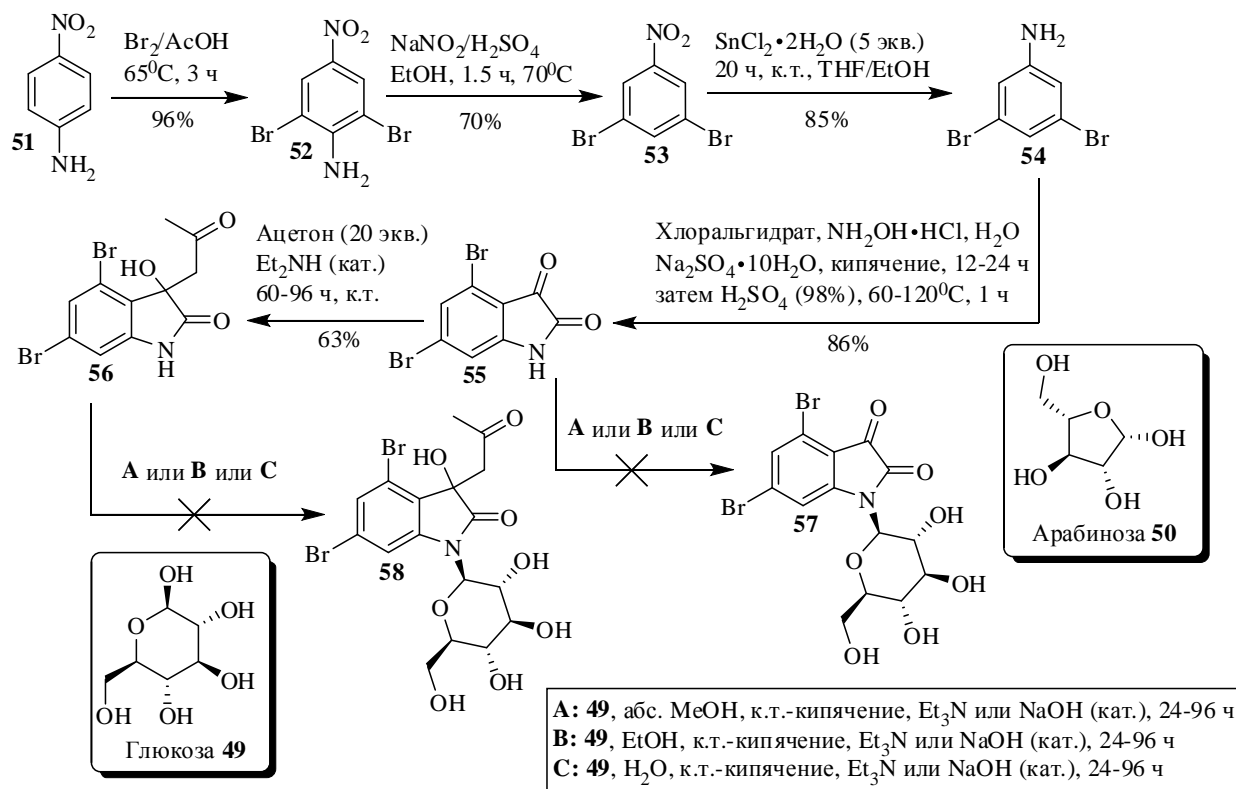


Рис. 3.5. Схема синтеза 4,6-дибромоксиндолов **55-58**.

Бромирование анилина **51** проходило в уксусной кислоте при слабом нагревании, а полученный дибромид **52** далее вводился в классическую реакцию элиминирования аминогруппы с образованием нитробензола **53**. Восстановлением нитрогруппы хлористым оловом в смеси ТГФ/EtOH был получен анилин **54** [26], а последующие реакция Зандмейера и нагревание в концентрированной серной кислоте привели к целевому дибромизатину **55**. Синтез рацемического Конволутамидина А **56** имел место в результате альдольной конденсации изатина **55** с ацетоном в присутствии диэтиламина. На заключительном этапе, мы исследовали реакции Конволутамидина А **56** и изатина **55** с глюкозой в разных условиях (Рисунок 3.5), однако получить целевые соединения **57** и **58** нам не удалось (данные ТСХ).

В литературе описан [27] метод синтеза бромид тетраацетата глюкозы **60**, который может быть использован для получения ацетатного производного вещества **58**. С этой целью, нами был получен целевой бромид **60** (Рисунок 3.6), который далее вводился в реакцию с Конволутамидином А **56** в разных условиях.

Для этого нами был синтезирован бромангидрид уксусной кислоты, который при последующем гидролизе образует смесь AcOH и HBr с концентрацией последней 57%. С целью получения 33%-го раствора HBr в AcOH, смесь разбавили уксусной кислотой, а раствор **59** далее использовался при получении бромида **60**. Синтез последнего реализован при действии полученного ранее раствора **59** на пентаацетат глюкозы, а тот, в свое время, был получен из глюкозы, при ее взаимодействии с уксусным ангидридом в присутствии безводного ацетата натрия при кипячении [28]. Последняя стадия синтеза целевого продукта **62** была проведена в разных условиях (Рисунок 3.6).

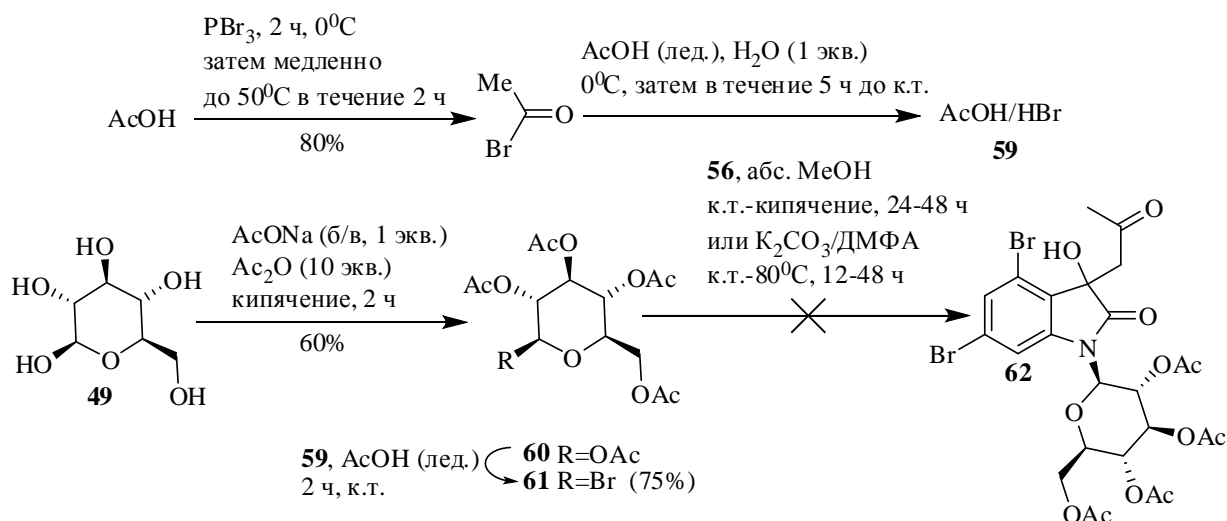


Рис. 3.6. Схема синтеза N-гликозидированного оксиндола **62**.

Показано, что выдерживание исходных веществ (**61** и **56**) в абсолютном метаноле (Рисунок 3.6) не приводит к желаемому продукту **62**. В обоих случаях (при комнатной температуре или кипячении), согласно данных ТСХ, в реакционной смеси находятся только исходные соединения. Установлено, что при проведении этой же реакции в ДМФА при комнатной температуре имеет место аналогичная ситуация (данные ТСХ), однако ее нагревание до  $80^\circ\text{C}$  приводит к осмолению, поэтому выделить какое-либо вещество не представляется возможным.

Видимо, амидная группа изатина **55** или оксиндола **56** и стабильное пиранозное кольцо глюкозы при сближении испытывали стерические затруднения. Возможно, кроме стерических затруднений, на предполагаемую реакцию оказывает влияние электронное строение реагентов. Эта реакция – замещение глюкозидного гидроксила в глюкозе на

остаток 4,6-дибромизатина или Конволутамидина А, в которой нуклеофилом должна выступать неподеленная пара электронов атома азота. Однако, фрагмент структуры изатина **55** или оксиндола **56** является амидной группировкой, где неподеленная электронная пара атома азота, вследствие сопряжения с  $\pi$ -электронами карбонильной группы, смещена в сторону этой группы. В результате этого электронная плотность на атоме азота понижена, и он не может выступать в качестве нуклеофила.

Чтобы избежать этих неблагоприятных факторов, мы решили отодвинуть реакционный центр в молекулах моносахаридов **49** и **50** от объемистого оксиндольного скелета путем первоначального построения аминогликозидов, которые далее потенциально могут быть превращены в N-гликозиды 4,6-дибромоксиндолов.

В ходе исследования установлено, что кипячение метанольного раствора анилина **54** с глюкозой **49** в течение суток проходит с образованием аминогликозида **63**, кристаллизующегося с молекулой MeOH (Рисунок 3.7). Показано, что аналогичная реакция с арабинозой **50** в тех же условиях приводит к другому аминогликозиду **64**, также кристаллизующегося с молекулой метанола (Рисунок 3.7) [26, 29-30].

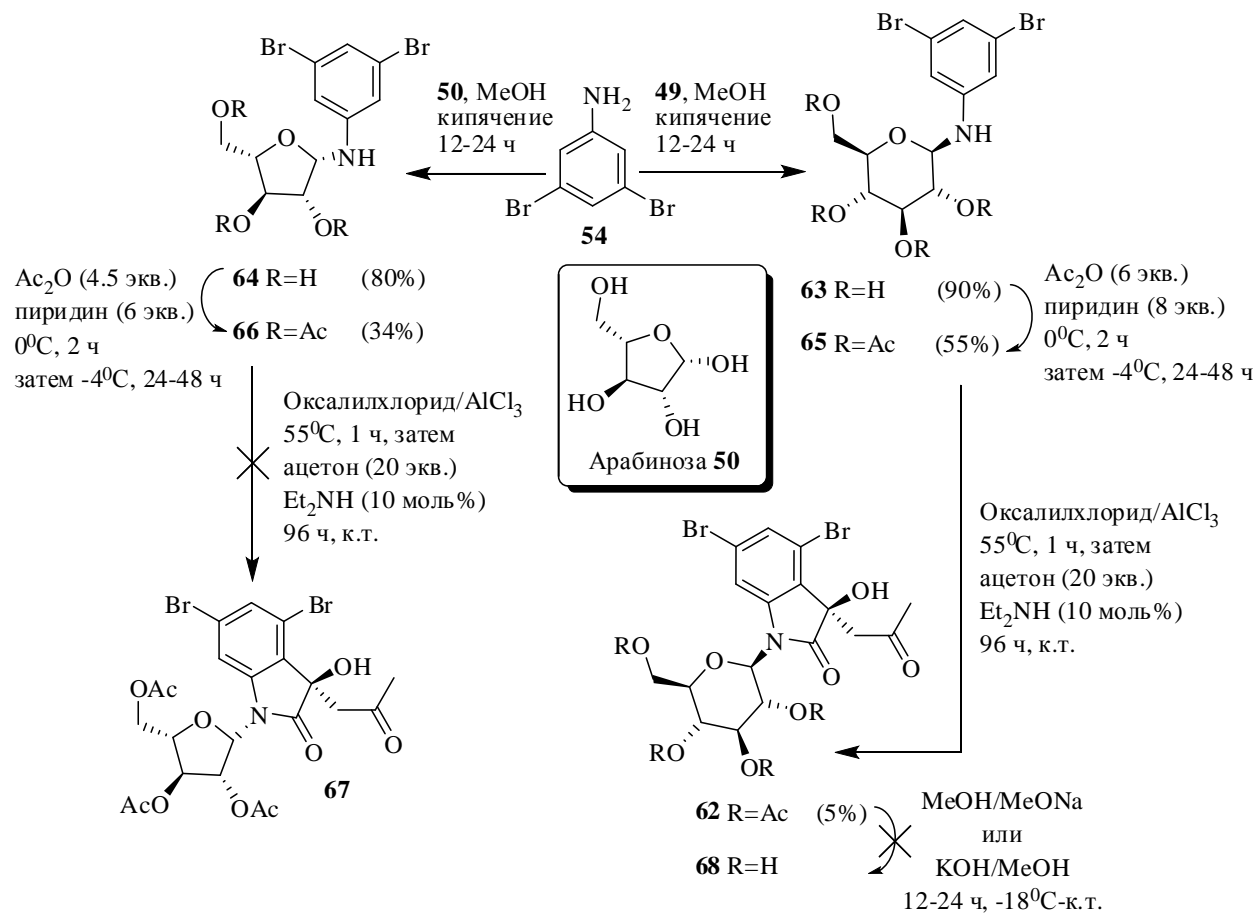


Рис. 3.7. Схема синтеза N-гликозидов 4,6-дибромоксиндолов **62**, **67-68**.

Это подтверждается данными спектра ЯМР  $^1\text{H}$ , где в области 3.17 м.д. наблюдается дублет с константой спин-спинового взаимодействия равной 5.2 Гц, тогда как при 4.13 м.д. имеется квадруплет гидроксильной группы. Эти 2 сигнала соответствуют кристаллизационной молекуле MeOH, тогда как в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области сильного поля наблюдается сигнал при 49 м.д.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  аминогликозида **63** в области сильного поля при 4.36 м.д. наблюдается триплет протона (-CH-NH-), а величина его константы спин-спинового взаимодействия составляет 8 Гц, что является характерной для  $\beta$ -аномеров. В случае с гликозидом **64** триплет этого же протона проявляется в более сильном поле (4.32 м.д.), а его константа спин-спинового взаимодействия составляет 7.8 Гц, что также является характерной для  $\beta$ -аномеров.

На следующем этапе проводилась обработка аминогликозидов **63** и **64** уксусным ангидридом в пиридине при  $0^\circ\text{C}$ , что привело к ацетатам **65** и **66** с выходами 55 и 34%, соответственно (Рисунок 3.7). Об этом свидетельствуют спектры ЯМР, где наблюдаются характерные сигналы ацетатных групп и отсутствуют сигналы свободных гидроксильных групп [26, 29-30].

Показано, что часовое перемешивание ацетата **65** в оксалилхлориде при  $55^\circ\text{C}$  в присутствии  $\text{AlCl}_3$  ведет к образованию другого продукта (данные ТСХ), а его дальнейшее выдерживание при комнатной температуре с ацетоном в присутствии каталитических количеств  $\text{Et}_2\text{NH}$  способствует образованию нового вещества **62** (Рисунок 3.7) [29, 31].

Установлено, что замена  $\text{Et}_2\text{NH}$  на (*R*)-пролинол не ведет к повышению выхода продукта **62**. В его ИК-спектре полоса при  $856\text{ см}^{-1}$  относится к деформационным колебаниям связи C-H и свидетельствует об экваториальном положении протона по отношению к амидной группе. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  характерными сигналами являются: синглет метилкетонной группы (2.19 м.д.), синглеты метиленовых протонов (3.36 и 3.53 м.д.) и четыре ацетоксигруппы (2.05, 2.11, 2.13, 2.18 м.д.), а 2 дублета ароматических протонов проявляются при 7.38 и 7.68 м.д., соответственно.

Показано, что при проведении в аналогичных условиях реакций ацилирования по атому азота ацетата **66** с одновременным электрофильным замещением в ароматическом ядре по реакции Фриделя-Крафтса происходит полное осмоление, и ожидаемый продукт **67** получен не был (Рисунок 3.7).

Заключительный этап исследований включал изучение реакций дезацетилирования полученного нами N-гликозидированного Конволутамидина А **62**. Методом кристаллизации нами были проведены эксперименты по разделению диастереоизомеров, а дезацетилирование продукта **62** проводилось с использованием систем MeONa/MeOH или

КОН/MeOH при комнатной температуре (24<sup>0</sup>C), а также при пониженной (-18<sup>0</sup>C) (Рисунок 3.7). На основании данных ТСХ установлено, что образуются новые, менее полярные вещества в сравнении с исходным **62**, а согласно данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C реакционной массы в течение 12 часов образуется сложная смесь новых продуктов, а при увеличении времени реакции до 24 часов, имеют место побочные реакции, такие как ретро-альдольная конденсация и дегидратация. Таким образом, целевой продукт **68** получен не был.

## ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На основании анализа литературы изучены возможности использования изатинов и их производных для синтеза разнообразных функционализированных оксиндолов и спирооксиндолов. Установлены особенности, реализованы превращения и предложены возможные их механизмы. В результате получено и охарактеризовано **56** веществ, **23** из которых синтезированы впервые, а для **9** проведено полное рентгеноструктурное исследование.

2. На модельной реакции 3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-она с ацетоуксусным эфиром и ацетатом аммония, впервые синтезированы и изучены на практике каталитические свойства новых железосодержащих карбокси-функционализированных имидазолиевых ионных жидкостей, а кроме того, проиллюстрирована эффективность и перспективность их повторного использования. Как следствие, две из четырех испытываемых солей сохраняют свою активность вплоть до десяти циклов при синтезе этил[2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1*H*-3-пиррол]-карбоксилата [16-19].

3. Показана и реализована возможность диастереоселективного синтеза полициклических спирооксиндолов с секо-углеводородным скелетом природных алкалоидов Велвитиндолинонов. Обнаружено, что в выбранных условиях реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (димеризации) определяющим фактором является стерический, а на ее направление влияет заместитель при атоме азота в исходном еноне. Анализ результатов виртуального тестирования показал, что эти димеры обладают способностью стабилизации человеческих онкосупрессоров – белков семейства p53 и подавлению роста опухолевых клеток [1].

4. Синтезирована серия новых спиролактоноксиндолов из 5-бромизатинов и диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты при участии трифенилфосфина. Прослежена зависимость выхода конечного продукта от длины и гомологии радикала при атоме азота в исходном 5-бромизатине [10-11].

5. Осуществлен синтез ранее неописанных 3-гидроксиоксиндолов с участием ацетоуксусного эфира. Установлено, что присоединение последнего к аддукту МБХ (N-бензилизатина и акрилонитрила) проходит по двойной связи против правила Марковникова, что определяется наличием электроноакцепторной группы у аддукта. В результате этого присоединения в молекуле появляются 2 дополнительных хиральных центра, а на природу продуктов омыления такого ацетоуксусного эфира влияет продолжительность реакции [12-13].

6. Исследована перспективность синтеза N-функционализированных моносахаридов. Первоначально был получен 3,5-диброманилин, который в дальнейшем использовался для последовательного построения аминогликозидов и их ацетатных производных, а последующая гетероциклизация при участии оксалилхлорида и кросс-альдольная конденсация с ацетоном привела к N-замещенному Конволутамидину А. Таким образом, впервые предложен и реализован синтез тетраацетата N-гликозидированного природного алкалоида Конволутамина А [26, 29-31].

Полученные результаты позволили сформулировать следующие **рекомендации**:

1. Разработанные методы селективной трансформации изатинов просты и перспективны для использования в целенаправленном синтезе органических полифункционализированных соединений оксиндольного и спирооксиндольного ряда с заданными свойствами. При этом использовались реакции циклоприсоединения, сопряженного присоединения, гетероциклизации и многокомпонентной конденсации.

2. Синтезы, впервые реализованные в рамках данного исследования, могут быть использованы для получения препаратов с противоопухолевой активностью. Метод получения N-гликозидированного Конволутамина А может быть применен для синтеза аналогично построенных веществ с фрагментом моносахарида с целью увеличения уровня биодоступности препаратов, представляющих интерес для фармацевтической промышленности Республики Молдова.

## БИБЛИОГРАФИЯ

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-охоethylidene)-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<sup>99</sup>: 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 dispirodihydrofuran 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  $\gamma$ -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 „Пятнадцатая наукова конференция “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-диазобикакло[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. InCl<sub>3</sub>-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-охо-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-1H-3-indolyl)-5-phenyl-1H-3-pyrrolecarboxylate. In: 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 конвулатимидина А. В: Хим. Природ. Соед., 2016, №1, с. 80-83.
  30. Pogrebnoi V., Barba A., Maseev F. The glucopyranoside incorporated substituted anilines. În: Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцата наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 24-27 mai 2015, p.0-22.
  31. Погребной В. С. и др. Первый синтез и антиоксидантные свойства гликозилированного конвулатимидина 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 acetilacetic; 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-bromo-isatine 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.

**ПОГРЕБНОЙ ВСЕВОЛОД**

**СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ  
НА ОСНОВЕ ИЗАТИНОВ**

**143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
доктора химических наук

---

Принято в печать: 23.08.2017  
Бумага офсет. Печать офсет.  
Авторских листов: 1.8

Формат бумаги 60x84 1/16  
Тираж 70 экз.  
Заказ №. 87/17

---

**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**