

**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

Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук

Научный руководитель:

Макаев Флюр,
доктор хабилитат химических
наук, профессор черчетэтор

Автор:

Погребной Всеволод

КИШИНЁВ, 2017

**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

Teza de doctor în chimie

Conducător științific:

Macaev Fliur,
doctor habilitat în chimie,
profesor cercetător

Autor:

Pogrebnoi Vsevolod

CHIȘINĂU, 2017

© Pogrebnoi Vsevolod, 2017

СОДЕРЖАНИЕ

АННОТАЦИИ	5
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ	8
ВВЕДЕНИЕ	10
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ ИЗАТИНОВ В ЗАМЕЩЕННЫЕ ОКСИНДОЛЫ И СПИРООКСИНДОЛЫ	18
1.1. 3-Гидроксиоксиндолы и пути их трансформаций.....	19
1.2. Замещенные 3-аминооксиндолы.....	28
1.3. Spiрооксиндолы.....	31
Spiроциклопропаны.....	32
Пятичленные спираны.....	35
Пятичленные Spiрооксиндолы без гетероатомов в цикле.....	35
Пятичленные Spiрооксиндолы с одним гетероатомом в цикле.....	37
Пятичленные Spiрооксиндолы с двумя и более гетероатомами в цикле.....	42
Шести- и семичленные Spiрооксиндолы.....	44
1.4. Выводы по главе 1.....	47
2. СИНТЕЗ НОВЫХ СПИРООКСИНДОЛОВ ИЗ ИЗАТИНОВ	48
2.1. Синтез полициклических оксиндолов димеризацией 3-[2-(арил)-2-оксо- этилиден]индолин-2-онов.....	49
2.2. Синтез Spiролактоноксиндолов присоединением диметилацетилен- дикарбоксилата к N-замещенным 5-бромизатинам.....	76
2.3. Выводы по главе 2.....	85
3. СИНТЕЗ НОВЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ ИЗ ИЗАТИНОВ	87
3.1. Синтез новых 3-гидрокси-3-замещенных оксиндолов с участием ацетоуксусного эфира.....	88
3.2. Новый синтез этил[2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1 <i>H</i> -3-пиррол]- карбоксилата.....	96
3.3. Синтетические превращения моносахаридов для построения N-функционализированного Конволутамидина А.....	107
3.4. Выводы по главе 3.....	128
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ	129
БИБЛИОГРАФИЯ	131
ДЕКЛАРАЦИЯ ОБ ОТВЕТСТВЕННОСТИ	144
CV-ul AUTORULUI	145

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-1H-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 спиролактоноксиндолов 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 legăturilor 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-1H-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 spiroolactonoxindolilor 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 spirolactoneoxindoles 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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ТЕРМИНОВ

-))) – микроволновое излучение
Δ – нагревание
Ac – ацетил
Bn – бензил
Boc – *tert*-бутиловый эфир угольной кислоты
Bu – нормальный бутил
*t*Bu – *tert*-бутил
Cu(OAc)₂ – ацетат меди
Cu(OTf)₂ – трифлат меди
ДАВСО, ДАБКО – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
dr – соотношение стереоизомеров
ee – энантиоселективность (оптический выход)
Et – этил
E/Z – соотношение *E*- и *Z*- изомеров
Hal – галоген
in situ – в реакционной смеси
M_r – молекулярный вес
Me – метил
MeNO₂ – нитрометан
MeSO₃H – метансульфокислота
MsCl – мезилхлорид (хлорангидрид метансульфокислоты)
Pd(OAc)₂ – ацетат палладия
Ph – фенил
PhCO₂H – бензойная кислота
Pr – нормальный пропил
*i*Pr – *изо*-пропил
Py – пиридин
Rh₂(OAc)₄ – димерный ацетат родия
Sc(OTf)₂ – трифлат скандия
UHP – мочеви́на/перекись водорода
Yb(OTf)₂ – трифлат иттербия
Гр. симм. – группа симметрии

ДБУ – 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДИПЭА – ди-*изо*-пропилэтиламин
ДМСО – диметилсульфоксид
ДМФА – диметилформаид
ДХМ – дихлорметан
ДХЭ – 1,2-дихлорэтан
И.Ж. – ионная жидкость
ИК – инфракрасный
кат. – катализатор
Кр. сист. – кристаллическая система
к.т. – комнатная температура
МБХ – реакция Морита-Бэйлиса-Хиллмана
МС – молекулярные сита
МТБЭ – метил-*трет*-бутиловый эфир
ПТСК – *пара*-толуолсульфокислота
ПТСХ – препаративная тонкослойная хроматография
РСА – рентгеноструктурный анализ
ТМС – тетраметилсилан
ТМСЦ – триметилсилилцианид
Т. кип. – температура кипения
Т. пл. – температура плавления
ТСХ – тонкослойная хроматография
ТФУК, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ – трифторуксусная кислота
ЦТАБ – цетилтриметиламмоний бромид
ЯМР – ядерно-магнитный резонанс
м.д. – миллионные доли
с – синглет
д – дублет
т – триплет
кв – квадруплет
квн – квинтет
м – мультиплет
дд – дублет дублетов
экв. – эквивалент

ВВЕДЕНИЕ

Важность и актуальность темы:

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.

Работа выполнена в лаборатории Органического синтеза и Биофармацевтики Института Химии Академии Наук Молдовы в соответствии с планами научных исследований № 11.817.08.20F (2006-2010), № 11.817.08.20F (2011-2014) и билатерального проекта Молдова-Украина № 14.820.18.02.06/U.

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 спиролактонооксиндолы;
- 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.

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 аналога природного алкалоида Конволутамина 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 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 карбоксифункционализованных 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 диметилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты при участии трифенилфосфина определяется не только длиной, но и природой заместителя при атоме азота в 5-бромизатине;
- показано, что ДАБКО является эффективным катализатором реакции присоединения ацетоуксусного эфира к аддукту МБХ по двойной связи против правила Марковникова, приводящей к полифункционализованному оксиндолу с несколькими хиральными центрами;
- впервые осуществлен синтез N-гликозидированного 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 природного алкалоида Конволутамидина А с целью увеличения уровня

биодоступности препаратов, которые представляют интерес для фармацевтической промышленности Республики Молдова.

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 ^1H и ^{13}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 μ и 60/100 μ (Fluka). Для ТСХ применяли пластинки Silica gel 60 F₂₅₄, Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka), проявление пластинок осуществлялось в камере с кристаллическими I₂/SiO₂, а также раствором KMnO₄ в 10% водной H₂SO₄. Температуру плавления синтезированных веществ определяли на столике «Voetius». 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.

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. Koordinationschemie-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, П'ятнадцята наукова конференція "Львівські хімічні читання - 2015". Liviv, Ukraine, 2015.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ

ВВЕДЕНИЕ включает обоснование важности и актуальности темы, основную цель и задачи работы, решенную важную научную проблему, научную новизну и теоретическую значимость полученных результатов, практическую ценность работы, методы и средства научных исследований, основные положения выносимые на защиту, апробацию результатов, краткое содержание диссертационной работы 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. В данной главе изложены описанные в литературе синтетические стратегии получения различных 3-замещенных оксиндолов, у которых атом углерода С-3 является четвертичным, а также трех-, пяти-, шести- и семичленных спирооксиндолов, однако этот же атом углерода С-3 выступает уже в качестве спироатома.

В настоящей главе нет тематического разделения на методы получения рацемических и энантиомерно чистых 3-замещенных оксиндолов или спирооксиндолов. Для 3-замещенных оксиндолов примеры образования классифицируются по присутствию того или иного заместителя при sp^3 -гибризованном атоме углерода С-3. В случае спирооксиндолов эта классификация подразумевает размер цикла, а также наличие и количество гетероатомов в нем.

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» и 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

В настоящей главе обсуждаются синтезы новых спироциклических оксиндолов, где в качестве исходных выступают различные изатины или производные оксиндолов, а также анализируются полученные результаты.

Глава состоит из трех параграфов. Первый параграф посвящен изучению органических реакций димеризации 3-[2-(арил)-2-оксо-этилиден]индолин-2-онов, в

результате которых образуются полициклические оксиндолы, а также обсуждаются полученные результаты. Во втором параграфе описан двухкомпонентный одностадийный синтез серии новых спиролактоноксиндолов из различных N-замещенных 5-бромизатинов и анализируются полученные результаты. В третьем параграфе приводятся краткие выводы по данной главе.

3. СИНТЕЗ НОВЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ ИЗ ИЗАТИНОВ

Данная глава посвящена синтезам новых разнообразных 3-замещенных оксиндолов, где в качестве исходных выступают различные производные оксиндолов или изатины, а также обсуждаются полученные результаты.

Глава состоит из четырех параграфов. В первом параграфе изучаются реакции оксиндола с ацетоуксусным эфиром с дальнейшим омылением последнего, в результате чего образуются новые функционализированные 3-гидрокси-3-замещенные оксиндолы. Во втором параграфе исследуется трехкомпонентный синтез пирролкарбоксилата из 3-индолин-2-она, катализируемый железосодержащими солями имидазола. Третий параграф посвящен многостадийным синтетическим переходам от моносахаридов и 3,5-диброманилина к N-гликозидированному аналогу природного алкалоида Конволутамина А. В последнем параграфе приводятся выводы по данной главе.

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

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

Среди производных изатина **1**, играющих важную роль в процессах жизнедеятельности живых организмов и издавна привлекающих пристальное внимание исследователей, особое место занимают оксиндолы **2** и спирооксиндолы **3** (Рисунок 1.1). Они находят широкое применение в качестве катализаторов, лигандов, аналитических реагентов, а также являются активными веществами в лекарственных препаратах. Оксиндольный фрагмент довольно часто встречается как в природных, так и в синтетических соединениях, обладающих различными полезными свойствами [1-15].



Рис. 1.1. Изатин и структуры замещенных оксиндолов.

Для изатина **1** характерны реакции нуклеофильного присоединения по атомам С-2 и С-3, а также по атому азота, в силу его специфики, обусловленной наличием бензопиррольного кольца с карбонильной и амидной группами. Хемоселективность процесса зависит от природы и количества реагента, растворителя и температуры. Соответственно, изатин в реакциях может вести себя как лактам, либо как лактим [7]. Литература, посвященная направленному синтезу различных производных изатина на основе оксиндола, была ранее обобщена в работах [6-8]. В настоящем обзоре будут рассматриваться наиболее эффективные пути и стратегии функционализации изатинов по углеродному атому С-3 оксиндольного кольца, опубликованные за последние семь лет.

Обзор химических превращений изатинов будет начат с анализа работ по синтезу 3-гидроксиоксиндолов и принципов их трансформаций. Далее будут рассмотрены методы получения 3-аминооксиндолов. В завершении литературного анализа будут представлены данные по спирооксиндолам с разным размером цикла и разнообразием гетероатомов в них.

1.1. 3-Гидроксиоксиндолы и пути их трансформаций

3-Гидроксиоксиндол является ключевым структурным фрагментом большого числа природных и синтетических соединений с широким спектром биологической активности, которая существенно зависит от конфигурации и природы заместителей при углеродном атоме С-3 [3, 4, 9-13]. Среди веществ обсуждаемой группы следует отметить 3-гидроксиацетонитрильные производные **5a-5b** [16] и соответствующие 3-нитрометилиндолин-2-оны **6a-6b** [17] (Рисунок 1.2), которые могут выступать в качестве синтонов в энантиоселективном синтезе природных оксиндолов.

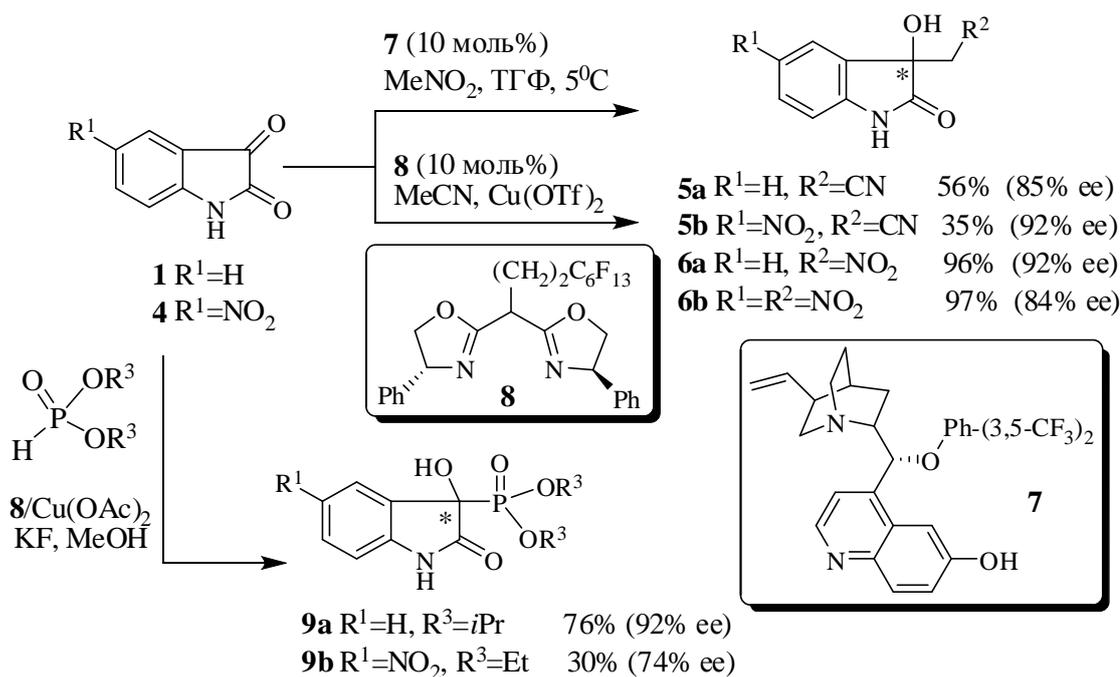


Рис. 1.2. Каталитическое присоединение ацетонитрила, нитрометана и эфиров фосфорной кислоты к изатинам.

Наличие электроноакцепторной группы в исходном 5-нитроизатине **4** ведет к снижению энантиоселективности присоединения нитрометана, тогда как с ацетонитрилом наблюдается обратная картина. Реакция катализируется системой **8**/Cu(OTf)₂. Аналогичную реакцию присоединения ацетонитрила к изатинам катализирует также система Pd(OAc)₂/1,10-фенантролин в ДМФА при нагревании [18]. Этот же лиганд **8** в смеси с Cu(OAc)₂/KF предложен для катализа реакции фосфонирования по приведенной выше схеме [19]. Установлено, что химический и энантиомерный выход продукта **9a** выше, чем у **9b**. В случае веществ **5a-5b** наличие заместителя в бензольном кольце негативно сказывается на выходе конечного продукта, как и в случае с **9a-9b**.

Высокая селективность и образование аддукта **11** наблюдается в реакции изатина **1** с индолом **10**, катализируемой системой скандий/(3aS,8aR)-индапирокс [20], согласно рисунку 1.3. Позже было показано [21], что данная реакция катализируется также сульфатированным β -циклодекстрином (β -CD-SO₃) в кипящей воде с образованием рацемического продукта **11**.

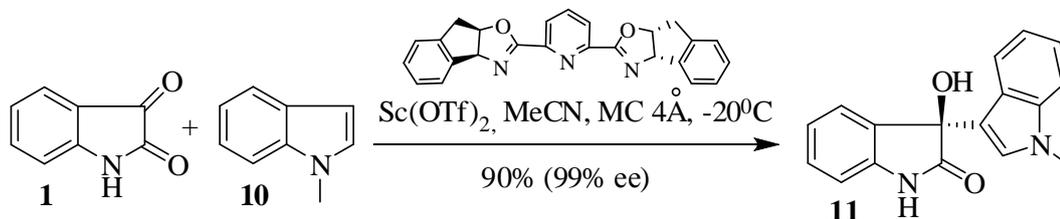


Рис. 1.3. Каталитическое присоединение индола **10** к изатину.

С другой стороны, бис-оксиндолил **13a** может быть получен в одну стадию, реакцией диазоацетамида с N-бензилизатином **12**, катализируемой Rh₂(OAc)₄ (Рисунок 1.4) [22]. Диастереоселективность реакции не зависит от природы и положения заместителей в исходных реагентах. В альтернативном варианте реализован высокоэффективный синтез оксиндола **13b** из изатина **1** и оксиндола **14** в обычных условиях, т.е. в воде и без катализатора (Рисунок 1.4) [23].

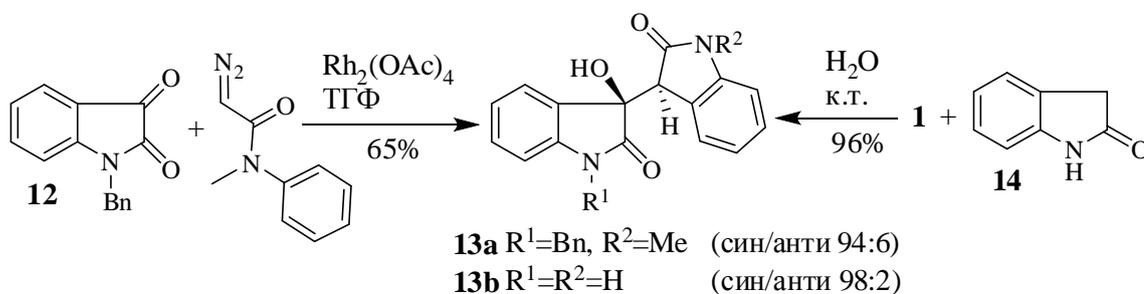


Рис. 1.4. Получение бис-оксиндолилов **13a** и **13b**.

Rh₂(OAc)₄ катализирует взаимодействие диазоизатина **15** и формалина с образованием диола **16** (Рисунок 1.5). Реакция проходит в этилацетате при слабом нагревании в течение часа с умеренным выходом [24].

Описан селективный метод получения диола **17**, где катализатором является CuSO₄. Так, изатин **1** реагирует с диазоэфиром и водой в системе вода/петролейный эфир при комнатной температуре в течение часа. Авторы сообщают о хороших выходах и высокой селективности, в то время как Rh₂(OAc)₄ показывает более низкую селективность (Рисунок 1.5) [25].

Также сообщалось [26], что подобные диолы могут быть синтезированы из изатиннов и различных альдегидов, при использовании каталитической системы Zn/TiCl₄.

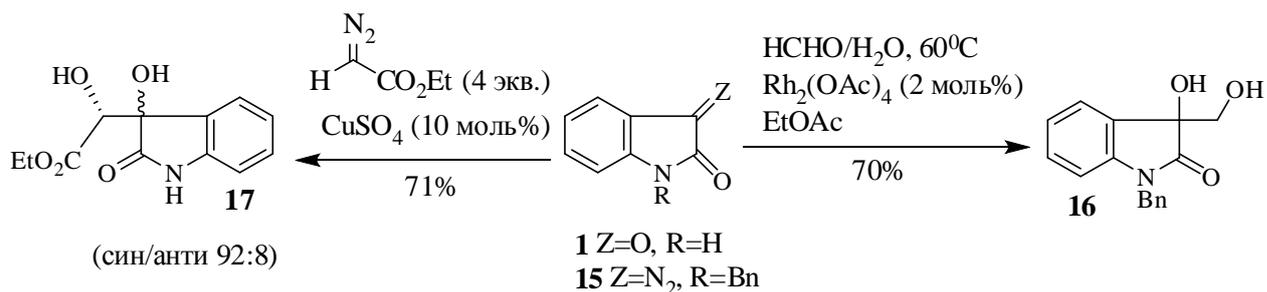


Рис. 1.5. Синтез диолов **16** и **17**.

Заслуживает внимания полный синтез биоактивного оксиндола **20**, присоединением алюминийорганических реагентов [27] или арилборонатов к изатинам [28-31]. Ключевой стадией этого синтеза явилось асимметрическое 1,2-присоединение метоксифенилборной кислоты к 5-хлоризатину **18** (Рисунок 1.6) [31].

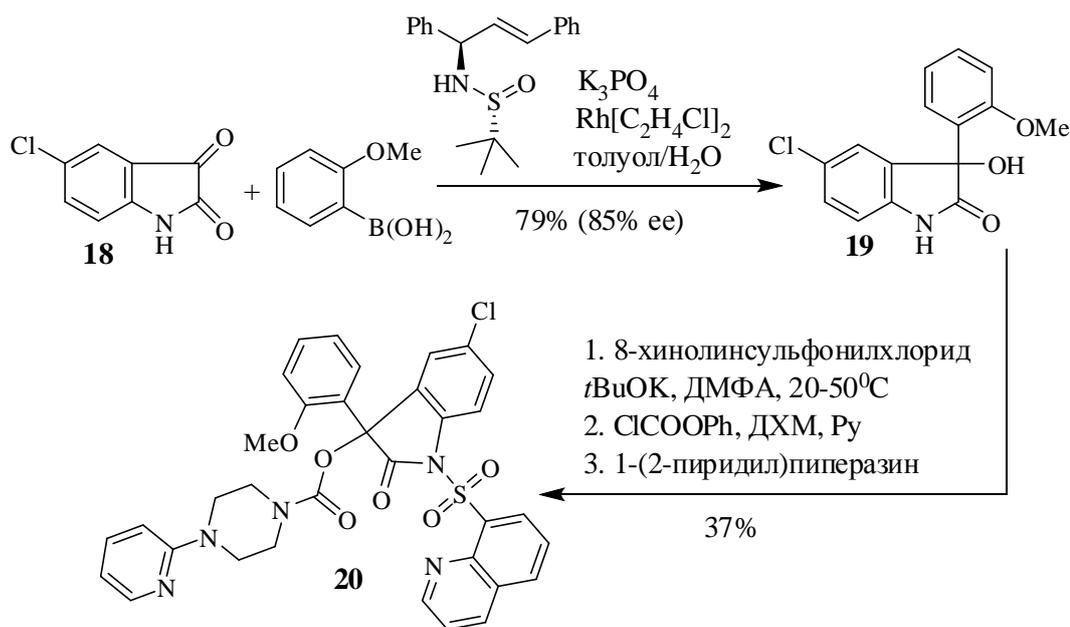


Рис. 1.6. Присоединение арилбороната к 5-хлоризатину и полный синтез биоактивного оксиндола **20**.

Предложен метод перехода от N-метилизатина **21** к пиридинзамещенным 3-гидроксиоксиндолам **25a-25c**, катализируемый кислотами Бренстеда (MeSO₃H, ПТСК, ТФУК, и др.) C-H функционализацией метилпиридинов [32], согласно рисунку 1.7. Другие исследователи сообщили о синтезе группы веществ **24a-24d** в условиях микроволнового облучения изатиннов **1**, **4**, **18** и различных метилпиридинов без

катализаторов, где в качестве растворителя использовали воду [33]. Годом позже показано, что данная реакция может быть с успехом реализована в полиэтиленгликоле (PEG-400), что обеспечивает экологичность и рентабельность процесса получения оксидолов **24a**, **24c-24e**.

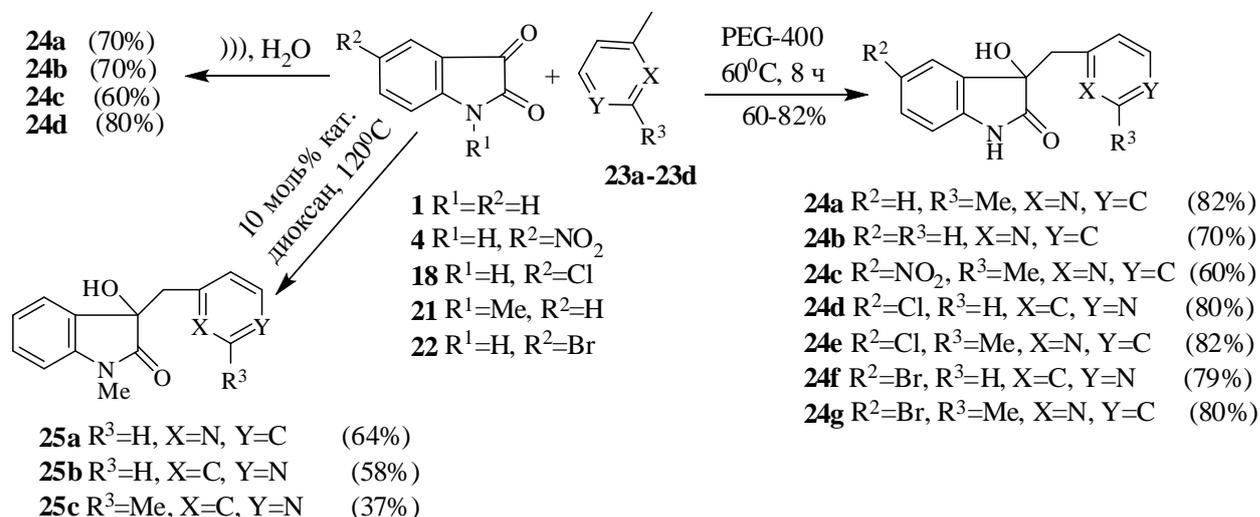


Рис. 1.7. Синтез пиридинфункционализированных 3-гидроксиоксидолов различными способами.

Аналогичным образом 5-бромизатин **22** был превращен в целевые 3-гидроксиоксидолы **24f-24g** с хорошими выходами, однако реакция проходила в течение 8 часов (Рисунок 1.7) [34].

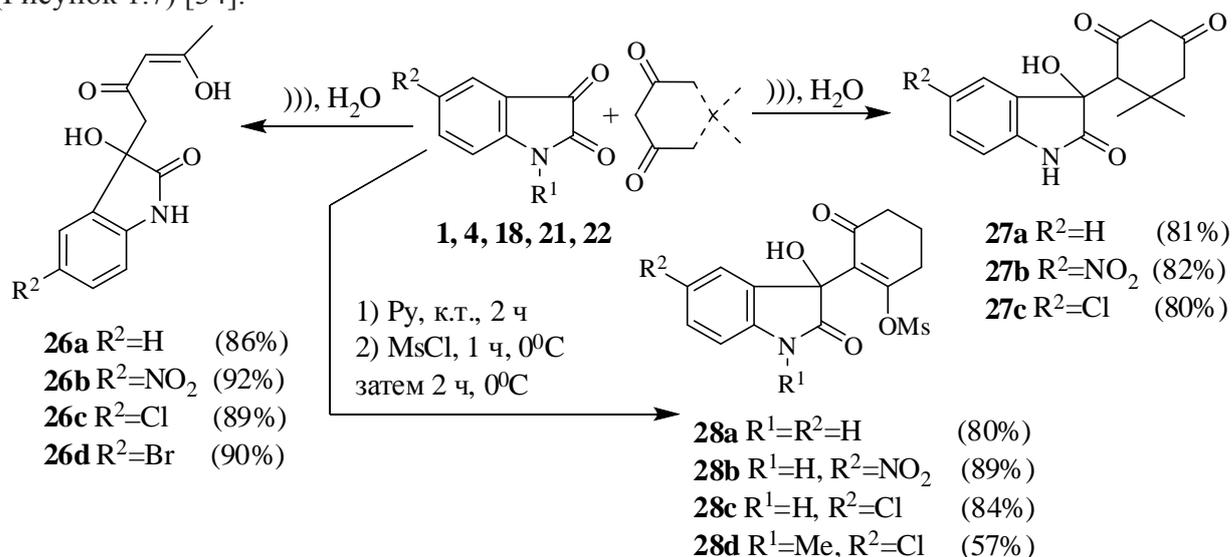


Рис. 1.8. Получение различных кетопроизводных 3-гидроксиоксидолов.

В литературе описано несколько примеров получения 3-гидроксиоксидолов, в результате реакции изатиннов с β -дикетонильными соединениями. Реакция 1,3-дикетоннов

в воде при микроволновом облучении проходит в мягких условиях, а целевые продукты **26a-26d** и **27a-27c** получаются с хорошими выходами (Рисунок 1.8) [35].

Реакция на основе 5,5-диметилциклогексан-1,3-диона (димедона) проходит всего за 5 минут, однако образуется смесь стереоизомеров **27a-27c**. Во избежание такой ситуации, предложено выделять продукты в виде мезилатов **28a-28d** [36]. Было замечено, что при отсутствии электронодонорной группы в исходном 1,3-циклогександионе, присоединение проходит по 2 положению, однако при ее наличии в исходном изатине **21**, выход оксиндола **28d** уменьшается по сравнению с изомерами **28a-28c** (Рисунок 1.8).

Известно несколько примеров получения энантиомерно обогащенных 3-гидроксиоксиндолов с использованием метода асимметрического декарбосилирования [37, 38]. Например, под действием каталитической системы **30**/ $\text{Yb}(\text{OTf})_2$, 3-оксо-3-фенилпропановая кислота взаимодействует с изатинами **1**, **12**, **21** при комнатной температуре в толуоле с образованием продуктов **32a-32c**. В результате реакции образуются оптически активные вещества, но энантиомерная чистота противосудорожного препарата **32a** не превышает 27% (Рисунок 1.9) [37].

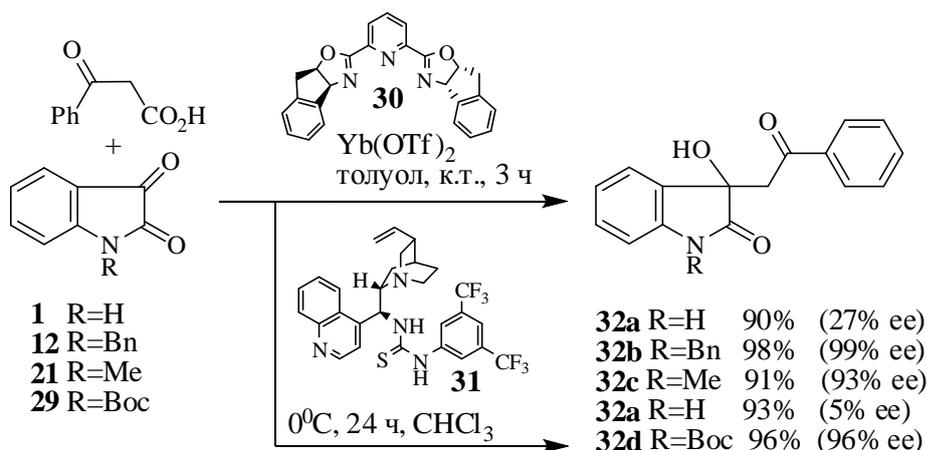


Рис. 1.9. Синтез 3-гидроксиоксиндолов **32a-32d** в разных условиях.

Другой пример образования оксиндола **32a** проиллюстрирован выше (Рисунок 1.9), где присоединение к изатину протекает в хлороформе с участием хиральной тиомочевины **31** в качестве катализатора. В результате такой реакции, целевой продукт **32a** образуется с более высоким выходом, но с меньшей энантиоселективностью. В аналогичных условиях из изатина **29** с прекрасным выходом образуется 3-гидроксиоксиндол **32d** [38].

3-Гидроксиоксиндолы **5a-5f** получены реакцией цианметилирования изатинов **1, 4, 18, 21, 22, 29** циануксусной кислотой, где катализатором являлась бифункциональная тиомочевина **33** (Рисунок 1.10).

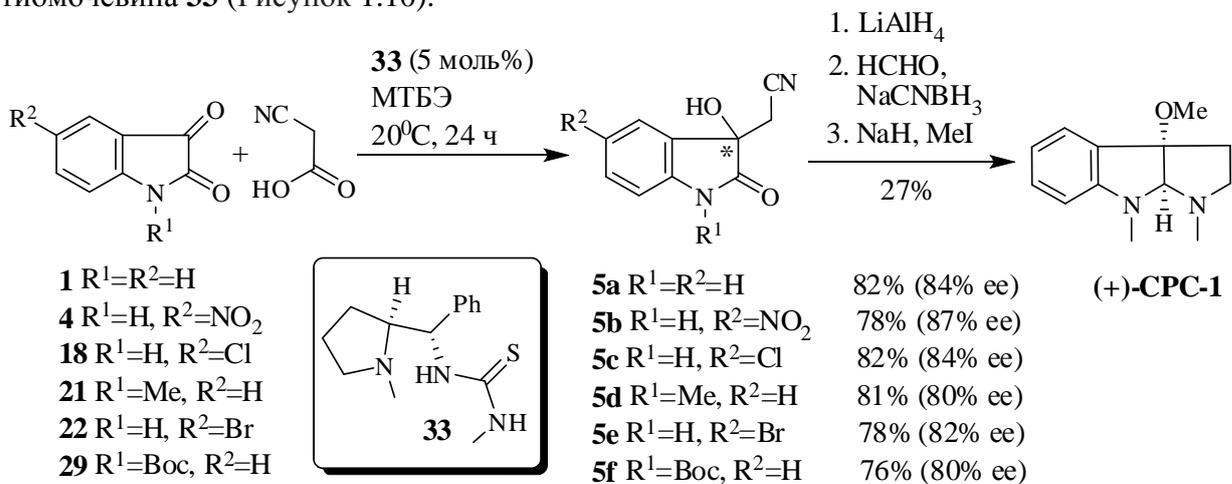


Рис. 1.10. Получение 3-гидроксиоксиндолов **5a-5f** и синтез природного алкалоида **(+)-CPC-1**.

Образование продуктов **5a-5f** практически не зависит от природы исходных реагентов, но чувствительно к природе растворителя. Наилучшие результаты были получены в метилтретбутиловом эфире. В итоге 3-гидроксиоксиндол **5d** был превращен в природный алкалоид **(+)-CPC-1** с общим выходом 27% (Рисунок 1.10) [39].

Также сообщалось, что алкалоид **(+)-CPC-1** может быть получен на основе аддукта N-метилизатина **21** и 1-(4-метоксифенил)бут-3-ен-1-она (Рисунок 1.11) [40]. Первая стадия этого синтеза проходит с высоким уровнем хемо-, энантио- и стереоселективности в присутствии тиомочевины **34**.

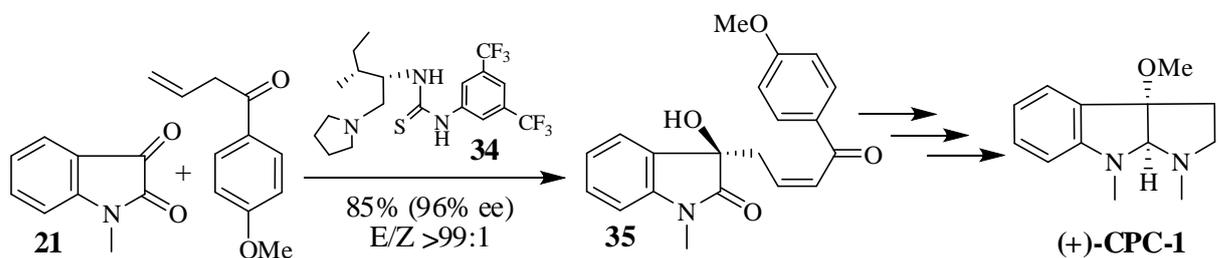


Рис. 1.11. Альдольная конденсация N-метилизатина **21**.

Известно, что аддукты МБХ изатинов и метилакрилата выступают в роли предшественников веществ с анти ВИЧ-1 активностью [6, 8, 13]. Далее такие аддукты могут быть превращены в спироциклопропаноксиндолы, о чем будет сказано в разделе

1.3. Пути синтеза 3-гидрокси-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-3-индолилов исследовались двумя различными группами исследователей (Рисунок 1.12) [41, 42].

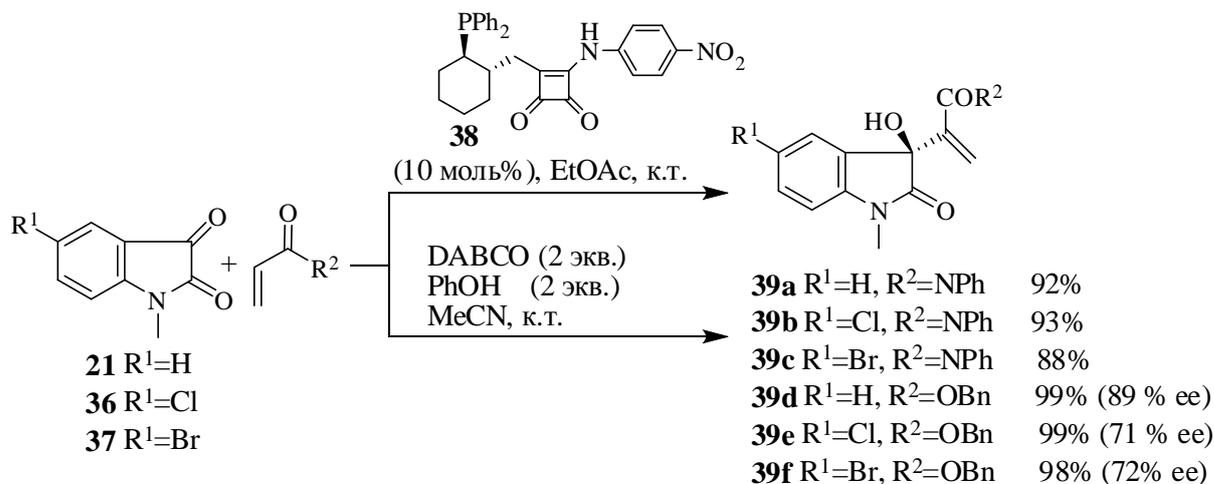


Рис. 1.12. Синтез 3-гидроксиоксиндолов **39a-39f** по реакции МБХ.

На примере каталитического присоединения *N*-фенилакриламида к *N*-метилизатинам **21**, **36**, **37** показано, что смесь DABCO с фенолом является эффективным катализатором получения рацемических оксиндолов **39a-39c** [41]. Однако более ценным является подход к оптически активным веществам **39d-39f**, при использовании 10 моль% фосфинскварамидного катализатора **38** [3, 42]. Обе реакции проходят при комнатной температуре (Рисунок 1.12).

Описаны синтезы оптически активных 3-гидроксиоксиндолов из метилкетонов и изатинов (Рисунок 1.13). В качестве катализаторов использовались *N*-(3-пиридил)-пролинамид **40** [43], *N*-(2,6-дифторфенил)валинамид **42** [44], производное глюкозамина **41** [45] и 9-амино-эпи-цинхонидин **43** [46].

Оксиндолы **47a**, **47c-47d** получены присоединением ацетона к изатинам **1**, **12**, **18**, **21**, **22**, а оксиндолы **46**, **48a-48d** – взаимодействием изатинов с гидроксиацетоном и 1,1-диметоксипропан-2-оном **44**, соответственно. Основными продуктами реакции были целевые 3-гидроксиоксиндолы **47a-47d** и **48a-48d**. Показано, что производное глюкозамина **41** более эффективно по сравнению с *N*-(3-пиридил)пролинамидом **40**.

Реакция *N*-бензилизатина **12** с гидроксиацетоном, катализируемая *N*-(2,6-дифторфенил)валинамидом **42** проходит с умеренной энантиоселективностью, приводя к дигидроксиоксиндолу **46** с выходом 89%. Высокая диастерео- и энантиоселективность перехода от изатинов **1**, **12**, **18**, **21**, **22** к 3-гидроксиоксиндолам с участием 1,1-диметоксипропан-2-она основана на способности катализатора **43** селективно активировать реакцию альдольной конденсации. Вероятно, решающую роль играет

образование водородных связей в переходном состоянии между аминогруппой катализатора, диметилацетальной и имидной карбонильной группами оксиндола.

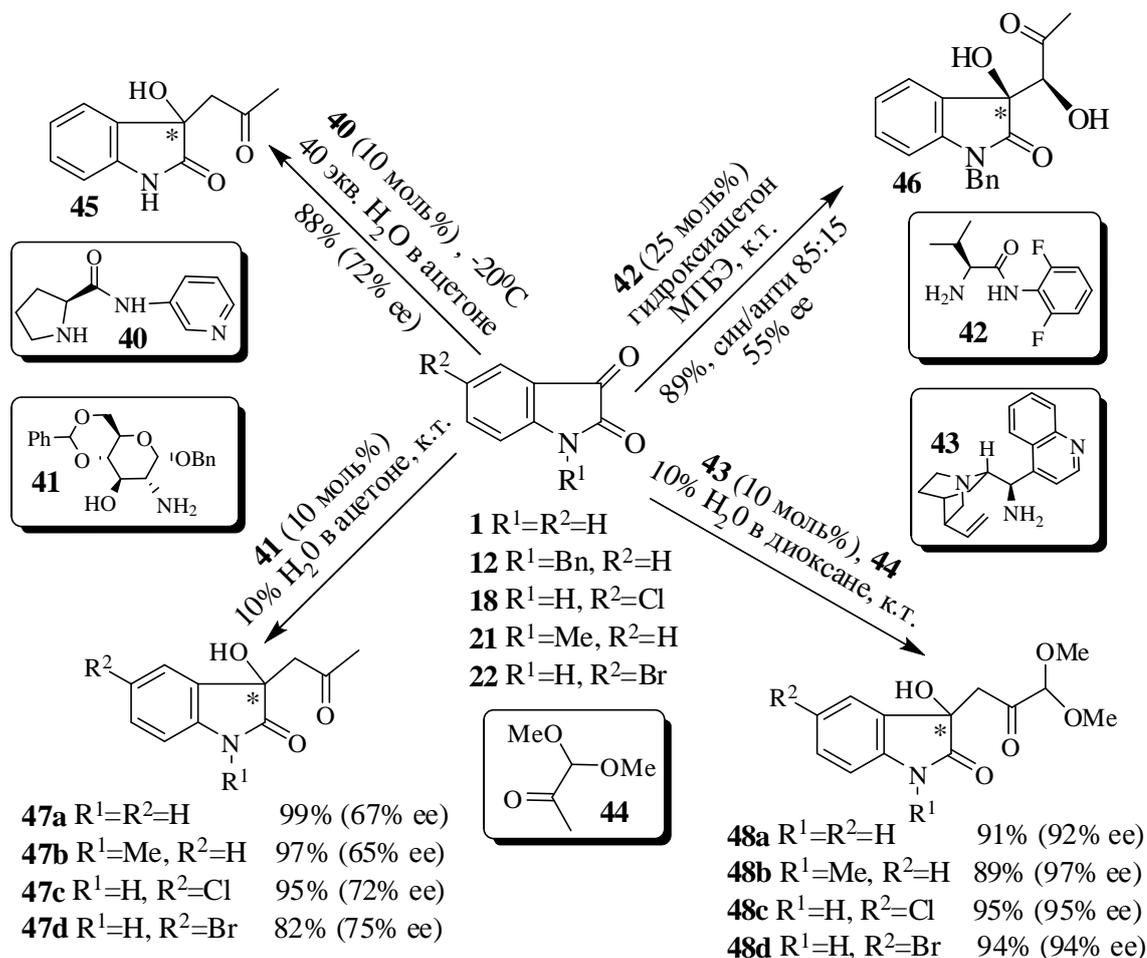


Рис. 1.13. Альдольная конденсация изатинов в разнообразные 3-гидроксиоксиндолы.

Недавно [47] нами и нашими коллегами из Англии был разработан новый способ получения природного алкалоида Конволутамина А **52**.

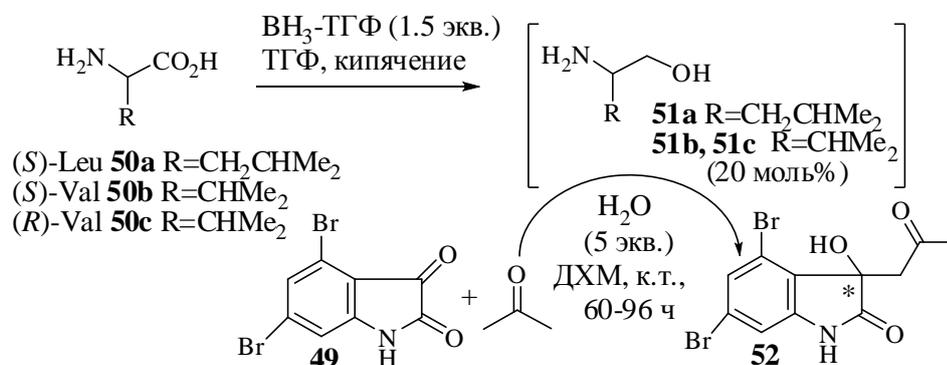


Рис. 1.14. Синтез *in situ* хиральных катализаторов **50a-50c** и Конволутамина А.

Эта реакция альдольной конденсации 4,6-дибромизатина **49** и ацетона при помощи хиральных катализаторов **51a-51c**, генерируемых *in situ* из аминокислот **50a-50c**, которая показана выше на рисунке 1.14. Сначала синтезируют катализаторы и далее в этот же реактор вводятся 4,6-дибромизатин и ацетон.

В работе [43] отмечено положительное влияние на энантиоселективность реакции присутствием до 40 эквивалентов воды, тогда как дальнейшее увеличение ее количества не влияло на селективность процесса. Установлено, что добавление всего 5 эквивалентов воды и использование в качестве растворителя дихлорметана существенно сократило время реакции, повысило выход и энантиоселективность [47] (Таблица 1.1).

Таблица 1.1. Катализатор, время реакции, выход и энантиомерная чистота Конволутамина А **52**.

Катализатор	Время реакции, ч	Выход (%)	ee (%)
(S)-Leu 50a	18	84	80 (S)
(R)-Val 50b	18	95	70 (R)
(S)-Val 50c	18	82	77 (S)

В обсужденных выше работах [16-47], синтез 3-гидроксиоксиндолов основан на реакциях карбонильной группы изатинов при атоме С-3. В литературе описаны примеры получения 3-гидроксиоксиндолов с использованием метода функционализации 3-замещенных оксиндолов **53a-53c** (Рисунок 1.15).

Соединения, аналогичные соединениям **57**, были получены гидроксилированием 3-замещенных оксиндолов **53a**, **53c** при комнатной температуре под действием тетрабутиламмоний фторида в присутствии кислорода воздуха [48]. В другой работе гидроксилирование протекает энантиоселективно в более мягких условиях под действием катализатора **56** с образованием двух типов соединений **57a-57d** и **58a-58d** (Рисунок 1.15) [49].

Описывается конденсация 3-гидроксиоксиндолов **53b** и нитроолефинов с образованием энантиомернообогащенных оксиндолов **55a-55f** (Рисунок 1.15). Присутствие заместителя в ароматическом фрагменте исходного нитроолефина способствует стерическому контролю, чем и объясняется диастереоселективность реакции вне зависимости от природы самого заместителя [50].

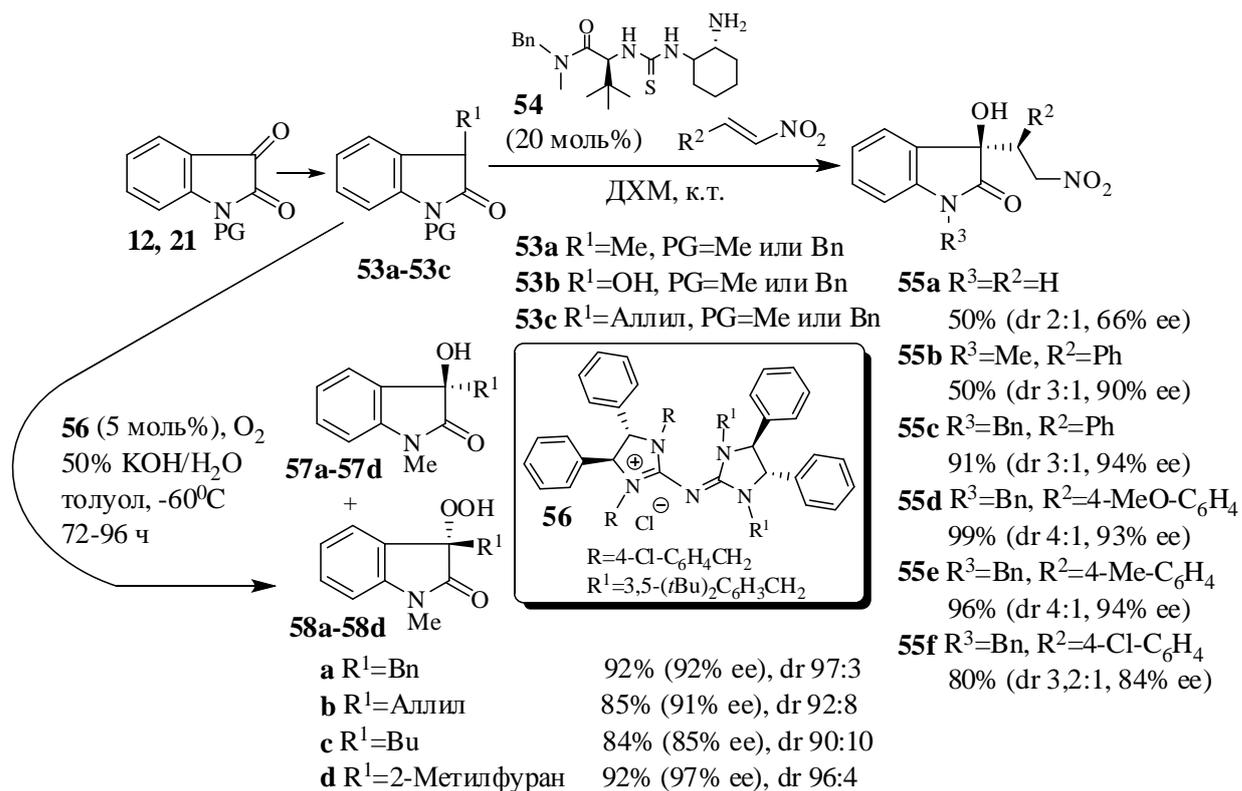


Рис. 1.15. Функционализации различных 3-монозамещенных оксиндолов.

1.2. Замещенные 3-аминооксиндолы

Среди 3,3-дизамещенных оксиндолов, имеющих аминогруппу в положении 3, известны вещества с рядом интересных биологических свойств, например, как стимулятор секреции хлорид-иона в бронхиальных эпителиальных клетках человека [51], как антагонисты рецепторов холецистокинин-В/гастрин, так и как стимуляторы пролиферации хондроцитов [52].

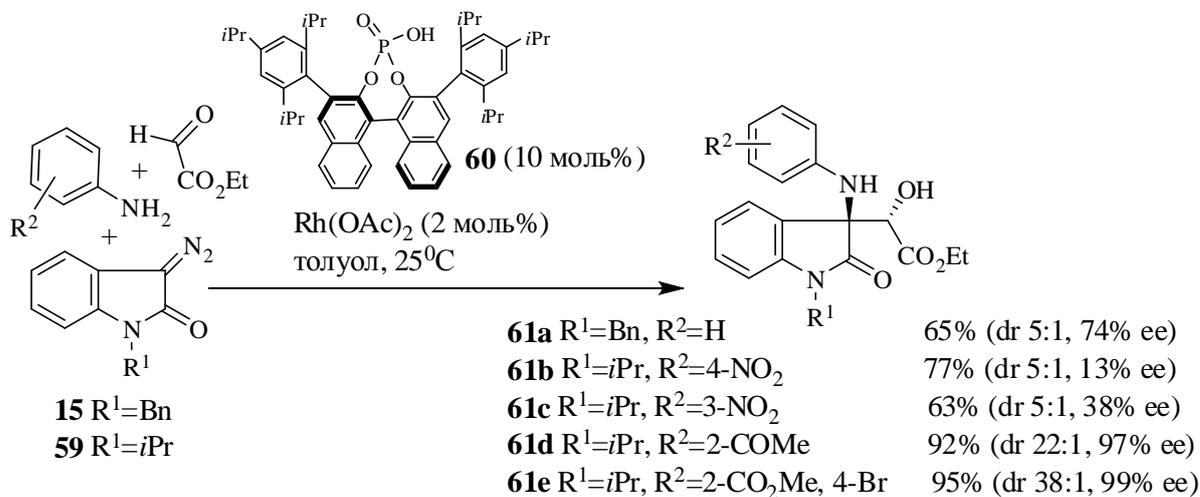


Рис. 1.16. Трехкомпонентный синтез аминоксиндолов **61a-61e**.

Трехкомпонентная реакция альдольной конденсации диазооксиндола **15** с анилинами и глиоксилатом, катализируется комплексом ацетата родия с хиральной фосфорной кислотой **60** (Рисунок 1.16) [53]. В этой реакции илид аммония генерируется из диазосоединений **15**, **59**, а анилины под действием комплекса ацетата родия с хиральной фосфорной кислотой участвуют как активные нуклеофилы в альдольной конденсации с этилглиоксилатом.

Метод обеспечивает простой и эффективный путь к функционализированным соединениям и структурно разнообразным 3-аминооксиндолам **61a-61e**. Наличие нитрогруппы в молекуле исходного анилина негативно влияет на оптический выход продуктов (Рисунок 1.16) [53].

Установлено, что в случае 2-замещенных анилинов реакция проходит с лучшей диастереоселективностью, а при наличии второго заместителя в положении 4 наблюдается и лучший химический выход. В случае вещества **61e** достигается самый высокий уровень энантиоселективности (Рисунок 1.16) [53].

Описан альтернативный вариант синтеза 3-аминооксиндолов **64a-64h**, присоединением различных спиртов к кетимину **62** (Рисунок 1.17) [54]. Во всех случаях в качестве катализатора использовалась бифункциональная тиомочевина **63**. Основными продуктами были алкоксипроизводные кетиминов **64a-64h**, а реакции проходили с хорошими выходами. Стоит отметить, что при использовании вторичных спиртов общий выход уменьшается, а при использовании третичных – реакция не имеет места.

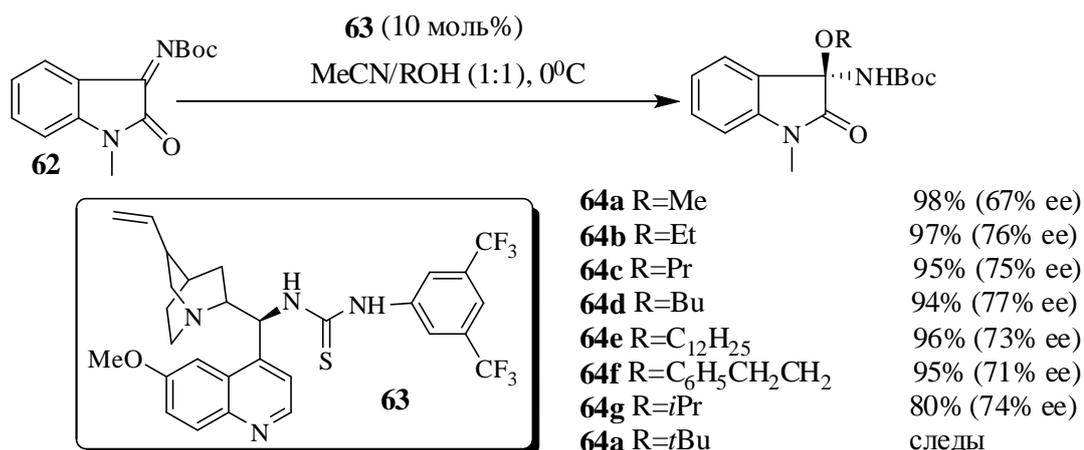


Рис. 1.17. Синтез алкоксипроизводных **64a-64h**.

Повысить общий выход аддукта **66** до 98% и энантиомера до 90% удалось при использовании каталитической системы NiCl₂/бис-(имидазолидин)пиридин **65** (Рисунок 1.18) [55].

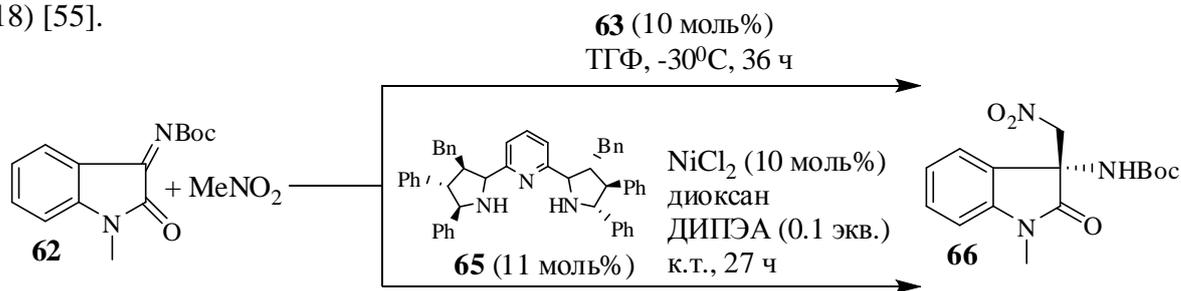


Рис. 1.18. Асимметрический синтез 3-аминозамещенного оксиндола **66** в разных условиях.

Другие исследователи сообщают об аналогичном присоединении нитрометана с образованием аддукта **66**, однако катализатором в этой реакции является хиральная тиомочевина **63**, а реакция проходит в более мягких условиях (Рисунок 1.18) [56].

Описан также метод, в котором тиомочевина **63** в комбинации с NaHCO₃ используется для одnoreакторного синтеза другого вида 3-аминированного оксиндола **67** согласно рисунку 1.19 [57]. Авторы отметили, что в этих условиях при взаимодействии кетимина **62** с 4-бромацетоацетатом продуктом является соединение **67**.

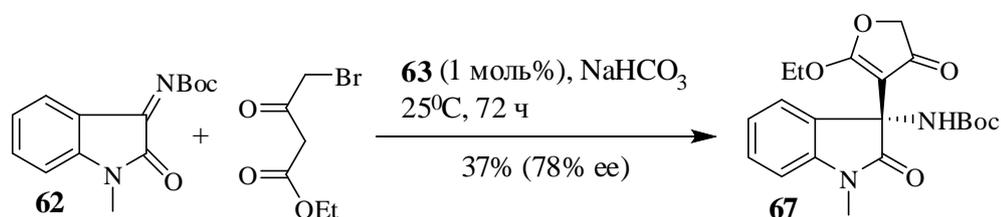


Рис. 1.19. Асимметрический одnoreакторный синтез оксиндола **67**.

Путь к оптически активным оксиндолам **69a-69d**, катализируемый хиральным бифункциональным фосфинамидом, включает взаимодействие кетиминов с триметилсилилцианидом (Рисунок 1.20). Следует отметить, что выход оптически активных продуктов меньше по сравнению с соответствующим рацематом. Энантиомерная чистота продукта зависит от наличия и вида молекулярных сит. При их отсутствии энантиоселективность не превысила 69%, тогда как в ряду 3Å→4Å→5Å она составила 85%, 91% и 86%, соответственно.

Также показано, что молекулярные сита 5\AA являются эффективным катализатором прямого α -цианамирования изатинов **1**, **18**, **22** с помощью анилинов и триметилсилилцианида (Рисунок 1.20) [58].

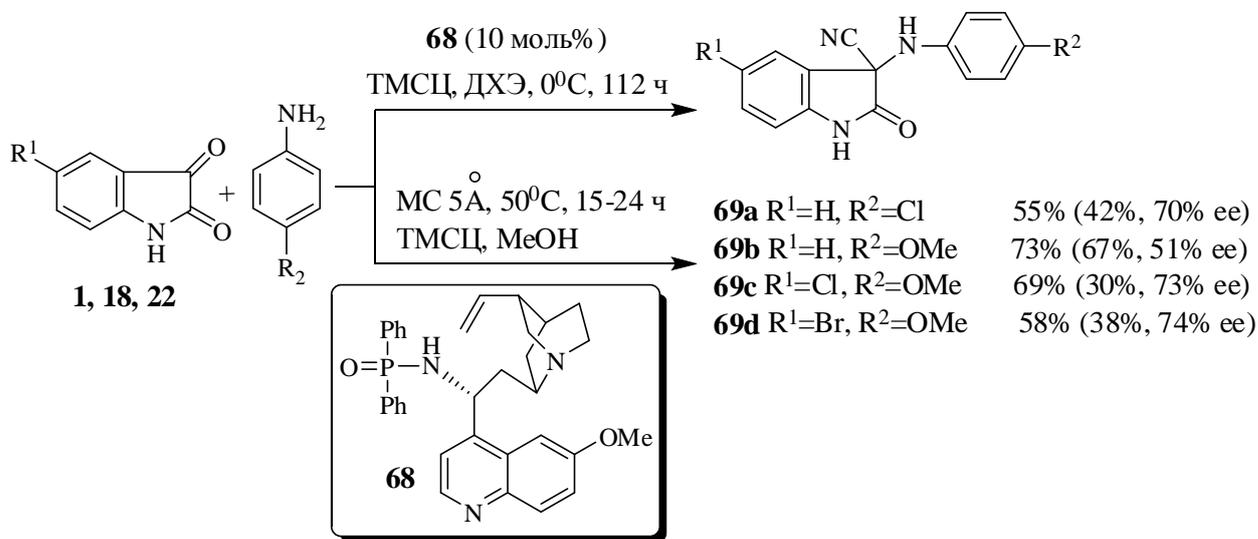


Рис. 1.20. Получение аминированных оксиндолов **69a-69d**.

Катализируемая хиральной фосфорной кислотой реакция индола **10** с кетимином **62** приводит к аминированному индолоксиндолу **70** с высоким выходом (Рисунок 1.21) [59].

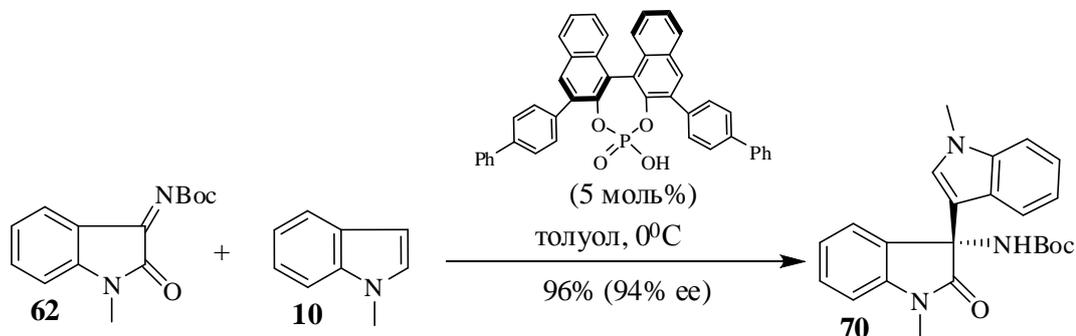


Рис. 1.21. Синтез аминированного оксиндола **70**.

1.3. Spirooxindoles

Спирооксиндолы или спираны – это соединения, содержащие циклы, сочленённые между собой только одним общим атомом углерода, реже атомом какого-либо другого элемента, например Si или P. Как правило, в цикле могут находиться различные гетероатомы и их комбинации: C, S, O, N, P. На сегодняшний день известно большое число природных спиранов, многие из которых обладают полезными свойствами: антимикробными, противовоспалительными, противораковыми и др. [1-5, 7-10]. В данном

обзоре особое внимание будет уделено пятичленным спиранам, ввиду их огромного разнообразия, интересных свойств и различных методов получения. Кроме того, будут рассмотрены спироциклопропаны, т.к. наличие этого фрагмента часто ответственно за биологическую активность [6, 8-10], а также они могут быть использованы в качестве исходных соединений в синтезе спиранов с разным размером цикла. Несколько слов будет сказано о шести- и семичленных спирамах.

Спироциклопропаны

Наличие циклопропанового кольца в молекуле представляет большой интерес, т.к. этот фрагмент часто ответственен за биологическую активность [4, 6, 8, 9]. На сегодняшний день известно мало природных соединений, содержащих этот фрагмент, однако синтетических соединений такого типа очень много [9, 10, 14]. Кроме того, в сложных молекулах циклопропановое кольцо может выступать в качестве реакционного центра [6, 7, 9, 10]. Опубликовано много работ, доказывающих важность циклопропанового кольца как синтона в синтезе биологически активных предшественников. Для построения таких систем наиболее часто применяют циклизацию или циклоприсоединение [6-10].

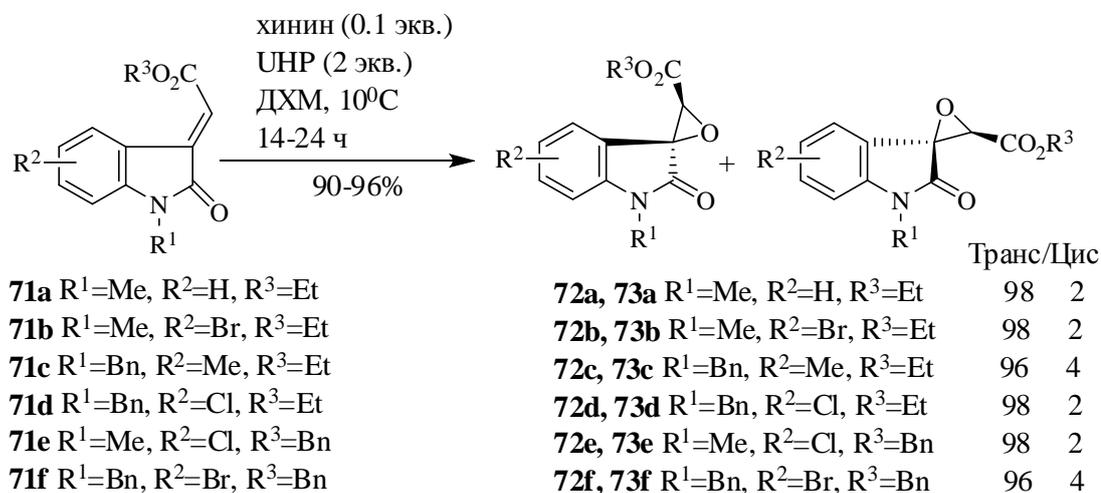


Рис. 1.22. Диастереоселективный синтез спироэпоксициклопропанов.

Как отмечалось в работах [6, 8, 9, 10, 14], для построения циклопропанового кольца очень часто прибегают к экзотическим лигандам или дорогостоящим металлоорганическим катализаторам (соединения родия, палладия и других переходных металлов, различные координационные соединения с разнообразными лигандами), которые не всегда приводят к желаемому результату.

Известно, что классическая реакция эпоксидирования – взаимодействие перекисей с алкенами. Авторы сообщают о диастереоселективном синтезе серии спироэпоксициклопропанов (Рисунок 1.22). Катализатором этой реакции послужил алкалоид хинин, а в качестве перекиси авторы использовали систему мочевины/перекись водорода [60], в результате чего была получена серия спироциклопропаноксиндолов с отличными выходами и стереоконтролем. Также установлено, что образуются 2 стереоизомера с высокой долей преобладания одного из них.

Существуют и другие методы построения спироэпоксидов. В большинстве случаев эта реакция катализируется переходными металлами [6, 8], однако в работе [61] приведен переход от изатинов к спироэпоксициклопропанам, катализируемый не переходными металлами, а амидстабилизированным илидом тиолана. Также спироэпоксиды могут быть побочными продуктами взаимодействия карбонильных соединений с различными реагентами, что упоминается в работах [62, 63].

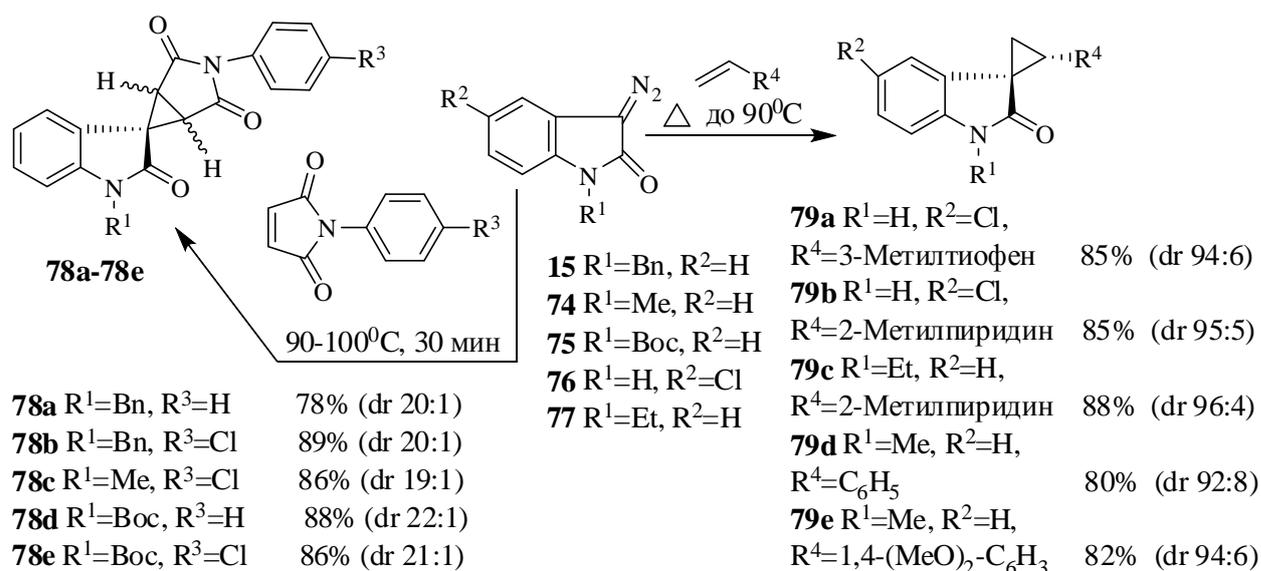


Рис. 1.23. Синтез спироциклопропанов без катализаторов и растворителей.

Разные группы ученых разработали похожие методы синтеза спироциклопропанов без катализатора и растворителя. Нагревание диазоизатинов с непредельными соединениями приводит к спироциклопропанам **78a-78e** и **79a-79e** [64, 65]. Стоит отметить, обе группы исследователей синтезировали идентичное соединение **78a**, однако авторы добились лучшего стереоконтроля, добавлением в реакционную смесь нескольких капель толуола (Рисунок 1.23) [64].

Часто для построения спироциклопропанов в качестве исходных соединений выступают еноны [6, 8, 14]. Описываются реакции получения спироциклопропанов из

енонов и различных реагентов (Рисунок 1.24). Например, спирааны **83a-83d** получены взаимодействием енонов с бромидом пиридиния в спирте в присутствии триэтиламина, при этом в некоторых случаях возможно образование побочных продуктов – непредельных оксиндолов [66].

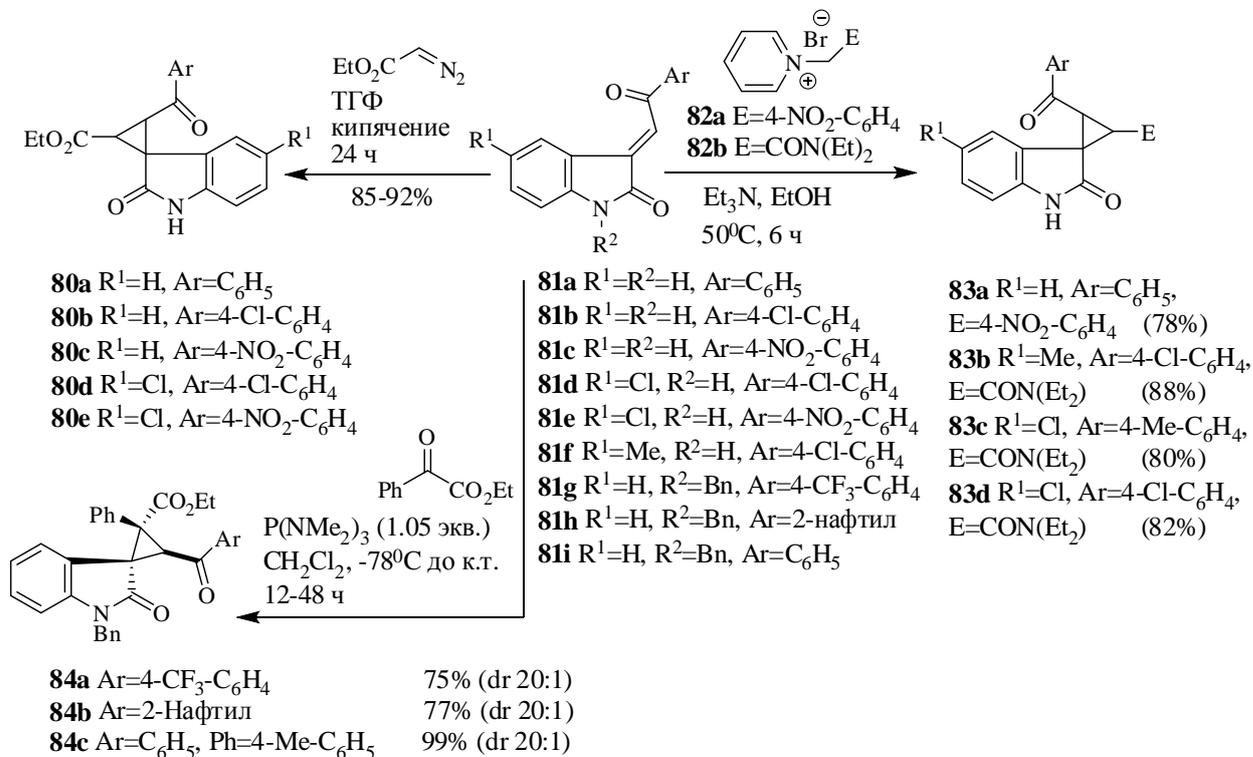


Рис. 1.24. Синтез спироциклопропанов из енонов **81a-81i**.

Другие исследователи вводили в реакцию с енонами этилдиазоацетат. Реакция проходила при кипячении в ТГФ без катализаторов. В результате была получена серия спироциклопропанов **80a-80e** с высокими выходами [67].

Диастереоселективный синтез спираанов **84a-84c** проходит с хорошими выходами и стереоконтролем. Так, еноны реагируют с этил-2-оксо-2-фенилацетатами в присутствии гексаметилфосфинтриамина в ДХМ [68]. В зависимости от заместителя в исходном еноне (Ar), варьирует время реакции и выход продукта. Установлено, что похожие спироциклопропаны могут быть легко получены в стандартных условиях, при взаимодействии N-бензилизитинов с N-бензиленонами.

Наличие электроноакцепторного заместителя в изатине (7-хлор) негативно сказывается на выходе и времени реакции, однако положительно – на стереоселективности (22 часа, 35%, dr 20:1), в то время как обратная картина наблюдается при наличии заместителя (5-Me) в бензольном кольце енона (10 часов, 96%, dr 7:1), соответственно (Рисунок 1.24).

Пятичленные спираны

Пятичленные спираны являются структурным фрагментом многих соединений, интерес к которым имеет место при лечении и профилактике различных микробных и вирусных заболеваний. Некоторые такие соединения были выделены из природных источников [4, 5], другие получены синтетически [4, 6, 8, 9].

Существуют различные переходы от изатиннов к пятичленным спиранам с разнообразием атомов в гетероцикле [9, 69]. Для построения спиранов применяют разные пути и стратегии, а также различные исходные вещества. В данном обзоре будут рассмотрены переходы, где исходными соединениями и реагентами будут являться изатинны и различные производные оксиндолы. Как правило, это реакции циклоприсоединения, аннелирования и расширения уже имеющегося спироцикла [4, 9, 10]. О последнем упоминаться в данном обзоре не будет. Также будут приведены мультикомпонентные реакции, где образование продукта происходит последовательно в несколько стадий без выделения промежуточных соединений [6, 8, 9, 10, 14].

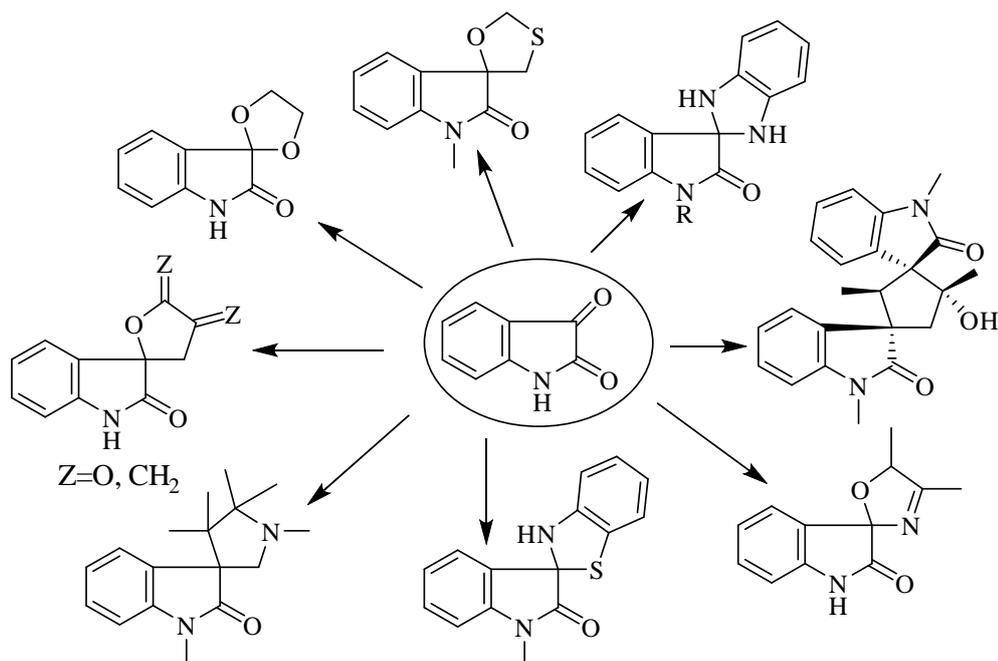


Рис. 1.25. Переходы от изатина к различным пятичленным спиранам оксиндольного ряда.

Пятичленные спирооксиндолы без гетероатомов в цикле

Описана реакция асимметрического циклоприсоединения метилениндолина **85** к карбонатам аддуктов МБХ **86a-86f** в присутствии хирального катализатора, приводящая к спирооксиндолам **87a-87f** с хорошими выходами. Замечено, что наличие электроно-

донорной группы (Me) в исходном карбонате MBX, негативно сказывается на выходе (Рисунок 1.26) [70].

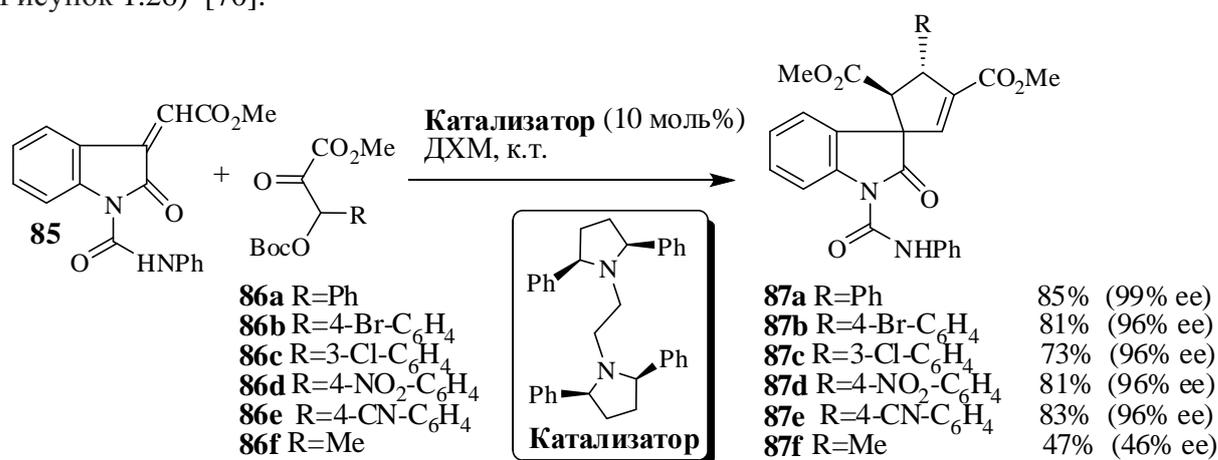


Рис. 1.26. Асимметрический синтез спирооксидолов **87a-87f**.

Группами ученых исследовалась реакция циклоприсоединения различных реагентов к енонам (Рисунок 1.27). В результате, были получены спирооксидолы с хорошими выходами.

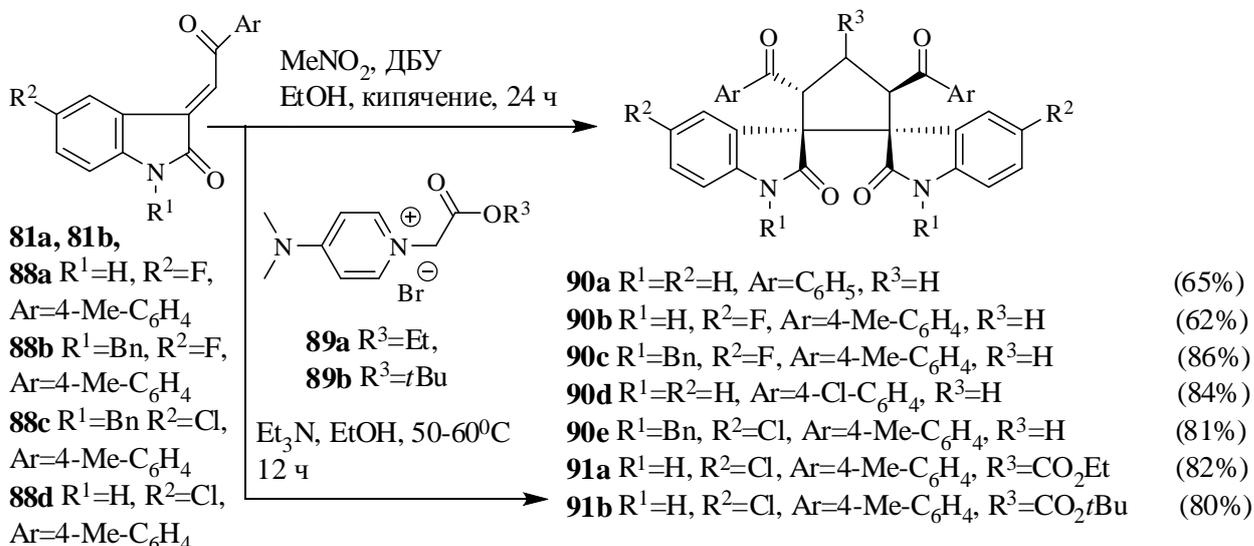


Рис. 1.27. Синтез спирооксидолов из енонов.

Так, двухкратный избыток енона реагирует с бромидом пиридиния в присутствии триэтиламина в спирте с дальнейшей циклизацией в соответствующие спирооксидолы **91a-91b**. Авторы сообщают, что реакция проходит гладко за 12 часов с небольшим преобладанием одного из изомеров [71].

С другой стороны, для синтеза похожих спирооксидолов **90a-90d**, авторы использовали нитрометан, который часто применяют в органическом синтезе ввиду того,

что нитрогруппа в нем является сильной электроноакцепторной и легко уходящей.

Авторы предположили, что нитрометан будет взаимодействовать с исходными енонами в присутствии основания с дальнейшей циклизацией в оксиндолы. Подбор и оптимизация условий реакции позволили синтезировать ряд спирооксиндолов с высокой селективностью и хорошими выходами, при использовании в качестве основания диазабициклоундецена [72].

Пятичленные спирооксиндолы с одним гетероатомом в цикле

Пятичленные спираны являются структурными фрагментами целого семейства биологически активных соединений природного происхождения [1, 5, 7, 9-15]. Для построения такой системы широко применяют разные методы [5-12, 69]. Ряд исследователей использовали иные подходы – присоединение диполярофила к илидам или промежуточному продукту [73-80], метод аннелирования [81-83] и циклизацию [6, 8].

Производные спиролактонов могут быть перспективными противораковыми и антиконвульсивными препаратами [8, 10, 14]. В разных условиях исследовались реакции изатинов с производными ацетилена и алкенами, содержащих карбонильную группу (Рисунок 1.28).

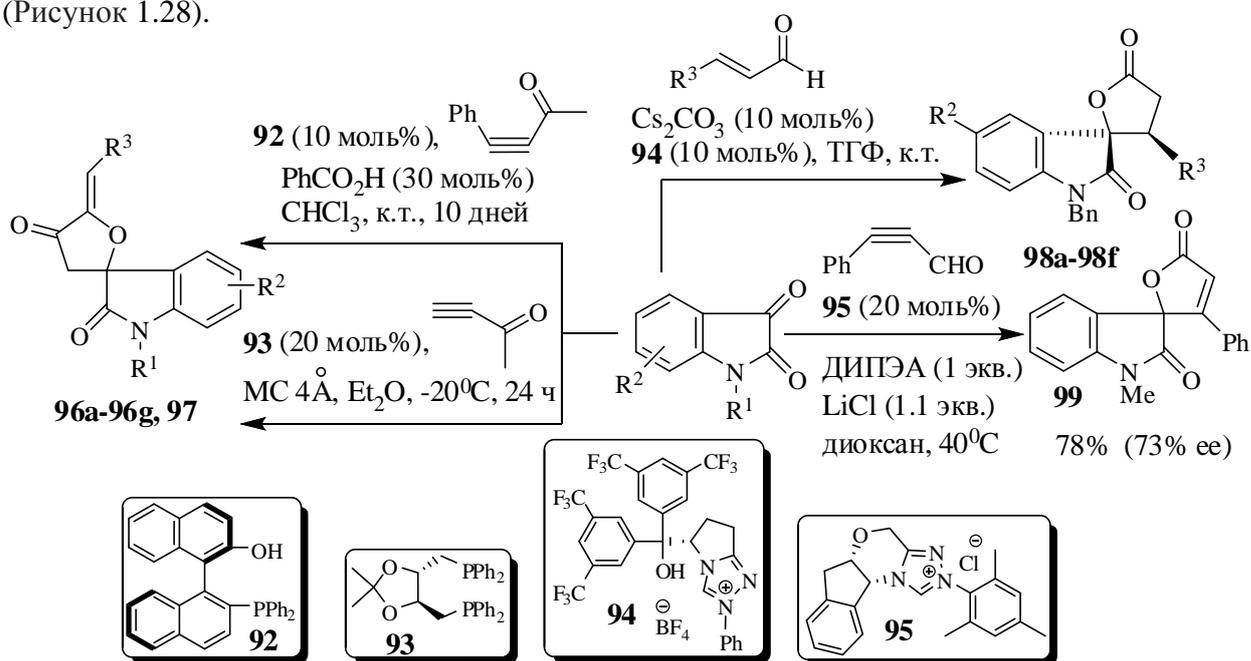


Рис. 1.28. Синтез производных спиролактонов из изатинов.

После длительного подбора катализаторов, прекурсоров и растворителей, авторам удалось добиться умеренного выхода продукта **99** и достаточно хорошего стереоконтроля [81].

Аналогичную реакцию проводили другие исследователи, изначально используя в качестве катализаторов производные трифенилфосфина (метил-, этилдифенилфосфин). Замена этилдифенилфосфина на хиральный катализатор **92** и сохранение того же количества бензойной кислоты привели к продукту **97**, однако очень продолжительное время реакции и низкий стереоконтроль делают данный метод весьма неудобным [84].

В другой работе авторы добились лучших результатов, заменив метилдифенилфосфин на хиральный диоксановый катализатор **93**. Понижение температуры и добавление молекулярных сит понизило общий выход продукта, однако значительно возрос стереоконтроль [82] (Рисунок 1.28).

Кроме производных ацетилена, в такую реакцию могут вступать непредельные альдегиды, например, коричный. Для повышения выхода и стереоконтроля велись поиски катализаторов и оснований различного характера. В результате был найден катализатор **94** и карбонат цезия, которые показали наилучшие результаты. В дальнейшем авторы использовали эту каталитическую систему для синтеза различных спиролактонов **98a-98f** (Рисунок 1.28) [83]. В таблицах 1.2 и 1.3 представлены результаты этих исследований.

Таблица 1.2. Выход и энантиомерная чистота продуктов **96a-96g** и **97**.

Продукт	R ¹	R ²	R ³	Выход (%)	ee (%)
96a	Метилантрацен	5-F	H	47	68
96b	Метилантрацен	5-Cl	H	45	77
96c	Метилантрацен	5-Br	H	48	80
96d	Метилантрацен	5-MeO	H	54	84
96e	Метилантрацен	6-Cl	H	51	82
96f	Метилантрацен	6-Br	H	55	81
96g	Метил	5,7-(CH ₃) ₂	H	60	90
97	Метил	H	Ph	45	13

Таблица 1.3. Выход, энантиомерная чистота и соотношение стереоизомеров продуктов **98a-98f**.

Продукт	R ²	R ³	Выход (%)	ee (%)	dr
98a	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	86	93	17:1
98b	H	4-Cl-C ₆ H ₄	81	95	20:1
98c	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	86	93	30:1
98d	Cl	C ₆ H ₅	85	91	19:1
98e	Me	C ₆ H ₅	91	86	22:1
98f	OMe	C ₆ H ₅	90	99	15:1

Спиропирролидиновый фрагмент присутствует в большом количестве лекарственных средств, а также в природных алкалоидах [5, 7, 10, 14]. Значимость данного структурного фрагмента заслуживает особого внимания как у химиков-синтетиков, так и в химии лекарственных препаратов.

Исследовались трехкомпонентные реакции изатинатов с различными анилинами и эфирами ацетилендикарбоновой кислоты (Рисунок 1.29). В зависимости от условий, возможно образование разных продуктов – спиролактонов **99a-99e** [85] или спиропирролинов **100a-100e** [5, 86]. В результате был получен ряд спиранов с хорошими выходами. Установлено, что при кипячении продукта **99e** в течение 15 часов с избытком изатина **1** в аналогичных условиях (Рисунок 1.29), образуется соединение **101** более сложного строения и значительным преобладанием одного из стереоизомеров [85].

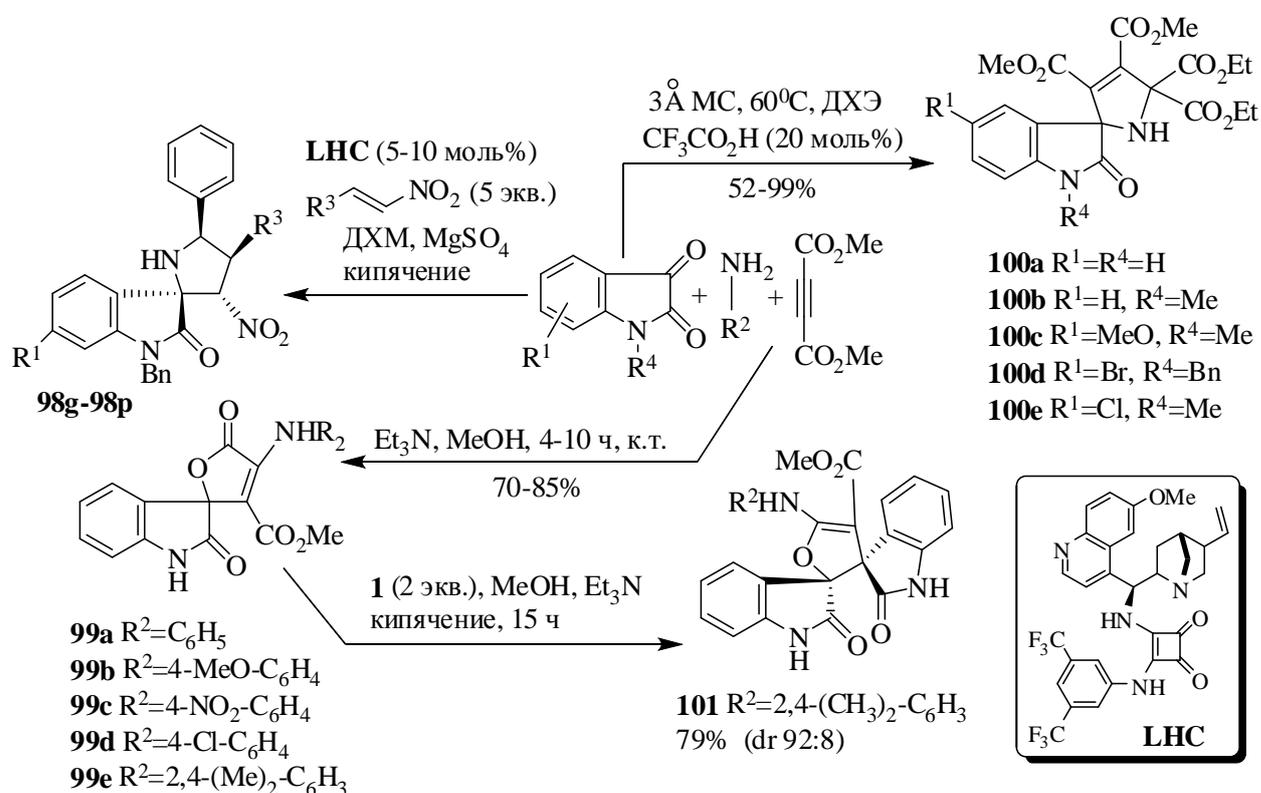


Рис. 1.29. Реакции изатинатов и анилинов с непредельными соединениями.

Описана трехкомпонентная реакция циклоприсоединения анилинов и нитроалкенов к изатинам (Рисунок 1.29). В результате оптимизации условий реакции – использование органического катализатора (**LHC**), сульфата магния и пятикратного избытка нитроалкена, была получена серия спиранов **98g-98p** с хорошими выходами и стереоконтролем [87]. В таблице 1.4 представлены результаты этого исследования.

Таблица 1.4. Выход, энантиомерная чистота и соотношение стереоизомеров продуктов **98g-98p**.

Продукт	R ¹	R ³	Выход (%)	ee (%)	dr
98g	H	Ph	75	86	9:1
98h	H	4-Me-C ₆ H ₄	76	84	9:1
98i	H	3,4-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃	77	86	10:1
98j	H	3-MeO-C ₆ H ₄	74	87	9:1
98k	H	2-Нафтил	73	85	11:1
98l	H	4-Cl-C ₆ H ₄	68	80	9:1
98m	H	4-F-C ₆ H ₄	63	80	10:1
98n	H	2-Фурил	70	70	7:1
98o	6-Cl	Ph	69	81	9:1
98p	6-Br	Ph	73	83	8:1

Опубликован ряд работ, где для построения пирролидинового фрагмента вместо анилинов используются аминокислоты. Известно, что α-аминокислоты при реакции с изатинами генерируют *in situ* нестабильные азометинилиды, которые присоединяются к непредельным диполярофилам и далее циклизируются в соответствующие спираны (Рисунок 1.30) [73, 74]. В качестве таких диполярофилов могут быть алкены и алкины, содержащие различные функциональные группы [75-80]. Разными авторами исследовались реакции изатиннов и пролина с различными непредельными соединениями.

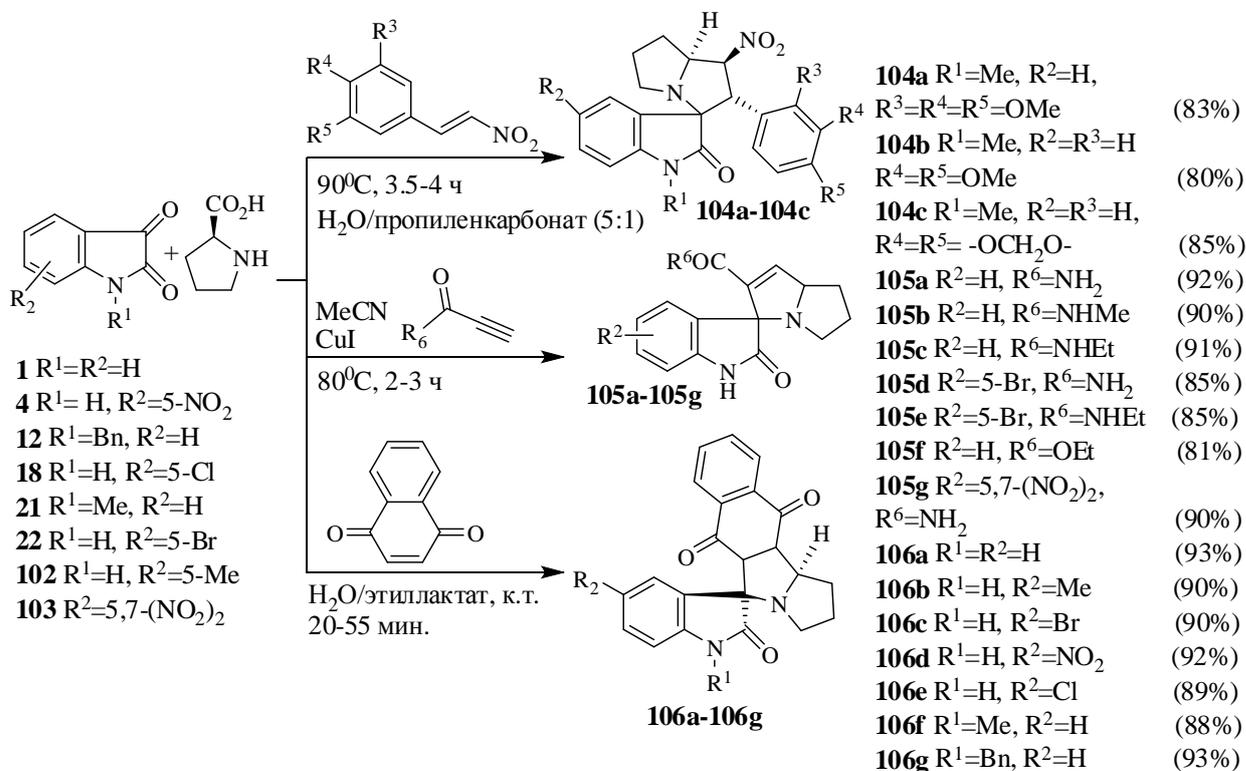


Рис. 1.30. Реакции изатиннов и пролина с непредельными соединениями.

Так, 1,4-нафтохинон в системе этиллактат/вода без какого-либо катализатора приводит к спиропирролидин-оксиндолам **106a-106g** с высокими выходами и за небольшой промежуток времени (Рисунок 1.30) [77].

Другая группа ученых использовала в качестве диполярфилов амиды и сложные эфиры ацетиленкарбоновой кислоты. Таким образом, были получены спирооксиндолы **105a-105f** (Рисунок 1.30) [79].

Похожая реакция изатинов с нитроалкенами и пролином описывается в работе, где высокая регио- и стереоселективность обусловлена не участием катализатора или прекурсора, а нагреванием реакционной смеси в системе вода/пропиленкарбонат с образованием спиранов **104a-104c** (Рисунок 1.30) [78].

Описаны реакции получения спиродигидрофурановых оксиндолов (Рисунок 1.31).

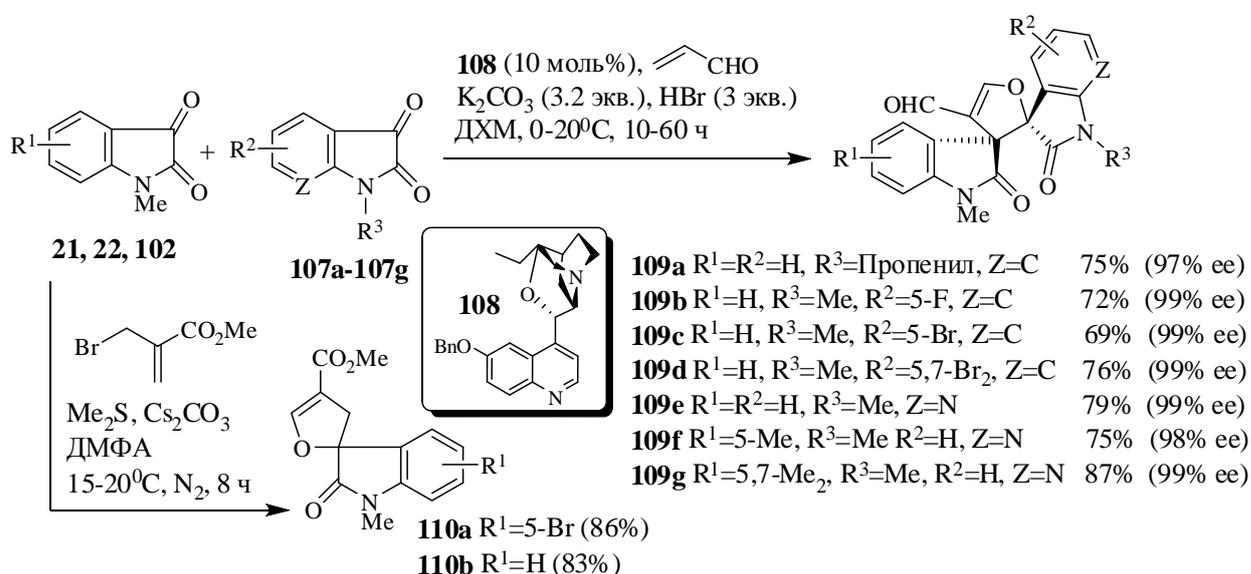


Рис. 1.31. Получение спиродигидрофуранов **109a-109g** и **110a-110b**.

Трехкомпонентная реакция включает в себя 3 последовательных процесса: реакцию Морита-Бэйлиса-Хиллмана, катализируемую хиральным амином **108**, присоединение бромистого водорода, в результате чего образуются бромизомеризованные аддукты МБХ, а затем происходит аннелирование дикарбонильными соединениями **107a-107g**. Смесь хирального амина **108** и поташа селективно катализируют образование спирооксиндолов **109a-109g** из бромизомеризованных аддуктов МБХ и дикарбонильных соединений (Рисунок 1.31) [88].

Также предложен переход от изатинов к спиродигидрофуранам **110a-110b** (Рисунок 1.31), где в качестве диполярфила выступает 2-бромметил-метилакрилат [89].

Пятичленные спирооксиндолы с двумя и более гетероатомами в цикле

Спиросоединения были обнаружены во многих природных источниках. Они нашли применение в фармацевтических и клинических исследованиях [10, 14]. Как правило, пространственное строение определяет их биологическую роль и активность. Например, диоксалановый гетероцикл часто ответственен за биологическую роль [8, 9, 14].

Описывается диастереоселективный синтез бис-оксиндолов **116a-116c**, содержащих такой цикл. Катализатором послужил димерный ацетат родия, а реакция проходила в мягких условиях (Рисунок 1.32) [62].

Спирооксиндол **114** был синтезирован из изатина и этиленгликоля в бензоле при кипячении в присутствии катионита КУ-2-8. Дальнейшее его преобразование привело к соединению **115**, которое оказалось в 2 раза эффективнее известного препарата «Диазепам» (Рисунок 1.32) [8]. В этой же работе описано получение серии триадиазолиноксиндолов с хорошими выходами.

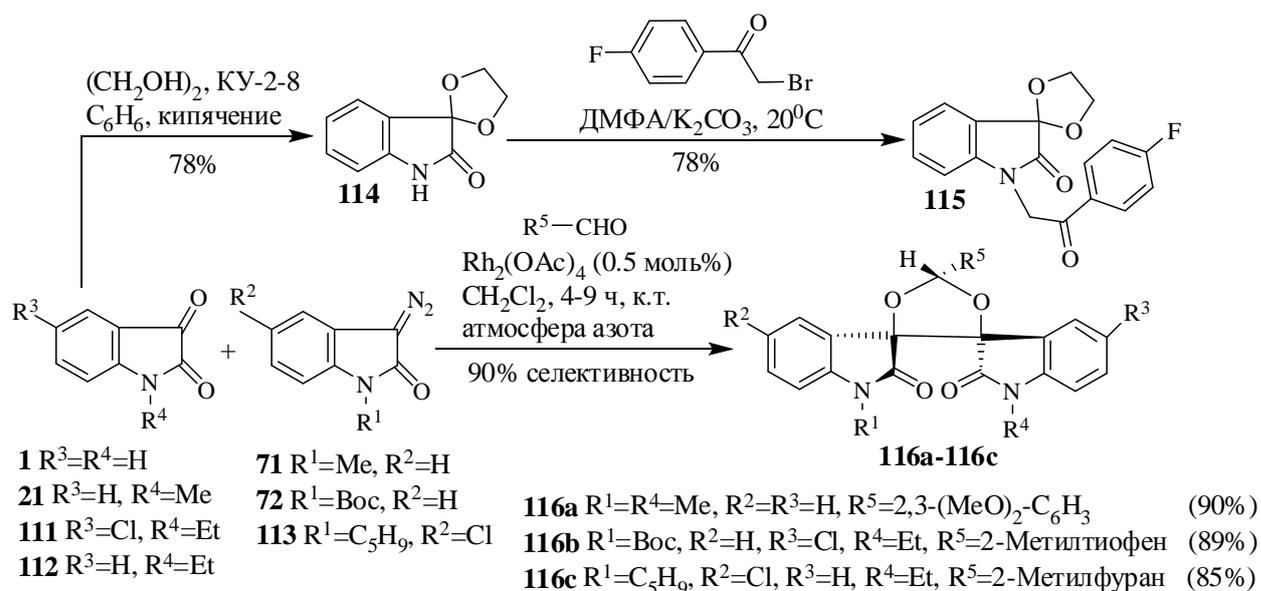


Рис. 1.32. Получение спиродиоксаланов **114**, **115** и **116a-116c**.

Взаимодействие N-пропилизатина с амидофосфитом в ДХМ в течение 72 часов приводит к спирооксиндолу **118**, структура которого очень интересна (Рисунок 1.33).

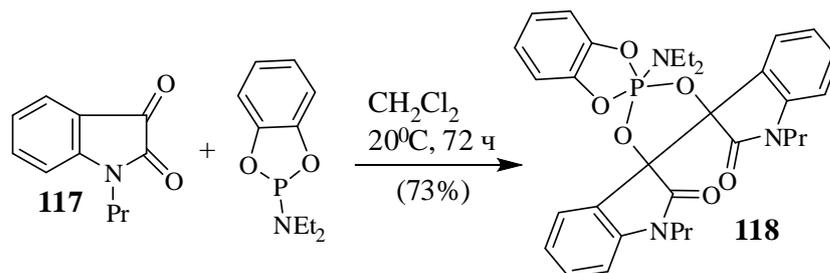


Рис. 1.33 Реакция N-пропилизатина с амидофосфитом.

Также авторы сообщают, что в зависимости от заместителей при атоме азота в изатине и условий реакции возможно образование различных продуктов – спироэпоксициклопропанов, изоиндиго и спирооксиндолов [63].

Тиосемикарбазон N-метилизатина **124a** применяется в качестве антивирусного препарата, а соединения **124d** и **125b** показывают хорошую активность против вируса бычьей диареи (ВБД), в то время как соединение **125b** обладает заметной антивирусной активностью как против ВИЧ-1, так и ВБД [6, 8] (Рисунок 1.34).

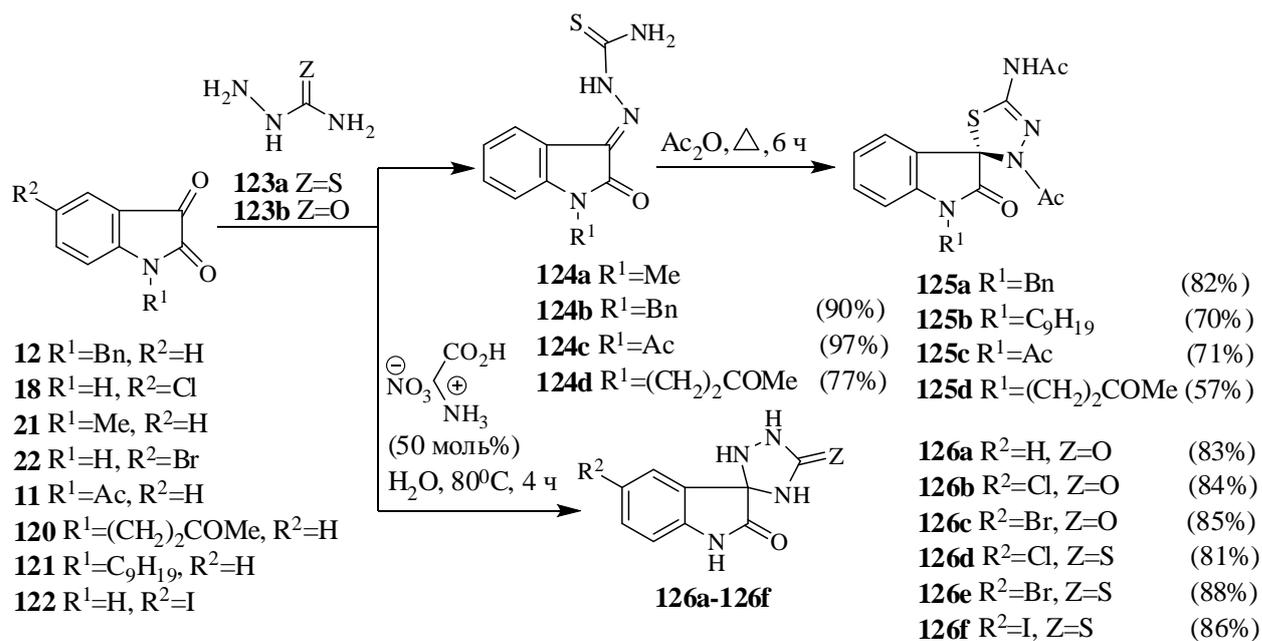


Рис. 1.34. Двухкомпонентный синтез спироанов с тремя гетероатомами.

Аналогичная реакция изатинов с тио- или семикарбазидами описывается другими исследователями [90]. Так, изатин взаимодействует с карбазидами в присутствии ионной жидкости в воде с образованием соответствующих спироанов **126a-126f** с высокими выходами (Рисунок 1.34).

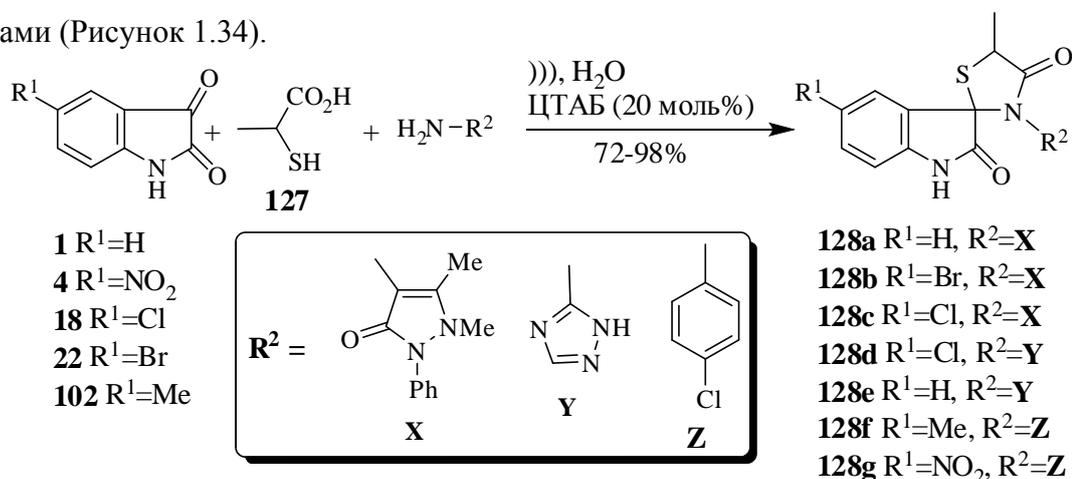


Рис. 1.35. Трехкомпонентный синтез спирооксиндолов с двумя гетероатомами.

Описывается реакция получения тиазолидинонов в воде и при микроволновом облучении с использованием 20 моль% цетилтриметиламмоний бромида в качестве катализатора (Рисунок 1.35). Реакция проходила в мягких условиях в течение часа с хорошими выходами. В результате, авторами была синтезирована серия более чем 40 веществ [91]. Стоит отметить, что авторы использовали и другие гетероциклические соединения, которые не приведены на рисунке 1.35.

Шести- и семичленные спирооксиндолы

Известно большое число природных и синтетических шестичленных спиранов, обладающих различной биологической активностью [8-10, 14]. С другой стороны, комбинации гетероатомов и заместителей при них ведут к новым функционализированным соединениям с интересными свойствами. Очень часто для построения таких циклов применяют мультикомпонентные реакции, однако известно много примеров, где взаимодействуют всего 2 компонента [10-14].

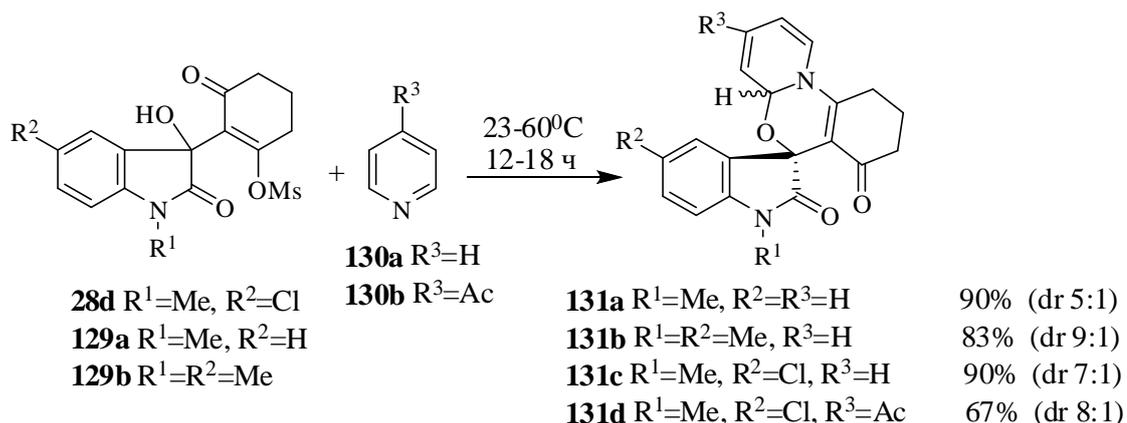


Рис. 1.36. Синтез оксазиновых спиранов **131a-131d** из 3-гидроксиоксиндолов.

Предложен переход от 3-гидроксиоксиндолов **28d**, **129a-129b** к оксазиновым спиранам **131a-131d**, где реагентом и растворителем являлись производные пиридина (Рисунок 1.36). Авторами замечено, что наличие электронодонорной группы в пиридине негативно сказывается на выходе, а электроноакцепторной – на селективности [36].

Показан синтез различных спиропиранов из изатинов [6, 8]. Так, изатины реагируют с эквимольным количеством малонового динитрила и карбонильного соединения с образованием соответствующих спирооксиндолов **132a-132d** и **133a-133d** (Рисунок 1.37).

Стоит отметить, что пиразолин-2-он является реагентом и катализатором этой реакции, однако в случае с ацетоуксусным эфиром, катализатором являлся DABCO. В этой [6] и другой работе [8] описывается асимметрический синтез спиранов с

использованием в качестве катализаторов природных алкалоидов, среди которых наилучшую селективность показал алкалоид Бревиколлин. Замечено, что при взаимодействии производных ацетоуксусного эфира (2-хлор, 4-хлор) варьирует время реакции и выход продукта. В случае с 2-хлорацетоуксусным эфиром реакция проходит в течение 10 минут с высоким выходом, даже при использовании DABCO в качестве катализатора [6, 8] (Рисунок 1.37).

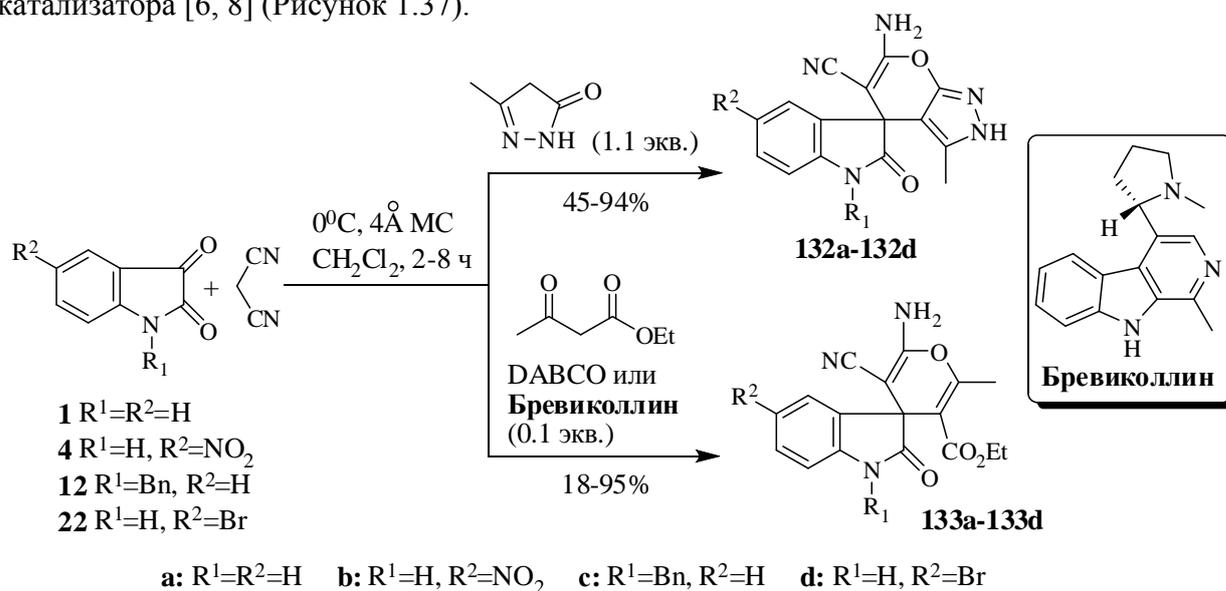


Рис. 1.37. Синтез шестичленных спиранов **132a-132d** и **133a-133d**.

Сообщается о трехкомпонентной реакции производного 3-аминотиофена **134** с изатинами и кислотой Мельдрума (Рисунок 1.38).



Рис. 1.38. Синтез спиранов **135a-135d** из производного 3-аминотиофена **134**.

Так, при щелочном гидролизе сложного эфира **134** образуются соответствующие натриевые соли, которые под действием уксусной кислоты превращаются в кислоты, избирательно декарбоксилирующих при кипячении с образованием *in situ* 3-амино-

тиофенов, а они, в свою очередь, взаимодействуют с изатинами и кислотой Мельдрума, приводя к спирамам **135a-135d** [92]. Как сообщают авторы, очистка и выделение промежуточных продуктов не требуется, а более высокий выход достигается в случае наличия заместителя в бензольном кольце.

Известно лишь несколько примеров спиросоединений с семичленным гетероциклом, например, спиробензодиазепины, которые были получены взаимодействием продуктов конденсации изатина и 3-ацетилкумаринов с *o*-фенилендиамином [93].

Предлагается простой двухкомпонентный синтез новых спиродибензодиазепинов в результате взаимодействия изатинов с производным циклогексенона **137** в присутствии каталитических количеств трифторуксусной кислоты в спирте при кипячении (Рисунок 1.39) [94].

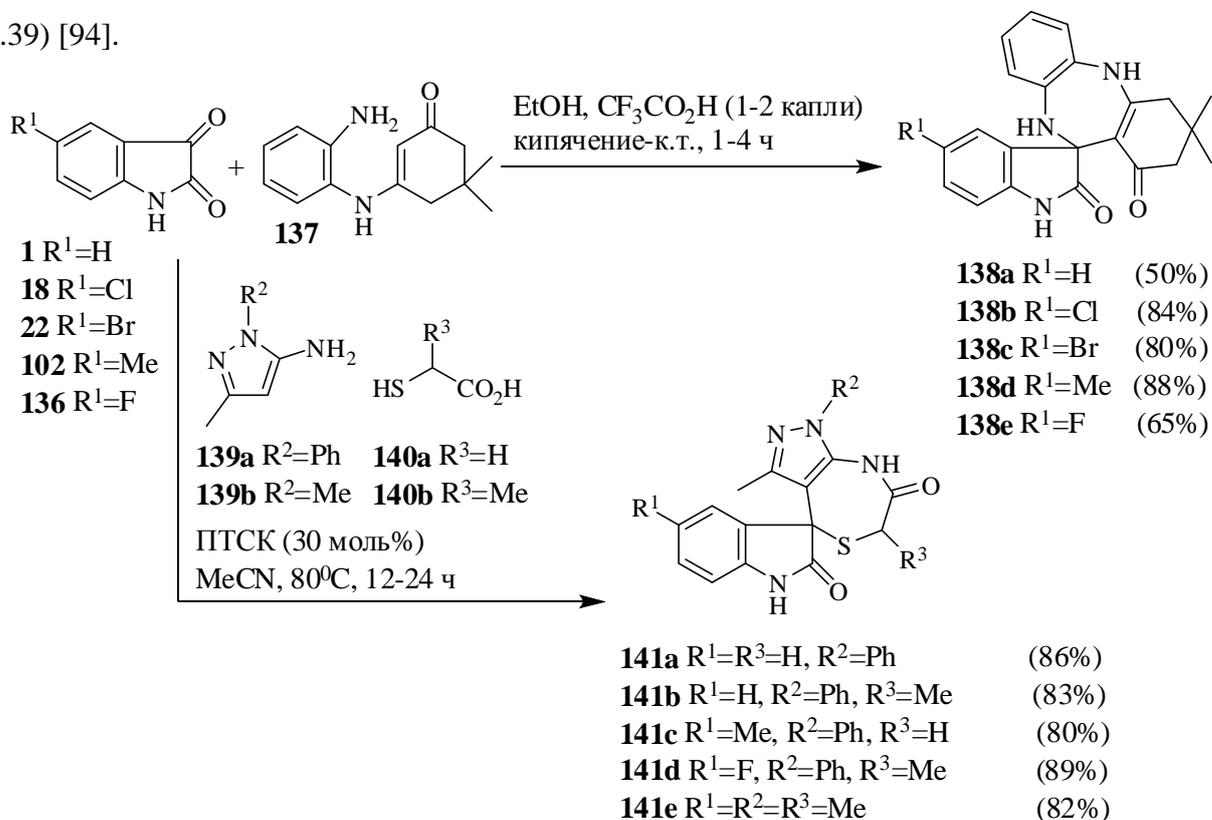


Рис. 1.39. Синтез семичленных спиронов с разными гетероатомами в цикле.

Осуществлен трехкомпонентный переход к спиротиазепинам **141a-141e** (Рисунок 1.39). Так, изатины реагируют с аминотилпиразолами **139a-139b** и меркапто-карбоновыми кислотами **140a-140b** в ацетонитриле в присутствии ПТСК в качестве катализатора. Авторы сообщают, что наличие заместителей в бензольном кольце незначительно повлияло на выход продукта, а кроме того, они предложили механизм реакции, который объясняет образование спиротиазепинов [95].

1.4. Выводы по главе 1

Анализ литературы по данной теме показал, что трансформация изатина и его производных приводит к продуктам с оксиндольным или спирооксиндольным фрагментом, однако синтезы некоторых веществ многостадийны, а на отдельных стадиях образуются сложные смеси, что приводит к резкому снижению выходов целевых соединений. Кроме того, мало внимания уделяется альтернативным растворителям или катализаторам, например, таким как ионные жидкости. Слабо исследованы пути синтеза аналогов природных алкалоидов оксиндольного ряда путем димеризации енонов или ацилированием атома азота аминогликозидов по реакции Фриделя-Крафтса.

Присоединения различных дикарбонильных соединений к аддуктам МБХ по двойной связи могут позволить получать соединения, необходимые для органического синтеза, с несколькими хиральными центрами и функциональными группами в оксиндольном скелете. Широкое применение в медицине бутенолидов является хорошей мотивацией для синтеза функционализированных спирооксиндолов с потенциальной биологической активностью.

Учитывая вышесказанное, **основной целью** настоящей работы **является:** исследование возможных путей структурно-избирательного синтеза новых замещенных оксиндолов и спирооксиндолов, их получения а также изучения строения и свойств. 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;
- на основании полученных в работе результатов оценить взаимосвязь «структура-активность» серии синтезированных замещенных оксиндолов и спирооксиндолов.

2. СИНТЕЗ НОВЫХ СПИРООКСИНДОЛОВ ИЗ ИЗАТИНОВ

В литературном обзоре было показано, что использованию изатинов в синтезах гетероциклических веществ уделено большое внимание. Анализ литературных данных привел нас к заключению, что одним из перспективных направлений исследований соединений на основе изатинов, является синтез исходных веществ, необходимых для получения спирооксиндолов в условиях димеризации.

В последние годы достигнут существенный прогресс в понимании механизмов раковых заболеваний. Бесконтрольный рост клеток часто связан с потерей функции определенных белков – онкосупрессоров. К числу важнейших человеческих онкосупрессоров относятся, например, белки семейства p53. Все эти белки функционируют как факторы регуляции транскрипции. Об их ведущей роли в защите клеток от мутаций, вызываемых генотоксическим стрессом, свидетельствует тот факт, что p53 мутировал в большую половину всех раковых заболеваний у людей. Белки семейства p53 – это короткоживущие белки, которые в нормальном состоянии быстро расщепляются протеасомой по убиквитин-зависимому пути.

В связи с этим, изучение механизмов регуляции стабильности белков p53 за счет специфических E3 убиквитин-лигаз (MDM2 и MDM4) на сегодняшний день, является одним из самых актуальных направлений фундаментальной медицины. Необходимо отметить, что на данный момент известен крайне ограниченный ряд эффективных ингибиторов MDM2, препятствующих взаимодействию между MDM2 и p53.

Широкое распространение биологически активных бутенолидов в природе [96-98] также является мотивацией для синтеза различных функционализированных спирооксиндолов, по возможности, с высокими выходами и биологической активностью. Как упоминалось ранее, пространственное строение вещества влияет на его биологическую активность, следовательно, другим из перспективных направлений является синтез такого рода соединений в чистом виде. Однако, для синтеза индивидуальных энантиомеров часто прибегают к хиральным растворителям или катализаторам, что не всегда является доступным, поэтому еще одним из перспективных направлений является синтез энантиомерно чистых соединений, без использования хиральных индукторов.

Данная глава посвящена решению этих задач.

2.1. Синтез полициклических оксиндолов димеризацией 3-[2-(арил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-онов

В ряде случаев для построения функционализированных оксиндолов в качестве исходных соединений выступают производные изатина [6, 8, 14, 99]. В работе [100], методом виртуального скрининга* последних, рассматривались мишени, ассоциированные с процессом запрограммированной клеточной гибели – апоптозом. Получены данные, согласно которым ингибирование E3 убиквитин-лигаз, специфичных к p53 при участии фенантридин-5(4H)-онов **142a-142c** также как и спиро[бензиндол-5,3'-индолин]-2,2'-дионов **143a-143c**, приводит к стабилизации этих белков и подавлению роста опухолевых клеток.

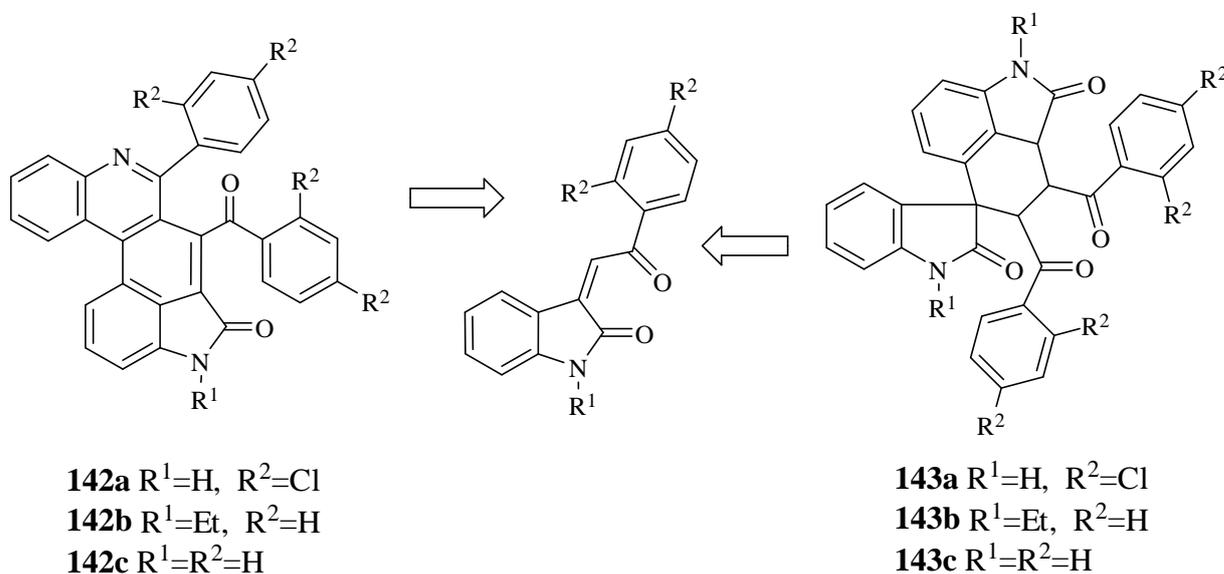


Рис. 2.1. Ретро-схема синтеза полициклических оксиндолов.

*Виртуальный скрининг производных изатина

Проводился на программном обеспечении MolTech LeadFinder на рабочей станции HP Z800 в НИЛ «Молекулярная фармакология» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский Государственный Технологический институт». Поиск ингибиторов проводился по следующим белковым мишеням: 1) MDM2 - p53 связывающий домен и 2) MDMX (MDM4) - p53 связывающий домен.

Присоединение алкенов к диенам, известное как реакция Дильса-Альдера, является одним из методов построения различных карбоциклических непредельных соединений [99]. Во-первых, в этом процессе необходимо, чтобы в переходном состоянии диен имел

цис-конфигурацию, а во-вторых – диен и алкен должны подходить друг к другу в параллельных плоскостях. Также сообщалось, что присутствие в молекуле 2,4-дихлорфенильного фрагмента может привести к появлению или увеличению биоактивности [100-102].

Известно, что конденсация изатина **1** с ацетофенонами **144a-144b** проходит в абсолютных условиях в среде EtOH с образованием 3-гидрокси-(3-фенацил) 2-индолин-2-онов **145a-145b** [103, 104].

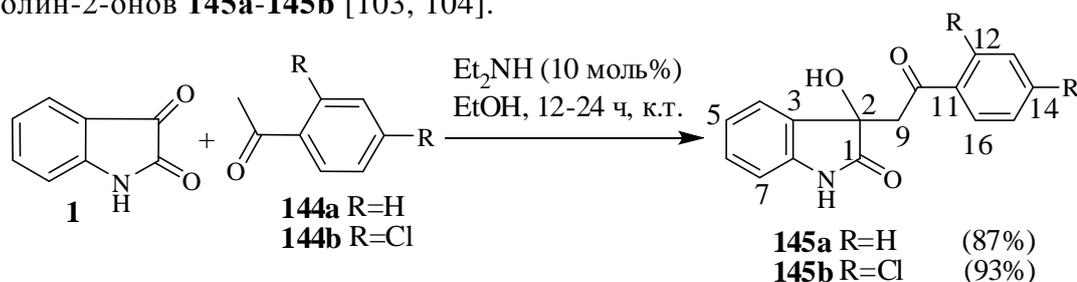


Рис. 2.2. Синтез гидроксиоксиндолов **145a** и **145b** из изатина.

Выдерживание при комнатной температуре эквимольных количеств изатина **1** с соответствующим ацетофеноном в присутствии 10 моль% Et_2NH в 96% этаноле способствует образованию альдолей **145a-145b** (Рисунок 2.2.) [105]. Строение полученных веществ установлено с использованием физико-химических методов анализа*.

*Физико-химические методы анализа

ИК-спектры регистрировали на спектрофотометре «Perkin Elmer Spectrum 100 FTIR Spectrometer», а спектры ЯМР ^1H и ^{13}C – на спектрометре «Bruker Avance III» (400.13 и 100.61 MHz соответственно) для 10% растворов, внутренний стандарт – ТМС. Угол вращения плоскости поляризованного света измеряли на автоматическом поляриметре «Jasco-2000». Данные элементного анализа синтезированных соединений регистрировали на приборе «Elementar Vario LIII». Для колоночной хроматографии использовали силикагель 40/63μ и 60/100μ (Fluka). Для препаративной тонкослойной хроматографии использовали силикагель Silpearl (Чехословакия) с ультрафиолетовым индикатором UV-254. Для ТСХ использовали пластинки Silica gel 60 F₂₅₄ (Merck), Silufol, Alufol и PET foil-backed plates (Fluka), проявление пластинок осуществлялось в камере с кристаллическими I_2/SiO_2 , а также раствором KMnO_4 в 10% водной H_2SO_4 . Рентгеноструктурное исследование проводилось на дифрактометре «Oxford Diffraction Xcalibur-E».

Общая методика альдольной конденсации изатинов с ацетофенонами

Исходный изатин растворяют при перемешивании и слабом нагревании в этаноле (1 г изатина в 10 мл этанола), добавляют 10 моль% диэтил- или триэтиламина (катализатор) и перемешивают в течение 5 минут, предварительно отключив нагревание. После этого в реакционную смесь добавляют эквимолярное количество соответствующего ацетофенона и перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов до образования труднорастворимого в этаноле осадка. По окончании реакции (контроль по ТСХ) выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным этанолом и высушивают. Если осадок не выпадает, реакционную массу ставят на 1 час в морозилку, после чего ее выливают в 150 мл воды, добавляют раствор соляной кислоты (до pH \approx 4) и экстрагируют хлористым метиленом (4 x 10 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Полученную массу перекристаллизовывают из этанола или хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь ДХМ-метанол (0-2%).

В ИК-спектре вещества **145a** наблюдаются характерные полосы кето- (1723 см^{-1}), амидной (1672 см^{-1}) и гидроксильной (3270 и 3350 см^{-1}) групп. В спектре ЯМР ^1H в области среднего и сильного поля наиболее характерными являются синглет гидроксильной группы (6.09 м.д.) и два дублета метиленовой группы при 3.59 и 4.08 м.д., соответственно, которая связывает оксиндольный и фенилкетонный фрагменты. Спектр дополняют сигналы девяти ароматических протонов, которые проявляются в области среднего поля при 6.82-7.89 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода исследуемой молекулы при 46.2 м.д. также подтверждает наличие метиленовой группы, а карбонильный атом углерода C10 проявляется в области слабого поля при 196.9 м.д. Эти данные в сочетании с элементным анализом однозначно приводят к структуре **145a** и хорошо согласуются с литературными [8].

3-Гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он 145a. Синтезирован по общей методике альдольной конденсации изатинов с ацетофенонами.

Белые кристаллы. Т. пл. $166-168^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Выход 87%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3270, 3350 (ОН), 3240 (NH), 1672, 3069 (амид), 1723 (C=O), 1581 (ароматика). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСO-d₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.59 д (1H, H-9, $J=17.6\text{ Гц}$), 4.08 д (1H, H-9, $J=17.6\text{ Гц}$), 6.09 с (1H, ОН), 6.82 д (1H, H-7, $J=7.5\text{ Гц}$), 6.86 т (1H, H-6, $J=7.4\text{ Гц}$), 7.16 т (1H, H-5, $J=7.7\text{ Гц}$), 7.28 д (1H, H-4, $J=7.0\text{ Гц}$), 7.49 т (2H, H-13, H-15, $J=7.8\text{ Гц}$), 7.62 т (1H, H-14, $J=7.4\text{ Гц}$),

7.89 д (2H, H-12, H-16, $J=7.2$ Гц), 10.29 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 46.2 (C9), 73.4 (C2), 109.9 (C7), 121.6 (C5), 124.4 (C4), 128.3 (C6), 129.2 (C12, C16), 129.4 (C13, C15), 132.2 (C3), 133.9 (C14), 136.5 (C11), 143.4 (C8), 178.8 (C1), 196.9 (C10). Вычислено, %: С, 71.90; Н, 4.90; N, 5.24; О, 17.96. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3$. Найдено, %: С, 71.99; Н, 4.93; N, 5.19.

Аналогичным образом осуществлен синтез альдоля **145b** из изатина и 2,4-дихлорацетофенона **144b** (Рисунок 2.2). Химический состав и строение продукта подтверждено данными элементного анализа, а также физическими методами. В ИК-спектре продукта наблюдаются характерные полосы карбонильных и амидных групп при 1723 и 1698 см^{-1} , соответственно. Кроме того, спектр дополняет характерный пик при 659 см^{-1} , который принадлежит колебаниям связи C-Cl, а сигнал при 3281 см^{-1} , свидетельствует о наличии гидроксильной группы в синтезированном продукте.

Сравнительный анализ ЯМР-спектров вещества **145b** с его аналогом **145a** указывает на смещение в более сильное поле двух характерных дублетов метиленовой группы (3.52 и 3.87 м.д.). Это смещение обусловлено наличием двух атомов хлора, что также подтверждает отсутствие дублета и триплета протонов H-12 и H-14, а в спектре ЯМР ^{13}C сигналы углеродных атомов C12 и C14 вещества **145b** находятся в более слабом поле. Стоит отметить и незначительное увеличение выхода продукта **145b** в сравнении с его аналогом **145a** (93 и 87%, соответственно).

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксииндолин-2-он 145b. Синтезирован по общей методике альдольной конденсации изатинов с ацетофенонами.

Белые кристаллы. Т. пл. 173-175 $^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Выход 93%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3281 (ОН), 3244 (NH), 659 (C-Cl), 1698, 3098 (амид), 1724 (C=O), 1582 (ароматика). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.52 д (1H, H-9, $J=16.8$ Гц), 3.87 д (1H, H-9, $J=16.8$ Гц), 6.17 с (1H, ОН), 6.80 д (1H, H-7, $J=7.7$ Гц), 6.89 т (1H, H-6, $J=7.3$ Гц), 7.19 т (1H, H-5, $J=7.8$ Гц), 7.30 д (1H, H-15, $J=7.2$ Гц), 7.49 дд (1H, H-4, $J=2$ Гц, $J=8.4$ Гц), 7.56 д (1H, H-13, $J=8.4$ Гц), 7.67 д (1H, H-16, $J=1.9$ Гц), 10.32 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 49.9 (C9), 73.6 (C2), 110.0 (C7), 121.8 (C5), 124.4 (C6), 128.0 (C4), 129.6 (C3), 130.5 (C14), 131.4 (C15), 131.5 (C13), 131.6 (C16), 136.8 (C12), 137.0 (C11), 143.1 (C8), 178.3 (C1), 198.2 (C10). Вычислено, %: С, 57.16; Н, 3.30; N, 4.17; О, 14.28; Cl, 21.09. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Найдено, %: С, 57.25; Н, 3.33; N, 4.22; Cl, 21.15.

Кипячение альдоля **145a** в смеси HCl/AcOH проходит с отщеплением воды. В результате такой реакции образуется енон **81a** с почти количественным выходом за небольшой промежуток времени (Рисунок 2.3).

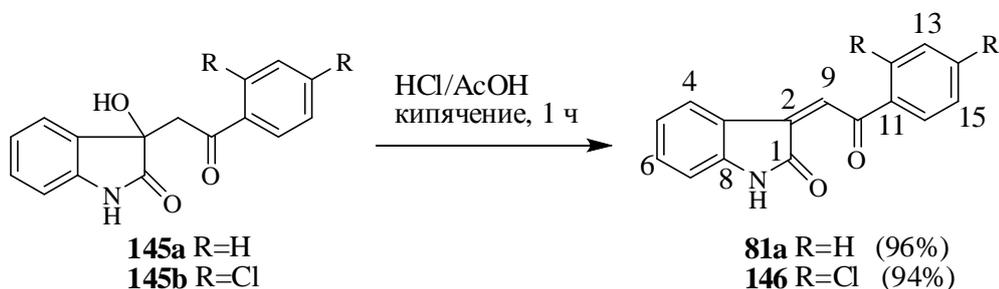


Рис. 2.3. Дегидратация альдолей **145a** и **145b**.

В спектре ЯМР ^1H соединения **81a** присутствует характерный сигнал амидного протона при 10.83 м.д. Появление синглета при 7.71 м.д. и исчезновение двух дублетов в области сильного поля однозначно свидетельствуют о присутствии в исследуемой молекуле винильного протона и, соответственно, двойной связи. Это также подтверждается ИК-спектром, в котором наличие двойной связи подтверждается характерным сигналом при 779 см^{-1} . В спектре ЯМР ^{13}C в области сильного и среднего поля наблюдаются сигналы пятнадцати атомов углерода, которые дополняются сигналом в слабом поле при 192.0 м.д., что говорит о присутствии в соединении карбонильного атома углерода C10. Эти данные, в сочетании с данными элементного анализа однозначно указывают на структуру **81a**.

Общая методика дегидратации альдолей

Соответствующий альдоль смачивают ледяной уксусной кислотой, добавляют 2-3 капли соляной кислоты ($\rho = 1.18\text{ г/см}^3$) и кипятят с обратным холодильником в течение часа. Реакционной смеси дают остыть до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 4 раза водой и высушивают на воздухе. Если осадок не выпадает, реакционную смесь выливают в 100 мл воды, небольшими порциями добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия до нейтральной реакции и экстрагируют хлористым метиленом (3 x 15 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют.

3-(2-Оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он 81a. Синтезирован по общей методике дегидратации альдолей.

Красные кристаллы. Т. пл. 196-197⁰С. Выход 96%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 779 (C=CH), 1682, 3085 (амид), 1708 (C=O), 1604 (ароматика). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 6.90 д (1H, H-7, J=7.8 Гц), 6.95 т (1H, H-5, J=7.7 Гц), 7.34 т (1H, H-6, J=7.7 Гц), 7.60 т (2H, H-13, H-15, J=7.8 Гц), 7.70 т (1H, H-14, J=3.7 Гц), 7.71 с (1H, H-9), 7.96 д (1H, H-4, J=7.5 Гц), 8.05 д (2H, H-12, H-16, J=7.7 Гц), 10.83 с (1H, NH). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 110.9 (C8), 120.3 (C3), 122.4 (C5), 126.7 (C9), 127.0 (C4), 129.0 (C12, C16), 129.7 (C13, C15), 133.5 (C6), 134.7 (C14), 136.7 (C2), 137.4 (C11), 145.0 (C8), 169.0 (C1), 192.0 (C10). Вычислено, %: C, 77.10; H, 4.45; N, 5.62; O, 12.84. C₁₆H₁₁NO₂. Найдено, %: C, 77.18; H, 4.47; N, 5.58.

Если проводить дегидратацию в аналогичных условиях, используя альдоль **145b** (Рисунок 2.3), то продуктом реакции является енон **146**, структура которого подтверждена физическими методами анализа. В его ИК-спектре наблюдается характерная полоса при 785 см^{-1} (двойная связь), а в спектре ЯМР ¹H в области среднего поля присутствуют семь ароматических протонов. Спектр дополняется синглетом амидного протона в области слабого поля при 10.86 м.д. Сравнительный анализ ЯМР-спектров полученного енона **146** с его аналогом **81a** указывает на смещение сигнала винильного протона в более слабое поле (7.82 и 7.71 м.д., соответственно). В спектре ЯМР ¹³C продукта **146** в среднем поле, по сравнению со спектром енона **81a**, наблюдаются сигналы двух атомов углерода (132.3 и 137.4 м.д.), которые связаны с хлором, а также незначительное смещение в более сильное поле сигналов карбонильных атомов углерода C1 и C10.

Стоит отметить и незначительное повышение температуры плавления полученного енона **146** по сравнению с веществом **81**. На основании проведенных спектральных исследований, структура продукта однозначно указывает на соединение **146** и также хорошо согласуется с данными элементного анализа.

3-[2-(2,4-Дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-он 146. Синтезирован по общей методике дегидратации альдолей.

Темно-красные кристаллы. Т. пл. 228-230⁰С. Выход 94%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 659 (C-Cl), 785 (C=CH), 3138 (NH), 1720 (C=O), 1582 (ароматика). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 6.90 д (1H, H-7, J=7.7 Гц), 7.02 т (1H, H-5, J=7.7 Гц), 7.36 с (1H, H-13), 7.41 т (1H, H-6, J=7.7 Гц), 7.62 дд (1H, H-15, J=2.0 Гц, J=8.3 Гц), 7.82 с (1H, H-9),

7.83 д (1H, Н-4, $J=2.5$ Гц), 8.31 д (1H, Н-16, $J=7.6$ Гц), 10.86 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 111.0 (C8), 120.3 (C3), 122.4 (C5), 126.9 (C9), 127.8 (C4), 128.5 (C15), 130.6 (C13), 132.3 (C6, C14), 134.4 (C16), 137.4 (C2, C12), 137.7 (C11), 146.0 (C8), 168.7 (C1), 191.4 (C10). Вычислено, %: С, 60.40; Н, 2.85; N, 4.40; O, 10.06; Cl, 22.29. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$. Найдено, %: С, 60.47; Н, 2.82; N, 4.44; Cl, 22.24.

Сообщалось [99], что димеризация енона **81j** в уксусном ангидриде или ДМФА проходит с образованием смеси спирооксиндола **143d** или фенантридинона **142c**, соответственно (Рисунок 2.4).

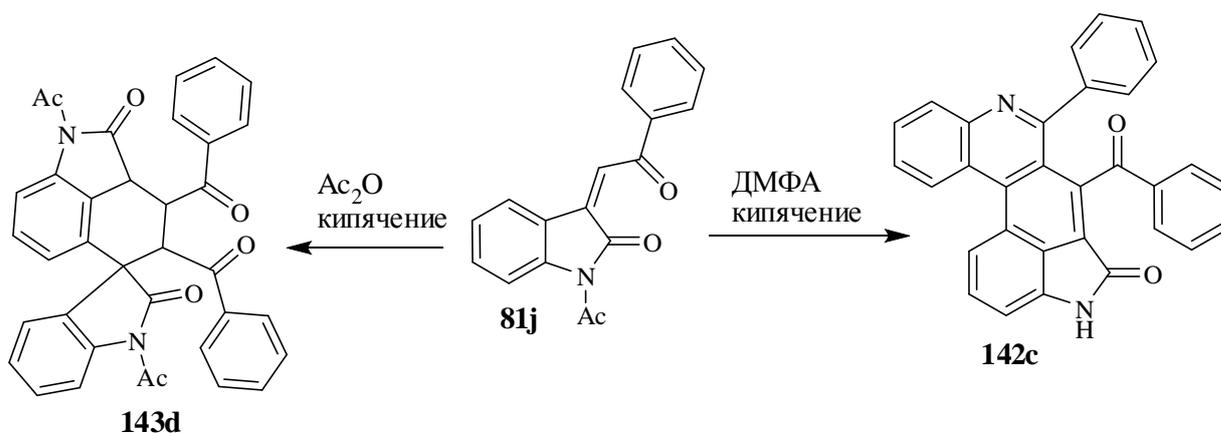


Рис. 2.4. Димеризация енона **81j** в разных условиях.

Нами исследовалась аналогичная реакция димеризации енона **146** с целью получения соединений **142a** и **143a** (Рисунок 2.5).

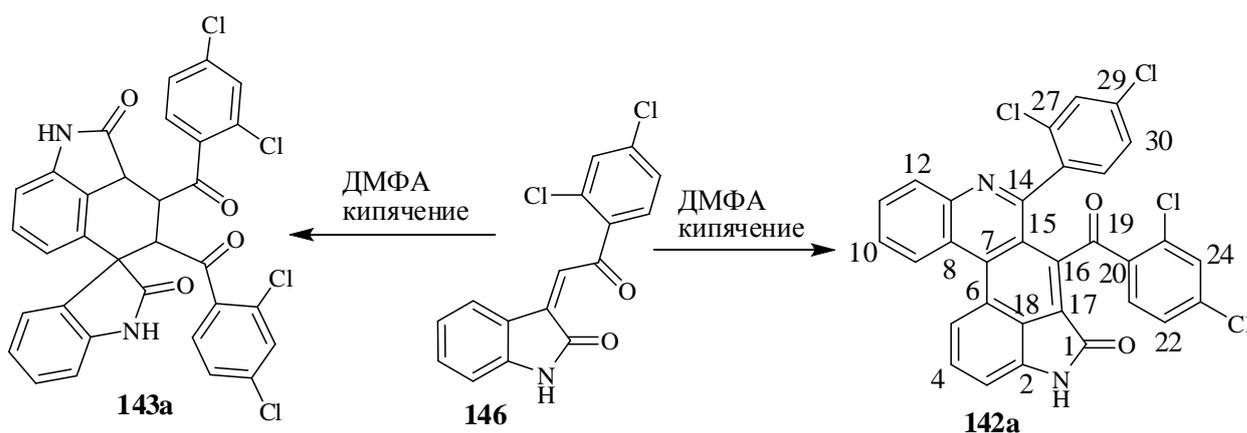


Рис. 2.5. Схема синтеза полициклических оксиндолов **142a** и **143a**.

Обнаружено, что кипячение енона **146** в ДМФА в течение суток, согласно данным ТСХ, приводит к формированию лишь одного нового вещества. Продукт реакции был

выделен методом перекристаллизации и с помощью ПТСХ*. Веществом с препаративной пластинки** оказался кристаллический фенантридинон **142a**, строение которого подтверждается спектральными методами анализа. Стоит отметить, что вещество, полученное методом перекристаллизации, идентично веществу с препаративной пластинки (данные ТСХ).

****Препаративная тонкослойная хроматография***

Вид тонкослойной хроматографии, проводимой с целью выделения индивидуальных соединений из смеси в чистом виде. В отличие от колоночной, такой вид хроматографии проводят на стеклянных пластинках (препаративная пластинка) определенных размеров и используют специальные методы для сбора отдельных фракций. Эффективность такой хроматографии существенно выше по сравнению с колоночной (процесс проходит значительно быстрее, лучше происходит разделение смеси на компоненты), однако самым главным недостатком этого метода является ограниченность в массе хроматографируемой смеси (не более 300 мг).

*****Пластинка, размер 20 x 30 см, матовая с одной стороны***

Готовилась следующим образом: на матовую сторону пластинки наносят сорбент (силикагель Silpearl с 10% содержанием УФ-индикатора UV-254). С помощью стеклянной палочки с короткими (1-1.5 см) резиновыми кольцами на концах, сорбент равномерно выравнивают (длину и высоту слоя), оставляя справа и слева на пластинке по 1-2 см без сорбента. Высота слоя не должна превышать 3 мм, что зависит от толщины колец на стеклянной палочке. Далее, ниткой на расстоянии 3-4 см от нижнего края отмечают тоненькую линию (старт). После этого хроматографируемую смесь растворяют при нагревании в 1-1,5 мл метанола и наносят на линию старта (стеклянной пипеткой по каплям, как можно ближе к сорбенту), оставляя по сторонам 1-2 см (в процессе хроматографирования возможно неравномерное поднятие элюента). Для испарения метанола, пластинку ставят в нагретый сушильный шкаф (70-80⁰С) на 15 минут или под вытяжной шкаф на 30 минут. В таком виде пластинка готова к хроматографированию. Процесс хроматографирования аналогичен ТСХ, однако он происходит в круглой камере (диаметр камеры 35 см, объем элюента не должен превышать 200 мл) и пластинку располагают под углом не более 30⁰.

В ИК-спектре образца **142a** имеются полосы при 658 и 667 см^{-1} , принадлежащие валентным колебаниям связей C-Cl, которые дополняются двумя интенсивными полосами карбонильных групп арильного и оксиндольного фрагментов при 1670 и 1693 см^{-1} , соответственно. В спектре ЯМР ^1H наблюдаются пять дублетов протонов Н-3, Н-9, Н-12, Н-24, Н-31 при 7.31, 7.70, 8.24, 8.75, 9.28 м.д., дублет двух протонов Н-21, Н-22 в области 7.38 м.д., триплет протона Н-11 при 7.89 м.д., а также синглет NH-группы при 11.16 м.д., который дополняется мультиплетом протонов Н-5, Н-10 и Н-30 при 8.00 м.д. Состав и структура **142a** также подтверждены данными элементного анализа и спектром ЯМР ^{13}C , в котором присутствуют сигналы 25 атомов углерода.

6-(2,4-Дихлорбензоил)-7-(2,4-дихлорфенил)индоло[3,4]фенантридин-5(4H)-он 142a

Енон **146** (1 г, 31 ммоль) растворяют в 3 мл ДМФА и кипятят в двухгорлой колбе на 50 мл с обратным холодильником и термометром в течение суток. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционной смеси дают остыть до 50 $^{\circ}\text{C}$, затем добавляют 30 мл этанола и кипятят еще 20 минут. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и ставят в морозилку до выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре последовательно водой, затем холодным этанолом. Далее, осадок перекристаллизовывают из метанола, получая кристаллическое вещество грязно-желтого цвета. В маточный раствор добавляют 50 мл воды, насыщенный раствор NaCl (25 мл) и экстрагируют хлористым метиленом (4 x 10 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой (2 x 25 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Полученную коричневую массу далее чистят с помощью ПТСХ, используя в качестве элюента хлороформ.

Продукт **142a** представляет собой кристаллическое вещество желтого цвета с т. пл. 211-213 $^{\circ}\text{C}$ (MeOH). Выход 34%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 658, 667 (C-Cl), 1670, 3357 (C=O амидный), 1693, (C=O), 3090 (амид), 1520 (NH), 1580, (ароматика), ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.31 д (1H, Н-3, $J=7.2$ Гц), 7.38 д (2H, Н-21, Н-22, $J=7.3$ Гц), 7.64 с (1H, Н-28), 7.70 д (1H, Н-24, $J=8.5$ Гц), 7.89 т (1H, Н-11, $J=7.6$ Гц), 8.00 м (3H, Н-5, Н-10, Н-30), 8.24 д (1H, Н-9, $J=7.8$ Гц), 8.75 д (1H, Н-12, $J=8.8$ Гц), 9.28 д (1H, Н-31, $J=8.1$ Гц), 11.16 с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 109.4 (C3), 121.2 (C5, C9), 123.9 (C8, C15), 124.0 (C23), 124.6 (C25), 125.4 (C6) 125.9 (C18), 127.6 (C10, C30), 128.6 (C22, C24), 129.1 (C4, C11), 130.0 (C28), 131.3 (C12), 131.5 (C21), 132.2 (C31), 134.7 (C26), 135.3 (C16), 135.5 (C20), 136.5 (C7), 137.6 (C27, C29), 139.0 (C17), 139.7 (C13), 145.2 (C2),

156.9 (C14), 166.9 (C1), 210.9 (C19). Вычислено, %: С, 63.29; Н, 2.40; Cl, 24.11; N, 4.76; O, 5.44. C₃₁H₁₄Cl₄N₂O₂. Найдено, %: С, 63.34; Н, 2.42; N, 4.72, Cl, 24.23.

Умеренный выход полициклического вещества **142a**, вероятно, является результатом стерически затрудненного присоединения [99].

Вторым объектом синтеза выступили вещества **142b** и **143b**, для получения которых необходимо исходить из енона **147** (Рисунок 2.6).

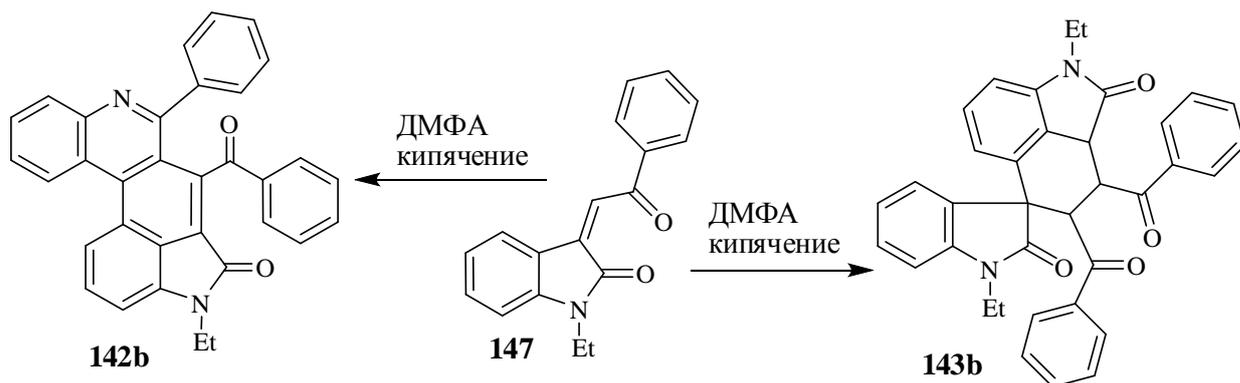


Рис. 2.6. Схема синтеза оксиндолов **142b** и **143b**.

Попытка алкилирования вещества **81a** йодистым этилом в системе K₂CO₃/DMF не привела к ожидаемому продукту **147**. Образовалась смесь веществ, из которой целевой енон выделен не был. В связи с этим, первоначально проводилась реакция алкилирования изатина **1**, согласно рисунку 2.7. Аналогичным способом были получены и другие N-алкилизатины [106].

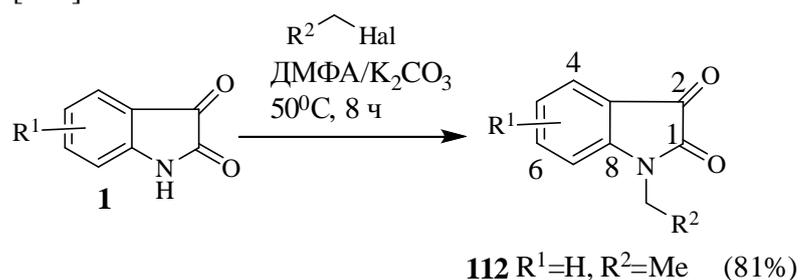


Рис. 2.7. Общий метод алкилирования изатинов.

Характерным для спектра ЯМР ¹H изатина **112** является исчезновение в области слабого поля синглета амидного протона и появление в области сильного поля триплета и квадруплета метильной и метиленовой групп (1.28 и 3.75 м.д.), соответственно. В спектре ЯМР ¹³C, наряду с 8 сигналами атомов углерода, дополнительно появляются 2 сигнала

при 12 и 35 м.д., которые являются характерными для метильной и метиленовой групп. Кроме того, строение вещества **112** хорошо согласуется с данными элементного анализа и однозначно указывает на его структуру.

Общая методика алкилирования изатинов

Исходный изатин (1 экв.) растворяют в ДМФА (1 г изатина в 5 мл ДМФА), добавляют мелкоизмельченный K_2CO_3 (2.6 экв) и перемешивают в течение 5 минут, после чего добавляют соответствующий алкилгалогенид (1.05 экв.). Перемешивание продолжают при $50^{\circ}C$ в течение 8 часов (контроль по ТСХ). По окончании реакции (исчезновение исходного изатина) реакционную смесь выливают в ледяную воду и при интенсивном перемешивании по каплям добавляют раствор серной или соляной кислоты (до $pH \approx 3$). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 3 раза водой и высушивают. Если продукт содержит примеси, его перекристаллизовывают из этанола.

1-Этилиндолин-2,3-дион 112. Синтезирован по общей методике алкилирования изатинов. Темно-оранжевые кристаллы. Т. пл. $93-94^{\circ}C$. Выход 81%. Алкилирующий агент: C_2H_5I . ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 3058 (амид), 1723, 3450 ($C=O$), 1607, 1455 (ароматика), 2941 (CH_3), 1935 (CH_2). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 1.28 т (3H, CH_3-CH_2 , $J=7.6$ Гц), 3.75 кв (2H, CH_3-CH_2), 6.89 д (1H, H-7, $J=7.8$ Гц), 7.08 т (1H, H-5, $J=7.5$ Гц), 7.55 д (2H, H-4, H-6, $J=7.3$ Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.6 (CH_3-CH_2), 34.9 (CH_3-CH_2), 110.1 (C7), 117.6 (C3), 123.6 (C4), 125.4 (C5), 138.4 (C6), 150.6 (C8), 157.8 (C1), 183.7 (C2). Вычислено, %: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00; O, 18.27. $C_{10}H_9NO_2$. Найдено, %: C, 68.62; H, 5.21; N, 7.96.

Альдольная конденсация изатина **112** с ацетофеноном **144** привела к другому веществу **148** (Рисунок 2.8), которое было выделено фильтрованием с выходом 68%, а его структура доказана с помощью спектральных методов анализа.

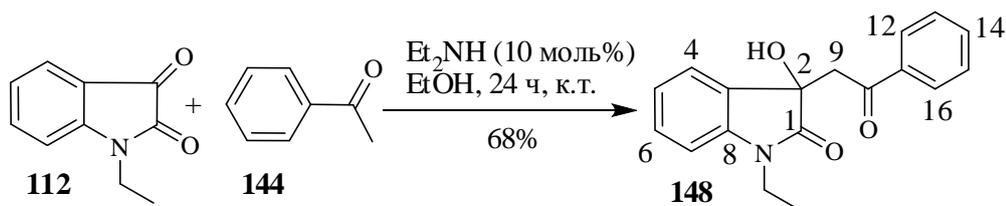


Рис. 2.8. Альдольная конденсация N-этилизаина **112** с ацетофеноном **144**.

По-видимому, наличие или отсутствие алкильной группы при атоме азота в исходном изатине мало влияет на ход реакции, а значительное уменьшение выхода продукта **148** в сравнении с его гомологом **145a** (68 и 87%, соответственно) можно объяснить его лучшей растворимостью в этаноле, что приводит к частичной его потере. Видимо, это связано с тем, что атом водорода при NH-группе в исходном изатине или альдоле образует водородные связи с карбонильными группами, что и сказывается на их растворимости.

Спектр ЯМР ^1H синтезированного альдоля **148** не содержит в области слабого поля характерный синглет протона свободной амидной группы, что четко видно в ЯМР-спектре гомолога **145a**. Однако, в спектре ЯМР ^1H вещества **148** присутствуют триплет метильной группы при 1.31 м.д., квадруплет при 3.54 м.д. (метиленовая группа) и мультиплет трех протонов в области 3.72-3.85 м.д. Один из этих трех протонов принадлежит метиленовой группе этильного радикала, а два других – протонам метиленовой группы при атоме углерода C2. В случае гомолога **145a**, эта метиленовая группа проявляется в виде двух дублетов с большой константой спин-спинового взаимодействия. Аналогичная картина наблюдается в спектре ЯМР ^{13}C , где имеются сигналы при 12.3 м.д. и 34.8 м.д., которые указывают на присутствие в исследуемой молекуле метильной и метиленовой групп, соответственно, а сигнал при 44.7 м.д. явно указывает на присутствие в веществе **148** метиленовой группы, которая связывает оксиндольный и ацетофеноновый фрагменты.

Приведенный анализ ЯМР-спектров соединений **145a** и **148** доказывает, что исследованный образец представляет собой вещество **148**. С этим заключением также согласуется присутствие в его ИК-спектре характерных полос OH-группы при 3270 и 3350 cm^{-1} . Кроме того, строение продукта подтверждается данными элементного анализа и однозначно приводит к структуре **148**.

1-Этил-3-гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)индолин-2-он 148. Синтезирован по общей методике альдольной конденсации изатинов с ацетофенонами.

Белые кристаллы. Т. пл. 121-122 $^{\circ}\text{C}$ (EtOH). Выход 68%. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 3270, 3350 (OH), 1682, 3055 (амид), 1697 (C=O), 1581 (ароматика), 1467 (CH_3). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.31 т (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $J=7.2$ Гц), 3.54 кв (1H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 3.72-3.85 м (3H, H-9, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 4.58 с (1H, OH), 6.88 д (1H, H-7, $J=7.8$ Гц), 7.01 т (1H, H-5, $J=7.5$ Гц), 7.30 т (1H, H-6, $J=7.2$ Гц), 7.41 т (3H, H-13, H-14, H-15, $J=8.1$ Гц), 7.55 т (1H, H-4, $J=7.4$ Гц), 7.87 д (2H, H-12, H-16, $J=7.7$ Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 34.8 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 44.7 (C9), 74.4 (C2), 108.7 (C7), 122.8 (C5), 124.1 (C6), 128.1 (C4),

128.7 (C3), 129.9 (C13, C15), 130.3 (C12, C16), 134.7 (C14), 136.4 (C11), 142.9 (C8), 176.0 (C1), 198.1 (C10). Вычислено, %: С, 73.20; Н, 5.80; N, 4.74; O, 16.25. C₁₈H₁₇NO₃. Найдено, %: С, 73.28; Н, 5.83; N, 4.70.

Синтез целевого исходного енона **147** был осуществлен при кипячении альдоля **148** по известной методике (Рисунок 2.9). Реакция прошла всего за 40 минут, а продукт был выделен фильтрованием с отличным выходом.

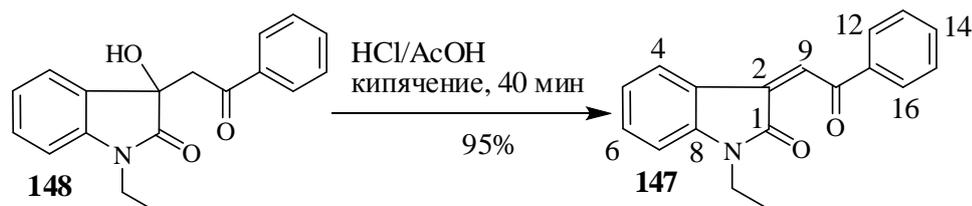


Рис. 2.9. Дегидратация альдоля **148**.

Отличительной чертой продукта **147** от его предшественника **148** является повышение температуры плавления с 120 до 130⁰С, а также в спектре ЯМР ¹Н вещества **147** отмечено незначительное смещение сигналов метильного фрагмента в более сильное поле без изменения константы спин-спинового взаимодействия. Появление синглета протона Н-9 при 7.77 м.д. однозначно указывает на присутствие в молекуле двойной связи, что также подтверждается данными спектра ЯМР ¹³С, в котором отсутствует характерный сигнал метиленовой группы при 44.7 м.д., которая связывает оксиндольный и ацетофеноновый фрагменты. Кроме того, структура вещества **147** хорошо согласуется с данными элементного анализа, что также подтверждает его строение.

1-Этил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он 147. Синтезирован по общей методике дегидратации альдолей.

Красные кристаллы. Т. пл. 130⁰С. Выход 95%. ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.25 т (3Н, СH₃-CH₂, J=7.1 Гц), 3.80 кв (2Н, CH₃-СH₂), 6.98 дд (2Н, Н-5, Н-7, J=7.7 Гц, J=15.3 Гц), 7.38 т (1Н, Н-6, J=7.7 Гц), 7.58 т (2Н, Н-13, Н-15, J=7.7 Гц), 7.68 т (1Н, Н-14, J=7.3 Гц), 7.77 с (1Н, Н-9), 8.07 д (2Н, Н-4, Н-12, J=7.1 Гц), 8.15 д (1Н, Н-16, J=7.4 Гц). ЯМР ¹³С (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 13.0 (СH₃-CH₂), 34.7 (CH₃-СH₂), 109.1 (C7), 120.1 (C3), 122.4 (C5), 126.3 (C9), 127.4 (C4), 128.9 (C12, C16), 129.3 (C13, C15), 133.0 (C6), 134.1 (C14), 136.4 (C2), 137.6 (C11), 145.4 (C8), 166.8 (C1), 190.9 (C10). Вычислено, %: С, 77.96; Н, 5.45; N, 5.05; O, 11.54. C₁₈H₁₅NO₂. Найдено, %: С, 78.03; Н, 5.47; N, 5.08.

При отсутствии заместителя в ароматическом кольце ацетофенонового фрагмента в сочетании с этильным радикалом оксиндола **147** наблюдалось изменение направления реакции димеризации. В результате, образовывался новый кристаллический спирооксиндол **143b** [107, 108] (Рисунок 2.10).

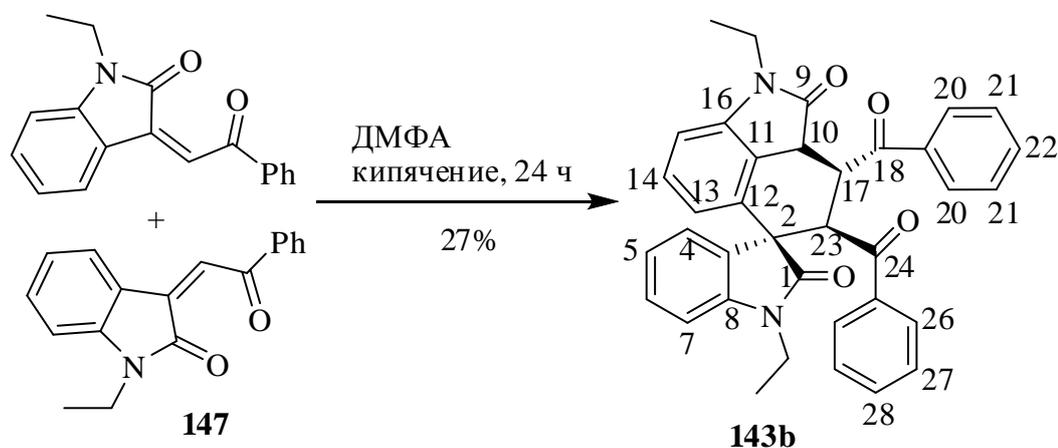


Рис. 2.10. Синтез спирооксиндола **143b** из енона **147**.

В ИК-спектре выделенного вещества **143b** наблюдаются полосы амидных (1693 , 3090 см^{-1}), арильных (1581 см^{-1}), метиленовых (1488 см^{-1}) и метильных (1463 см^{-1}) групп, соответственно. Его спектр ЯМР ^1H содержит характерные триплеты метильных групп при 0.74 и 1.17 м.д., а также сигналы метиленовых протонов при 3.16 , 3.50 , 3.70 м.д. и 3.95 м.д. Триплет и два дублета при 4.73 , 5.03 и 5.96 м.д. принадлежат метинным протонам Н-17, Н-23 и Н-10 соответственно, а сигналы ароматических протонов проявляются в области 6.78 - 8.18 м.д.

Строение исследованного образца также вытекает из данных спектра ЯМР ^{13}C , в котором имеются сигналы атомов углерода, среди которых следует выделить характерные при 40.8 , 46.8 , 56.4 м.д. ($-\underline{\text{C}}\text{H}$), 174.9 , 177.3 м.д. ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{N}$), 200.4 , 202.9 м.д. ($\text{O}=\underline{\text{C}}-\text{Ar}$). Приведенные выше данные, с учетом данных элементного анализа, указывают на соединение **143b**, однако его строение и кристаллическая структура были окончательно установлены и доказаны с помощью РСА* (Рисунок 2.11).

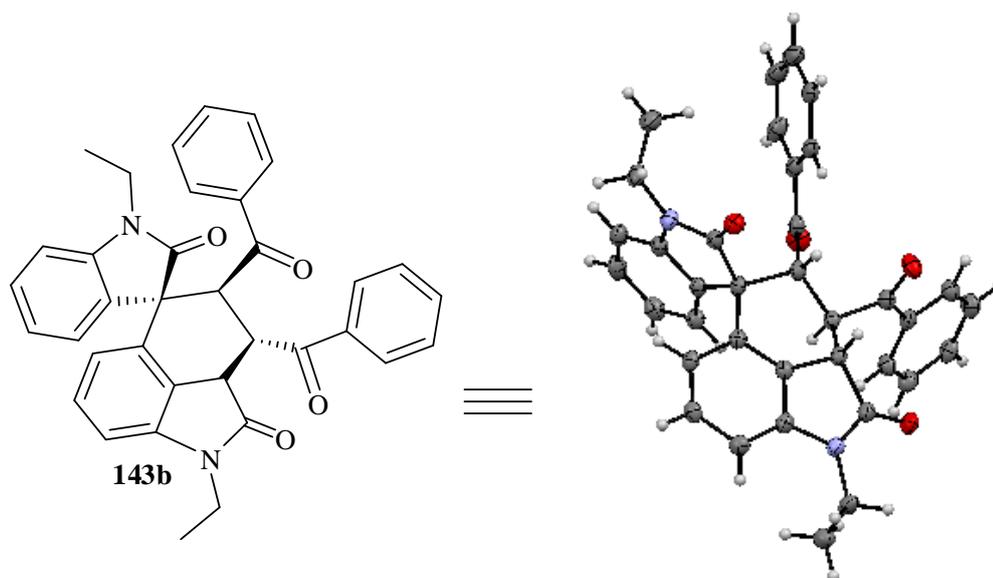


Рис. 2.11. Кристаллическая структура спирооксиндола **143b**.

**Эксперимент* проводился на дифрактометре «Oxford Diffraction Xcalibur-E» при 293⁰ К.

Кристалл триклинный, пространственная группа симметрии $P\bar{1}$: $a=11.003(1)$, $b=11.595(1)$, $c=12.268(1)$ Å, $\alpha=71.62(1)^\circ$, $\beta=73.36(1)^\circ$, $\gamma=78.38(1)^\circ$. $Z=2$, состава $C_{36}H_{30}N_2O_4$. В молекулярной структуре вещества **143b** индолиноновый и гексагидробензиндолиноновый фрагменты *спиро*-сочленены по атому C(2) с диэдральным углом $108.51(1)^\circ$.

(2*R*,3*S*,3'*S*,4*S*)-3,4-Дибензоил-1,1'-диэтил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[бензоиндол-5,3'-индолин]-2,2(2*H*)-дион 143b

Енон **147** (0.75 г, 27 ммоль) растворяют в 2 мл ДМФА и кипятят в двухгорлой колбе на 50 мл с обратным холодильником и термометром в течение суток. По окончании реакции (контроль по ТСХ) реакционной смеси дают остыть до 50⁰С, затем добавляют 20 мл этанола и кипятят еще 30 минут. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 20 мл воды и ставят в морозилку на 1 час. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 3 раза холодным метанолом и высушивают. Если осадок не выпадает, реакционную массу выливают в делительную воронку, добавляют 50 мл воды и экстрагируют хлороформом (6 x 15 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой для удаления остатков ДМФА, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Полученную массу перекристаллизовывают из метанола или хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь гексан-этилацетат (3:1).

Продукт **143b** представляет собой кристаллическое вещество песочного цвета с т. пл. 219-221⁰С. Выход 27%. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1693, 3090 (амид), 1707 (C=O), 1581 (ароматика), 1463 (CH₃), 1488 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 0.74 т, (3H, CH₃-CH₂, J=7.0 Гц), 1.17 т (3H, CH₃-CH₂, J=6.9 Гц), 3.16 м (1H, CH₃-CH₂), 3.50 м (1H, CH₃-CH₂), 3.7 м (1H, CH₃-CH₂), 3.95 кв (1H, CH₃-CH₂, J=11.6 Гц), 4.73 т (1H, H-17, J=11.3 Гц), 5.03 д (1H, H-23, J=10.8 Гц), 5.96 д (1H, H-10, J=7.9 Гц), 6.78 д (1H, H-15, J=7.7 Гц), 6.91 д (1H, H-4, J=7.5 Гц), 6.97 т (1H, H-6, J=7.4 Гц), 7.10 т (3H, H-5, H-13, H-14, J=7.8 Гц), 7.20 т (2H, H-21, J=6.6 Гц), 7.31 т (2H, H-27, J=7.5 Гц), 7.51 т (3H, H-20, H-28, J=7.4 Гц), 7.64 т (1H, H-22, J=7.1 Гц), 8.18 д (2H, H-26, J=7.4 Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 12.3, 13.2 (CH₃), 34.7, 34.9 (CH₂), 40.8 (C10), 46.8 (C17), 54.5 (C2), 56.3 (C23), 107.0 (C4), 108.8 (C15), 118.4 (C13), 123.1 (C5), 126.5 (C12), 127.0 (C14), 127.9 (C26), 128.6 (C6, C7), 129.3-129.5 (C20, C21, C27), 131.8 (C12) 133.1 (C11), 133.5 (C22, C28), 137.5, 137.9 (C19, C25), 142.4 (C8), 142.7 (C16), 174.9, 177.3 (C1, C19), 200.4, 202.9 (C18, C24). Вычислено, %: C, 77.96; H, 5.45; N, 5.05; O, 11.54. C₃₆H₃₀N₂O₄. Найдено, %: C, 78.03; H, 5.41; N, 5.00.

Далее нами исследовалось влияние алкильного заместителя в исходных енонах **151a-151c** на протекание обсуждаемой реакции димеризации. Еноны были синтезированы в три стадии, исходя из изатина **1**, согласно схеме на рисунке 2.12.

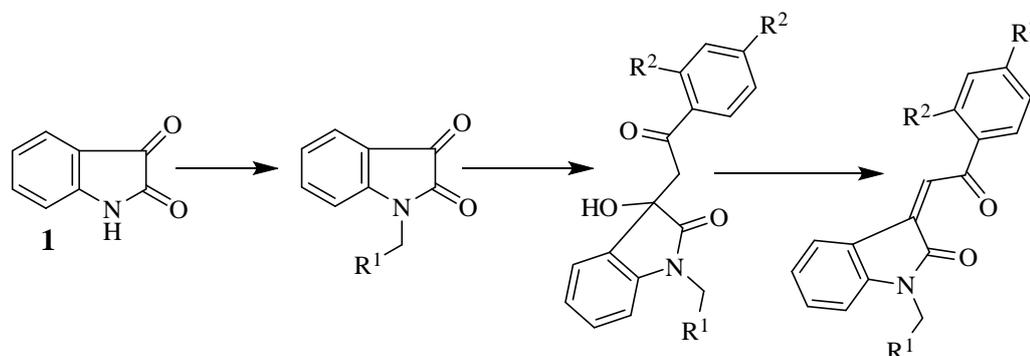


Рис. 2.12. Общая схема синтеза исходных енонов из изатина.

Первоначально, нами проводилось алкилирование изатинов по уже известной методике [106]. Стоит отметить, что взаимодействие изатина с пропильодидом или бутилбромидом протекает за одинаковый промежуток времени с близкими выходами, в то время как децилбромид реагирует за более длительный период времени и с пониженным выходом (Рисунок 2.13).

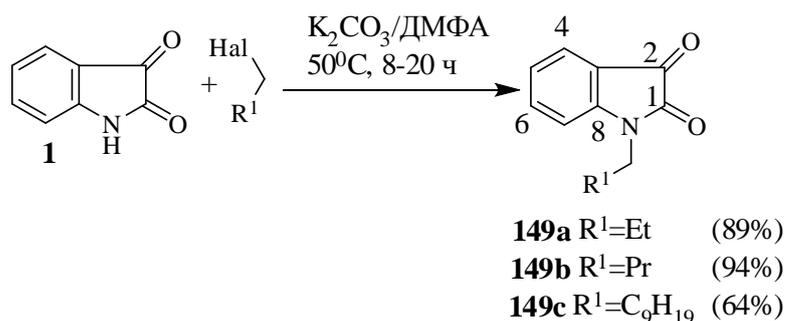


Рис. 2.13. Получение N-алкилизатинов **149a-149c**.

Изатин **149a** образуется с выходом 89% за 8 часов. В его ИК-спектре присутствуют характерные полосы амидной (1687 см^{-1}) и карбонильной (1721 см^{-1}) групп. Кроме того, температура плавления полученного вещества существенно отличается от исходного изатина **1**. Такая же ситуация наблюдается и для вещества **149b**, которое получается с выходом 94% за тот же промежуток времени, что и в случае изатина **149a**. Сигналы амидной и карбонильной групп в его ИК-спектре незначительно смещены (1693 и 1723 см^{-1} , соответственно), а температура плавления еще ниже, в сравнении с его гомологом **149a**. Стоит отметить, что изатины **149a** и **149b** были выделены без какой-либо дополнительной очистки и с близкими выходами, что не имело места в процессе синтеза изатина **149c**, для получения которого потребовалось 20 часов. После его перекристаллизации из этанола он выделен с умеренным выходом (64%) и его ИК-спектр содержит те же характерные сигналы амидной (1636 см^{-1}) и карбонильной (1733 см^{-1}) групп.

Главной отличительной чертой синтезированных N-алкилизатинов **149a**, **149b** и **149c** от исходного изатина **1** является исчезновение в области слабого поля в спектрах ЯМР ^1H синглета NH-группы и появление в сильном поле характерных сигналов для метиленовых групп и триплета метильной группы. Такая же картина наблюдается и в спектрах ЯМР ^{13}C , где в области сильного поля дополнительно появляются сигналы атомов углерода метильной и метиленовых групп. Кроме того, строение синтезированных изатинов **149a-149c** также подтверждается данными элементного анализа и однозначно указывает на их строение. В таблице 2.1 представлены аналитические характеристики для синтезированных N-алкилизатинов **149a-149c**.

Таблица 2.1. Физико-химические и спектральные характеристики изатинов **149a-149c**.

Соединение	Характеристические данные
1-Пропилиндолин-2,3-дион 149a	<p>Темно-оранжевые кристаллы. Т. пл. 72-73⁰С. Выход 89%. Алкилирующий агент: C₃H₇I. ИК-спектр, (v/cm⁻¹): 1687, 3067 (амид), 1721 (C=O), 1609 (ароматика), 1469, 2936 (CH₃), 1927.8 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.99 т (3H, CH₃-CH₂, J=7.4 Гц), 1.69-1.78 м (2H, CH₃-CH₂), 3.68 т (2H, N-CH₂, J=7.3 Гц), 6.89 д (1H, H-7, J=7.8 Гц), 7.10 т (1H, H-5, J=7.5 Гц), 7.55-7.60 м (2H, H-4, H-6). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 11.3 (CH₃-CH₂), 20.6 (CH₃-CH₂), 47.8 (N-CH₂), 110.1 (C6), 117.5 (C3), 123.6 (C4), 125.4 (C5), 138.3 (C7), 151.1 (C8), 158.2 (C1), 183.6 (C2). Вычислено, %: C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40; O, 16.91. C₁₁H₁₁NO₂. Найдено, %: C, 69.89; H, 5.83; N, 7.44.</p>
1-Бутилиндолин-2,3-дион 149b	<p>Темно-оранжевые кристаллы. Т. пл. 41-42⁰С. Выход 94%. Алкилирующий агент: C₄H₉Br. ИК-спектр, (v/cm⁻¹): 1693, 3065 (амид), 1723 (C=O), 1607 (ароматика), 1471 (CH₃), 2877 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.94 т (3H, CH₃-CH₂, J=7.3 Гц), 1.34-1.43 м (2H, CH₃-CH₂), 1.66 квн (2H, N-CH₂-CH₂), 3.69 т (2H, N-CH₂, J=7.3 Гц), 6.88 д (1H, H-7, J=8.1 Гц), 7.08 т (1H, H-5, J=7.5 Гц), 7.57 т (2H, H-4, H-6, J=7.4 Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.6 (CH₃-CH₂), 20.1 (CH₃-CH₂), 29.2 (N-CH₂-CH₂), 40.0 (N-CH₂), 110.2 (C6), 117.5 (C3), 123.6 (C4), 125.4 (C5), 138.3 (C7), 151.0 (C2), 158.1 (C1), 183.7 (C8). Вычислено, %: C, 70.92; H, 6.45; N, 6.89; O, 15.74. C₁₂H₁₃NO₂. Найдено, %: C, 70.90; H, 6.40; N, 6.93.</p>
1-Децилиндолин-2,3-дион 149c	<p>Алкилирующий агент: C₁₀H₂₁Br. Выделен перекристаллизацией из этанола. Темно-оранжевые кристаллы. Т. пл. 59-60⁰С. Выход 64%. ИК-спектр, (v/cm⁻¹): 1636, 3065 (амид), 1733, (C=O), 1607 (ароматика), 1465 (CH₃), 2847 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.86 т (3H, CH₃, J=6.6 Гц), 1.24-1.39 м (15H, CH₂), 1.68 квн (2H, N-CH₂-CH₂-), 3.70 т (2H, N-CH₂-CH₂-, J=7.3 Гц), 6.88 д (1H, H-7, J=7.8 Гц), 7.10 т (1H, H-5, J=7.6 Гц), 7.57 т (2H, H-4, H-6, J=7.6 Гц).</p>

	<p>ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3, δ, м.д.): 14.1 (C_H_3), 22.6 ($\text{C}_\text{H}_3\text{-C}_\text{H}_2\text{-}$), 26.9, 27.2, 29.2, 29.4, 29.5, 31.8 ($\text{N-CH}_2\text{-(C}_\text{H}_2\text{)}_7$), 40.3 ($\text{N-CH}_2$), 110.2 ($\text{C}_6$), 117.6 ($\text{C}_3$), 123.6 ($\text{C}_4$), 125.4 ($\text{C}_5$), 138.3 ($\text{C}_7$), 151.1 ($\text{C}_8$), 158.1 ($\text{C}_1$), 183.6 ($\text{C}_2$). Вычислено, %: С, 75.22; Н, 8.77; N, 4.87; O, 11.13. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_2$. Найдено, %: С, 75.29; Н, 8.73; N, 4.90.</p>
--	--

Следующий этап заключался в синтезе альдолей **150a-150c**, которые были получены по общей методике альдольной конденсации изатинов **149a-149c** с ацетофенонами (Рисунок 2.14).

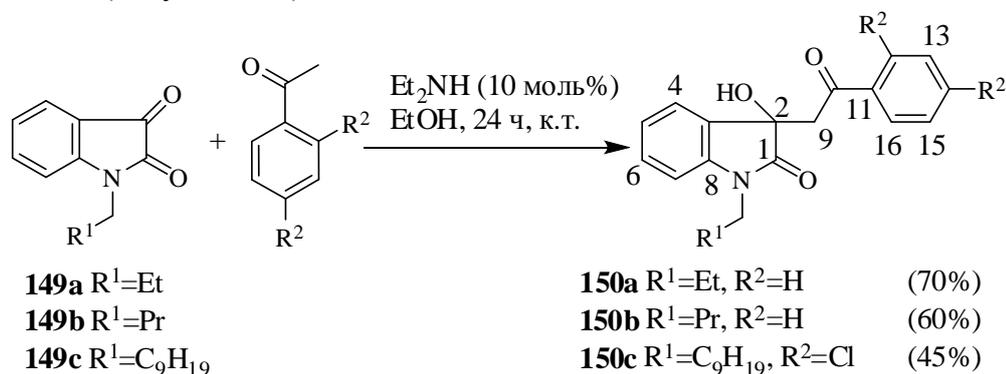


Рис. 2.14. Альдольная конденсация N-алкилизатинов **149a-149c**.

Установлено, что наилучший выход (70%) был достигнут в случае альдоля **150a**, тогда как выходы альдолей **150b** и **150c** были ниже (60 и 45%, соответственно). Структуры полученных альдолей были доказаны с использованием ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В спектрах ЯМР ^1H альдолей **150a** и **150b** в области сильного поля наблюдаются характерные дублеты при 3.53 и 3.83 м.д., принадлежащие метиленовой группе с высокой константой спин-спинового взаимодействия (17.3 Гц), которая связывает оксиндольный и ацетофеноновый фрагменты. Однако, для альдоля **150c** эта метиленовая группа проявляется в виде мультиплета при 3.59-3.74 м.д. В спектрах также присутствуют характерный триплет для метильной группы и характерные сигналы метиленовых групп алкильного радикала. Спектры дополняет синглет гидроксильной группы, который присутствует в области сильного поля, а сигналы ароматических протонов проявляются в среднем поле. Кроме того, о наличии в молекуле вещества **150c** атомов хлора свидетельствует незначительное смещение в более слабое поле в спектре ЯМР ^{13}C атомов углерода C_{12} и C_{14} , а в его спектре ЯМР ^1H присутствует на 2 ароматических протона меньше в сравнении с альдолями **150a** и **150b**. Строение синтезированных альдолей **150a-150c** хорошо согласуется с данными элементного анализа и однозначно указывает

на их структуру. В таблице 2.2 представлены аналитические характеристики для синтезированных альдолей **150a-150c**.

Таблица 2.2. Физико-химические и спектральные характеристики альдолей **150a-150c**.

Соединение	Характеристические данные
3-Гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-1-пропилиндолин-2-он 150a	Белые кристаллы. Т. пл. 135-137 ⁰ С (EtOH). Выход 70%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3279 (ОН), 1684, 3068 (амид), 1580 (ароматика), 1468 (CH ₃), 2871 (CH ₂). ЯМР ¹ H (400 МГц, CDCl ₃ , δ , м.д., J/Гц): 0.99 т (3H, CH ₃ -CH ₂ , J=7.4 Гц), 1.71-1.80 м (2H, CH ₃ -CH ₂), 3.53 д (1H, H-9, J=17.4 Гц), 3.61-3.75 м (2H, N-CH ₂), 3.83 д (1H, H-9, J=17.4 Гц), 4.60 с (1H, ОН), 6.87 д (1H, H-7, J=7.9 Гц), 7.01 т (1H, H-6, J=7.4 Гц), 7.29 т (1H, H-4, J=7.8 Гц), 7.42 т (3H, H-13, H-14, H-15, J=7.9 Гц), 7.55 т (1H, H-5, J=7.4 Гц), 7.88 д (2H, H-12, H-16, J=7.2 Гц). ЯМР ¹³ C (100.6 МГц, CDCl ₃ , δ , м.д.): 11.4 (CH ₃ -CH ₂), 20.6 (CH ₃ -CH ₂), 41.7 (N-CH ₂), 44.6 (C9), 74.4 (C2), 108.9 (C7), 122.8 (C5), 124.1 (C4), 128.2 (C6), 128.7 (C13, C15), 129.9 (C12, C16), 130.2 (C3), 133.8 (C14), 136.4 (C11), 143.2 (C8), 176.3 (C1), 198.2 (C10). Вычислено, %: С, 73.77; Н, 6.19; N, 4.53; O, 15.52. C ₁₉ H ₁₉ NO ₃ . Найдено, %: С, 73.82; Н, 6.22; N, 4.56.
3-Гидрокси-3-(2-оксо-2-фенилэтил)-1-бутилиндолин-2-он 150b	Белые кристаллы. Т. пл. 155-157 ⁰ С (EtOH). Выход 60%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3356 (ОН), 1679, 3060 (амид), 1684 (C=O), 1580 (ароматика), 1466 (CH ₃). ЯМР ¹ H (400 МГц, CDCl ₃ , δ , м.д., J/Гц): 0.95 т (3H, CH ₃ -CH ₂ , J=7.3 Гц), 1.37-1.46 м (2H, CH ₃ -CH ₂), 1.70 квн (2H, N-CH ₂ -CH ₂), 3.54 д (1H, H-9, J=17.3 Гц), 3.65-3.78 м (2H, N-CH ₂ -CH ₂), 3.84 д (1H, H-9, J=17.3 Гц), 4.67 с (1H, ОН), 6.87 д (1H, H-7, J=7.8 Гц), 7.01 т (1H, H-6, J=7.3 Гц), 7.29 т (1H, H-4, J=7.8 Гц), 7.41 т (3H, H-13, H-14, H-15, J=8.0 Гц), 7.55 т (1H, H-5, J=7.4 Гц), 7.87 д (2H, H-12, H-16, J=7.2 Гц). ЯМР ¹³ C (100.6 МГц, CDCl ₃ , δ , м.д.): 13.8 (CH ₃ -CH ₂), 20.2 (CH ₃ -CH ₂), 29.3 (N-CH ₂ -CH ₂), 40.0 (N-CH ₂ -CH ₂), 44.7 (C9), 74.4 (C2), 108.9 (C7), 122.9 (C5), 124.1 (C4), 128.2 (C6), 128.6 (C13, C15), 129.8 (C12, C16), 130.2 (C3), 133.7 (C14), 136.4 (C11), 143.2 (C8), 176.3 (C1), 198.1 (C10). Вычислено, %: С, 74.28; Н, 6.55; N, 4.33; O, 14.84. C ₂₀ H ₂₁ NO ₃ . Найдено, %: С, 74.32; Н, 6.57; N, 4.37.

<p>1-Децил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксииндолин-2-он 150c</p>	<p>Выделен перекристаллизацией из этанола. Бело-желтые кристаллы. Т. пл. 88-90⁰С (EtOH). Выход 45%. ИК-спектр, (v/cm⁻¹):, 3356 (ОН), 658 (С-Cl), 3057 (амид), 1695 (С=O), 1582 (ароматика), 1468 (СН₃), 2853 (СН₂). ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.87 т (3Н, СН₃, J=6.6 Гц), 1.24-1.39 м (15Н, СН₂), 1.68 квн (2Н, N-СН₂-СН₂), 3.49 д (1Н, N-СН₂-СН₂, J=7.3 Гц), 3.59-3.74 м (3Н, N-СН₂-СН₂, Н-9), 4.35 с (1Н, ОН), 6.85 д (1Н, Н-7, J=7.8 Гц), 7.04 т (1Н, Н-5, J=7.4 Гц), 7.25-7.34 м (2Н, Н-4, Н-6), 7.38-7.41 м (3Н, Н-13, Н-15, Н-16). ЯМР ¹³С (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.1 (СН₃), 22.7 (СН₃-СН₂-), 26.9, 27.2, 29.3, 29.5, 31.9 (N-СН₂-(СН₂)₇), 40.2 (N-СН₂), 48.6 (С9), 74.6 (С2), 109.0 (С7), 122.9 (С4), 124.1 (С5), 127.5 (С6), 129.4 (С3), 130.1, 130.4, 130.9 (С13, С15, С16), 132.3 (С12), 136.8 (С14), 138.1 (С11), 143.2 (С8), 176.0 (С1), 200.0 (С10). Вычислено, %: С, 65.54; Н, 6.56; N, 2.94; О, 10.07; Cl, 14.88. C₂₆H₃₁NO₃Cl₂. Найдено, %: С, 65.51; Н, 6.57; N, 2.92; Cl, 14.96.</p>
--	---

Заключительный этап состоял в синтезе интересных нас енонов **151a-151c**, которые были получены из соединений **150a-150c** по общей методике дегидратации альдолей (Рисунок 2.15).

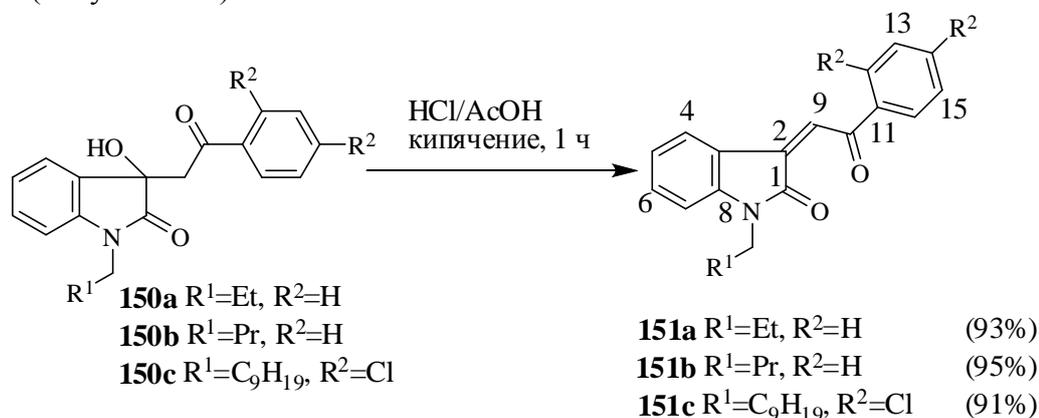


Рис. 2.15. Дегидратация альдолей **150a-150c**.

Стоит отметить, что образование енонов проходило практически с количественным выходом (93, 95 и 91%, соответственно), что не имело места при синтезе исходных альдолей, а на основании ИК- и ЯМР-спектроскопии были установлены их структуры. Сравнительный анализ ЯМР-спектров исходных соединений **150a** и **150b** и полученных веществ однозначно приводит к структурам **151a** и **151b**. Характерной особенностью

спектров ЯМР ^1H синтезированных енонов в сравнении с исходными альдолями является исчезновение в области сильного поля синглета гидроксильной и двух дублетов метиленовой группы при атомах углерода C2 и C9, соответственно, и появление в области среднего поля синглета винильного протона (7.88 и 7.83 м.д.). Кроме того, в спектрах ЯМР ^{13}C атомы углерода C2 и C9 находятся в более слабом поле.

Аналогичная ситуация наблюдается и в спектре ЯМР ^1H енона **151c**, однако синглет винильного протона смещается в более сильное поле (7.55 м.д.) в сравнении с енонами **151a** и **151b**. Атомы углерода C12 и C14 в спектре ЯМР ^{13}C , которые связаны с хлором, находятся в более слабом поле в сравнении с веществами **151a** и **151b**, что также подтверждается спектром ЯМР ^1H , в котором в области среднего поля на два ароматических протона меньше. Кроме того, в ИК-спектрах всех трех продуктов присутствуют полосы при 776, 778 и 783 см^{-1} , которые свидетельствуют о наличии в них двойной связи. Приведенные выше спектральные характеристики хорошо согласуются с данными элементного анализа и однозначно приводят к структурам **151a-151c**. В таблице 2.3 представлены аналитические данные для синтезированных енонов **151a-151c**.

Таблица 2.3. Физико-химические и спектральные характеристики енонов **150a-150c**.

Соединение	Характеристические данные
1-Пропил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он 151a	Красные кристаллы. Т. пл. 73-74 $^{\circ}\text{C}$. Выход 93%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 776 (C=CH), 3110 (амид), 1702 (C=O), 1581 (ароматика), 1467 (CH ₃). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl ₃ , δ , м.д., J/Гц): 0.99 т (3H, CH ₃ -CH ₂ , J=7.4 Гц), 1.69-1.78 м (2H, CH ₃ -CH ₂), 3.72 т (2H, N-CH ₂ , J=7.2 Гц), 6.81 д (1H, H-7, J=7.8 Гц), 7.00 т (1H, H-6, J=7.8 Гц), 7.34 т (1H, H-5, J=7.6 Гц), 7.52 т (2H, H-13, H-15, J=7.8 Гц), 7.60 т (1H, H-14, J=7.4 Гц), 7.88 с (1H, H-9), 8.10 д (2H, H-4, H-12, J=8.3 Гц), 8.31 д (1H, H-16, J=8.0 Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl ₃ , δ , м.д.): 11.4 (CH ₃ -CH ₂), 20.8 (CH ₃ -CH ₂), 47.7 (N-CH ₂), 108.5 (C7), 120.2 (C3), 122.6 (C5), 126.3 (C9), 127.4 (C4), 128.8 (C12, C16), 128.9 (C13, C15), 132.5 (C6), 133.8 (C14), 136.6 (C2), 137.6 (C11), 145.5 (C8), 167.9 (C1), 191.2 (C10). Вычислено, %: C, 78.33; H, 5.88; N, 4.81; O, 10.98. C ₁₉ H ₁₇ NO ₂ . Найдено, %: C, 78.37; H, 5.90; N, 4.85.

<p>1-Бутил-3-(2-оксо-2-фенилэтилиден)индолин-2-он 151b</p>	<p>Красное масло. Выход 95%. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 778 (C=CH), 1709 (C=O), 1599 (ароматика), 1465 (CH₃), 2957 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.92 т (3H, CH₃-CH₂, J=7.4 Гц), 1.32-1.41 м (2H, CH₃-CH₂), 1.62 квн (2H, N-CH₂-CH₂), 3.69 т (2H, N-CH₂-CH₂, J=7.1 Гц), 6.75 д (1H, H-7, J=7.8 Гц), 6.94 т (1H, H-6, J=7.6 Гц), 7.28 т (1H, H-5, J=7.8 Гц), 7.45 т (2H, H-13, H-15, J=7.6 Гц), 7.55 т (1H, H-14, J=7.2 Гц), 7.83 с (1H, H-9), 8.05 д (2H, H-12, H-16, J=6.9 Гц), 8.30 д (1H, H-4, J=7.6 Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.8 (CH₃-CH₂), 20.2 (CH₃-CH₂), 29.5 (N-CH₂-CH₂), 39.8 (N-CH₂) 108.5 (C7), 120.2 (C3), 122.5 (C4), 126.0 (C5), 127.8 (C6), 128.7 (C12, C16), 128.8 (C13, C15), 132.5 (C9), 133.7 (C14), 136.6 (C2), 137.6 (C11), 145.5 (C8), 167.7 (C1), 191.0 (C10). Вычислено, %: C, 78.66; H, 6.27; N, 4.59; O, 10.48 C₂₀H₁₉NO₂. Найдено, %: C, 78.77; H, 6.31; N, 4.52.</p>
<p>1-Децил-3-[2-(2,4-дихлорфенил)-2-оксоэтилиден]индолин-2-он 151c</p>	<p>Красное масло. Выход 91%. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 783 (C=CH), 1713 (C=O), 1552, 3064 (амид) 1583 (ароматика), 1466 (CH₃), 2924 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.83 т (3H, CH₂-CH₃, J=5.0 Гц), 1.21-1.30 д (14H, (CH₂)₇-CH₃, J=37.0 Гц), 1.64т (2H, N-CH₂-CH₂, J=6.4 Гц), 3.68 т (2H, N-CH₂, J=5.5 Гц) 6.76 д (1H, H-7, J=6.6 Гц), 6.98 т (1H, H-6, J=7.2 Гц), 7.32 м (2H, H-4, H-5), 7.41 т (1H, H-13, J=2.0 Гц), 7.55 с (1H, H-9), 7.60 д (1H, H-15, J=8.3 Гц), 8.54 д (1H, H-16, J=7.7 Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.1 (CH₃-CH₂), 22.7 (CH₃-CH₂), 26.9, 27.4, 29.3, 29.5, 31.9 ((CH₂)₇), 40.2 (N-CH₂) 108.6 (C7), 120.2 (C3), 122.6 (C4), 126.9 (C5, C15), 127.5 (C6), 128.5 (C13), 130.5 (C9), 131.2 (C2, C16), 133.2 (C14), 137.2 (C12), 138.3 (C11), 146.0 (C8), 167.7 (C1), 190.6 (C10). Вычислено, %: C, 68.12; H, 6.38; Cl, 15.47; N, 3.06; O, 6.98. C₂₆H₂₉Cl₂NO₂ Найдено, %: C, 68.23; H, 6.40; N, 3.09; Cl, 15.55.</p>

Учитывая установленный факт, что димеризация енона **147** проходит с образованием спирооксиндола **143b**, представляло интерес исследовать аналогичную

реакцию его аналогов **151a-151c** (Рисунок 2.16) [108]. Как и в случае спирооксиндола **143b**, продукты реакции представляют собой кристаллические вещества, строение которых подтверждается спектральными данными.

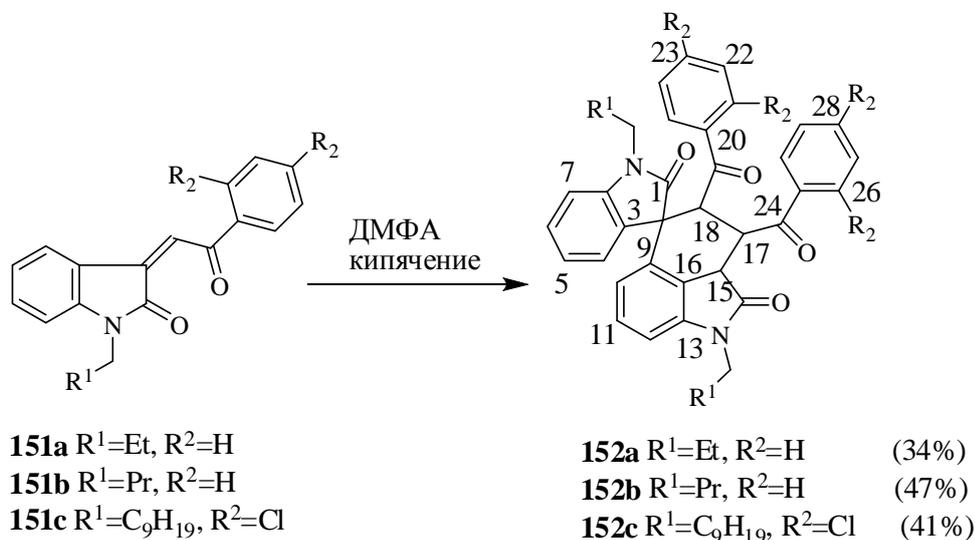


Рис. 2.16. Схема синтеза замещенных спирооксиндолов **152a-152c**.

В области сильного поля в спектрах ЯМР ¹H веществ **152a** и **152b**, наряду с сигналами ароматических протонов, наблюдается дублет Н-15 в области 5.96 м.д., тогда как положение обсуждаемого протона в продукте **152c** незначительно сместилось в более сильное поле – 5.93 м.д. Аналогичная ситуация наблюдается и с положением триплета Н-17 в спектрах продуктов **152a**, **152b**, **152c**: 4.38, 4.38 и 4.30 м.д., соответственно. Следует отметить, что в исследованных образцах **152a** и **152b** в области 5.04 м.д. наблюдается дублет Н-18, тогда как у вещества **152c** он смещается в более слабое поле – 5.10 м.д. Значения констант спин-спинового взаимодействия протонов Н-15, Н-17, Н-18 в спектрах синтезированных веществ **152a**, **152b**, **152c** хорошо согласуются с таковыми для аналога **143b**, и указывает на их строение. Эти данные дополняются результатами элементного анализа, а также ИК-спектров, и однозначно указывают на структуры **152a**, **152b**, **152c**.

3,4-Дибензоил-1,1'-дипропил-3,4-дигидро-1*H*-спиро[бензоиндол-5,3'-индолин]-2,2(2*H*)-дион **152a**

Бело-желтые кристаллы. Т. пл. >255⁰С. Выход 34%. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 1680 (амид), 1717 (C=O), 1610 (ароматика), 1463 (CH₃), 1488 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.91 т (3H, CH₃, J=6.8 Гц), 0.99 т (3H, CH₃, J=7.0 Гц), 1.26-1.44 м (2H, CH₃-CH₂),

1.61-1.66 м (2H, CH_2), 2.85-2.89 м (1H, N- CH_2), 3.42-3.45 м (1H, N- CH_2), 3.75-3.82 м (1H, N- CH_2), 3.97 д (1H, N- CH_2 , $J=11.6$ Гц), 4.38 т (1H, H-17, $J=11.2$ Гц), 5.04 д (1H, H-18, $J=10.8$ Гц), 5.96 д (1H, H-15, $J=8.0$ Гц), 6.52 д (1H, CH , $J=7.6$ Гц), 6.72 д (1H, CH , $J=7.6$ Гц), 6.96-6.92 м (2H, CH), 7.07 м (1H, CH), 7.12-7.15 м (3H, CH), 7.22 м (2H, CH), 7.41 м (1H, CH), 7.49 м (2H, CH), 7.59 м (1H, CH), 8.08 д (2H, CH , $J=8.0$ Гц).

Вычислено, %: С, 78.33; Н, 5.88; N, 4.81; O, 10.98. $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: С, 78.59; Н, 5.74; N, 4.71.

3,4-Дибензоил-1,1'-дибутил-3,4-дигидро-1H-спиро[бензоиндол-5,3'-индолин]-2,2(2H)-дион 152b

Бело-желтые кристаллы. Т. пл. $>255^{\circ}\text{C}$. Выход 47%. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1682 (амид), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 (ароматика), 1460 (CH_3), 1490 (CH_2). ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.91 т (3H, CH_3 , $J=6.8$ Гц), 0.99 т (3H, CH_3 , $J=7.0$ Гц), 1.26-1.44 м (6H, CH_2), 1.61-1.66 м (2H, CH_2), 2.85-2.89 м (1H, N- CH_2), 3.42-3.45 м (1H, N- CH_2), 3.75-3.82 м (1H, N- CH_2), 3.97 д (1H, N- CH_2 , $J=11.6$ Гц), 4.38 т (1H, H-17, $J=11.2$ Гц), 5.04 д (1H, H-18, $J=10.8$ Гц), 5.96 д (1H, H-15, $J=8.0$ Гц), 6.52 д (1H, CH , $J=7.6$ Гц), 6.72 д (1H, CH , $J=7.6$ Гц), 6.92-6.96 м (2H, CH), 7.07 м (1H, CH), 7.12-7.15 м (3H, CH), 7.22 м (2H, CH), 7.41 м (1H, CH), 7.49 м (2H, CH), 7.59 м (1H, CH), 8.08 д (2H, CH , $J=8.0$ Гц). Вычислено, %: С, 78.66; Н, 6.27; N, 4.59; O, 10.48. $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: С, 78.50; Н, 6.35; N, 4.68.

1,1'-Дидецил-3,4-бис(2,4-дихлорбензоил)-3,4-дигидро-1H-спиро[бензоиндол-5,3'-индолин]-2,2(2H)-дион 152c

Бело-желтые кристаллы. Т. пл. $>255^{\circ}\text{C}$. Выход 41%. ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 750 (C-Cl), 1674 (амид), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 1615 (ароматика). ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.97 т (3H, CH_3 , $J=7.0$ Гц), 0.99 т (3H, CH_3 , $J=7.5$ Гц), 1.26-1.44 м (16H, CH_2), 1.61-1.66 м (12H, CH_2), 2.85-2.89 м (1H, CH_2), 3.42-3.45 м (2H, N- CH_2), 3.70-3.74 м (2H, CH_2), 3.75-3.82 м (1H, CH_2), 3.97 д (2H, N- CH_2 , $J=11.6$ Гц), 4.30 т (1H, H-17, $J=11.4$ Гц), 5.10 д (1H, H-18, $J=11.0$ Гц), 5.93 д (1H, H-15, $J=8.4$ Гц), 6.66 д (1H, CH , $J=7.6$ Гц), 6.75 д (1H, CH , $J=8.3$ Гц), 6.95-7.01 м (3H, CH), 7.21-7.31 м (5H, CH), 7.42 дд (1H, CH , $J=2.0$ Гц, $J=8.4$ Гц), 7.49 д (1H, CH , $J=2.0$ Гц), 8.19 д (1H, CH , $J=8.4$ Гц). Вычислено, %: С, 68.12; Н, 6.38; Cl, 15.47; N, 3.06; O, 6.98. $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{Cl}_4\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: С, 68.34; Н, 6.49; N, 3.24; Cl, 15, 66.

На основании полученных экспериментальных данных можно сказать, что димеризация енонов оксиндольного ряда протекает с образованием фенантридинонов или

спирооксиндолов в зависимости от наличия или отсутствия заместителя при атоме азота в исходном еноне. Этот возможный механизм представлен на рисунке 2.17.

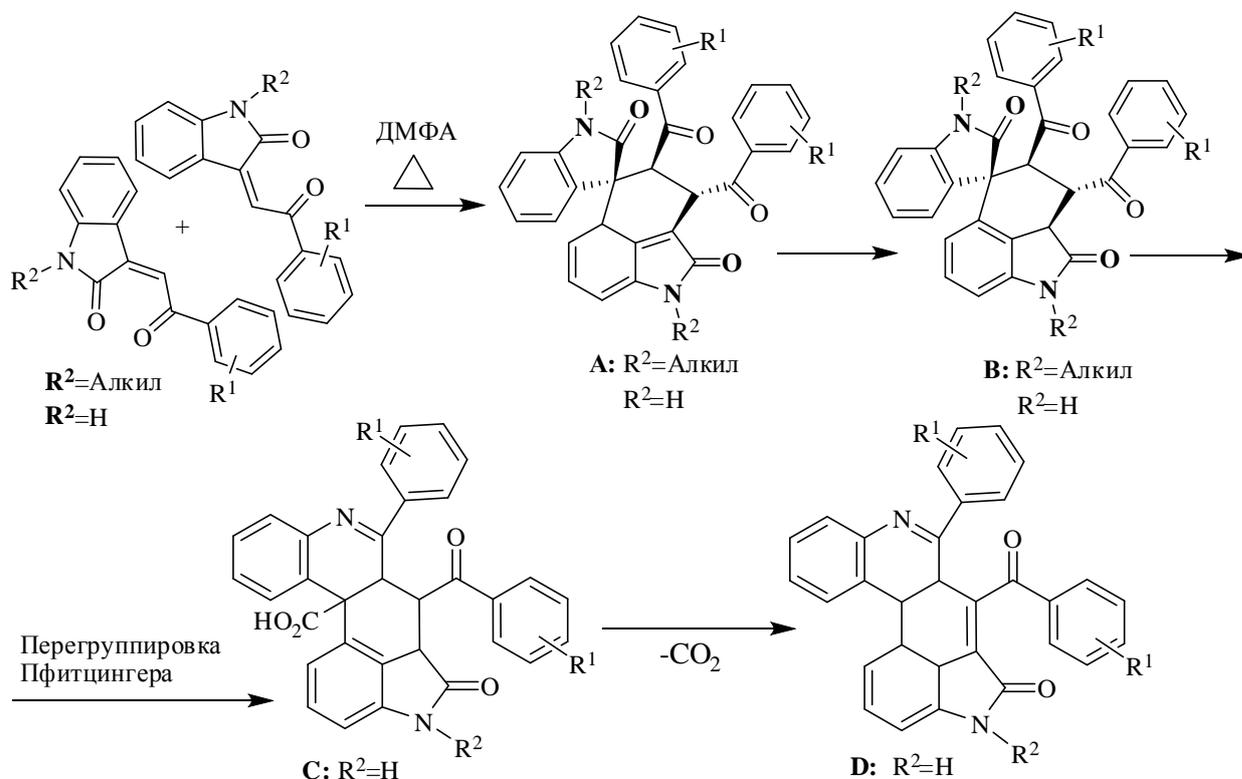


Рис. 2.17. Возможный механизм димеризации енонов оксиндольного ряда.

Димеризация протекает как [2+4]-циклоприсоединение, при котором одна молекула енона играет роль диена, другая – диенофила, т.е. напоминает реакцию Дильса-Альдера. Очевидно, что промежуточное вещество **A** является результатом взаимодействия двух молекул енона с последующим восстановлением бензольного кольца и образованием спирооксиндола **B**. Если в исходном еноне присутствует заместитель при атоме азота ($R^2 = \text{алкил}$), последующая перегруппировка Пфитцингера не возможна и конечным продуктом будет являться спирооксиндол **B**.

С другой стороны, при аналогичном взаимодействии двух молекул енона, содержащих свободную амидную группу ($R^2 = \text{H}$), спирооксиндол **B** далее вовлекается в перегруппировку Пфитцингера. В этом случае образуется карбоновая кислота **C**, которая при сильном нагревании декарбоксилируется с последующей ароматизацией и формированием фенантридинона **D** [107].

Синтезированные вещества **142a**, **143b**, **152a**, **152b**, **152c** представляют собой спирооксиндолы, с секо-углеводородным скелетом Велвитиндолинонов (Рисунок 2.18). Интерес к Велвитиндолинонам, выделенных из водорослей *Hapalosiphon*

welwitschii и *Westiella intricata*, связан с обнаруженной у них высокой инсектицидной и антифунгицидной активностью, а также активностью против мультирезистентных форм рака [109, 110, 111].

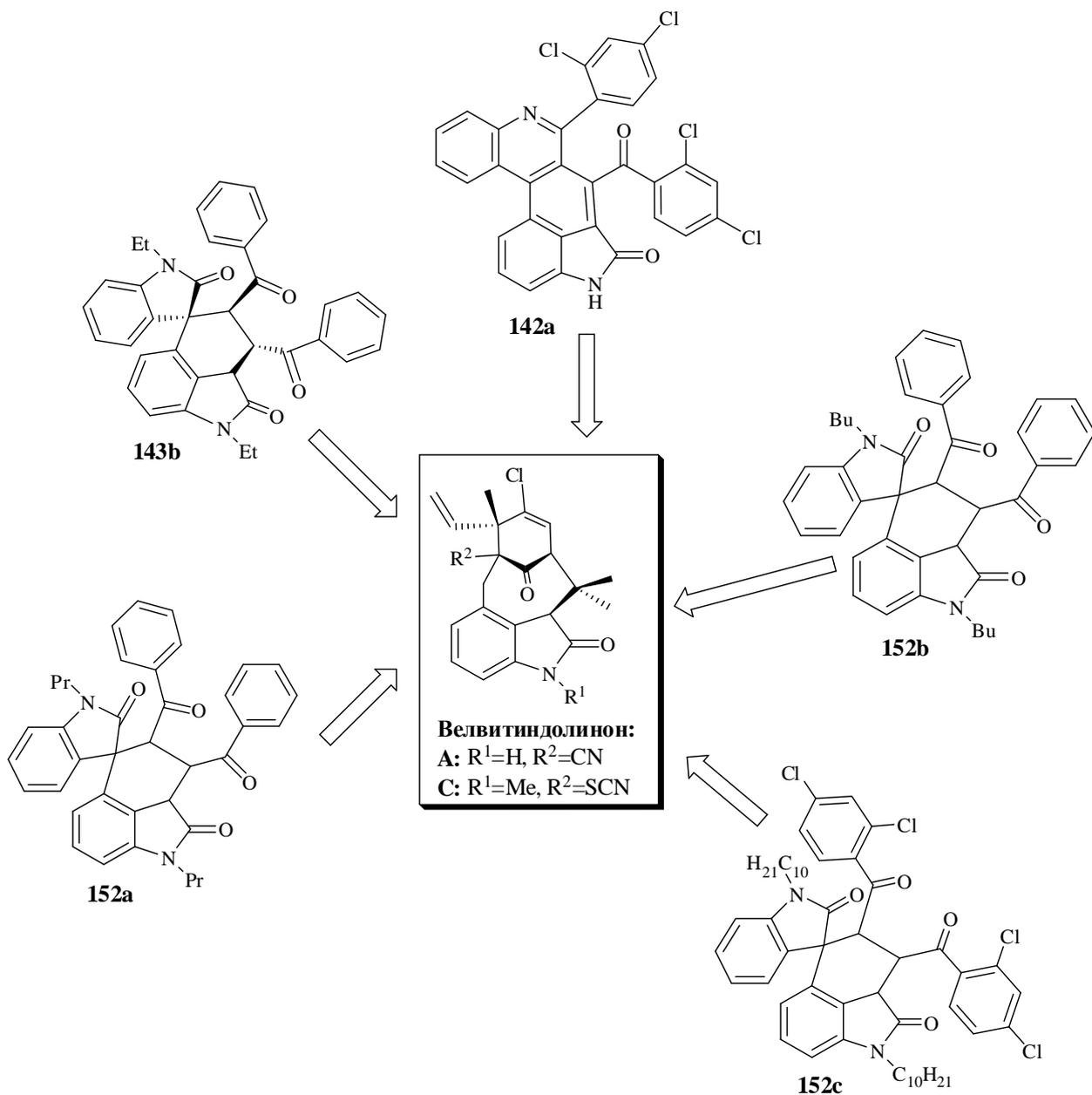


Рис. 2.18. Структуры синтезированных спирооксиндолов **142a**, **143b**, **152a-152c** и природных алкалоидов Велвитиндолинонов.

2.2. Синтез спиролактоноксидолов присоединением диметилацетилендикарбоксилата к N-замещенным 5-бромизатинам

В природе встречается большое количество спиролактонов, однако соединений с оксидольным скелетом крайне мало [112]. Небольшое количество таких соединений было получено и синтетически [5-11, 85]. Структурное родство спиролактоноксидолов и биологически активных спирапов побудило нас провести и изучить реакции конденсации изатинов с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с целью получения новых оксидолов, спиросвязанных с бутенолидным фрагментом. Такие соединения могут представлять интерес в качестве биологически активных веществ. Конденсация изатинов с эфирами ацетилендикарбоновых кислот представляет собой один из путей синтеза спиролактоноксидолов [85, 113]. Однако совершенно не изучена реакция конденсации 5-бромизатинов с диметилацетилендикарбоксилатом.

Первоначально нами синтезирован ряд N-замещенных 5-бромизатинов **153a-153d** (Рисунок 2.19) с целью изучения влияния природы реагентов на обсуждаемую реакцию циклоприсоединения диметилацетилендикарбоксилата.

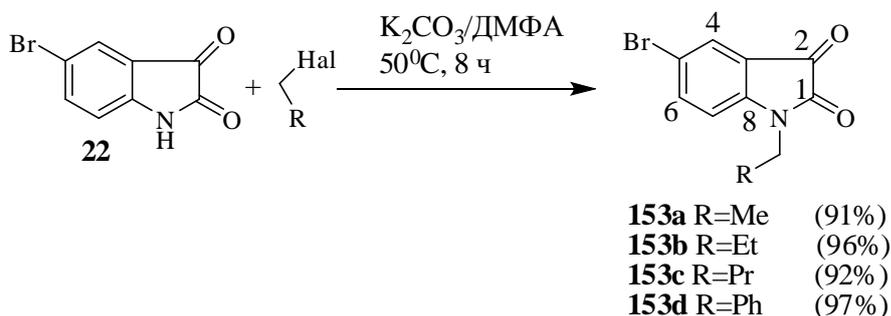


Рис. 2.19. Синтез N-замещенных 5-бромизатинов **153a-153d**.

Изатин **153a** был получен из 5-бромизатина **22** в результате его нагревания с йодистым этилом в системе K_2CO_3/DMF и идентифицирован на основании спектральных данных, хорошо согласующихся с литературными [106]. В спектре ЯМР 1H синтезированного соединения в области слабого поля отсутствует характерный синглет NH-группы, однако появляются триплет и квадруплет метильной и метиленовой групп при 1.29 и 3.77 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C также выделяются 2 сигнала при 12.4 и 35.1 м.д., что однозначно говорит о присутствии в молекуле этильного фрагмента.

Исходя из изатина **22**, аналогичным способом были получены другие N-замещенные 5-бромизатины **153b-153d** (Рисунок 2.19), строение которых подтверждается спектральными данными. В ИК-спектрах исследованных веществ

отсутствуют характерные полосы поглощения свободной амидной группы, а в спектрах ЯМР ^1H в области сильного поля дополнительно присутствуют характерные сигналы метиленовых протонов и атомов углерода пропильного, бутильного и бензильного радикалов. В таблице 2.4 представлены аналитические характеристики синтезированных изатинов **153a-153d**.

Таблица 2.4. Физико-химические и спектральные характеристики изатинов **153a-153d**.

Соединение	Характеристические данные
5-Бром-1-этилиндолин-2,3-дион 153a	Темно-красные кристаллы. Т. пл. 149-150 ⁰ С. Выход 91%. Алкилирующий агент: C ₂ H ₅ I. ИК-спектр, (v/cm ⁻¹): 650 (C-Br), 1695, 3079 (амид), 1731 (C=O), 1601 (ароматика), 1467 (CH ₃), 1488 (CH ₂). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J/Гц): 1.29 т (3H, CH ₃ -CH ₂ , J=7.2 Гц), 3.77 кв (2H, N-CH ₂), 6.82 д (1H, H-7, J=9.1 Гц), 7.69 д (2H, H-4, H-6, J=6.9 Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д.): 12.4 (CH ₃ -CH ₂), 35.1 (N-CH ₂), 111.7 (C7), 116.4 (C3), 118.8 (C5), 128.2 (C4), 140.5 (C6), 149.2 (C8), 157.1 (C1), 182.5 (C2). Вычислено, %: C, 47.27; H, 3.17; N, 5.51; O, 12.59; Br, 31.45. C ₁₀ H ₈ BrNO ₂ . Найдено, %: C, 47.33; H, 3.20; N, 5.56; Br, 31.50.
5-Бром-1-пропил-индолин-2,3-дион 153b	Темно-красные кристаллы. Т. пл. 133-135 ⁰ С. Выход 96%. Алкилирующий агент: C ₃ H ₇ I. ИК-спектр, (v/cm ⁻¹): 651 (C-Br), 1694, 3081 (амид), 1732 (C=O), 1601 (ароматика), 1464 (CH ₃), 1935.7 (CH ₂). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д., J/Гц): 0.97 т (3H, CH ₃ -CH ₂ , J=7.3 Гц), 1.66-1.75 м (2H, CH ₃ -CH ₂), 3.67 т (2H, N-CH ₂ , J=7.2 Гц), 6.81 д (1H, H-7, J=9.0 Гц), 7.68 дд (2H, H-4, H-6, J=2.1 Гц, J=6.5 Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl ₃ , δ, м.д.): 11.3 (CH ₃ -CH ₂), 20.5 (CH ₃ -CH ₂), 42.0 (N-CH ₂), 111.9 (C7), 116.4 (C3), 118.7 (C5), 128.1 (C4), 140.5 (C6), 149.8 (C8), 157.5 (C1), 182.5 (C2). Вычислено, %: C, 49.28; H, 3.76; N, 5.22; O, 11.94; Br, 29.80. C ₁₁ H ₁₀ BrNO ₂ . Найдено, %: C, 49.33; H, 3.79; N, 5.25; Br, 29.86.

<p>5-Бром-1-бутилиндолин-2,3-дион 153c</p>	<p>Темно-красные кристаллы. Т. пл. 95-96⁰С. Выход 92%. Алкилирующий агент: C₄H₉Br. ИК-спектр, (ν/см⁻¹): 664 (C-Br), 3086 (амид), 1724 (C=O), 1601 (ароматика), 1380 (CH₃), 1468 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.95 т (3H, CH₃-CH₂, J=7.3 Гц), 1.34-1.43 м (2H, CH₃-CH₂), 1.65 квн (2H, N-CH₂-CH₂), 3.70 т (2H, N-CH₂, J=7.3 Гц), 6.81 д (1H, H-7, J=8.9 Гц), 7.67-7.69 м (2H, H-4, H-6). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 13.6 (CH₃-CH₂), 20.1 (CH₃-CH₂), 29.2 (N-CH₂-CH₂), 40.1 (N-CH₂), 111.9 (C7), 116.4 (C3), 118.8 (C5), 128.2 (C4), 140.5 (C6), 149.7 (C8), 157.3 (C1), 182.5 (C2). Вычислено, %: С, 51.09; Н, 4.29; N, 4.96; О, 11.34; Br, 28.32. C₁₂H₁₂BrNO₂. Найдено, %: С, 51.15; Н, 4.32; N, 5.00; Br, 28.37.</p>
<p>1-Бензил-5-бром-индолин-2,3-дион 153d</p>	<p>Темно-красные кристаллы. Т. пл. 153-154⁰С. Выход 97%. Алкилирующий агент: C₆H₅CH₂Cl. ИК-спектр, (ν/см⁻¹): 650 (C-Br), 3089 (амид), 1728 (C=O), 1600 (ароматика), 1468 (CH₂). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.92 с (2H, N-CH₂), 6.67 д (1H, H-6, J=8.3 Гц), 7.29-7.36 м (5H, CH₂-C₆H₅), 7.57 дд (1H, H-7, J=2.0 Гц, J=8.3 Гц), 7.70 д (1H, H-4, J=2.0 Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 44.1 (N-CH₂), 112.7 (C7), 116.7 (C3), 118.8 (C5), 127.3, 128.1, 128.4, 129.1 (CH₂-C₆H₅), 134.0 (C4), 140.5 (C6), 149.4 (C8), 157.5 (C1), 182.1 (C2). Вычислено, %: С, 56.99; Н, 3.19; N, 4.43; О, 10.12; Br, 25.27. C₁₅H₁₀BrNO₂. Найдено, %: С, 57.06; Н, 3.21; N, 4.40; Br, 25.32.</p>

Ранее сообщалось [113], что смесь N-этилизадина **112**, диметилацетилендикарбоксилата и трифенилфосфина может быть использована для построения спирана **154a** с выходом 90%. В указанных условиях нами получена смесь веществ, из которой основной продукт выделен с помощью колоночной хроматографии с выходом 60% [114, 115] (Рисунок 2.20).

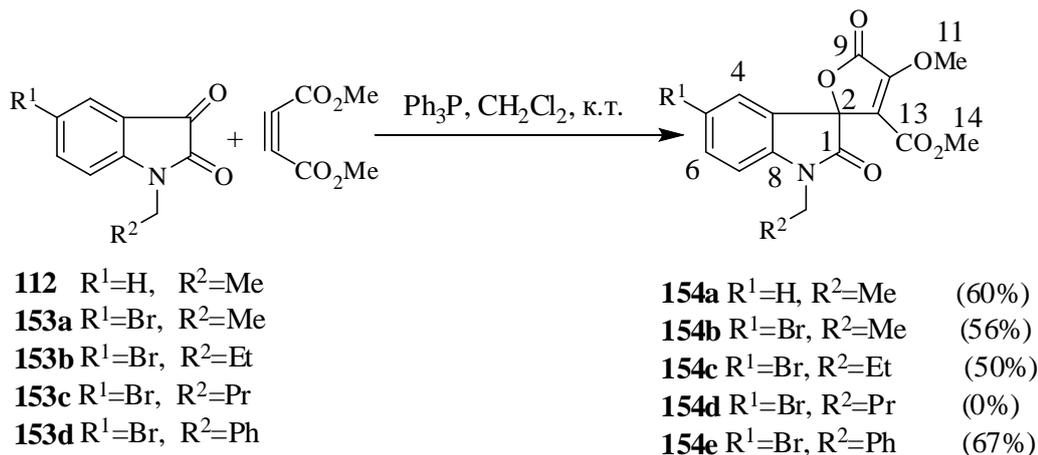


Рис. 2.20. Схема синтеза спиролактоноксидолов **154a-154e**

В спектре ЯМР ¹H кристаллического вещества **154a** имеются два дублета (6.80 и 6.90 м.д.), два триплета (7.03 и 7.38 м.д.), мультиплеты метиленовых протонов (3.67-3.90 м.д.). Триплет метильной группы алкильного фрагмента находится при 1.28 м.д., а 2 синглета наблюдаются при 3.55 м.д. (сложноэфирная группа) и 4.34 м.д. (простая эфирная группа), соответственно. Однако обнаружена разница в сдвиге протонов группы =C-O-Me авторов [113] и данными нашего [115] спектра – 3.38 и 4.34 м.д., соответственно, а в спектре ЯМР ¹³C сигналы атомов углерода C5, C6 и C8 находятся в более слабом поле (124.5, 123.2, 128.2 м.д.), по сравнению с литературными [113] данными (123.2, 124.5, 122.9 м.д.). Более того, т.пл. нашего образца – 122-124⁰С отличается от данных [113] – 163-164⁰С. Для получения ответа на поставленные вопросы было предпринято полное рентгеноструктурное исследование* полученного нами вещества **154a** [114, 115] (Рисунок 2.21).

***Эксперимент** проводился на дифрактометре «Oxford Diffraction Xcalibur-E» при комнатной температуре (293⁰ К). Структура расшифрована и уточнена в рамках программы SHELXL-97 [116].

Индольный фрагмент ортогонален по отношению к фурановому кольцу, циклы *спиро*-сочленены по атому C(8) с двухгранным углом между ними 108.51(1)⁰. Угол Об-C13-C12-C10 равняется -12.8(3)⁰. Длина связи C10-C12 равняется 1.343(2)Å и однозначно указывает, что она двойная. Длины O2-C9=1.353(2)Å и O2-C2=1.453(2)Å отличаются из-за разной гибридизации связанных атомов углерода. Дополнительная информация для соединения **154a** представлена в таблице 2.5.

На основании РСА, продукт реакции N-этилизадина **112** с диметилацетилендикарбоксилатом представляет собой вещество **154a**, что также подтверждается данными ИК- и ЯМР-спектроскопией.

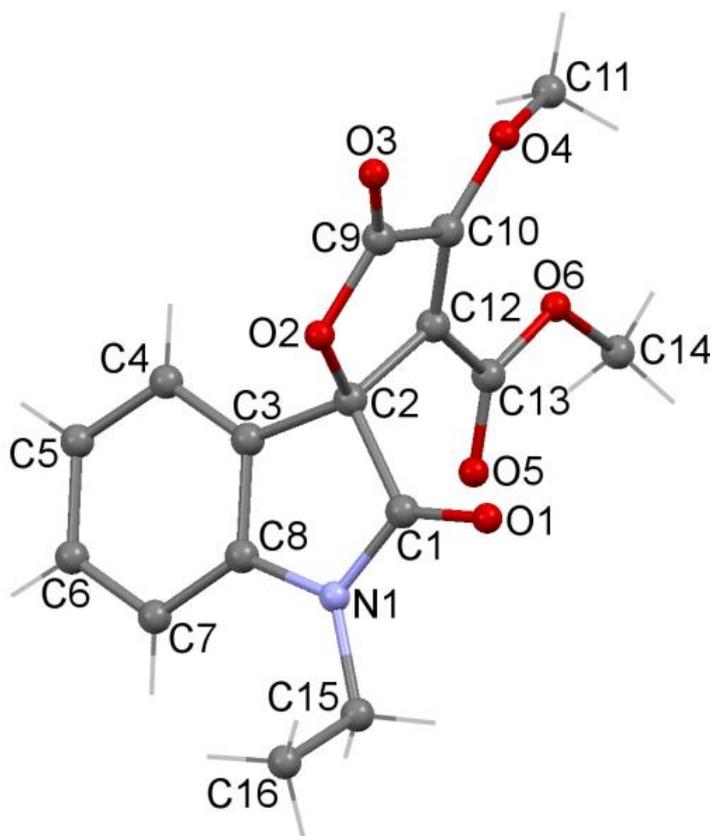


Рис. 2.21. Кристаллическая структура соединения **154a**.

Общая методика синтеза спиролактоноксидолов **154a-154d**

К раствору трифенилфосфина (1 экв.) в хлористом метиле добавляют соответствующий изатин (1 экв.), охлаждают до 10⁰С, после чего добавляют диметилацетилендикарбоксилат (1 экв.) и перемешивают до комнатной температуры (контроль по ТСХ). По окончании реакции (исчезновение исходного изатина) растворитель отгоняют, а остаток чистят с помощью ПТСХ или колоночной хроматографии на силикагеле.

Метил-(1'-этил-4-метокси-2',5-диоксо-5H-спиро[фуран-2,3'-индолин])-3-карбоксилат **154a.** Получен по общей методике синтеза спиролактоноксидолов. Выделен хроматографированием на силикагеле, элюент смесь бензол-этилацетат (0-10%).

Красные кристаллы. Выход 60%. Т. пл. 122-124⁰С (MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 1213 (=C-O-), 1435 (CO₂Me), 1467 (CH₂), 1697 (амид), 1726 (кетозфир).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.28 т (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $J=7.2$ Гц), 3.55 с (3H, Н-14), 3.67-3.76 м (1H, N-CH_2), 3.82-3.90 м (1H, N-CH_2), 4.34 с (3H, Н-11), 6.80 д (1H, Н-7, $J=8.0$ Гц), 6.90 д (1H, Н-4, $J=7.8$ Гц), 7.03 т (1H, Н-5, $J=7.5$ Гц), 7.38 т (1H, Н-6, $J=7.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 35.4 (N-CH_2), 55.2 (C14), 60.4 (C11), 81.7 (C2), 109.2 (C7), 119.2 (C12), 123.2 (C6), 124.5 (C5), 128.2 (C3), 131.7 (C4), 144.0 (C8), 149.5 (C13), 160.5 (C10), 165.7 (C9), 169.6 (C1). Вычислено, %: С, 60.57; Н, 4.77; N, 4.41; O, 30.25. $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Найдено, %: С, 60.55; Н, 4.79; N, 4.42. Литературные данные [113]: Т. пл. 163-164 $^{\circ}\text{C}$.

N-Замещенные 5-бромизатины являются подходящими синтонами для синтеза различных замещенных оксиндолов [6, 8, 13]. В нашем случае, изатин **153a** взаимодействует при комнатной температуре с эквимольным количеством диметилацетилендикарбоксилата при участии трифенилфосфина в растворе хлористого метилена в течение 5 часов (Рисунок 2.20), что приводит к новому веществу (данные ТСХ). Основной продукт реакции **154b** выделен хроматографированием на силикагеле. В его ИК-спектре присутствуют характерные полосы простой эфирной (1228 cm^{-1}) и сложноэфирной групп (1436 cm^{-1}), а в спектре ЯМР ^1H имеются два дублета при 6.80 м.д. (Н-7) и 7.25 м.д. (Н-6), два мультиплета метиленовой группы (3.66-3.71 и 3.84-3.89 м.д.), триплет метильной группы алкильного радикала при 1.28 м.д. и два синглета при 3.61 м.д. (CO_2Me) и 4.37 м.д. (OMe). Строение также вытекает из данных спектра ЯМР ^{13}C , в котором имеются сигналы шестнадцати атомов углерода. Приведенные данные с учетом результатов элементного анализа однозначно приводят к структуре **154b**.

Метил-(5'-бром-1'-этил-4-метокси-2',5-диоксо-5H-спиро[фуран-2,3'-индолин])-

3-карбоксилат 154b. Получен по общей методике синтеза спиролактоноксиндолов. Выделен хроматографированием на силикагеле, элюент смесь петролейный эфир-этилацетат (10:1).

Красные кристаллы. Выход 56%. Т. пл. 176-179 $^{\circ}\text{C}$ (MeOH). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 600 (C-Br), 1228 (=C-O-), 1436 (CO_2Me), 1484 (CH_2), 1663 (N-C=O), 1721 (кетозэфир), 2873 (CH_3). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.28 т (3H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$, $J=7.2$ Гц), 3.61 с (3H, Н-14), 3.66-3.71 м (1H, N-CH_2), 3.84-3.89 м (1H, N-CH_2), 4.37 с (3H, Н-11), 6.80 д (1H, Н-7, $J=4.2$ Гц), 7.25 д (1H, Н-6, $J=1.96$ Гц), 7.50 дд (1H, Н-4, $J=1.9$ Гц, $J=4.0$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.1 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 35.6 (N-CH_2), 52.4 (C14), 60.5 (C11), 81.1 (C2), 110.6 (C7), 115.6 (C12), 118.7 (C5), 125.3 (C3), 127.7 (C6), 134.5 (C4), 143.1 (C8),

149.6 (C13), 160.3 (C10), 165.2 (C9), 169.1 (C1). Вычислено, %: С, 48.50; Н, 3.56; Вг, 20.17; N, 3.54; O, 24.23. C₁₆H₁₄BrNO₆. Найдено, %: С, 48.57; Н, 3.55; N, 3.49; Вг, 19.99.

Удлинение радикала при атоме азота в исходном 5-бромизатине **153b** на одну метиленовую группу ведет к увеличению времени конверсии до одной недели (данные ТСХ). Тщательным хроматографированием на колонке с силикагелем целевой продукт **154c** выделен с выходом лишь 50% (Рисунок 2.20). Согласно спектральным данным молекула **154c** представляет собой соединение с оксиндольным, фурановым и пропильным фрагментами. Отличительной чертой спектров ЯМР ¹H продукта по сравнению с гомологом **154b** является появление еще одного мультиплета метиленовой группы при 1.68-1.74 м.д., а в спектре ЯМР ¹³C появляется дополнительный сигнал атома углерода при 20.5 м.д. Эти данные дополняются ИК-спектром, имеющего характерные полосы при 663 см⁻¹ (C-Br), 1232 см⁻¹ (=C-O-), 1435 см⁻¹ (CO₂Me), 1607 см⁻¹ (амидная группа), 1739 см⁻¹ (кетозэфир). Эти данные в сочетании с результатами элементного анализа приводят к продукту **154c**, однако его структура была окончательно установлена и доказана с помощью РСА* (Рисунок 2.22).

Метил-(5'-бром-4-метокси-2',5-диоксо-1'-пропил-5H-спиро[фуран-2,3'-индолин])-

3-карбоксилат 154c. Получен по общей методике синтеза спиролактоноксиндолов. Выделен хроматографированием на силикагеле, элюент смесь бензол-этилацетат (5-10%). Красные кристаллы. Выход 50%. Т. пл. 90-100⁰С. ИК-спектр (ν/см⁻¹): 663 (C-Br), 1232 (=C-O-), 1435 (CO₂Me), 1607 (амид), 1739 (кетозэфир), 2879 (CH₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.98 т (3H, CH₃-CH₂ J=7.8 Гц), 1.68-1.74 м (2H, CH₃-CH₂), 3.62 с (3H, H-14), 3.63-3.68 м (1H, N-CH₂), 3.72-3.75 м (1H, N-CH₂), 4.36 с (3H, H-11), 6.79 д (1H, H-7, J=8.4 Гц), 7.24 д (1H, H-6, J=1.92 Гц), 7.49 дд (1H, H-4, J=1.9 Гц, J=4.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 11.2 (CH₃-CH₂), 20.5 (CH₃-CH₂), 42.6 (N-CH₂), 52.3 (C14), 60.4 (C11), 81.1 (C2), 110.9 (C7), 111.9 (C12), 115.5 (C5), 125.2 (C3), 127.5 (C6), 134.4 (C4), 143.6 (C8), 149.5 (C13), 160.5 (C10), 165.1 (C9), 169.2 (C1). Вычислено, %: С, 49.77; Н, 3.93; Вг, 19.48; N, 3.41; O, 23.40. C₁₇H₁₆BrNO₆. Найдено, %: С, 49.71; Н, 3.96; N, 3.47; Вг, 19.62.

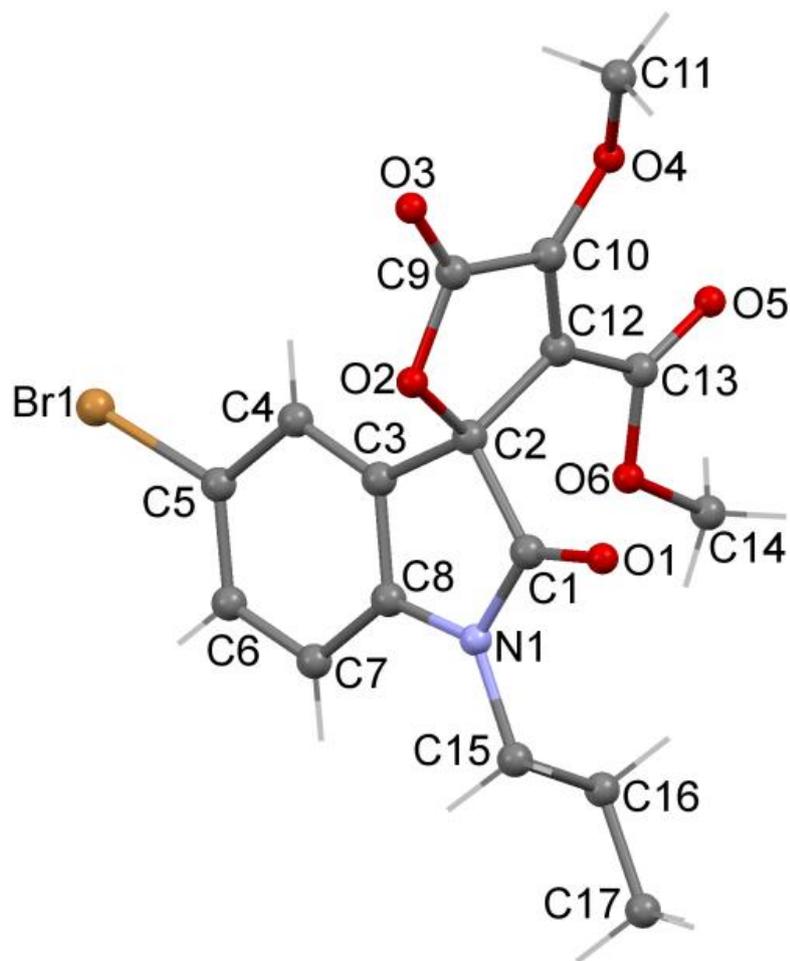


Рис. 2.22. Кристаллическая структура соединения **154c**.

**Эксперимент* проводился на дифрактометре «Oxford Diffraction Xcalibur-E» при комнатной температуре (293^0 К). Структура расшифрована и уточнена в рамках программы SHELXL-97.

Моноклинные кристаллы **154c** имеют состав $C_{17}H_{16}BrNO_6$. Фурановое кольцо образует двухгранный угол в $86.6(1)^0$ с плоским индолин-2-оном и метиловым эфиром с двухгранным углом в $2.8(3)^0$. В отличие от структуры **154a**, метоксильный фрагмент сложного эфира и связанная с C10 метоксигруппа, находятся достаточно далеко друг от друга. Угол O6-C13-C12-C10 равен $175.5(3)^0$. Длины связей O2-C9= $1.362(4)$ Å, O2-C2= $1.449(4)$ Å, и C10-C12= $1.335(5)$ Å, что хорошо согласуются с данными, найденными для вещества **154c**. Дополнительная информация для соединения **154c** представлена в таблице 2.5.

Установлено, что удлинение радикала при атоме азота в исходном изатине **153c** ещё на одну метиленовую группу по сравнению с изатином **153b** ведет к падению селективности реакции, в результате чего образуется сложная смесь веществ, из которой выделить целевой продукт **154d** не удалось. С другой стороны показано, что вовлечение в реакцию изатина **153d** практически не повлияло на скорость реакции, тогда как выход конечного продукта **154e** увеличился до 67% (Рисунок 2.20).

Полученное новое вещество с т.пл. 188-190⁰С имеет строение **154e**. В спектре ЯМР ¹Н этого образца присутствуют два четких дублета при 4.89 и 5.03 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия, равной 15.9 Гц, что соответствует метиленовой группе бензильного фрагмента и при этом спектр дополняется сигналами ароматических протонов в области 7.28-7.32 и 7.36 м.д. Кроме того, наличие бензильного радикала приводит к смещению протонов простой эфирной и сложноэфирной групп в более сильное поле (3.49 и 4.30 м.д., соответственно) в сравнении с его аналогами **154b** и **154c** (3.61 и 3.62 м.д., 4.37 и 4.36 м.д., соответственно). Также происходит значительное смещение в более слабое поле и ароматических протонов оксиндольного фрагмента с 6.80, 7.25 и 7.50 м.д. до 7.00, 7.58 и 7.89 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ¹³С в области сильного поля наблюдается характерный сигнал метиленовой группы бензильного радикала при 44.1 м.д. Наличие бензильного фрагмента также подтверждается присутствием пяти сигналов атомов углерода в области 127-128 м.д., в то время как сигналы атомов углерода простой и сложноэфирной групп не смещаются. Характерные полосы в ИК-спектре: 663 см⁻¹ (C-Br), 1229 см⁻¹ (=C-O-), 1430 см⁻¹ (CO₂Me), 1484 см⁻¹ (CH₂), 1652 см⁻¹ (амидная группа), 1732 см⁻¹ (кетозэфир), дополняются результатами элементного анализа и однозначно приводят к структуре **154e**.

Метил-(1'-бензил-5'-бром-4-метокси-2',5'-диоксо-5Н-спиро[фуран-2,3'-индолин])-

3-карбоксилат 154e. Получен по общей методике синтеза спиролактоноксиндолов. Выделен хроматографированием на препаративной пластинке с силикагелем, элюент смесь бензол-этилацетат (10%).

Бело-желтые кристаллы. Выход 67%. Т. пл. 188-190⁰С. ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 663 (C-Br), 1229 (=C-O-), 1430.2 (CO₂Me), 1484 (CH₂), 1652 (N-C=O), 1732 (кетозэфир). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 3.49 с (3H, H-14), 4.30 с (3H, H-11), 4.89 д (1H, N-CH₂, J=15.9 Гц), 5.03 д (1H, N-CH₂, J=15.9 Гц), 7.00 д (1H, H-7, J=8.4 Гц), 7.28-7.32 м (1H, CH₂-C₆H₅), 7.36 д (4H, CH₂-C₆H₅, J=4.2 Гц), 7.58 дд (1H, H-6, J=1.6 Гц, J=4.0 Гц), 7.89 д (1H, H-4, J=1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (100.61 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 44.1 (N-CH₂), 52.8 (C14),

61.0 (C11), 81.1 (C2), 112.7 (C7), 115.65 (C12), 117.4 (C5), 125.7 (C3), 127-128 (CH₂-C₆H₅), 129.3 (C6), 134.8 (C4), 143.5 (C8), 150.4 (C13), 160.7 (C10), 165.6 (C9), 170.1 (C1).
 Вычислено, %: C, 55.04; H, 3.52; Br, 17.44; N, 3.06; O, 20.95. C₂₁H₁₆BrNO₆. Найдено, %: C, 55.10; H, 3.55; Br, 17.30; N, 3.10.

Таблица 2.5. Дополнительные параметры
 РСА для спиролактоноксиндолов **154a** и **154c**.

	154a	154c
Формула	C ₁₆ H ₁₅ NO ₆	C ₁₇ H ₁₆ NO ₆ Br
M _r	317	410
Кр. сист.	Моноклинная	Моноклинная
Гр. симм.	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
<i>a</i> (Å)	11.4801(4)	9.5655(7)
<i>b</i> (Å)	8.4072(3)	18.1782(7)
<i>c</i> (Å)	15.5386(6)	11.0198(6)
α (°)	90	90
β (°)	96.723(3)	114.592(8)
γ (°)	90	90
<i>V</i> (Å ³)	1489.41(9)	1742.4(2)
<i>Z</i>	4	4
CCDC*	1053146	1053147

**Данные* находятся в свободном доступе и могут быть найдены по адресу:
<http://www.ccdc.cam.ac.uk/cgi-bin/catreq.cgi>

На рисунке 2.23 представлен предполагаемый механизм обсуждаемой реакции.

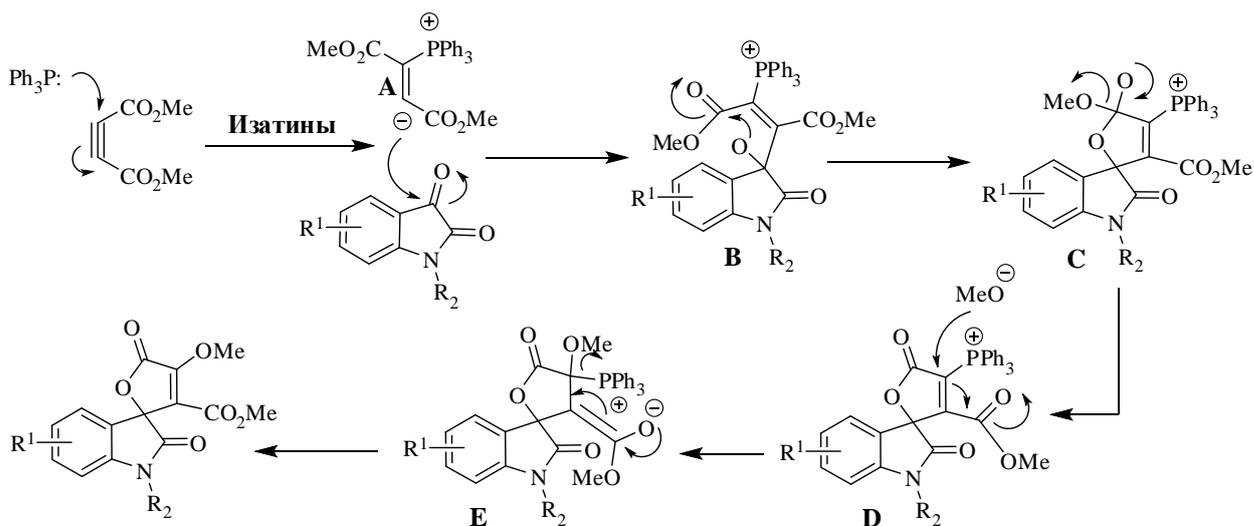


Рис. 2.23. Возможный механизм формирования спиролактоноксиндолов.

Он включает первоначальное формирование винилтрифенилфосфониевой соли **A**. Ее дальнейшее взаимодействие с кетогруппой изатинов приводит к образованию нестабильного оксиндола **B**, который далее циклизуется в спира́н **C**. Отрыв от него группы CH_3O^- приводит к формированию спира́на **D** с карбонильной группой. Образовавшийся на предыдущей стадии анион CH_3O^- далее атакует атом углерода, связанный с трифенилфосфиновым фрагментом, в результате чего получается промежуточный продукт **E**. На финальной стадии отщепляется трифенилфосфин, что приводит к конечному спиролактоноксиндолу.

2.3. Выводы по главе 2

- Осуществлены синтезы и предложены возможные механизмы образования разнообразных спирооксиндолов из изатинов или их производных. В результате получено и охарактеризовано **29** веществ, из которых **8** синтезированы впервые, а для **3** проведено полное рентгеноструктурное исследование.
- Установлено, что при конденсации N-замещенных-5-бромизатинов в спиролактоноксиндолы длина алкильного радикала в исходном изатине влияет на выход конечного продукта и продолжительность реакции.
- Реализован синтез потенциальных ингибиторов E3 убиквитин-лигаз, специфичных к сигнальным белкам p53 и показано, что в зависимости от наличия или отсутствия алкильного заместителя при атоме азота в исходных соединениях, образуются спирооксиндолы или фенантридиноны, соответственно.
- При синтезе спирооксиндолов с секо-углеводородным скелетом природных алкалоидов велвитиндолинонов процесс диастереоселективен, что позволяет надеяться на перспективность этого направления.
- Разделение рацемата **143b** на антиподы с целью исследования биологических свойств обоих энантиомерных рядов, безусловно, представляет практический интерес.

3. СИНТЕЗ НОВЫХ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ ИЗ ИЗАТИНОВ

Оксиндольное кольцо – это важный структурный 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] (Рисунок 3.1). Например, конволутамидины и маремицины обладают активностью против некоторых форм лейкемии, SM-130866 влияет на выработку в человеческом организме гормона роста, целогентин К является ингибитором полимеризации тубулина, чем оказывает благоприятное действие при терапии различных воспалительных процессов, в том числе подагры. TMC-95A является обратимым ингибитором расщепления пептидной связи в белках [3].

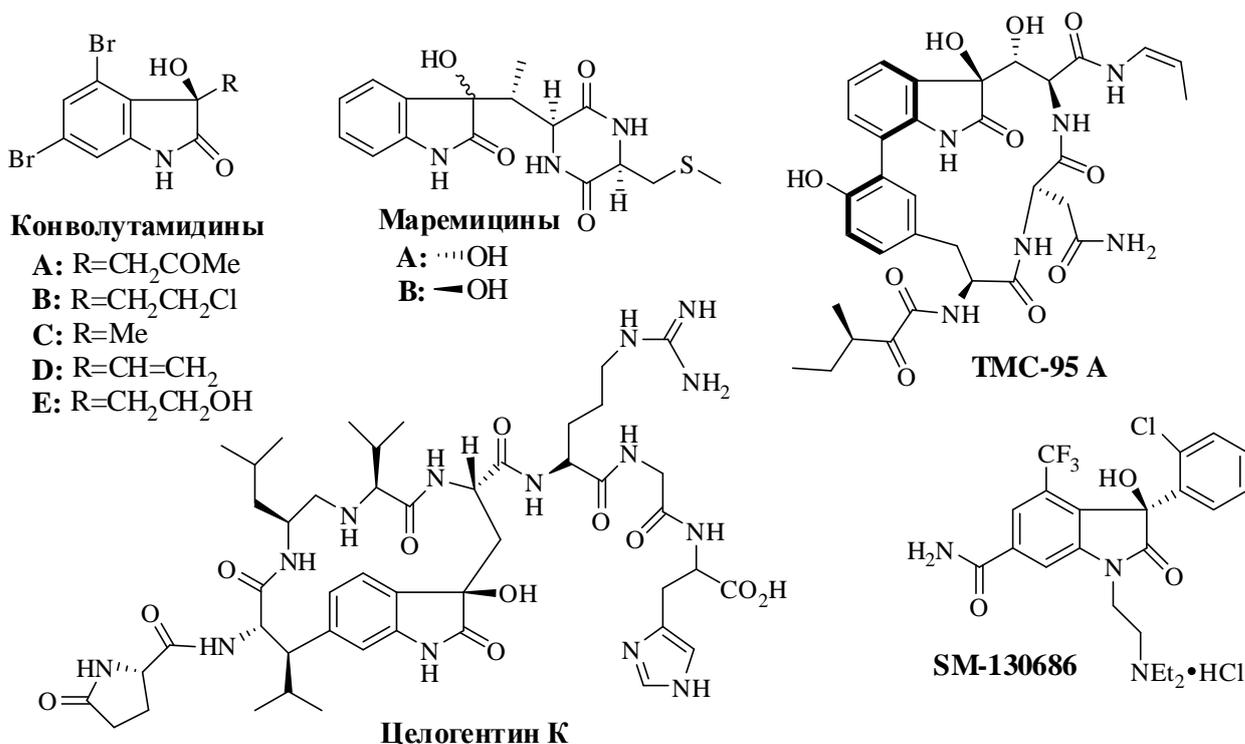


Рис. 3.1. Биологически активные 3-замещенные 3-гидроксиоксиндолы.

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

Ацетоуксусные эфиры, будучи 1,3-дифункциональными веществами, достаточно широко применяются для синтеза различных замещенных оксидолов. Благодаря наличию активной метиленовой группы, ацетоуксусный эфир легко вступает в реакции присоединения и замещения [6, 8].

Известно, что взаимодействие изатинов с активными винильными соединениями в присутствии катализаторов по реакции Морита-Бэйлиса-Хиллмана приводит к аллильным спиртам [6, 8, 13] и является одним из методов получения биоактивных веществ и их предшественников [117, 118]. В качестве субстрата для синтеза новых производных 3-гидроксиоксидолов с потенциальной биоактивностью, нами был выбран аддукт реакции N-бензилизатина **12** и акрилонитрила [119].

Первоначально нами был синтезирован N-бензилизатин **12** (Рисунок 3.2).

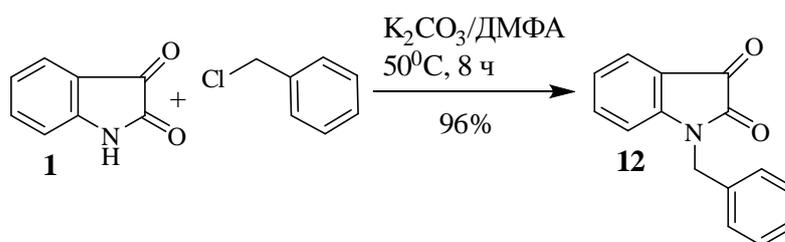


Рис. 3.2. Синтез N-бензилизатина **12**.

Синтез N-бензилизатина проводился по известному методу, а его структура доказана с использованием физических методов анализа. В спектре ЯМР 1H соединения **12** характерными сигналами являются синглет метиленовой группы при 4.92 м.д. и мультиплет при 7.29-7.35 м.д. Это говорит о присутствии в молекуле исследованного образца бензильного фрагмента, что также подтверждается появлением сигналов в спектре ЯМР ^{13}C при 44.0 м.д. (метиленовая группа) и 4 сигналов 6 ароматических атомов углерода (125.4, 127.4, 128.1 и 138.5 м.д.). Строение вещества **12** также подтверждается данными элементного анализа и однозначно приводит к его структуре.

1-Бензилиндолин-2,3-дион 12. Синтезирован из изатина **1** по общей методике алкилирования изатинов.

Темно-оранжевые кристаллы. Т. пл. $132-133^\circ C$. Выход 96%. Алкилирующий агент: $C_6H_5CH_2Cl$. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 3454 (амид), 1729 (C=O), 1610 (ароматика), 1469 (CH_2). ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 4.92 с (2H, N- CH_2), 6.77 д (1H, H-7, $J=8.0$ Гц),

7.08 т (1H, H-5, $J=7.5$ Гц), 7.29-7.35 м (5H, $\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 7.47 т (1H, H-6, $J=8.4$ Гц), 7.59 д (1H, H-4, $J=7.5$ Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 44.0 (N-CH_2), 110.9 (C7), 117.7 (C3), 123.8 (C4), 125.4, 127.4, 128.1, 138.5 ($\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$), 129.0 (C5), 134.5 (C6), 150.8 (C8), 158.4 (C1), 183.3 (C2). Вычислено, %: С, 75.94; Н, 4.67; N, 5.90; O, 13.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_2$. Найдено, %: С, 76.00; Н, 4.70; N, 5.94.

Следующий этап синтеза включал реакцию Морита-Бэйлиса-Хиллмана, где в качестве винильного соединения нами использовался акрилонитрил. Реакция имела место в водном этаноле, а в качестве катализатора использовался ДАБКО. Первоначально акрилонитрил взаимодействует с катализатором, в результате чего образуется промежуточный продукт [120], нуклеофильная атака которого на N-бензилизатин сопровождается отщеплением катализатора и формированием гидроксинитрила **155** (Рисунок 3.3).

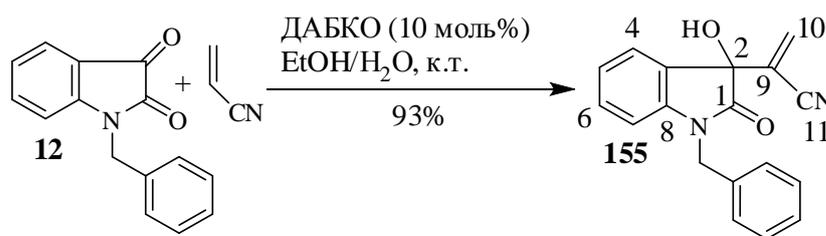


Рис. 3.3. Синтез гидроксинитрила **155** из N-бензилизатина и акрилонитрила.

В ИК-спектре продукта наблюдаются полосы при 1702 и 3270 cm^{-1} (карбонильная и гидроксильная группы), а наиболее характерным является сигнал при 2228 cm^{-1} , что говорит о присутствии нитрильной группы в исследуемой молекуле. Его строение также подтверждается данными спектра ЯМР ^1H , где характерными являются синглет гидроксильной группы при 3.96 м.д., а также 2 синглета винильных протонов при 6.20 и 6.39 м.д., соответственно. В спектре ЯМР ^{13}C в области сильного поля находятся сигналы нитрильной группы (115 м.д.) и атома углерода (76 м.д.), который связан с гидроксильной группой. Строение вещества **155** также подтверждается данными элементного анализа и однозначно указывает на его структуру.

2-(1-Бензил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)акрилонитрил **155**

К раствору исходного изатина **12** (1 экв.) в 75% этаноле добавляют катализатор ДАБКО (10 моль% от исходного изатина) и перемешивают в течение 3-5 минут до полного растворения исходного вещества. Затем, добавляют акрилонитрил (1.2 экв.) и

перемешивают в течение дня (контроль по ТСХ) при комнатной температуре до образования белого, труднорастворимого в этаноле осадка. Осадок отфильтровывают, промывают на фильтре 70% этанолом и сушат. Если продукт содержит примеси, его перекристаллизовывают из водного этанола или хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь ДХМ-метанол (0-2%).

Белые кристаллы. Т. пл. 125-126⁰С. Выход 93%. ИК-спектр, (v/cm⁻¹): 1467 (CH₂), 1610 (ароматика), 1702 (N-C=O), 2228 (CN), 3270 (ОН). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 3.96 с (1H, ОН), 4.82 д (1H, N-CH₂, J=15.8 Гц), 5.05 д (1H, N-CH₂, J=15.6 Гц), 6.20 с (1H, Н-10), 6.39 с (1H, Н-10), 6.77 д (1H, Н-7, J=7.8 Гц), 7.12 т (1H, Н-5, J=7.6 Гц), 7.32 м (5H, CH₂-C₆H₅), 7.36 д (1H, Н-4, J=7.4 Гц), 7.42 д (1H, Н-6, J=7.4 Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 44 (N-CH₂), 76 (C2), 110 (C7), 115 (C11), 123 (C9), 124 (C5), 127 (C6), 128, 129, 131, (C4, CH₂-C₆H₅), 127 (C3), 131.5 (C10), 142 (C8), 174 (C1). Вычислено, %: С, 74.47; Н, 4.86; N, 9.65; O, 11.02. С₁₈Н₁₄Н₂О₂. Найдено, %: С, 74.56; Н, 4.90; N, 9.70.

Присоединение ацетоуксусного эфира к аддукту МБХ **155** проходит по двойной связи против правила Марковникова (Рисунок 3.4), что обусловлено соседством электроноакцепторной группы и, как следствие, смещением электронной плотности по двойной связи. В результате такой реакции в молекуле образуются два дополнительных хиральных центра. Выделить диастереомерные пары в индивидуальном виде и записать аналитические характеристики не удалось из-за кето-енольной таутомерии в ацетоуксусном фрагменте соединения **156**, которая приводила к эпимеризации по третьему хиральному атому углерода.

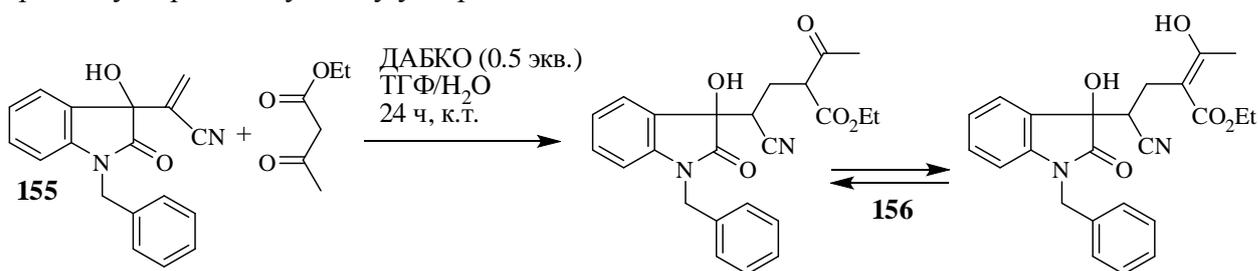


Рис. 3.4. Присоединение ацетоуксусного эфира к аддукту МБХ.

Этил[2-ацетил-4-(1-бензил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-4-циано]бутаноат **156**

Исходный оксиндол **155** растворяют при перемешивании в водном растворе ТГФ (1:2), добавляют катализатор ДАБКО (0.5 экв.) и перемешивают в течение 10 минут, после чего в реакционную смесь добавляют ацетоуксусный эфир (1.5 экв.). Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение суток (контроль по ТСХ). По

окончании реакции (исчезновение исходного вещества), реакционную смесь выливают в делительную воронку, добавляют 150 мл воды, подкисляют раствором соляной кислоты (рН ≈ 4) и экстрагируют хлористым метиленом (4 x 20 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой для удаления остатков ацетоуксусного эфира и ТГФ, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Полученное светло-коричневое кристаллическое вещество **156** далее вводилось в реакцию кетонного расщепления без предварительной очистки.

Заключительный этап исследований состоял в изучении реакций омыления полученного замещенного ацетоуксусного эфира **156**. Показано, что гидролиз синтезированного соединения **156** при комнатной температуре в 3% водном растворе NaOH имеет место в течение 24 часов и проходит с образованием нестабильной ацетоуксусной кислоты, которую выделить и охарактеризовать не удалось. Как было установлено, далее она в мягких условиях декарбоксилируется и приводит к замещенному метилкетону **157** (Рисунок 3.5), строение которого было доказано физическими методами анализа. Стоит отметить, что стереохимия вещества **157** была окончательно доказана с помощью РСА* (Рисунок 3.6) и однозначно указывает на его структуру.

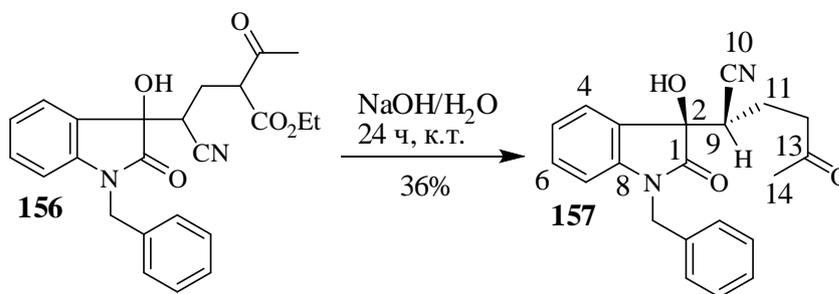


Рис. 3.5. Омыление ацетоуксусного эфира **156**.

Из данных спектра ЯМР ^1H , согласно сигналам ацетильных групп, продукт **157** представляет собой смесь двух веществ в соотношении 95:5. В спектре преобладающего изомера присутствует синглет метильной группы при 2.05 м.д. и метинный протон при 3.43 м.д., с константами спин-спинового взаимодействия равными 4.8 Гц и 11.5 Гц, соответственно. Дублеты метиленовой группы при атоме азота находятся в области 4.88 и 4.95 м.д., с константой спин-спинового взаимодействия равной 15.8 Гц. Мультиплет другой метиленовой группы при атоме углерода C11 проявляется в области 1.60-1.68 м.д., а дублет H-12 при 2.57 м.д. Синглет гидроксильной группы при 3.50 м.д. дополняет мультиплет девяти ароматических протонов в области 6.97-7.56 м.д. Продукт реакции

представляет собой вещество **157**, что подтверждается данными элементного анализа, а также наличием в сильном поле сигналов атомов углерода C10 и C11 в спектре ЯМР ^{13}C .

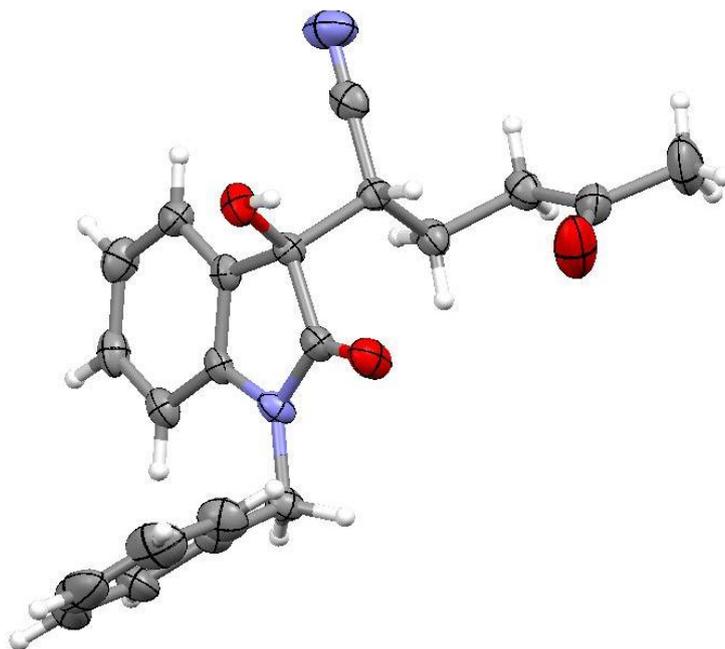


Рис. 3.6. Кристаллическая структура соединения **157**.

**Эксперимент* проводился на дифрактометре «Oxford Diffraction Xcalibur-E» при комнатной температуре (293^0 K). Структура расшифрована и уточнена в рамках программы MERCURY.

Исследованный образец **157** кристаллизуется в виде моногидрата и представляет рацемат. Параметры элементарной ячейки кристалла: $a=8.7360\text{ \AA}$, $b=11.1483\text{ \AA}$, $c=11.2105\text{ \AA}$, $\alpha=82.418^0$, $\beta=70.083^0$, $\gamma=68.792^0$, $V=956.94\text{ \AA}^3$.

2-(1-Бензил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-5-оксогексанитрил **157**

Вещество **156** перемешивают в 3% водном растворе NaOH при комнатной температуре в течение 24 часов (контроль по ТСХ). По окончании реакции (исчезновение исходного вещества) реакционную смесь выливают в 100 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Полученное коричневое кристаллическое вещество хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь бензол-этилацетат (7:1-4:1).

Светло-коричневые кристаллы без четкой температуры плавления. Выход 36%. Спектр преобладающего изомера: ЯМР ^1H (400 МГц, DMSO-d_6 , δ , м.д., J/Гц): 1.60-1.68 м (1H,

H-11), 1.72-1.80 м (1H, H-11), 2.05 с (3H, H-14), 2.57 д (2H, H-12, $J=7.5$ Гц), 3.43 тд (1H, H-9, $J=4.8$, $J=11.5$ Гц), 3.50 с (1H, OH), 4.88 д (1H, N-CH₂, $J=15.8$ Гц), 4.95 д (1H, N-CH₂, $J=15.8$ Гц), 6.97 д (1H, H-3, $J=7.8$ Гц), 7.14 т (1H, H-6, $J=7.5$ Гц), 7.29-7.35 м (6H, H-5, C₆H₅), 7.56 д (1H, H-4, $J=7.2$ Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 20 (C11), 30 (C14), 39 (C9), 43 (N-CH₂, C13), 75 (C2), 110 (C7), 119 (C10), 123, 124, 125, 127, 128, 129, 130 (C3, C4, C5, C6, CH₂-C₆H₅), 136 (N-CH₂-C-), 143 (C8), 175 (C1), 207 (C13). Вычислено, %: С, 72.40; Н, 5.79; N, 8.04; О, 13.78. C₂₁H₂₀N₂O₃. Найдено, %: С, 72.49; Н, 5.82; N, 8.00.

Установлено, что при перемешивании ацетоуксусного эфира **156** в аналогичных условиях в течение 60 часов, образуется новое вещество (согласно данным ТСХ), более полярное в сравнении с соединением **157** (Рисунок 3.7).

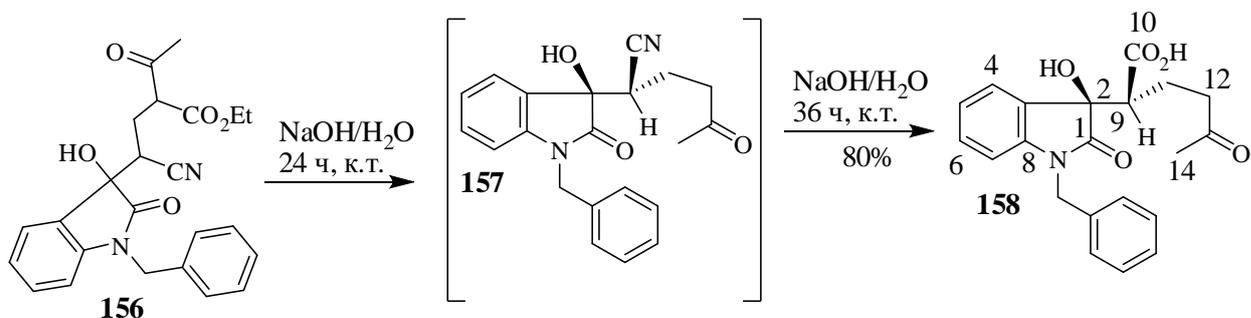


Рис. 3.7. Омыление и последующий гидролиз ацетоуксусного эфира **156**.

Как и в последнем случае, образуется кристаллическое вещество без четкой температуры плавления, которое возгоняется выше 200⁰С. В ИК-спектре соединения **158** отсутствует характерная полоса для нитрильной группы (2228 см⁻¹), по сравнению со спектром его аналога **157**. В спектре ЯМР ¹H исследованного образца наблюдается двойной набор сигналов, один из которых преобладает. Природа функциональной группы наложила отпечаток на положение сигналов в спектрах ЯМР кислоты **158** по сравнению с нитрилом **157** – сигналы метильной группы, также как и сигналы C2 сместились в слабое поле. Кроме того, в спектре ЯМР присутствует сигнал карбоксильной группы (12.9 м.д.), которая подтверждается сигналом в спектре ЯМР ¹³C при 167.8 м.д. С целью подтверждения стереохимии вещества **158** был проведен рентгеноструктурный анализ* (Рисунок 3.8) и окончательно установлена его структура. Приведенные ниже данные с учетом РСА хорошо согласуются с элементным анализом и однозначно указывают на структуру **158**.

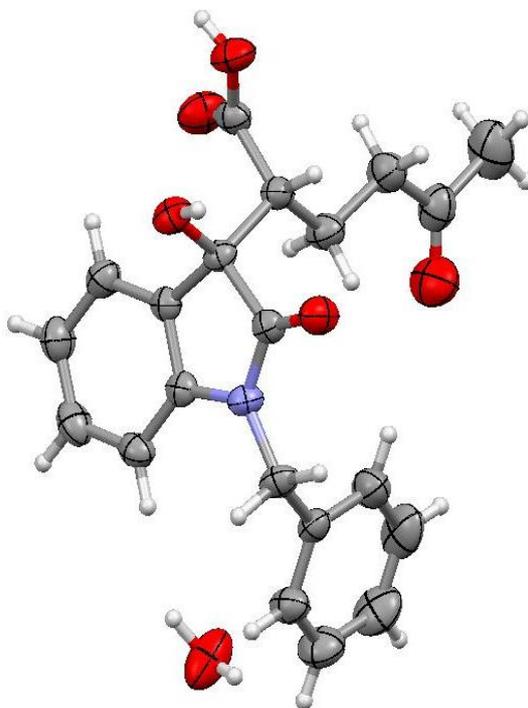


Рис. 3.8. Кристаллическая структура соединения **158**.

**Эксперимент* проводился на дифрактометре «Oxford Diffraction Xcalibur-E» при комнатной температуре (293⁰ К). Структура расшифрована и уточнена в рамках программы MERCURY.

Соединение **158** кристаллизуется в виде моногидрата и также представляет собой рацемат. Параметры элементарной ячейки кристалла: $a=15.1653\text{\AA}$, $b=16.1157\text{\AA}$, $c=16.8070\text{\AA}$, $\beta=116.583^{\circ}$, $V= 3673.39\text{\AA}^3$.

2-(1-Бензил-3-гидрокси-2-оксоиндолин-3-ил)-5-оксогексановая кислота 158

Раствор вещества **156** в 20 мл 3% водного раствора NaOH перемешивают при комнатной температуре в течение 60 часов (контроль по ТСХ). По окончании реакции (исчезновение промежуточного соединения **157**) реакционную смесь подкисляют водным раствором HCl (до pH \approx 4), выливают в 100 мл воды и экстрагируют хлористым метиленом (4 x 10 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Полученное светло-коричневое вещество далее хроматографируют на колонке с силикагелем, используя в качестве элюента смесь хлористый метилен-метанол (0-1%) или чистят с помощью ПТСХ (элюент хлористый метилен).

Вещество без четкой температуры плавления, возгоняющееся выше 200⁰С. Выход 80%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3620, 3450, 3110, 3090, 2900, 2570, 2480, 1732, 1570, 1463. Спектр преобладающего изомера: ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 1.63-1.74 м (1Н, Н-11), 1.69-1.76 м (1Н, Н-11), 2.19 с (3Н, Н-14), 2.57 м (3Н, Н-9, Н-12), 3.50-4.81 м (3Н, N-CH₂, OH), 7.03 д (1Н, Н-7, J=7.9 Гц), 7.15 т (1Н, Н-6, J=7.3 Гц), 7.33 м (1Н, Н-5), 7.35 м (5Н, C₆H₅), 7.67 д (1Н, Н-4, J=7.0 Гц), 12.9 с (1Н, CO₂H). ЯМР ¹³С (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 19 (C11), 29 (C14), 40 (C9), 44 (N-CH₂, C13), 75 (C2), 110 (C7), 118, 124, 126, 127, 127, 129, 130 (C3, C4, C5, C6, C₆H₅), 134 (N-CH₂-C), 142 (C7), 167 (C10), 175 (C1), 199 (C13). Вычислено, %: С, 68.65; Н, 5.76; N, 3.81; O, 21.77. C₂₁H₂₁N₂O₅. Найдено, %: С, 68.47; Н, 5.82; N, 3.88.

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

Особое место в ряду азотсодержащих 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. При связывании пирролов с рецепторами, в зависимости от заместителя в пирроле, обуславливается тот или иной эффект.

К началу наших исследований сообщалось о синтезе этил[2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1*H*-3-пиррол]карбоксилата **159** взаимодействием енона **81a** с ацетоуксусным эфиром и ацетатом аммония [121] (Рисунок 3.9).

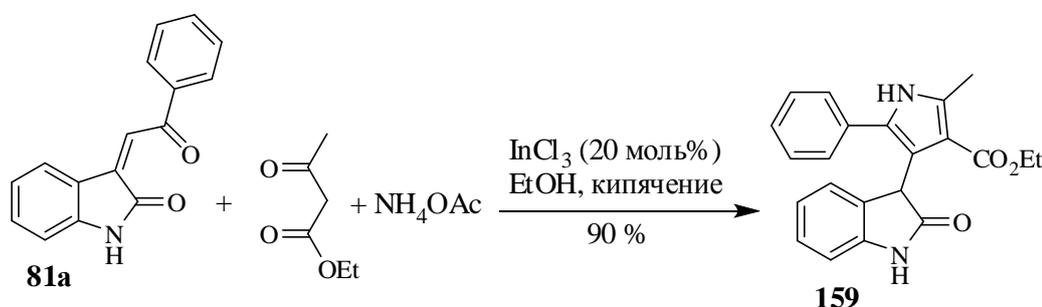


Рис. 3.9. Синтез пирролкарбоксилата **159**, катализируемый InCl_3 .

Недостатком данного подхода является использование в качестве катализатора токсичного и дорогостоящего InCl_3 . Необходимость создания другого типа катализаторов, например, железосодержащих ионных жидкостей [122], послужило основанием для предпринятого нами исследования [123-127]. Следует отметить, что примеры использования карбоксифункционализированных железосодержащих имидазолиевых солей, также как и их пиридиниевых аналогов к началу наших исследований в приложении к синтезу вещества **159** не описаны в литературе.

Прежде всего, выбор субстратов обусловлен тем практическим интересом, который предъявляется к разработке методов синтеза соответствующих производных солей имидазола и пиридина. Также интересны органо-каталитические процессы с точки зрения образующихся целевых продуктов, а также их полупродуктов, имеющих широкую сферу применения в качестве биологически активных соединений.

На первом этапе нами синтезирована соль имидазола **161** смешиванием эквимольных количеств *N*-метилимидазола **160** с метиловым эфиром монохлоруксусной

кислоты (Рисунок 3.10). Строение соединения **161** было установлено на основании данных ИК- и ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа.

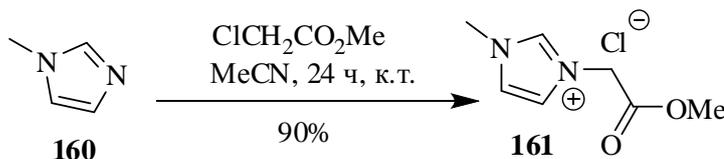


Рисунок 3.10. Синтез соли имидазола **161** из N-метилимидазола.

В ИК-спектре отмечены полосы при 2860 (CH₃), 3150, 1570 (CH=C), и 1745 см⁻¹ (CO₂Me), тогда как в спектре ЯМР ¹H присутствуют характерные сигналы при 3.65 м.д. (O-CH₃), 3.90 м.д. (N-CH₃), 5.45 м.д. (CH₂) и 7.88 м.д., 9.39 м.д. (имидазол). Это говорит о том, что продукт реакции представляет собой эфир **161**.

3-(2-Метокси-2-оксоэтил)-1-метил-1H-имидазолиум хлорид **161**

Смесь N-метилимидазола (0.82 г, 0.01 моль) и метилового эфира монохлоруксусной кислоты (1.08 г, 0.01 моль) в 5 мл ацетонитрила перемешивают 24 часа при комнатной температуре. После этого растворитель отгоняют, получая кристаллическое вещество желтого цвета.

Желтые кристаллы. Т.пл. 42⁰С. Выход 90%. ИК-спектр, (ν/см⁻¹): 2860 (CH₃), 1570 (имидазол), 1745 (OMe). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 3.65 с (3H, OMe), 3.90 с (3H, N-CH₃), 5.45 м (2H, CH₂), 7.88 с (2H, имидазол) 9.39 с (1H, имидазол). Вычислено, %: С, 44.10; Н, 5.82; N, 14.70; О, 16.79; Cl, 18.60. C₇H₁₁ClN₂O₂. Найдено, %: С, 44.00; Н, 5.78; N, 14.76.

Следующий этап состоял в синтезе тетрахлорферрата **162**, который может быть реализован непродолжительным нагреванием вещества **161** в метанольном растворе FeCl₃·6H₂O (Рисунок 3.11).

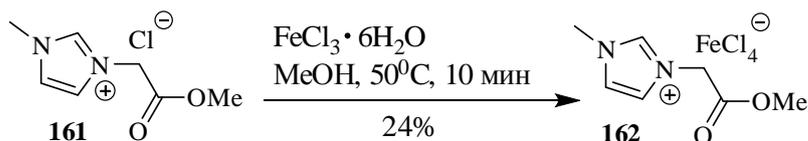


Рис. 3.11. Синтез новой соли имидазола **162**.

Образуется новое кристаллическое вещество с выходом 24%, которое выделяется фильтрованием. С целью установления структуры продукта **162** для одного из кристаллов был проведен рентгеноструктурный анализ (Рисунок 3.12, Таблица 3.2). Эти данные с учетом элементного анализа хорошо согласуются для соединения **162** и однозначно указывают на его структуру.

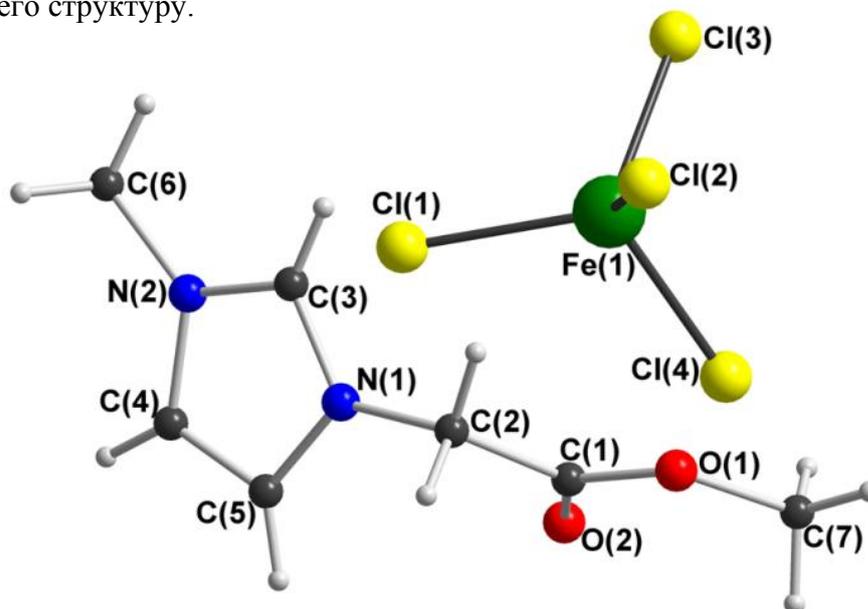


Рис. 3.12. Кристаллическая структура соединения **162**.

3-(2-Метокси-2-оксоэтил)-1-метил-1*H*-имидазолиум тетрахлорферрат **162**

Раствор $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4.06 г, 15 ммоль) в 7 мл MeOH нагревают до 50°C , затем при перемешивании добавляют хлорид **161** (1.91 г, 10 ммоль). Смесь перемешивают 10 минут, после чего нагревание прекращают и продолжают перемешивать в течение 40 минут до выпадения осадка. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным метанолом и сушат на воздухе, получая 1.25 г желтого кристаллического вещества.

Желтые кристаллы. Т.пл. 92°C . Выход 24%. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 3158, 3124, 1758, 1613, 1580, 1569, 1439, 1425, 1386, 1361, 1244, 1197, 1183, 1109, 996, 829, 770, 753, 619, 565. Вычислено, %: C, 23.83; H, 3.14; Cl, 40.19; Fe, 15.83; N, 7.94; O, 9.07 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{Cl}_4\text{FeN}_2\text{O}_2$. Найдено, %: C, 23.95; H, 3.17; N, 7.95.

С целью синтеза тетрахлорферрата имидазолиевой ионной жидкости со свободной карбоксильной группой, нами исследовалась реакция гидролиза сложного эфира **162**, которая представлена на рисунке 3.13. Установлено, что после растворения соединения **162** в кипящей воде и его выдерживания при комнатной температуре в течение недели,

образуется новое кристаллическое вещество **163**, для которого было проведено рентгеноструктурное исследование (Рисунок 3.14, Таблица 3.2) и, таким образом, установлена его структура.

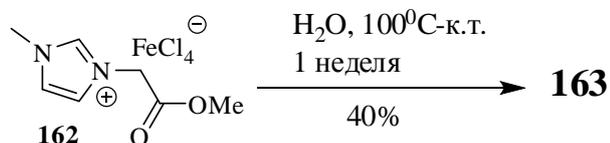


Рис. 3.13. Гидролиз сложного эфира **162**.

Согласно физико-химических данных анализа, в указанных условиях проходит реакция гидролиза сложного эфира и координация сформированной карбоксильной группы с железом.

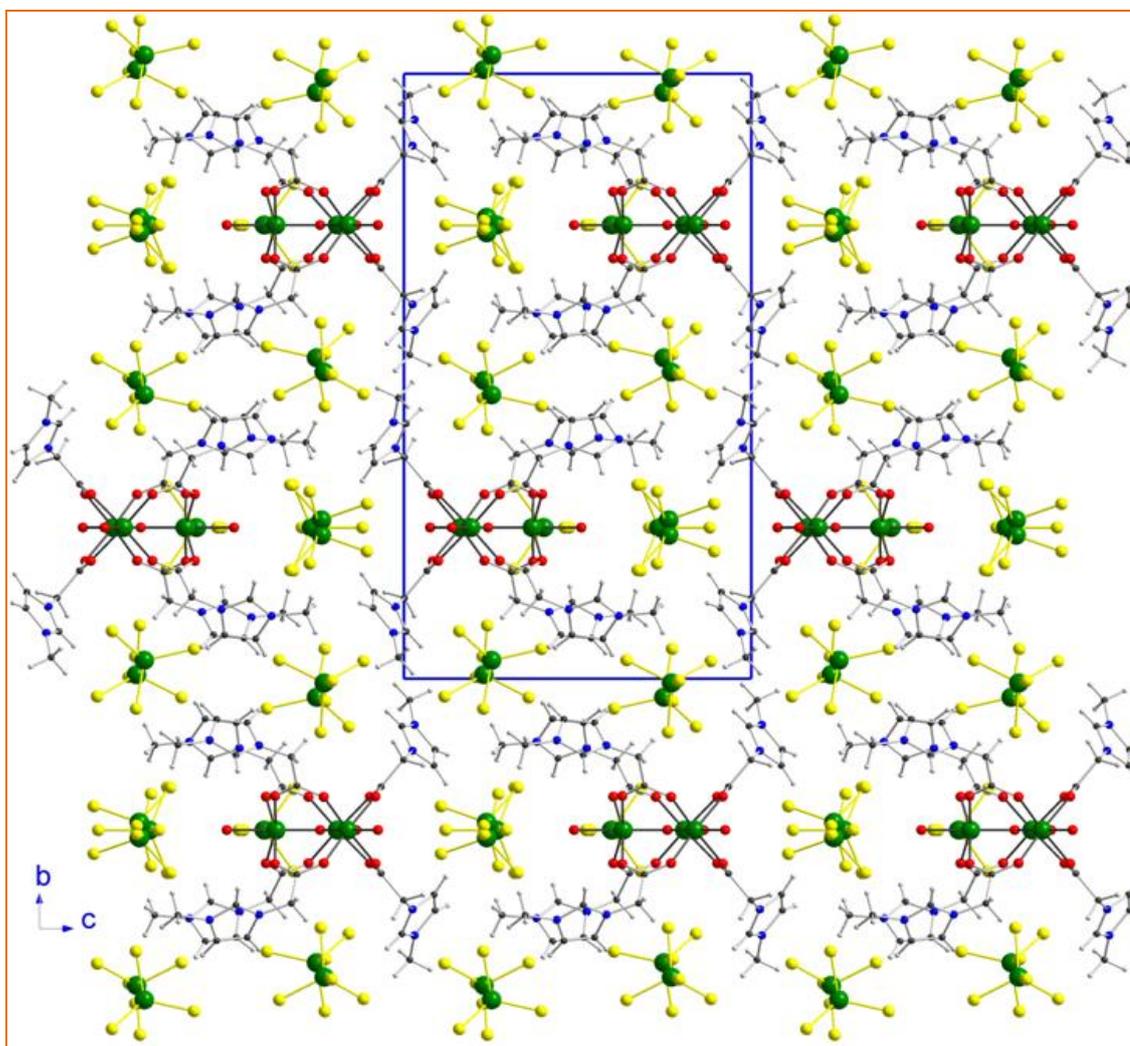


Рис. 3.14. Кристаллическая структура вещества **163**.

Координационное соединение $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{MeImCH}_2\text{CO}_2)_6(\text{H}_2\text{O})_3](\text{FeCl}_4)_7 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ **163**

Раствор тетрахлорфerrата **162** (0.35 г, 10 ммоль) в 3 мл воды нагревают до кипения и выдерживают при комнатной температуре в течение недели. Спустя 7 дней, выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе, получая 0.17 г оранжевого кристаллического вещества.

Оранжевые кристаллы. Т.пл. 95⁰С. Выход 40%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3147, 1755, 1648, 1587, 1453, 1402, 1344, 1317, 1170, 1105, 1087, 1035, 972, 842, 795, 735, 702. Вычислено, %: С, 16.91; Н, 2.51; N, 6.59; Cl, 38.92; O, 13.15; Fe, 21.92. $\text{C}_{36}\text{H}_{64}\text{Cl}_{28}\text{Fe}_{10}\text{N}_{12}\text{O}_{21}$. Найдено, %: С, 17.07; Н, 2.56; N, 6.68.

Нами исследован альтернативный подход к синтезу такого рода веществ, первый этап которого включал превращение сложного эфира **161** в кислоту **164**, согласно рисунку 3.15.

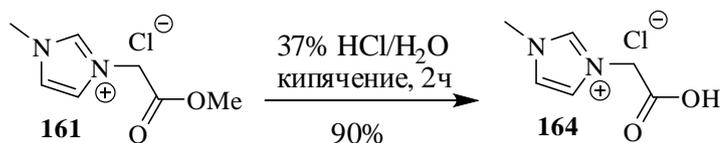


Рис. 3.15. Гидролиз сложного эфира **161**.

В спектре ЯМР ^1H образца **164** присутствуют: характерный синглет метильной группы при 3.92 м.д., протоны имидазола и карбоксильной группы при 9.10 и 9.95 м.д., соответственно, которые дополняют мультиплет метиленовой группы при 4.82 м.д. и протоны имидазольного кольца в области 7.68-7.70 м.д. С этим заключением также согласуются характерные полосы в ИК-спектре и данные элементного анализа.

3-Карбоксиметил-1-метил-1*H*-имидазолиум хлорид **164**

Раствор **161** (1.9 г, 10 ммоль) в 50 мл 37% водном растворе HCl кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего реакционную смесь выливают на лед, получая 1.57 г желтого масла.

Желтое масло. Выход 90%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3620, 3460, 3120, 3090, 2910, 2570, 2480, 1730, 1570, 1465, 617. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 3.92 с (3H, N- CH_3), 4.82 м (2H, CH_2), 7.68-7.70 с (2H, имидазол) 9.10 с (1H, имидазол), 9.95 с (1H, CO_2H). Вычислено, %: С, 40.81; Н, 5.14; Cl, 20.08; N, 15.86; O, 18.12. $\text{C}_6\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_2$. Найдено, %: С, 40.97; Н, 5.11; N, 15.68.

Переход от кислоты **164** к новому координационному соединению **165** осуществлен действием водного раствора $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ на смесь хлорида **164** с пиридином. Новое кристаллическое вещество красного цвета образуется с выходом 17%, а структура была установлена с использованием РСА. На рисунке 3.16 представлена его кристаллическая структура, а в таблице 3.2 приводятся ее параметры.

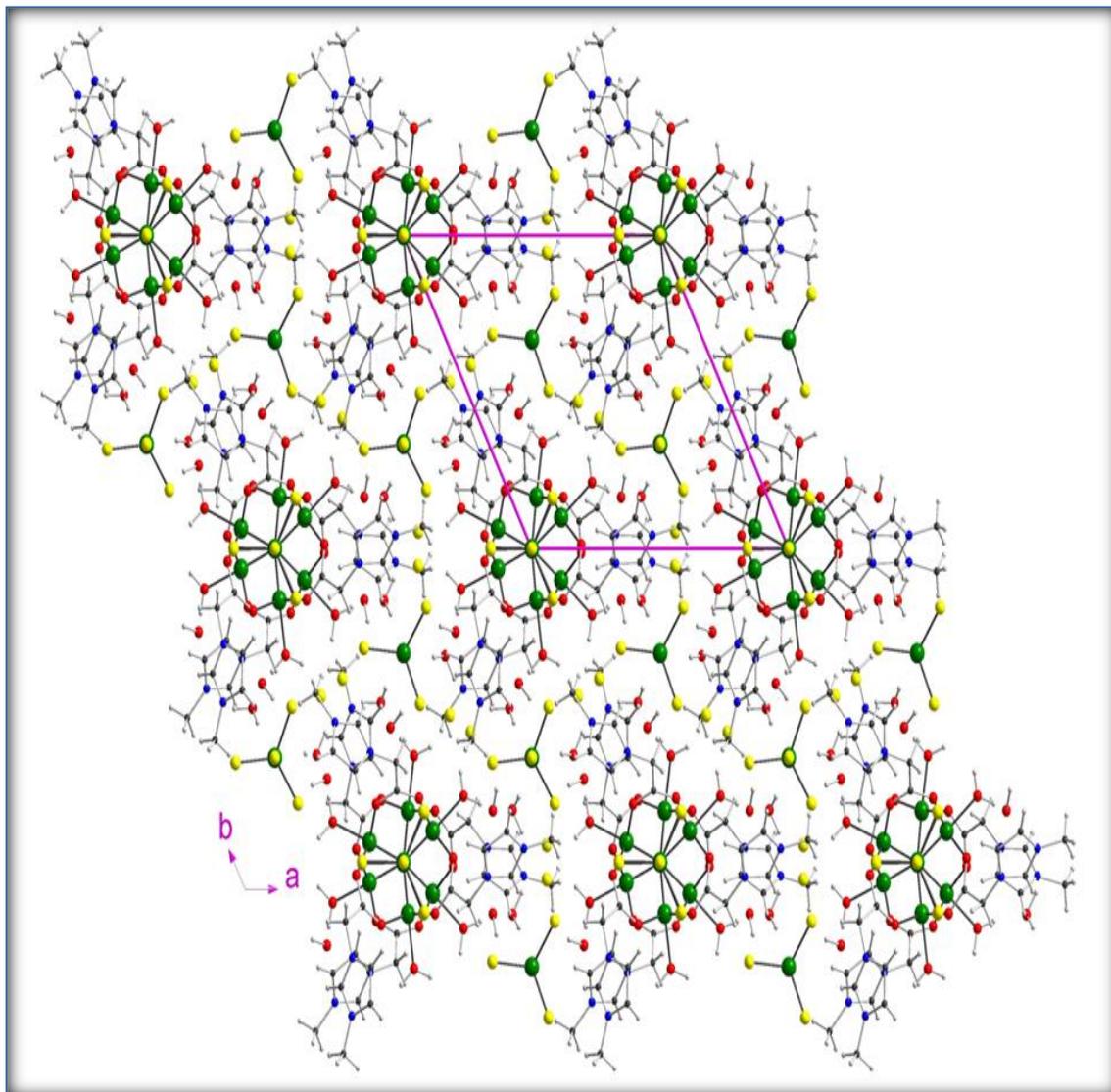


Рис. 3.16. Кристаллическая решетка вещества **165**.

Изменение структуры исходного хлорида (**164** или **162**) повлияло на природу формирования кристаллической решетки координационного соединения **165** (Рисунок 3.16), в образовании которого участвуют 7 молекул воды, тогда как в случае кристаллической решетки соединения **163** (Рисунок 3.14) наблюдается лишь 5 молекул, соответственно.

Координационное соединение $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{MeImCH}_2\text{CO}_2)_6(\text{H}_2\text{O})_3](\text{FeCl}_4)_3\text{Cl}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ **165**

К раствору $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (4.06 г, 15 ммоль) в 25 мл воды добавляют хлорид **164** (1.76 г, 10 ммоль) и пиридин (1.21 мл, 15 ммоль), нагревают до 70°C и перемешивают в течение 30 минут. В процессе перемешивания прикапывают 20 мл ацетонитрила. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе. Маточный раствор растворяют в 10 мл воды и оставляют на 24 часа при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и высушивают на воздухе.

Красные кристаллы. Т.пл. 103°C . Выход 17%. ИК-спектр, (v/cm^{-1}): 3250, 1648, 1588, 1453, 1403, 1344, 1317, 1170, 1035, 973, 949, 844, 795, 736, 704. Вычислено, %: С, 22.26; Н, 3.50; N, 8.66; O, 18.97; Cl, 29.27; Fe, 17.32. $\text{C}_{36}\text{H}_{68}\text{Cl}_{16}\text{Fe}_6\text{N}_{12}\text{O}_{23}$. Найдено, %: С, 22.37; Н, 3.54; N, 8.77.

В рамках данной работы исследована возможность синтеза трифлатамидо-функционализированных солей имидазола на основе координационного соединения **165**. Установлено, что выдерживание в воде при комнатной температуре смеси координационного соединения **165** и LiTf_2N в течение 10 дней способствует протеканию реакции обмена и образованию нового продукта **166** с другой кристаллической решеткой, которая представлена ниже на рисунке 3.18, а в таблице 3.2 приводятся ее параметры.

Координационное соединение $[\text{Fe}_3\text{O}(\text{MeImCH}_2\text{CO}_2)_6(\text{H}_2\text{O})_3](\text{Tf}_2\text{N})_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **166**

К раствору LiTf_2N (623 мг, 2.17 ммоль) в 20 мл воды добавляют соединение **165** (600 мг, 0.31 ммоль) и перемешивают в течение 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, а в маточный раствор добавляют 5 мл воды, 2 мл этанола и оставляют на 10 дней при комнатной температуре. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, получая 160 мг вещества **166**.

Красные кристаллы. Т.пл. 92°C . Выход 16%. ИК-спектр, (v/cm^{-1}): 3392, 3167, 1646, 1581, 1457, 1409, 1343, 1323, 1176, 1129, 1054, 974, 948, 850, 792, 765, 739, 704, 654. Вычислено, %: С, 19.46; Н, 1.91; N, 8.63; O, 23.87; F, 25.88; Fe, 5.45; S, 14.53. $\text{C}_{50}\text{H}_{59}\text{F}_{42}\text{Fe}_3\text{N}_{19}\text{O}_{46}\text{S}_{14}$. Найдено, %: С, 19.54; Н, 2.04; N, 8.68.

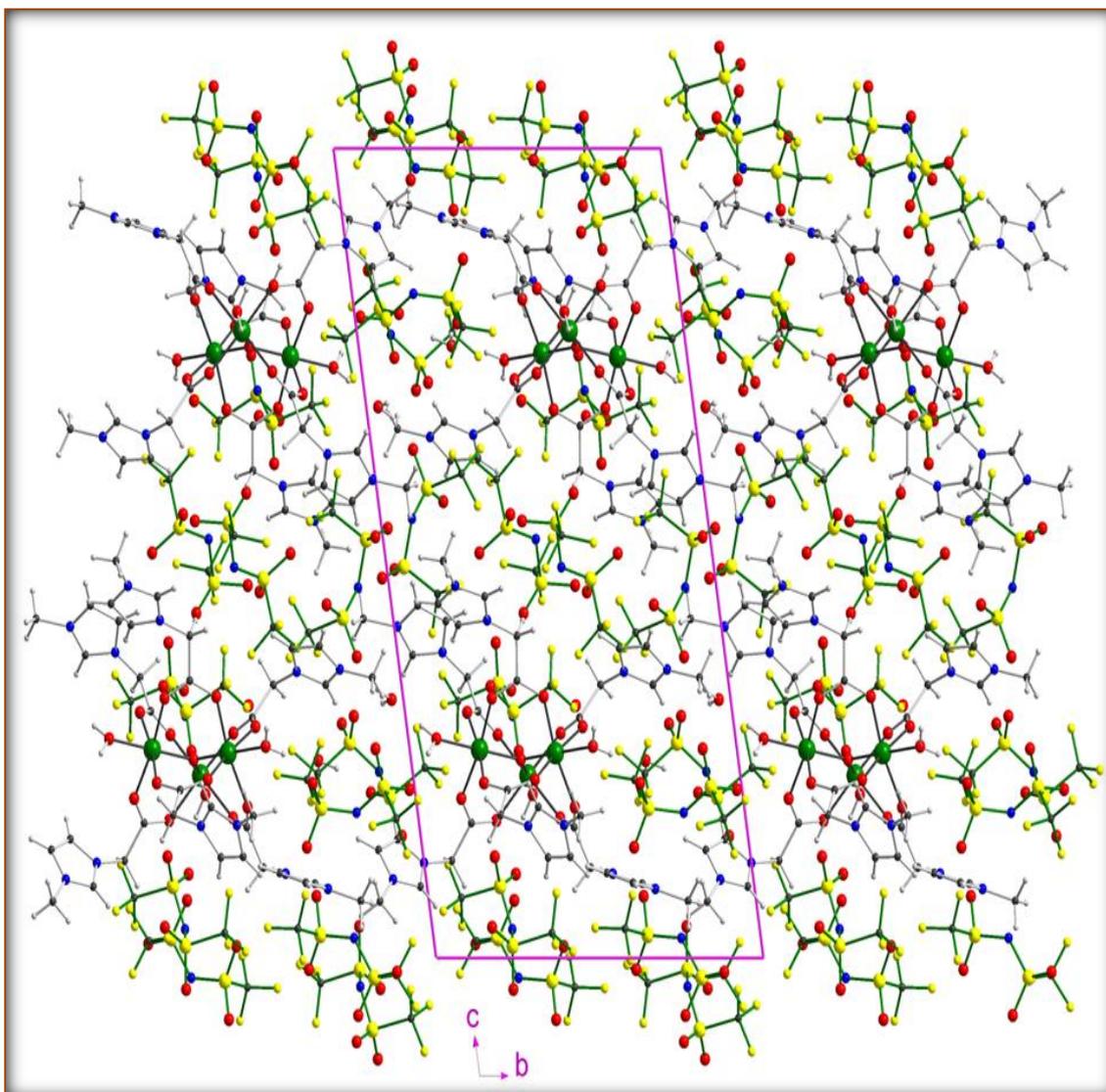


Рис. 3.18. Кристаллическая решетка вещества **166**.

Как было отмечено выше, к началу наших исследований отсутствовали данные о взаимодействии ацетоуксусного эфира, енона **81a** и ацетата аммония, приводящее к пирролкарбоксилату **159**, где в качестве катализаторов используются железосодержащие карбоксифункционализованные ионные жидкости. Мы предположили, что образование пирролкарбоксилата будет включать первоначальное взаимодействие енона с ионной жидкостью через промежуточное вещество **A**, которое далее будет вступать в реакцию с енольной формой ацетоуксусного эфира и формированием переходного комплекса **B**, взаимодействие которого с аммиаком будет сопровождаться образованием тетрагидропиррола **C**. На финальной стадии будет происходить взаимодействие последнего с карбоксильной группой ионной жидкости, приводящее к отщеплению двух молекул воды и образованию пирролкарбоксилата **159**, согласно рисунку 3.19.

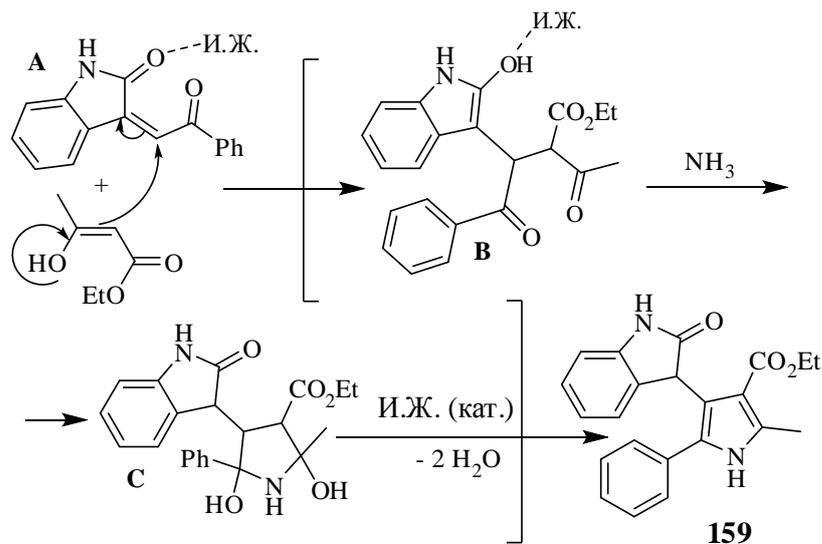


Рис. 3.19. Предполагаемая схема синтеза пирролкарбоксилата **159** при участии железосодержащих солей имидазола.

В выбранных нами условиях (Рисунок 3.9), ацетоуксусный эфир взаимодействует с еноном **81a** и ацетатом аммония в присутствии 0.65 моль% соли **162**, что приводит к образованию продукта **159** с выходом 86%.

В его ИК-спектре есть полосы сложного эфира, амида и пиррола, а в спектре ЯМР ^1H наблюдается характерный набор сигналов: триплет при 0.86 м.д., мультиплет этильной группы при 3.68-3.78 м.д. и синглет метильной группы при 2.45 м.д. Спектр дополняют сигналы метинного протона при 4.58 м.д., а также протоны амидной и NH-групп при 10.34 и 11.63 м.д., соответственно. Кроме того, в сильном и среднем поле присутствуют сигналы девяти ароматических протонов при 6.81-7.54 м.д. Атомы углерода в спектре ЯМР ^{13}C , находящиеся в области сильного поля (13.6, 14.4, 45.2, 58.3, 109.2, 110.2, 114.2, 121.3, 122.9, 127.4, 127.8, 128.3 и 129.2 м.д.), среднего (132.1, 132.2, 137.1 и 143.4 м.д.) и слабого поля (164.5 и 178.9 м.д.) указывают на пирролкарбоксилат **159**. Эти данные дополняются элементным анализом и однозначно приводят к обсуждаемой структуре.

Общая методика синтеза этил[2-метил-4-(2-оксоиндолин-3-ил)-5-фенил-1H-3-пиррол] карбоксилата **159**

Исходный енон **81a** (0.25 г, 0.001 моль) при слабом нагревании растворяют в этаноле, после чего добавляют ацетоуксусный эфир (0.13 г, 0.001 моль), ацетат аммония (0.27 г, 0.0035 моль) и 0.65 моль% имидазольевой соли (катализатор). Смесь кипятят в течение 2 часов, образовавшийся осадок отфильтровывают (не промывая на фильтре!),

маточный раствор используют для повторного синтеза. После этого осадок с фильтра промывают этилацетатом или этанолом и высушивают на воздухе.

Бело-кремовые кристаллы. Т.пл. 317-318⁰С (EtOH). ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 3354 (NH амин), 3211 (амид), 1700 (C=O), 1100 (ароматика), 1465 (CH₃). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д., J/Гц): 0.86 т (3H, CH₃, J=7.1 Гц), 2.45 с (3H, H-18), 3.68-3.78 м (2H, H-21), 4.58 с (1H, H-8), 6.81-6.85 м (3H, H-3, H-4, H-5), 7.11-7.15 м (1H, H-6), 7.36 т (1H, H-14, J=7.3 Гц), 7.47 т (2H, H-13, H-15, J=7.4 Гц), 7.54 д (2H, H-12, H-16, J=7.2 Гц), 10.34 с (1H, NH-амидный), 11.63, с (1H, NH-аминный). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ , м.д.): 13.6 (C22), 14.4 (C18), 45.2 (C8), 58.3 (C21), 109.2 (C9), 110.2 (C3), 114.2 (C19), 121.3 (C6), 122.9 (C5), 127.4 (C4, C7), 127.8 (C14), 128.3 (C12, C16), 129.2 (C13, C15), 132.1 (C11), 132.2 (C10), 137.1 (C17), 143.4 (C2), 164.5 (C1), 178.9 (C20). Вычислено, %: С, 73.32; Н, 5.59; N, 7.77; O, 13.52. C₂₂H₂₀N₂O₃. Найдено, %: С, 73.27; Н, 5.52; N, 7.70.

В четырех исследованных модельных реакциях ацетоуксусного эфира с еноном **81a** и ацетатом аммония использовались 0.65 моль% солей **162**, **163**, **165** и **166**. Исследования каталитической активности последних были начаты с соли **162**. Показано, что продукт **159** образуется с выходом 86% за 2 часа. Замена соли **162** на **163** ведет к повышению выхода на 8% и сокращению времени реакции с двух часов до полутора. Установлено положительное влияние имидазолиевой соли **165** на протекание изучаемой конденсации. В этом случае время реакции сократилось до 60 минут, а выход продукта увеличился на 4% по сравнению с солью **163**. Использование соли **166** приводит к ускорению реакции (30 минут) и аналогичному выходу продукта **159** (98%).

В случае катализа солью **162**, пирролкарбоксилат **159** образуется со средним выходом 79.2%. В шестом цикле выход целевого продукта не превысил 31%. Установлено, что использование катализатора **163** ведет к сокращению времени реакции и повышению 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 **165** и **166** выходы продукта после пяти циклов были выше, чем в случае катализаторов **162** и **163**, и составили в среднем 94.8 и 94.6%, соответственно.

Более того, в ходе исследования показана возможность повторного использования катализаторов **165** и **166** до 10 раз, практически без потери активности, а средний выход целевого продукта составил 88.8 и 89.6%, соответственно. Результаты исследования

представлены в таблице 3.1, а в таблице 3.2 указаны дополнительные данные рентгеноструктурного исследования для синтезированных имидазолиевых солей.

Таблица 3.1. Результаты каталитической активности имидазолиевых солей.

Соль	Номер цикла									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	Выход продукта 159 (%)									
162	86	85	82	78	65	31	-	-	-	-
163	94	90	86	70	69	45	-	-	-	-
165	98	97	95	94	90	90	89	88	85	62
166	98	97	93	92	92	90	89	86	85	74

Таблица 3.2. Дополнительные параметры РСА* для имидазолиевых солей.

	162	163	165	166
Формула	$C_7H_{11}Cl_4FeN_2O_2$	$C_{36}H_{64}Cl_{28}Fe_{10}N_{12}O_{19}$	$C_{36}H_{68}Cl_{16}Fe_6N_{12}O_{23}$	$C_{50}H_{59}F_{42}Fe_3N_{19}O_{46}S_{14}$
M_r	353	2552	1939	3083
Кр. сист.	Моноклиная	Моноклиная	Гексагональная	Триклинная
Гр. симм.	$P2_1/c$	$P2_1/m$	$P-62c$	$P-1$
T (K)	253(2)	150(2)	200(2)	180(2)
a (Å)	6.3649(5)	12.6816(9)	13.3201(6)	14.9606(4)
b (Å)	14.6411(11)	26.2169(14)	13.3201(6)	15.5623(4)
c (Å)	15.9618(12)	15.5404(10)	24.7380(13)	27.4325(9)
α (°)	90	90	90	93.562(2)
β (°)	101.004(9)	109.243(5)	90	101.381(2)
γ (°)	90	90	120	115.135(2)
V (Å ³)	1460.12(19)	4878.1(5)	3801.1(3)	5591.2(3)
Z	4	2	2	2
CCDC**	896157	896158	896160	896161

Эксперименты* проводились на дифрактометрах «Stoe IPDS 1» (соли **162 и **165**) и «Stoe IPDS 2» (соли **163** и **166**). Структуры расшифрованы и уточнены с использованием программного обеспечения SHELXTL 6.14.

***Данные* находятся в свободном доступе и могут быть найдены по адресу: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/cgi-bin/catreq.cgi>

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 **167**, манноза **168** и арабиноза **169**. Особенность их строения состоит в том, что углеродные атомы, с которыми связаны гидроксильные группы, являются хиральными, что и определяет их изомерные формы. С другой точки зрения, глюкоза, манноза и арабиноза представляют собой многоатомные спирты, где при участии альдегидной группы проявляется их способность к образованию полуацеталей, приводящая к формированию стабильного циклического фуранозного или пиранозного 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. Один из принципов повышения биодоступности связан, например, с получением производных, содержащих фрагмент моносахарида [128, 129]. В связи с этим, синтез таких оксиндолов, например, N-гликозидированного природного алкалоида Конволутамина А, представляет особый интерес.

Известно, что оксиндолы с моносахаридным фрагментом проявляют свойства ингибиторов роста раковых клеток [130], однако, значительно меньше внимания уделено производным оксиндолов по амидной группе. Описано несколько ацетилированных N-гликозидов изоиндиго и их предшественников со свободными гидроксильными группами [131-134] и алкильными заместителями по 5 положению в оксиндольном фрагменте, тогда как известных галогеносодержащих N-гликозидов изатинов или оксиндолов к началу наших исследований не было.

(*R*)-4,6-Дибром-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)индолин-2-он **170** является природным антилейкемийным агентом [47, 135]. Описано несколько примеров его синтеза, включающих альдольную конденсацию 4,6-дибромизатина **171** с ацетоном, катализируемую хиральными аминами [136-139] или аминокислотами [47] (Рисунок 3.20), тогда как данные по синтезу N-гликозидированных производных **172**, **173** и **174** отсутствуют. Стоит отметить, что для синтеза индивидуального изомера Конволутамина А, применяют различные индукторы хиральности.

Мы предположили, что соединения **172** и **173** могут быть получены в результате реакций глюкозы **167** с Конволутамином А **170** или 4,6-дибромизатином **171** в разных

условиях. Также представлялось интересным исследовать реакции получения соединений **172** и **174** из предшественника **173** (Рисунок 3.20).

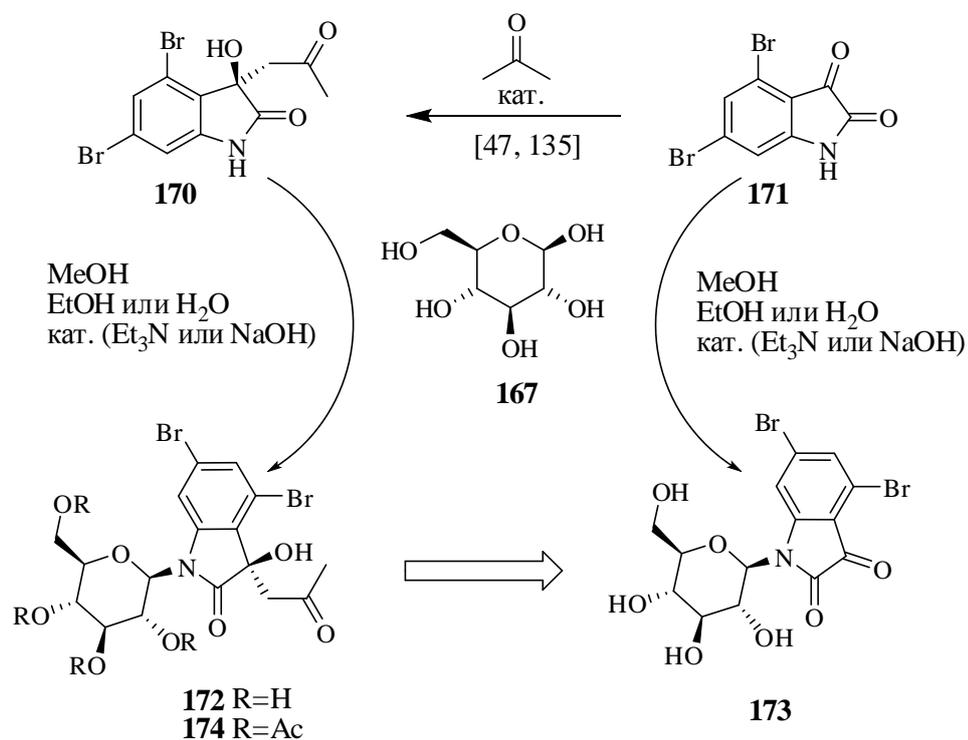


Рис. 3.20. Предполагаемая схема синтеза 4,6-дибромоксиндолов.

Для данных исследований 4,6-дибромизатин **171** был синтезирован из 4-нитроанилина **175** согласно схеме 3.21 [140]:

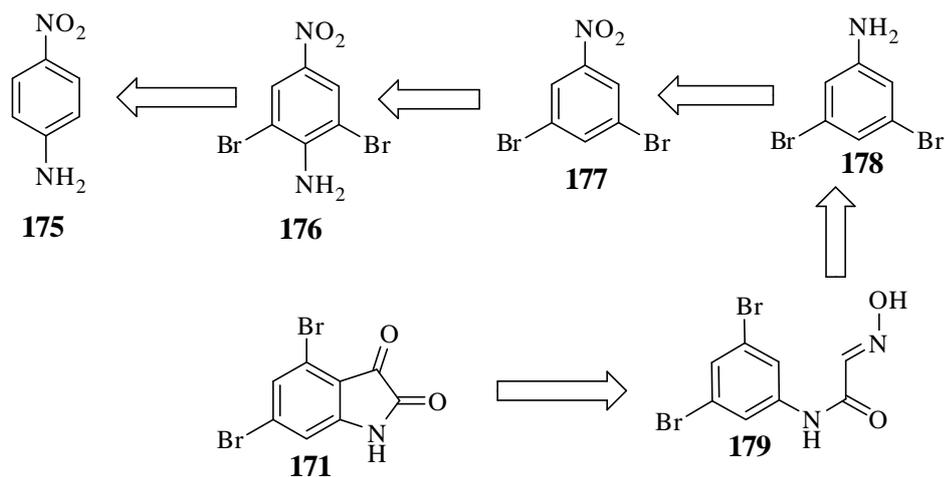


Рис. 3.21. Ретро-схема синтеза 4,6-дибромизатина **171** из 4-нитроанилина **175**.

Первый этап синтеза состоял в бромировании 4-нитроанилина **175**, которое проходит в ледяной уксусной кислоте при слабом нагревании и приводит к 2,6-дибром-

4-нитроанилину **176** (Рисунок 3.22). Стоит отметить, что реакция проходит за небольшой промежуток времени, а продукт выделяется фильтрованием без дополнительной очистки с прекрасным выходом.

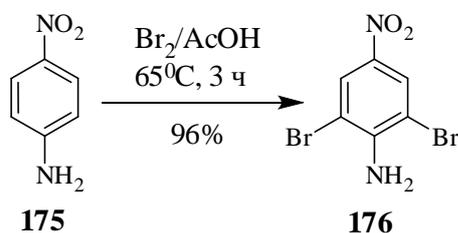


Рис. 3.22. Бромирование 4-нитроанилина **175**.

2,6-Дибром-4-нитроанилин **176**

К нагретому до 65°C раствору 4-нитроанилина (11 г, 0.08 моль) в 100 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании в течение 2 часов прикапывают раствор брома (26 г, 0.16 моль) в 60 мл ледяной уксусной кислоты. После прикапывания всего брома смесь перемешивают еще 1.5 часа при этой же температуре. Смеси дают остыть до комнатной температуры, далее ее выливают в смесь воды со льдом (2:1) и выдерживают в течение 1.5 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают 3 раза водой для удаления остатков уксусной кислоты и высушивают.

Желтые кристаллы. Т. пл. $199\text{--}200^{\circ}\text{C}$. Выход 96%. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 3417, 1564 (NH_2), 1525, 1389 (NO_2), 1599 (ароматика), 695 (C-Br). ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 6.69 с (2H, NH_2), 8.22 с (2H, H-3, H-5). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 105.8 (C2, C6), 128.3 (C3, C5), 136.9 (C-NO_2), 149.5 (C-NH_2). Вычислено, %: С, 24.35; Н, 1.36; N, 9.47; O, 10.81; Br, 54.00 $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Найдено, %: С, 24.42; Н, 1.34; N, 9.50; Br, 54.10.

Следующий этап состоял в получении 3,5-дибромнитробензола **177** (Рисунок 3.23), который может быть реализован в результате классической реакции дезаминирования анилина **176**. Как и в случае 2,6-дибром-4-нитроанилина, продукт выделяется фильтрованием, однако, с умеренным выходом.

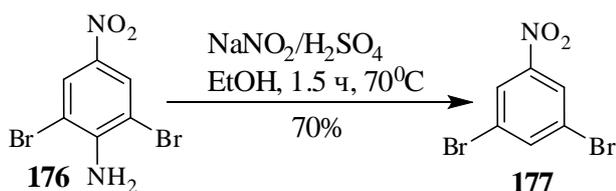


Рис. 3.23. Синтез 3,5-дибромнитробензола **177**.

3,5-Дибромнитробензол **177**

К нагретому до 70°C раствору 2,6-дибром-4-нитроанилина **176** (20 г, 0.067 моль) в 160 мл этанола медленно при перемешивании добавляют 12 мл концентрированной серной кислоты до образования гомогенного раствора. Далее маленькими порциями добавляют нитрит натрия (10 г, 0.14 моль) и перемешивают при этой же температуре до образования осадка (около 1.5 часов). Нагрев прекращают и перемешивают смесь до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляют 300 мл воды и выдерживают еще в течение 30 минут, периодически перемешивая. Выпавший осадок отфильтровывают, 3 раза промывают водой для удаления остатков нитрита натрия и высушивают. Продукт использовался для следующего синтеза без дополнительной очистки.

Оранжевые кристаллы. Т. пл. 109-111°C (EtOH). Выход 70%. ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1528, 1336 (NO_2), 650 (C-Br). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.98 т (1H, H-4, $J=1,6$ Гц), 8.31 д (2H, H-2, H-6, $J=1,6$ Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 123.5 (C2, C6), 125.6 (C3, C5), 140.0 (C4), 149.0 (C- NO_2). Вычислено, %: С, 25.65; Н, 1.08; N, 4.99; О, 11.39; Br, 56.89. $\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}_2\text{NO}_2$. Найдено, %: С, 25.72; Н, 1.09; N, 5.02; Br, 57.00.

Далее было опробовано два метода восстановления нитрогруппы (Рисунок 3.24). Первый из них заключался в использовании системы гидразингидрат/никель Ренея в этаноле, второй – хлористое олово в системе этанол/ТГФ. Первый способ не увенчался успехом: образовывалась смесь продуктов (данные ТСХ), хроматографирование которых дало 3,5-диброманилин **178** лишь с выходом 10%. Кроме того, реакция сопровождалась отщеплением HBr , что было подтверждено данными спектров ЯМР.

При использовании другого метода, продукт **178** был получен и выделен методом колоночной хроматографии с выходом 85%.

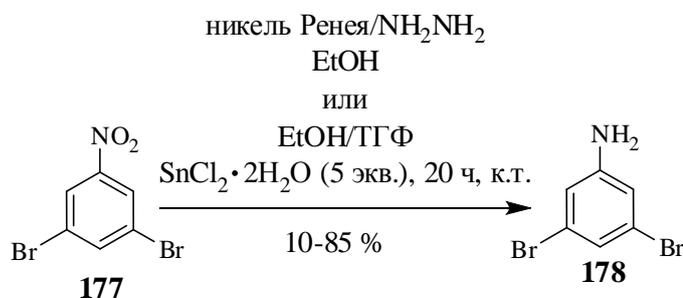


Рис. 3.24. Восстановление нитрогруппы разными способами.

3,5-Диброманилин **178**

К раствору 3,5-дибромнитробензола **177** (15 г, 0.053 моль) в смеси 125 мл этанола и 125 мл ТГФ небольшими порциями при перемешивании добавляют хлорид олова (II) (61 г, 0.27 моль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. После этого смесь растворителей отгоняют в вакууме, в оставшуюся оранжевую жидкость добавляют 250 мл воды и перемешивают в течение 2 часов, добавляя сухую щелочь для поддержания сильнощелочной среды ($\text{pH} \approx 12$). Смесь выливают в делительную воронку, добавляют еще 100 мл воды и экстрагируют диэтиловым эфиром (5 x 40 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой для удаления остатков щелочи, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Полученную темно-коричневую массу хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир-этилацетат (12:1).

Светло-коричневые кристаллы. Т. пл. 55-56⁰С. Выход 82%. ИК-спектр, (ν/cm^{-1}): 3417, 1624 (NH_2), 1581 (ароматика), 670 (C-Br). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.78 с (2H, NH_2), 6.75 д (2H, H-2, H-6, $J=1.5$ Гц), 7.02 т (1H, H-4, $J=1.5$ Гц). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 123.5 (C2, C6), 125.6 (C3, C5), 140.0 (C4), 149.0 ($\underline{\text{C}}\text{-NH}_2$). Вычислено, %: C, 28.72; H, 2.01; N, 5.58; Br, 63.69. $\text{C}_6\text{H}_5\text{NBr}_2$. Найдено, %: C, 28.77; H, 2.00; N, 5.61; Br, 63.77.

Заключительный этап синтеза 4,6-дибромизатина **171** включал 2 стадии (Рисунок 3.25). Первая из них заключалась во взаимодействии анилина **178** с гидросиламином и хлоральгидратом по известной реакции Зандмейера, которая привела к ацетамиду **179**. Стоит отметить, что последний может быть использован для следующей стадии без дополнительной очистки.

Вторая стадия состояла в часовом нагревании ацетамида **179** в концентрированной серной кислоте, в результате чего происходила циклизация в целевой 4,6-дибромизатин **171** с хорошим выходом.

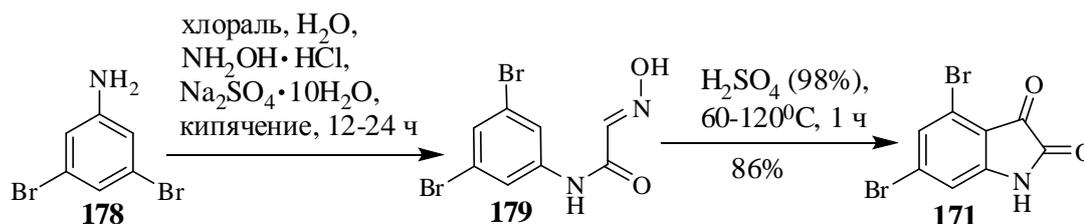


Рис. 3.25. Синтез 4,6-дибромизатина **171**.

N-(3,5-Дибромфенил)-2-(гидроксиимино)ацетамид **179**

К раствору сульфата натрия (22 г в 60 мл воды) приливают раствор хлоральгидрата (1.5 г, 8.85 ммоль) в 20 мл воды и перемешивают при нагревании в течение 5 минут. После этого в реакционную массу добавляют раствор солянокислого гидроксил-амина (0.7 г, 0.01 моль) в 2 мл воды и раствор диброманилина **178** (2 г, 0.08 моль) в 15 мл 10% HCl. Смесь кипятят в течение суток. По окончании реакции (исчезновение исходного анилина по ТСХ), смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют насыщенный раствор гидрокарбоната натрия (pH ≈ 7) и экстрагируют этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой, сушат над безводным сульфатом натрия, растворитель отгоняют. Получают 2.7 г соединения **179**.

Т.пл. 193-196⁰С. Лит. данные [141]: 196-200⁰С.

4,6-Диброминдолин-2,3-дион **171**

К нагретой до 60⁰С 15 мл концентрированной серной кислоте (ρ=1.84 г/мл³) добавляют порциями 2.7 г ацетамида **179** таким образом, чтобы температура реакционной массы держалась между 60-70⁰С. После прибавления всего количества, смесь нагревают в течение часа при температуре 110-120⁰С. По окончании реакции, смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают на 200 г льда и выдерживают в течение часа. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают 5 раз водой и сушат на воздухе. Если продукт содержит примеси, его перекристаллизовывают из этанола.

Коричневые кристаллы. Т. пл. >255⁰С. Выход 86%. ИК-спектр, (ν/см⁻¹): 3098 (амид), 1730, 1467 (ароматика), 658 (C-Br). ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 7.04 с (1H, H-5), 7.49 с (1H, H-7), 11.29 с (1H, NH). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, ДМСО-d₆, δ, м.д.): 114.6 (C4), 116.4 (C6), 120.7 (C7), 129.0 (C5), 131.9 (C3), 153.4 (C8), 159.8 (C1), 181.2 (C2). Вычислено, %: C, 31.51; H, 0.99; Br, 52.41; N, 4.59; O, 10.49. C₈H₃Br₂NO₂. Найдено, %: C, 31.57; H, 0.98; Br, 52.53; N, 4.66; Лит. данные [141]: 259-260⁰С.

На финальной стадии изатин **171** реагирует с ацетоном по методу [141], что приводит к рацемическому алкалоиду Конволутамидину А **170** (Рисунок 3.26).

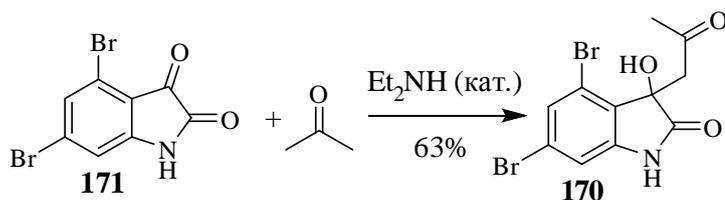


Рис. 3.26. Синтез алкалоида Конволутамидина А.

(±)-4,6-Дибром-3-гидрокси-3-(2-оксопропил)-индолин-2-он **170**

К раствору 4,6-дибромизатина **171** (1 г, 2.75 ммоль) в 25 мл ацетона добавляют диэтиламин (0.1 г, 1.37 ммоль) и перемешивают в течение 3 дней при комнатной температуре. После этого ацетон отгоняют, остаток растворяют в этилацетате, затем выливают в делительную воронку и последовательно промывают раствором HCl (pH ≈ 4), а потом водой. Органический слой отделяют, сушат над Na₂SO₄, растворитель отгоняют. Остаток перекристаллизовывают из этанола.

Белые кристаллы. Выход 63%. Т.пл. 161-167⁰С. ИК-спектр, (v/cm⁻¹): 3417 (ОН), 1624 (C=O), 1581 (ароматика), 670 (C-Br). ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.05 с (3H, CH₃), 3.31 д (1H, CH₂, J=17.5 Гц), 3.75 д (1H, CH₂, J=17.5 Гц), 4.90 с (1H, ОН), 6.92 д (1H, H-7, J=1.56 Гц), 7.26 д (1H, H-5, J=1.56 Гц), 9.52 с (1H, NH). ЯМР ¹³C (100.6 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 29.6 (CH₃), 48.0 (CH₂), 73.5 (C2), 112.0 (C3), 118.7 (C6), 122.4 (C4), 126.8 (C5), 128.0 (C7), 146.0 (C8), 177.3 (N-C=O), 203.9 (C=O). Вычислено, %: С, 36.40; Н, 2.50; N, 3.86; О, 13.22; Br, 44.02. C₁₁H₉Br₂NO₃. Найдено, %: С, 36.56; Н, 2.39; N, 3.87; Br, 44.15. Лит. данные: 160-164⁰С [136], 198-202⁰С [141].

Следующий этап исследований заключался в изучении реакций 4,6-дибромизатина **171** и Конволутамидина А **170** с глюкозой **167**. Реакции проводились в абсолютном метаноле, 96%-ом этаноле и воде [142, 143] с использованием триэтиламина или NaOH в качестве катализаторов (Рисунок 3.27). При этом варьировалось время конденсации, температура и pH среды.

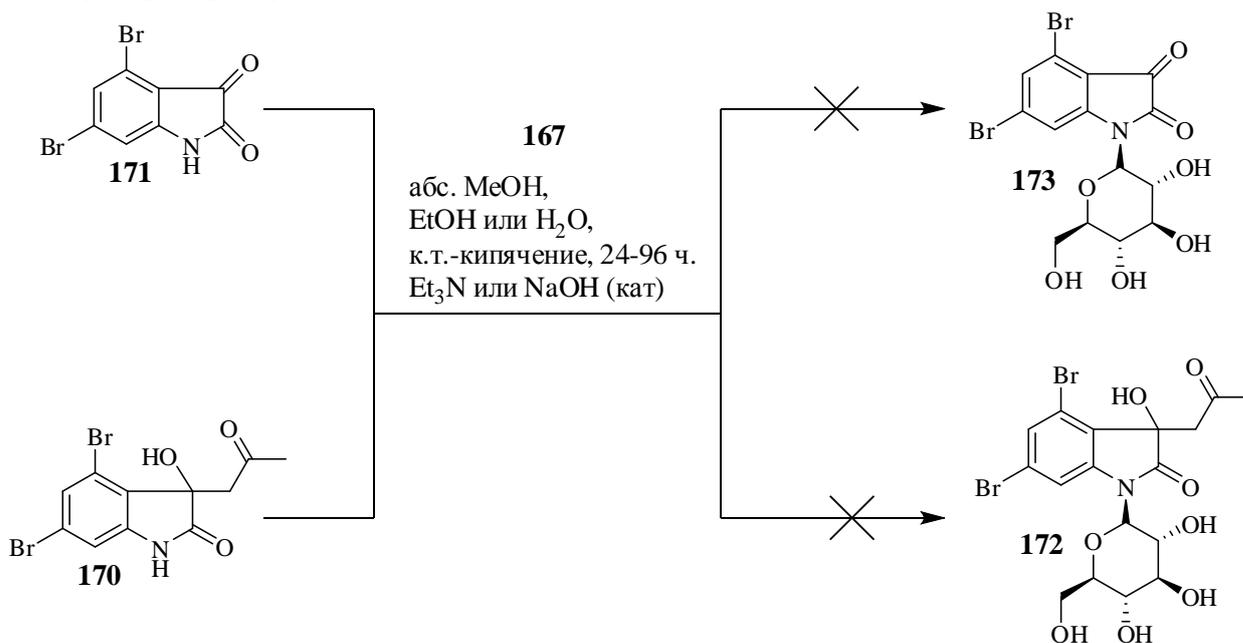


Рис. 3.27. Реакции глюкозы **167** с 4,6-дибромоксиндолами **170** и **171**.

Как упоминалось ранее, нами была предпринята попытка получить соединение **173**. Взаимодействие 4,6-дибромизатина **171** с глюкозой **167** при комнатной температуре в абсолютном метаноле в течение 24 часов не привело к ожидаемому продукту. Увеличение времени реакции до 96 часов (Рисунок 3.27) и кипячение реакционной смеси в течение этого времени также не привело к желаемому соединению **173** (данные ТСХ). Попытки провести аналогичную реакцию в 96%-ом этаноле или в воде не увенчались успехом и получить ожидаемый продукт **173** нам не удалось (данные ТСХ). Тогда, мы решили заменить исходный 4,6-дибромизатин **171** на Конволутаамидин А **170** и проделать вышесказанную реакцию в тех же условиях (Рисунок 3.27). Как и в случае соединения **173**, в указанных условиях продукт **172** получен не был (данные ТСХ).

Тогда мы попытались получить конечный продукт **174** другим способом, а именно, вначале синтезировать бромид тетраацетата глюкозы **182**, а затем вводить его в реакцию с Конволутаамидином А (Рисунок 3.28)

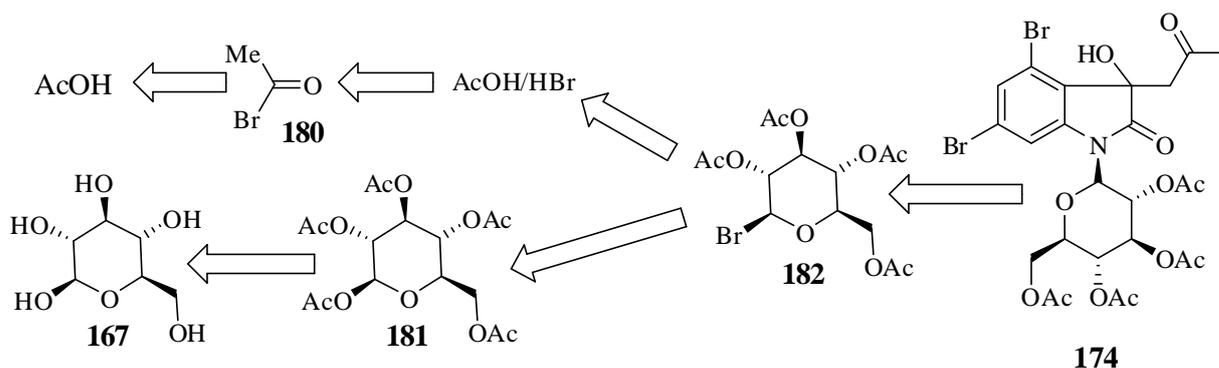


Рис. 3.28. Ретро-схема синтеза соединения **174** другим путем.

С этой целью, вначале был получен бромангидрид уксусной кислоты **180**, который при последующем гидролизе образует смесь уксусной и бромистоводородной кислот, содержащей 57% HBr. Эту смесь разбавили уксусной кислотой, чтобы получить раствор с 33%-ым содержанием HBr.

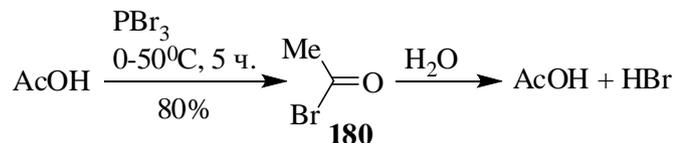


Рис. 3.29. Схема получения раствора HBr в уксусной кислоте.

Бромангидрид уксусной кислоты **180**

В двухгорлую колбу объемом 250 мл наливают уксусную кислоту (15 г, 0.25 моль), охлаждают в ледяной бане и при перемешивании прикапывают PBr₃ (27 г, 0.1 моль),

поддерживая температуру реакционной смеси около 0⁰С. После добавления всего PBr₃, смесь перемешивают еще 2 часа при комнатной температуре, а затем в течение 2 часов реакционную массу медленно нагревают до 50⁰С. Далее образовавшийся бромангидрид отгоняют, собирая фракцию, кипящую в интервале 65-80⁰С. Полученную фракцию перегоняют с дефлегматором, собирая продукт с температурой кипения 74-76⁰С. Бесцветная жидкость. Выход 80%. Т. кип. 74-76⁰С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.81 с (3Н, СН₃) Спектр ЯМР ¹³С (100.61 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 39.1 (СН₃), 165.3 (С=О). Вычислено, %: С, 19.54; Н, 2.46; Br, 64.99; О, 13.01. С₂Н₃BrО. Найдено, %: С, 19.61; Н, 2.45; Br, 65.04.

Получение 33%-го раствора НВr в уксусной кислоте

В двухгорлую колбу, снабженную хлоркальциевой трубкой, помещают ацетилбромид (12.3 г, 0.1 моль), ледяную уксусную кислоту (10.4 г, 0.17 моль) и при перемешивании охлаждают в ледяной бане, после чего медленно добавляют воду (1.8 г, 0.1 моль). После добавления воды реакционную смесь перемешивают в течение 5 часов, медленно поднимая температуру до комнатной, и, таким образом, получают раствор нужной концентрации.

Далее нами был синтезирован пентаацетат глюкозы **181** [144], который при дальнейшем взаимодействии с полученным раствором НВr, привел нас к целевому бромиду **182** [145] (Рисунок 3.30).

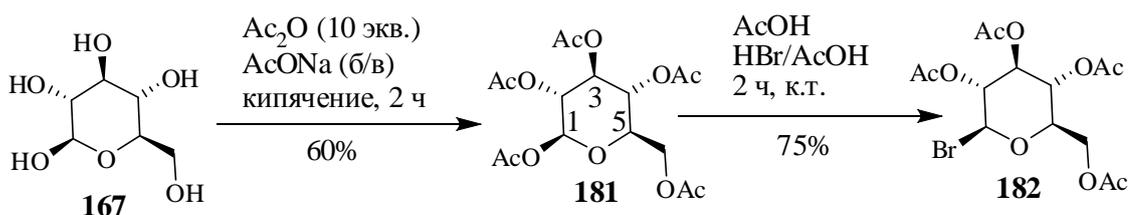


Рис. 3.30. Синтез бромиды тетраацетата глюкозы **182**.

Пентаацетат глюкозы **181**

В колбу объемом 25 мл помещают глюкозу (0.5 г, 28 ммоль), безводный ацетат натрия (0.24 г, 29 ммоль), добавляют свежеперегнанный уксусный ангидрид (2.4 г, 0.023 моль) и кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов (контроль по ТСХ). После этого реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, выливают в 30 мл воды и оставляют на 12 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, а затем его в течение 2 часов суспендируют в 15 мл воды для удаления остатков уксусной кислоты и уксусного

ангидрида. Далее осадок еще раз отфильтровывают, промывают на фильтре водой и оставляют на ночь. На следующий день его перекристаллизовывают из этанола, получая 0.65 г продукта.

Белые кристаллы. Выход 60%. Т. пл. 130-132⁰С (EtOH), $[\alpha]_D^{20} +8.32^0$ (с 0.1, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.98 с (3H, CH₃), 2.00 с (6H, CH₃), 2.05 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 3.79-3.83 м (1H, H-6), 4.05-5.09 дд (1H, H-6, J=10.44 Гц, J=2.04 Гц), 4.24-4.28 дд (1H, H-5, J=8.04 Гц, J=4.48 Гц), 5.07-5.12 ддд (2H, H-3, H-4 J=16.1 Гц, J=7.3 Гц, J=1.6 Гц), 5.22 т (1H, H-2, J=9.4 Гц), 5.68 д (1H, H-1, J=8.32 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (100.61 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 20.5-20.7 (CH₃), 61.4 (C6), 67.7 (C4), 70.2 (C2), 72.6 (C3), 72.7 (C5), 91.6 (C1), 168.9-170.5 (C=O). Вычислено, %: С, 49.23; Н, 5.68; О, 45.09. С₁₆Н₂₂О₁₁. Найдено, %: С, 49.31; Н, 5.67.

В спектре ЯМР ¹H полученного соединения **181** в области сильного поля присутствуют характерные синглеты протонов ацетильных групп (1.98, 2.00, 2.05 и 2.08 м.д.), а мультиплет при 3.79-3.83 м.д. и дублет дублетов при 4.05-4.09 м.д., однозначно указывают на метиленовую группу в исследуемой молекуле. Кроме того, спектр дополняют сигналы 5 метинных протонов в области 4.24-5.68 м.д. Структура синтезированного вещества также подтверждается данными спектра ЯМР ¹³C, где характерными являются сигналы 5 карбонильных атомов углерода ацетильных групп в области слабого поля (168.9-170.5 м.д.), 5 атомов углерода молекулы глюкозы в области сильного поля (67.7-91.6 м.д.) и метиленовой группы при 61.4 м.д.

Бромид тетраацетата глюкозы 182

Пентаацетат глюкозы (0.5 г, 13 ммоль) при комнатной температуре растворяют в 2 мл ледяной уксусной кислоты, после чего добавляют 0.5 мл 33%-го раствора HBr в уксусной кислоте и перемешивают в течение 2 часов. После этого реакционную массу количественно переносят в делительную воронку, нейтрализуют насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (рН = 7) и экстрагируют хлористым метиленом (3 x 10 мл). Объединенные органические вытяжки сушат над безводным сульфатом натрия и оставляют на 12 часов, после чего растворитель отгоняют. Далее, остаток перекристаллизовывают из смеси диэтиловый эфир-петролейный эфир (5:1), получая 0.4 г продукта.

Белые кристаллы. Выход 75%. Т. пл. 89-91⁰С (Et₂O-петролейный эфир), [α]_D²⁰ +190.7⁰ (с 0.103, CHCl₃). Вычислено, %: С, 40.89; Н, 4.66; Br, 19.43; О, 35.02. С₁₄Н₁₉BrО₉. Найдено, %: С, 40.81; Н, 4.69; Br, 19.54.

Стоит отметить, что температура плавления полученного нами бромида тетраацетата глюкозы **182** полностью совпала с литературными данными [145], поэтому, отсутствовала необходимость в регистрации его спектральных данных. Кроме того, наличие атома брома в продукте **182** подтверждается данными элементного анализа и однозначно указывает на его строение.

Последняя стадия синтеза целевого продукта **174** была нами проведена в разных условиях (Рисунок 3.31).

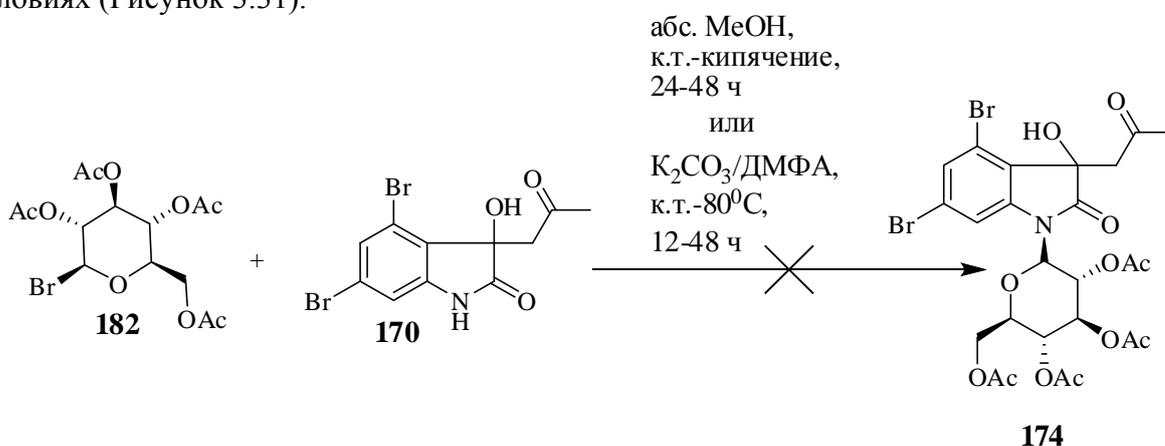


Рис. 3.31. Исследуемые реакции Конволутамина А **170** с бромидом тетраацетата глюкозы **182**.

Показано, что выдерживание исходных веществ (**182** и **170**) в абсолютном метаноле при комнатной температуре, а также при кипячении, не приводит к желаемому продукту. В обоих случаях, согласно данных ТСХ, в реакционной массе находятся только исходные соединения. Установлено, что при проведении этой же реакции в ДМФА при комнатной температуре имеет место аналогичная ситуация. Однако нагревание реакционной смеси до 80⁰С приводит к ее осмолению, поэтому выделить какое-либо вещество не представляется возможным. Таким образом, получить аддукты **172**, **173** и **174** нам не удалось (Рисунки 3.20, 3.27 и 3.31).

По всей видимости, амидная группа 4,6-дибромизатина или Конволутамина А и стабильное пирановое кольцо глюкозы при сближении испытывали стерические затруднения. Замена глюкозы на арабинозу не изменила ситуацию. По-видимому, кроме стерических затруднений, на предполагаемую реакцию оказывает влияние электронное

строение реагентов. Эта реакция представляет собой нуклеофильное замещение глюкозидного гидроксила в глюкозе на остаток 4,6-дибромизатина или Конволутамидина А, в которой нуклеофилом должна выступить неподеленная пара электронов атома азота. Однако, фрагмент структуры 4,6-дибромизатина или Конволутамидина А является амидной группировкой, где неподеленная электронная пара атома азота, вследствие сопряжения с π -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 **167** и **168** от объемистого оксиндольного скелета путем первоначального построения аминокликозидов, которые далее могут быть превращены в N-гликозиды 4,6-дибромизатинов.

В ходе исследования установлено, что нагревание раствора 3,5-диброманилина **178** с глюкозой **167** или маннозой **168** в абсолютном метаноле в течение суток приводит к образованию аминокликозидов **183** и **184**, кристаллизующихся с молекулой MeOH (Рисунок 3.32) [146, 147]. Был также проведен синтез в обычном метаноле (99,7%) и разница в выходе продуктов составляла лишь 5%, поэтому для проведения реакций в дальнейшем использовался метанол с содержанием 0,2-0,3% воды.

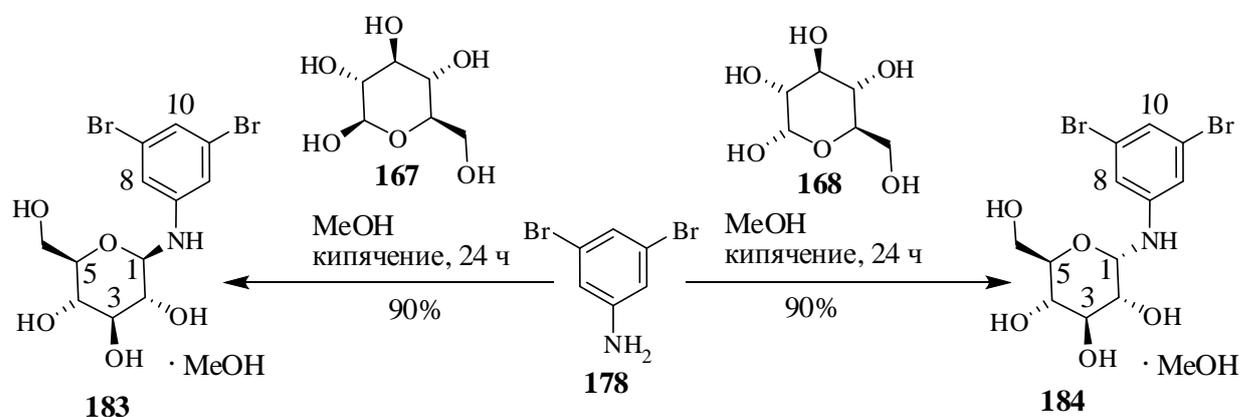


Рис. 3.32. Взаимодействие 3,5-диброманилина с глюкозой **167** и маннозой **168**.

Общая методика синтеза аминокликозидов **183-185**

К раствору моносахарида (1 экв.) в MeOH (1 г моносахарида в 10 мл метанола) добавляют анилин (1.1 экв.) и кипятят в течение 12-24 часов (исчезновение исходных веществ по ТСХ). По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры и ставят в морозилку. Выпавший объемный белый осадок отфильтровывают, промывают на фильтре холодным метанолом для удаления остатков анилина и высушивают на воздухе.

В среднем поле спектра ЯМР ^1H аминокгликозида **183** наряду с ароматическими протонами в области 6.86 и 6.95 м.д., имеется сигнал NH-группы при 6.89 м.д., а сигналы четырех гидроксильных групп атомов C6, C4, C2 и C3 находятся в области 4.52, 4.96, 4.97 и 5.05 м.д., соответственно. Мультиплеты метинных протонов при атомах C2, C3, C4, C5 и метиленовых при C6 находятся в характерной для них области 3.1-3.24 м.д., что дополняется триплетом H-1 при 4.36 м.д. Величина константы спин-спинового взаимодействия последнего составляет 8 Гц, что характерно для β -аномеров. Следует отметить, что в области 3.17 м.д. наблюдается дублет, тогда как при 4.17 м.д. имеется квадруплет, что соответствует кристаллизационной молекуле MeOH. В спектре ЯМР ^{13}C вещества **183** наблюдаются сигналы тринадцати атомов углерода, включая атом метиленовой группы при 61.3 м.д., метинные атомы при 84.5 (C1), 77.9 (C5), 77.8 (C3), 73.5 (C2) и 70.7 м.д. (C4), а также четыре сигнала при 115.1, 121.5, 123.1, 150.7 м.д., относящихся к атомам ароматического фрагмента. Спектр дополняет сигнал при 49.1 м.д., что говорит о присутствии молекулы метанола. Приведенные выше данные с учетом элементного анализа подтверждают структуру **183**.

Аналогичным образом проводилась реакция 3,5-диброманилина **178** с маннозой **168** (Рисунок 3.32). Согласно спектральным данным, молекула представляет собой вещество с ароматическим и моносахаридным фрагментами. Отличительной чертой спектра ЯМР ^1H вещества **184** по сравнению с **183**, является незначительное смещение сигналов C2-OH и NH-группы в более сильное поле, тогда как протон H-1 также находится в сильном поле с константой спин-спинового взаимодействия в 6 Гц, что также характерно для β -аномеров, а в спектре ЯМР ^{13}C аналогично наблюдаются тринадцать атомов углерода. Приведенный анализ ЯМР-спектров указывает на то, что вещество представляет собой продукт **184**, тоже кристаллизующийся с молекулой метанола. В ИК-спектре имеются характерные полосы при 667 см^{-1} (C-Br), 1151 см^{-1} (C-O-C), 1517 см^{-1} (NH), 3292 см^{-1} (OH), что в сочетании с элементным анализом однозначно приводят к структуре **184**.

(2S,3R,4S,5S,6R)-2-(3,5-Дибромфениламино)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол 183

Белые кристаллы. Выход 90%. Т. пл. $169-170^{\circ}\text{C}$ (MeOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -66.72^{\circ}$ (с 0.069, ДМСО). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 668 (C-Br), 1176, 1073 (C-O-C), 1518 (NH), 1574 (ароматика), 3367, 3073 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 3.06-3.14 м (2H, H-2, H-4), 3.22-3.28 м (2H, H-3, H-5), 3.42-3.45 м (1H, H-6), 3.65 ддд (1H, H-6, $J=11.8$ Гц, $J=5.8$ Гц, $J=1.9$ Гц), 3.17 д (3H, CH_2OH , $J=5.2$ Гц), 4.17 кв (1H, CH_3OH $J=5.2$ Гц), 4.36 т (1H, H-1, $J=8.0$ Гц),

4.49 т (1H, C6-OH, $J=5.8$ Гц), 4.94 д (2H, C3-OH, C5-OH $J=1.4$ Гц), 5.05 д (1H, C3-OH, $J=4.8$ Гц), 6.86 д (2H, H-8, H-12, $J=7.6$ Гц), 6.89 д (1H, NH, $J=7.8$ Гц), 6.95 т (1H, H-10, $J=1.6$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 49.1 (CH₃OH), 61.3 (C6), 70.7 (C4), 73.5 (C2), 77.8 (C3), 77.9 (C5), 84.5 (C1), 115.1 (C8, C12), 121.5 (C10), 123.1 (C9, C11), 150.7 (C7). Вычислено, %: С, 34.89; Н, 3.66; Br, 38.69; N, 3.39; O, 19.37. C₁₂H₁₅Br₂NO₅. Найдено, %: С, 34.77; Н, 3.73; N, 3.30; Br, 38.81.

(2R,3R,4S,5S,6R)-2-(3,5-Дибромфениламино)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триол **184**

Белые кристаллы. Выход 90 %. $[\alpha]_D^{20}$ -72.60° (с 0.094, ДМСО). ИК-спектр, (v/cm⁻¹): 667 (C-Br), 1151 (C-O-C), 1517 (NH), 1590 (ароматика), 3292, 2962 (OH). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.17 д (3H, CH₃OH, $J=5.2$ Гц), 3.32-3.41 м (4H, H-2, H-3, H-4, H-5), 3.63-3.69 м (2H, H-6), 4.17 кв (1H, CH₃OH, $J=5.2$ Гц), 4.44 т (1H, H-1, $J=6.0$ Гц), 4.74 д (1H, C6-OH, $J=9.1$ Гц), 4.80 д (1H, C2-OH, $J=5.0$ Гц), 4.82 д (1H, C4-OH, $J=5.3$ Гц), 4.86 д (1H, C3-OH, $J=5.5$ Гц), 6.53 д (1H, NH, $J=9.1$ Гц), 6.94 т (1H, H-10, $J=1.6$ Гц), 6.98 д (2H, H-8, H-12, $J=1.6$ Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 49.2 (CH₃OH), 61.6 (C6), 67.4 (C4), 71.3 (C2), 77.4 (C3), 78.4 (C5), 81.3 (C1) 115.6 (C8, C12), 121.7 (C10), 123.0 (C9, C11), 150.0 (C7). Вычислено, %: С, 34.89; Н, 3.66; Br, 38.69; N, 3.39; O, 19.37. C₁₂H₁₅Br₂NO₅. Найдено, %: С, 34.79; Н, 3.72; N, 3.32; Br, 38.83.

Установлено, что аналогичное кипячение 3,5-диброманилина **178** и арабинозы **169** в метаноле приводит к другому аминокликозиду **185**, также кристаллизующемуся с молекулой метанола (Рисунок 3.33).

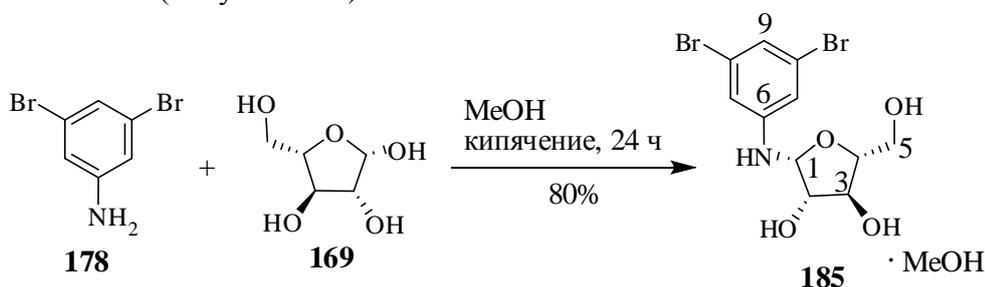


Рис. 3.33. Взаимодействие 3,5-диброманилина с арабинозой **169**.

Структура полученного соединения доказана спектральными методами. В ИК-спектре вещества **185** имеются характерные полосы при 667 (C-Br), 1153 (C-O-C), 1520 (NH), 1573, 1591 (ароматика) и 3323, 3076 см⁻¹ (OH). В спектре ЯМР ^1H синтезированного

вещества имеются сигналы 13 протонов моносахаридного и ароматического фрагментов, которые дополняются характерным дублетом и квадруплетом при 3.17 м.д. и 4.13 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия равной 5.2 Гц, принадлежащей кристаллизационной молекуле метанола. Это также подтверждается спектром ЯМР ^{13}C , где в области сильного поля присутствует сигнал при 49.2 м.д., наряду с сигналами 11 атомов углерода. Стоит отметить, что величина константы спин-спинового взаимодействия протона Н-1 составляет 7.8 Гц, что характерно для β -аномеров, а мультиплеты метинных и метиленовых протонов находятся в характерной для них области 3.44-3.68 м.д.

(2R,3S,4S,5R)-2-(3,5-Дибромфениламино)-5-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3,4-диол **185**

Выход 80%. $[\alpha]_D^{20}$ -5.02^0 (с 0.081, ДМСО). ИК-спектр, ($\nu/\text{см}^{-1}$): 1153 (С-О-С), 667 (С-Br), 1520 (NH), 1573, 1591 (ароматика), 3323, 3076 (ОН). ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.17 д (CH_2OH , $J=5.2$ Гц), 3.44-3.50 м (2H, Н-5), 3.54-3.68 м (3H, Н-2, Н-3, Н-4), 4.13 кв (CH_3OH , $J=5.2$ Гц), 4.32 т (1H, Н-1, $J=7.8$ Гц), 4.59 д (1H, С5-ОН, $J=3.7$ Гц), 4.83 т (2H, С2-ОН, С3-ОН, $J=4.9$ Гц), 6.85 д (2H, Н-7, Н-11, $J=1.6$ Гц), 6.87 с (1H, NH), 6.94 т (1H, Н-9, $J=1.6$ Гц). ЯМР ^{13}C (100.6 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 66.7 (С5), 68.6 (С3), 70.4 (С2), 73.8 (С4), 84.9 (С1), 115.0 (С7, С11), 121.4 (С9), 123.1 (С8, С10), 150.5 (С6). Вычислено, %: С, 34.49; Н, 3.42; Br, 41.72; N, 3.66; О, 16.71. $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{Br}_2$. Найдено, %: С, 34.53; Н, 3.40; N, 3.62; Br, 41.80

Следующий этап исследований включал получение ацетатных производных ранее синтезированных аминогликозидов **183** и **185**. Первоначально, проводилась обработка соединения **183** свежеперегнанным уксусным ангидридом в пиридине при 0°C , что привело к тетраацетату **186** с выходом 55% (Рисунок 3.34) [147]. Реакция проходила в течение суток.

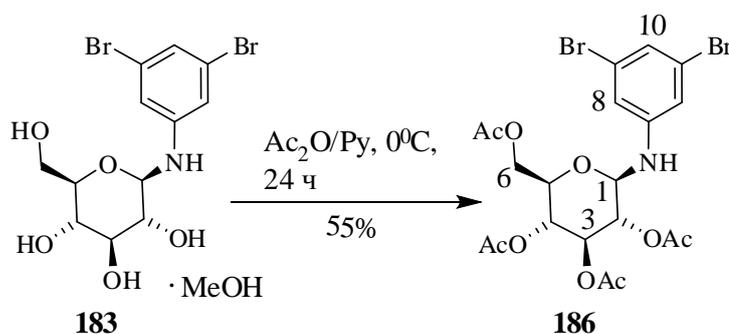


Рис. 3.34. Синтез тетраацетата **186** из аминогликозида **183**.

В ИК-спектре полученного гликозида **186** имеются характерные полосы amino-, карбонильной и ароматической групп при 3371, 1740 и 1588 см⁻¹, соответственно. В спектре ЯМР ¹H наблюдаются синглеты ацетильных групп (2.03, 2.06, 2.07 и 2.11 м.д.), дублет NH-группы при 5.04 м.д., дублет и триплет трех ароматических протонов в области 6.74 и 7.11 м.д. Кроме того, в спектре присутствуют метинные протоны (3.86, 5.00, 5.03, 5.04 и 5.37 м.д.), метиленовая группа (дублет дублетов при 4.14 и 4.23 м.д.), а триплет метинного протона Н-1 при 4.68 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия равной 8.8 Гц указывает на β-аномер. В спектре ЯМР ¹³C имеются сигналы атомов углерода С1, С2, С3, С4, С5 и С7, которые смещаются в более сильное поле, по сравнению с исходным соединением **183**. Также дополнительно появляются четыре ацетильные группы (169-171 м.д.), а атомы углерода С6, С8, С9, С10, С11, С12 наблюдаются в более сильном поле.

Общая методика синтеза ацетатов 186 и 187

Исходный аминогликозид (1 экв.) растворяют в сухом пиридине, с учетом 1.8-2.0 экв. на каждую свободную гидроксильную группу и при перемешивании (5-10 мин) охлаждают до 0⁰С. Затем быстро добавляют свежеперегнанный уксусный ангидрид, с учетом 1.5 экв. на каждую гидроксильную группу и продолжают перемешивание при этой же температуре до образования прозрачного раствора (около 3-4 часов). После этого реакционную смесь выдерживают в морозилке в течение суток. По окончании реакции (контроль по ТСХ) смесь выливают в воду со льдом (2:1) и экстрагируют этилацетатом (3 x 20 мл). Объединенные органические вытяжки промывают последовательно насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, а растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученное масло далее хроматографируют на колонке с силикагелем.

(2R,3R,4S,5R,6R)-2-(Ацетоксиметил)-6-(3,5-дибромфениламино)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат 186. Получен по общей методике синтеза ацетатов. Выделен хроматографированием на колонке с силикагелем, элюент смесь петролейный эфир-EtOAc (5-15%).

Белые кристаллы. Выход 55%. Т. пл. 72-73⁰С (MeOH), [α]_D¹⁶ -29.44⁰ (с 0.119, CHCl₃). ИК-спектр (ν/см⁻¹): 3371 (NH), 1740 (C=O), 1083, 1059, (C-O-C), 671 (C-Br). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 2.03 с (3H, CH₃CO), 2.06 с (3H, CH₃CO), 2.07 с (3H, CH₃CO), 2.11 с (3H, CH₃CO), 3.86 ддд (1H, H-5, J=10.1 Гц, 6.3 Гц, 2.1 Гц), 4.14 дд (1H, H-6, J=12.1 Гц, 2.1 Гц), 4.23 дд (1H, H-6, J=12.1, 6.3 Гц), 4.68 т (1H, H-1, J=8.8 Гц), 5.00 т (1H,

H-2, $J=9.1$ Гц), 5.03 т (1H, H-4, $J=9.7$ Гц), 5.04 д (1H, NH, $J=8.8$ Гц), 5.37 т (2H, H-3, H-5, $J=9.1$ Гц), 6.74 д (2H, H-8, H-12, $J=1.5$ Гц), 7.11 т (1H, H-10, $J=1.5$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 62.3 (C6), 68.9 (C4), 71.0 (C2), 72.5 (C3), 72.7 (C5), 83.6 (C1), 115.9 (C8, C12), 125.1 (C10), 123.2 (C9, C11), 146.7 (C7), 170.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.6 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 171.3 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: С, 41.33; Н, 3.66; N, 2.41; O, 24.78; Br, 27.50. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{NO}_9$. Найдено, %: С, 41.38; Н, 3.61; N, 2.24; Br, 27.59.

Установлено, что замена аминогликозида **183** на **185** негативно влияет на протекание реакции ацилирования (Рисунок 3.35), что подтверждается невысоким выходом (34%) продукта **187**. Кроме того, реакция проходила в течение более длительного времени (48 часов) по сравнению с аминогликозидом **183** (24 часа). Стоит отметить, что в ходе ацилирования возможно образование других ацетильных производных, что подтверждается данными ТСХ и спектрами ЯМР.

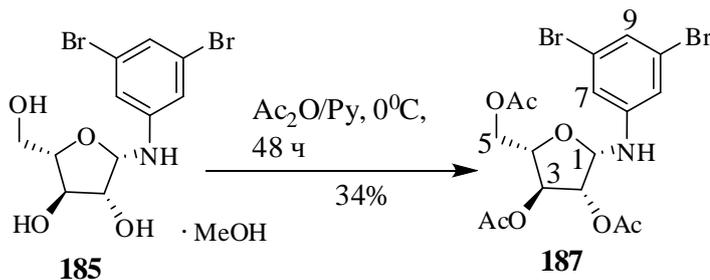


Рис. 3.35. Получение триацетата **187** из аминогликозида **185**.

В спектре ЯМР ^{13}C полученного вещества **187** присутствуют три характерных сигнала углеродных атомов карбонильных групп (169.7, 169.9 и 170.2 м.д.), которые дополняются тремя сигналами метильных групп в области 20.7, 20.8 и 20.9 м.д. Также следует отметить характерные полосы в ИК-спектре при 3375 см^{-1} (NH), 1735 см^{-1} (C=O), 1080 см^{-1} , 1065 см^{-1} , (C-O-C) и 673 см^{-1} (C-Br), которые указывают на структуру продукта **184**. Обсуждаемые данные дополняются и элементным анализом, что в итоге однозначно указывает на структуру вещества **184**.

(2S,3S,4R,5S)-2-(Ацетоксиметил)-5-(3,5-дибромфениламино)тетрагидрофуран-3,4-ди-ил диацетат 187. Получен по общей методике синтеза ацетатов. Выделен хроматографированием на колонке с силикагелем, элюент смесь гексан-EtOAc (6:1-4:1).

Бесцветное масло с желтым оттенком. Выход 34%. $[\alpha]_D^{20}$ -27.76^0 (с 0.119, CHCl_3). ИК-спектр (ν/cm^{-1}): 3375, 1298 (NH), 1735 (C=O), 1080, 1065 (C-O-C), 673 (C-Br). ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, DMCO-d_6 , δ , м.д.): 20.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 20.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 64.7 (C-1), 68.8 (C3), 69.0 (C4), 71.5 (C2), 82.3 (C5), 115.8 (C7, C11), 122.7 (C9), 123.9 (C8, C10), 149.5 (C6), 169.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 169.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 170.2 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$). Вычислено, %: С, 40.10; Н, 3.76; Br, 31.39; N, 2.75; О, 22.00. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_7$. Найдено, %: С, 40.16; Н, 3.77; N, 2.79; Br, 31.52.

Для введения двух карбонильных групп в молекулу аминогликозида **186** мы провели реакцию ацилирования атома азота с одновременным электрофильным замещением по реакции Фриделя-Крафтса. Двухчасовое перемешивание вещества **186** в оксалилхлориде при $50-55^0\text{C}$ в присутствии AlCl_3 ведет к образованию нового продукта (данные ТСХ). Его дальнейшее выдерживание с ацетоном при комнатной температуре в присутствии каталитических количеств Et_2NH способствует образованию нового полярного вещества с выходом 5% (Рисунок 3.36) [143].

Установлено, что замена Et_2NH на (*R*)-пролинол не ведет к повышению выхода конечного продукта. В ИК-спектре образца **174** полоса при 852 cm^{-1} относится к деформационным колебаниям связи С-Н, что свидетельствует об экваториальном положении протона Н-1, и, кроме этого, присутствуют полосы гидроксильной (3310 cm^{-1}), кетонной (1700 cm^{-1}) и амидной (1609 cm^{-1}) групп, соответственно.

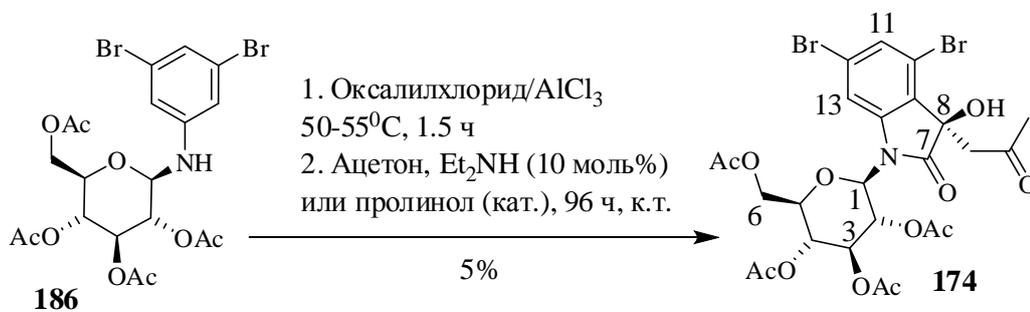


Рис. 3.36. Схема синтеза тетраацетата N-гликозидированного Конволутамидина А **174**.

В спектре ЯМР ^1H исследованного образца **174** наиболее характерными сигналами являются синглет метилкетонной группы (2.19 м.д.) и 4 синглета ацетильных групп (2.05, 2.11, 2.13, 2.18 м.д.), а в области 3.36 м.д. и 3.53 м.д. проявляются протоны метиленовой группы метилкетонного фрагмента, которые дополняются дублетами ароматических протонов Н-11 и Н-13 при 7.38 и 7.68 м.д., соответственно. Эти данные в сочетании с элементным анализом однозначно приводят к структуре **174**.

Гетероциклизация тетраацетата **186** с оксалилхлоридом

К нагретому до 50⁰С раствору вещества **186** (1.5 г, 2.16 ммоль) в оксалилхлориде (3 г, 23.6 ммоль) при перемешивании добавляют одной порцией AlCl₃ (0.3 г, 2.24 ммоль). Смесь перемешивают в течение 2 часов (исчезновение исходного вещества по ТСХ). После этого оксалилхлорид отгоняют в вакууме, а к темно-коричневому остатку добавляют смесь воды со льдом (2:1) и экстрагируют этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой, сушат над Na₂SO₄, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Получают 0.9 г остатка, который далее хроматографируют на силикагеле, элюент смесь петролейный эфир-этилацетат (5-10%). Было получено 0.25 г объединенных фракций с *Rf* 0.40-0.75 (элюент смесь петролейный эфир-этилацетат 7:1). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 694 (C-Br), 1172, 1079 (C-O-C), 1578 (ароматика), 1668 (N-C=O), 1743 (C=O). Полученные **фракции** далее вводились в реакцию альдольной конденсации с ацетоном.

(**2R,3R,4S,5R,6R**)-2-(Ацетоксиметил)-6-[(**R**)-4,6-дибром-3-гидрокси-2-оксо-3-(2-оксопропил)индолин-1-ил]тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетат **174**

Смесь **фракций** (0.25 г), ацетона (0.25 г) и 1 ммоль катализатора (Et₂NH или (**R**)-пролинол) перемешивают в ДХМ при комнатной температуре в течение 96 часов. После этого реакционную смесь отгоняют в вакууме, а остаток хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь бензол-этилацетат (3:1), получая фракции с *Rf* 0.25-0.40 (элюент смесь петролейный эфир-этилацетат (7:1)). Полученные объединенные фракции (0.2 г) далее подвергались хроматографированию на препаративной пластинке. В качестве элюента дважды использовали смесь бензол-этилацетат (10:1), затем трижды смесь бензол-этилацетат (5:1). Сбор отдельных фракций* осуществлялся метанолом.

***Сбор фракций проводился следующим образом:**

После хроматографирования препаративную пластинку выдерживают в течение часа в сушильном шкафу при температуре 90-100⁰С. Затем пластинку рассматривают под УФ-лампой ($\lambda=254$ нм) и выделяют светящиеся зоны. Далее мелкопористый фильтр Шотта соединяют с вакуумом водоструйного насоса, на верхнюю часть фильтра надевают газоотводную трубку с пробкой таким образом, чтобы резиновая пробка трубки плотно прилегала к фильтру. После этого при помощи вакуума насоса с пластинки всасывают одну отмеченную зону, т.е. силикагель с пластинки попадает на фильтр и остается на нем.

Наконец, силикагель на фильтре дважды промывают горячим метанолом, фильтрат количественно переносят в отдельную емкость и отгоняют, получая, таким образом, изолированный компонент смеси. Такой процесс проводится для каждой отмеченной на пластинке зоны.

Бледно-желтые аморфные кристаллы. Выход 5%. *R_f* 0.35 (петролейный эфир-этилацетат (7:1)). $[\alpha]_D^{28} +7.02^0$ (с 0.001, MeOH). ИК-спектр ($\nu/\text{см}^{-1}$): 686 (C-Br), 1175, 1084 (C-O-C), 1578 (Ar), 1609 (N-C=O), 1700 (C=O), 3310 (OH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., *J*/Гц): 2.05, 2.11, 2.13, 2.18 ($\text{CH}_3\text{CO-O-}$), 2.19 (COCH_3), 3.36 с (1H, CH_2), 3.53 с (1H, CH_2), 3.78 ддд (1H, H-5, $J_{5,4} = 9.6$ Гц, $J_{5,6\alpha} = 5.6$ Гц, $J_{5,6\beta} = 2.5$ Гц), 4.09 дд (1H, H-6, $J_{6\alpha,6\beta} = 12.2$ Гц, $J_{5,6\alpha} = 2.6$ Гц), 4.25 дд (1H, H-6, $J_{6\alpha,6\beta} = 12.2$ Гц, $J_{5,6\alpha} = 2.6$ Гц), 4.98 т (1H, H-1, $J_{2,1} = 8.0$ Гц), 5.04 дд (1H, H-4, $J_{5,4} = 1.5$ Гц, $J_{3,4} = 9.4$ Гц), 5.47 дд (1H, H-3, $J_{3,2} = 3.9$ Гц, $J_{4,3} = 9.4$ Гц), 5.51 дд (1H, H-2, $J_{1,2} = 1.5$ Гц, $J_{3,2} = 2.8$ Гц), 6.09 с (1H, OH), 7.38 д (1H, H-11, $J_{13,11} = 1.7$ Гц), 7.68 д (1H, H-13, $J_{11,13} = 1.7$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (100.61 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.4 (O-COCH₃), 20.5 (O-COCH₃), 20.8 (O-COCH₃), 30.6 (CH₃), 48.6 (CH₂), 65.3 (C6), 67.7 (C4), 69.1 (C2), 70.4 (C3), 70.6 (C5), 74.0 (C8), 92.0 (C1), 119.1 (C13), 116.8 (C10), 135.6 (C12), 126.1 (C9), 129.1 (C11), 128.1 (C14), 168.2 (O-COCH₃), 168.8 (O-COCH₃), 169.2 (O-COCH₃), 170.7 (O-COCH₃), 177.64 (C7), 205.3 (COCH₃). Вычислено, %: C, 43.31; H, 3.93; Br, 23.05; N, 2.02; O, 27.69. C₂₅H₂₇Br₂NO₁₂. Найдено, %: C, 43.40; H, 3.89; Br, 23.20; N, 2.08.

Следующий этап исследований состоял в получении другого N-гликозидированного природного алкалоида Конволутамина А **188**, согласно рисунку 3.37.

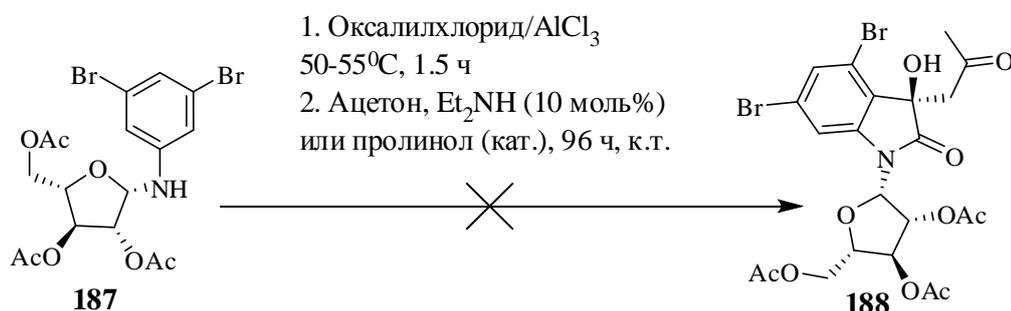


Рис. 3.37. Схема синтеза триацетата N-гликозидированного Конволутамина А **188**.

Установлено, что при проведении в указанных условиях реакций ацилирования по атому азота ацетата **187** с одновременным электрофильным замещением в ароматическом

ядре по реакции Фриделя-Крафтса происходит полное осмоление, и ожидаемый продукт получен не был.

Заключительный этап исследований включал изучение реакций дезацетилирования полученного нами ранее Конволутамидина А **174**. Например, вещество **172** после альдольной конденсации тетраацетата N-гликозида 4,6-диброминдолин-2,3-диона с ацетоном, потенциально может быть выделено.

Методом кристаллизации нами были проведены эксперименты по разделению диастереоизомеров, а дезацетилирование продукта **174** проводилось с использованием системы MeONa/MeOH или KOH/MeOH при комнатной температуре (24⁰C), а также при пониженной (+4 и -18⁰C) (Рисунок 3.38). На основании данных ТСХ реакционной смеси, образуются новые, менее полярные вещества в сравнении с исходным **174**. Согласно данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C реакционной смеси установлено, что в течение 12 часов образуется сложная смесь новых продуктов, а при увеличении времени реакции до 24 часов, имеют место побочные реакции, таких как ретро-альдольная конденсация и дегидратация. Таким образом, целевой продукт **172** получен не был.

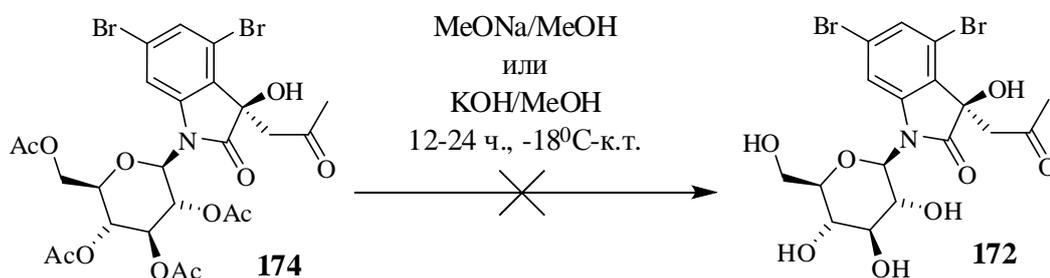


Рис. 3.38. Изучение реакции дезацетилирования аналога Конволутамидина А **174**.

Стоит отметить, что последняя реакция наблюдалась при альдольной конденсации N-этилизагина с производным (-)-(1*S*,3*S*)-пиноновой кислоты, катализируемой Et₂NH [148].

3.4. Выводы по главе 3

- Получено и охарактеризовано **27** веществ, из которых **15** синтезированы впервые, а для **6** проведено полное рентгеноструктурное исследование.
- Установлено, что при взаимодействии 3,5-диброманилина с моносахаридами образуются аминогликозиды, которые кристаллизуются с молекулой метанола, а их ацетатные производные без нее.
- Предложен и реализован синтез новых 3-гидроксиоксиндолов и показано, что в результате присоединения ацетоуксусного эфира к аддукту МБХ по двойной связи, в молекуле появляются 2 дополнительных хиральных центра.
- Синтезирована серия новых железосодержащих имидазолиевых солей, исследована их каталитическая активность и перспективность многократного использования на модельной реакции получения пирролкарбоксилата.
- Установлено, что на природу продуктов омыления замещенного ацетоуксусного эфира **156** влияет продолжительность реакции.
- Показан и осуществлен трехстадийный переход от 4-нитроанилина к 3,5-диброманилину, а дальнейшие преобразования последнего приводят, в конечном итоге, к N-гликозидированному природному алкалоиду Конволутамидину А.

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 имидазольных 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 [123-127].

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 [100, 107-108].

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 [114-115].

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 [117, 119-120].

6. Исследована перспективность синтеза N-функционализированных моносахаридов. Первоначально был получен 3,5-диброманилин, который в дальнейшем использовался для последовательного построения аминокликозидов 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 Конволутамидина А [142-143, 146-147].

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 Конволутамидина А может быть применен для синтеза аналогично построенных веществ содержащих фрагмент моносахарида с целью увеличения уровня биодоступности препаратов, представляющих интерес для фармацевтической промышленности Республики Молдова.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Гуреев М. А. и др. Природные соединения как основа для создания молекулярных модуляторов активности p53. В: Известия АН. Сер. Хим., 2014, № 9, с. 1963-1973.
2. Millemaggi A. and Taylor R. J. K. 3-Alkenyl-oxindoles: Natural Products, Pharmaceuticals, and Recent Synthetic Advances in Tandem/Telescoped Approaches. În: Eur. J. Org. Chem., 2010, vol. 24, p. 4527-4547.
3. Kumar A. and Chimni S. S. Catalytic asymmetric synthesis of 3-hydroxyoxindole: a potentially bioactive molecule. În: RSC Adv., 2012, vol. 2, p. 9748-9762.
4. Aleman J. and Cabrera S. Applications of asymmetric organocatalysis in medicinal chemistry. În: Chem. Soc. Rev., 2013, vol. 42, p. 774-793.
5. Santos M. M. M. Recent advances in the synthesis of biologically active spirooxindoles. În: Tetrahedron, 2014, vol. 70, p. 9735-9757.
6. Sucman N. Sinteza și proprietățile compușilor noi din seria spiro. Teză de dr. în chimie. Chișinău, 2013. 168 p.
7. Macaev F. Synthesis of spiroindolin-2-ones from 1*H*-indole-2,3-dione. Selected methods for synthesis and modification of heterocycles. În: The chemistry of synthetic indole systems. Moscow: IBS, 2004, vol. 3, p. 75-102.
8. Macaev F. Z., Sucman N. S., Boldescu V. V. Selective transformation of isatins into substituted 2-oxindoles. În: Russ. Chem. Bull. Int. Ed., 2014, vol. 63, p. 15-25.
9. Singh G. S. and Desta Z. Y. Isatins as Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks. În: Chem. Rev., 2012, (112), p. 6104-6155.
10. Ball-Jones N. R., Badillo J. J. and Franz A. K. Strategies for the enantioselective synthesis of spirooxindoles. În: Org. Biomol. Chem., 2012, vol. 10, p. 5165-5181.
11. Shen K. ș. a. Recent progress in enantioselective synthesis of C3-functionalized oxindoles: rare earth metals take action. În: Chem. Sci., 2012, vol. 3, p. 327-334.
12. Pellissier H. Recent Developments in Asymmetric Organocatalytic Domino Reactions. În: Adv. Synth. Catal., 2012, vol. 354, p. 237-294.
13. Macaev F., Geronikaki A., Sucman N. Recent application of isatins in synthesis of functionalized spirocyclic oxindoles. În: Targets in heterocyclic systems. Chemistry and Properties. Pesaro-Urbino: Società Chimica Italiana, 2011, vol.15, p. 294-326.
14. Honga L. and Wang R. Recent Advances in Asymmetric Organocatalytic Construction of 3,3'-Spirocyclic Oxindoles. În: Advanced Synthesis and Catalysis, 2013, vol. 355, p. 1023-1052.

15. Phillips A. M. F. Applications of Carbohydrate-Based Organocatalysts in Enantioselective Synthesis. *În: Eur. J. Org. Chem.*, 2014, vol. 33, p. 7291-7303.
16. Zhang Y. ş. a. Organocatalytic asymmetric Henry reaction of isatins: Highly enantioselective synthesis of 3-hydroxy-2-oxindoles. *În: RSC Adv.*, 2011, vol. 1, p. 389-392.
17. Tao D., Wang H. and Cai C. Copper-Catalyzed Asymmetric Addition to Isatins to give 3-Hydroxy-2-oxindoles by C-H Activation. *În: Eur. J. Org. Chem.*, 2014, vol. 32, p. 7259-7264.
18. Wang Gang-Wei ş. a. Palladium-Catalyzed sp^2 and sp^3 C-H Bond Activation and Addition to Isatin toward 3-Hydroxy-2-oxindoles. *În: Org. Lett.*, 2013, vol. 15, p. 5270-5273.
19. Deng T., Wang H. and Cai C. Fluorous chiral bisoxazolines: application in copper catalyzed asymmetric α -hydrophosonylation. *În: Org. Biomol. Chem.*, 2014, vol. 12, p. 5843-5846.
20. Hanhan N. V. ş. a. Catalytic Asymmetric Synthesis of Substituted 3-Hydroxy-2-Oxindoles. *În: Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, vol. 49, p. 744-747.
21. Tayade Y. A. ş. a. An efficient synthesis of 3-indolyl-3-hydroxy oxindoles and 3,3-di(indolyl)indolin-2-ones catalyzed by sulfonated β -CD as a supramolecular catalyst in water. *În: Tetrahedron Lett.*, 2015, vol. 56, p. 666-673.
22. Li M. ş. a. Rhodium(II) catalyzed diastereoselective reactions of diazoacetamides with isatins: an efficient approach to 3-hydroxy-3,3'-bioxindoles. *În: Org. Biomol. Chem.*, 2012, vol. 10, p. 8808-8813.
23. Thakur P. B. and Meshram H. M. "On water" catalyst-free, column chromatography-free and atom economical protocol for highly diastereoselective synthesis of novel class of 3-substituted, 3-hydroxy-2-oxindole scaffolds at room temperature. *În: RSC Adv.*, 2014, vol. 4, p. 5343-5350.
24. Wang C. ş. a. Synthesis of 3-Amino-3-hydroxymethyloxindoles and 3-Hydroxy-3-hydroxymethyloxindoles by $Rh_2(OAc)_4$ -Catalyzed Three-Component Reactions of 3-Diazo oxindoles with Formaldehyde and Anilines or Water. *În: J. Org. Chem.*, 2014, vol. 79, p. 3908-3916.
25. Jing C. ş. a. $CuSO_4$ -catalyzed three-component reaction of α -diazo ester, water and isatin: an efficient approach to oxindole derivatives. *În: Green Chem.*, 2013, vol. 15, p. 620-624.
26. Kise N., Sasaki K., Sakurai T. Reductive coupling of isatins with ketones and aldehydes by low-valent titanium. *În: Tetrahedron*, 2014, vol. 70, p. 9668-9675.

27. Kumar G. S. *et al.* Catalyst-free synthesis of 3-hydroxy-3-(alkyl/aryl)indolin-2-ones by addition of organoaluminum reagents to isatins. *In: Tetrahedron Lett.*, 2013, vol. 54, p. 5048-5051.
28. Shintani R., Takatsu K. and Hayashi T. Copper-catalyzed asymmetric addition of arylboronates to isatins: a catalytic cycle involving alkoxocopper intermediates. *In: Chem. Commun.*, 2010, vol. 46, p. 6822-6824.
29. Gui J. *et al.* Rh(I)-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to NH isatins. *In: Tetrahedron: Asymmetry*, 2012, vol. 23, p. 554-563.
30. Feng X. *et al.* Rh(I)-Catalyzed Asymmetric 1,2-Addition to α -Diketones with Chiral Sulfur-Alkene Hybrid Ligands. *In: Org. Lett.*, 2012, vol. 14, p. 624-627.
31. Feng X. *et al.* Rh(I)-catalyzed asymmetric 1,2-additions of arylboronic acids to isatins with chiral sulfur-alkene hybrid ligands. *In: Tetrahedron Lett.*, 2014, vol. 55, p. 4581-4584.
32. Niu R. *et al.* Facile Synthesis of Azaarene-Substituted 3-Hydroxy-2-oxindoles via Brønsted Acid Catalyzed sp^3 C-H Functionalization. *In: Org. Lett.*, 2012, vol. 14, p. 676-679.
33. Meshram H. M. *et al.* Microwave assisted catalyst-free synthesis of azaarene-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles by the functionalization of sp^3 C-H bond in methyl pyridine. *In: Tetrahedron Lett.*, 2012, vol. 53, p. 3963-3966.
34. Raghu M. *et al.* Polyethylene glycol (PEG-400): a mild and efficient reaction medium for one-pot synthesis of 3-hydroxy-3-(pyridin-2-ylmethyl)indolin-2-ones. *In: Tetrahedron Lett.*, 2013, vol. 54, p. 3503-3506.
35. Thakur P. B. *et al.* Microwave assisted rapid, catalyst-free, and efficient synthesis of a new class of diversely functionalized 3-hydroxy-2-oxindole scaffolds under aqueous reaction media. *In: Tetrahedron Lett.*, 2014, vol. 55, p. 2459-2462.
36. Dai C., Liang B. and Stephenson C. R. J. Expanding the chemical diversity of spirooxindoles via alkylative pyridine dearomatization. *In: Beilstein J. Org. Chem.*, 2012, vol. 8, p. 986-993.
37. Zhong F. *et al.* Enantioselective Construction of 3-Hydroxy Oxindoles via Decarboxylative Addition of β -Ketoacids to Isatins. *In: Org. Lett.*, 2012, vol. 14, p. 4018-4021.
38. Duan Z. *et al.* Enantioselective synthesis of 3-hydroxy oxindoles by ytterbium-catalysed decarboxylative addition of β -ketoacids to isatins. *In: Org. Biomol. Chem.*, 2013, vol. 11, p. 6456-6459.
39. Gajulapalli V. P. R., Vinayagam P. and Kesavan V. Organocatalytic asymmetric decarboxylative cyanomethylation of isatins using L-proline derived bifunctional thiourea. *In: Org. Biomol. Chem.*, 2014, vol. 12, p. 4186-4191.

40. Wen B. Z. *et al.* Direct Asymmetric Vinylogous Aldol Reaction of Allyl Ketones with Isatins: Divergent Synthesis of 3-Hydroxy-2-Oxindole Derivatives. *In: Angew. Chem.*, 2013, vol. 125, p. 6798-6802.
41. Singh R. M., Bharadwaj K. C. and Tiwari D.K. Morita-Baylis-Hillman reaction of acrylamide with isatin derivatives. *In: Beilstein J. Org. Chem.*, 2014, vol. 10, p. 2975-2980.
42. Qian Jing-Ying *et al.* Chiral phosphine-squaramide-catalyzed Morita-Baylis-Hillman reaction: enantioselective synthesis of 3-hydroxy-2-oxindoles. *In: RSC Advances*, 2012, vol. 2, p. 6042-6048.
43. Kinsella M., Duggan P. G., Lennon C. M. Screening of simple N-aryl and N-heteroaryl pyrrolidine amide organocatalysts for the enantioselective aldol reaction of acetone with isatin. *In: Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, vol. 22, p. 1423-1433.
44. Tanimura Y., Yasunaga K., Ishimaru K. Asymmetric aldol reaction using a very simple primary amine catalyst: divergent stereoselectivity by using 2,6-difluorophenyl moiety. *In: Tetrahedron*, 2014, vol. 70, p. 2816-2821.
45. Shen C. *et al.* Carbohydrate-derived alcohols as organocatalysts in enantioselective aldol reactions of isatins with ketones. *In: Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, vol. 22, p. 708-712.
46. Kumar A. and Chimni S. S. Organocatalytic Asymmetric Direct Aldol Reaction of Pyruvic Aldehyde Dimethyl Acetal with Isatin Derivatives. *In: Eur. J. Org. Chem.*, 2013, p. 4780-4786.
47. Wei S. *et al.* One-pot synthesis of (R)-Convolutamydine A involving in situ chiral organocatalyst formation. *In: Asymmetric Catal.*, 2015; vol. 2, p. 1-6.
48. Buckley B. R., Fernandez D.-R. B. A catalytic, mild and efficient protocol for the C-3 aerial hydroxylation of oxindoles. *In: Tetrahedron Lett.*, 2013, vol. 54, p. 843-846.
49. Yang Y. *et al.* Pentanidium-Catalyzed Enantioselective α -Hydroxylation of Oxindoles Using Molecular Oxygen. *In: Org. Lett.*, 2012, vol. 14, p. 4762-4765.
50. Retini M., Bergonzini G. and Melchiorre P. Dioxindole in asymmetric catalytic synthesis: direct access to 3-substituted 3-hydroxy-2-oxindoles via 1,4-additions to nitroalkenes. *In: Chem. Commun.*, 2012, vol. 48, p. 3336-3338.
51. Bernard K., Bogliolo S. and Ehrenfeld J. Vasotocin and vasopressin stimulation of the chloride secretion in the human bronchial epithelial cell line, 16HBE14o-. *In: British Journal of Pharmacology*, 2005, vol. 144, p. 1037-1050.

52. Ochi M. ş. a. AG-041R, a Gastrin/CCK-B Antagonist, Stimulates Chondrocyte Proliferation and Metabolism in Vitro. În: Biochemical and Biophysical Research Communications, 2001, vol. 283, p. 1118-1123.
53. Ren L., Lian Xiao-Lei, and Gong Liu-Zhu. Brønsted Acid/Rhodium(II) Cooperative Catalytic Asymmetric Three-Component Aldol-Type Reaction for the Synthesis of 3-Amino Oxindoles. În: Chem. Eur. J., 2013, vol. 19, p. 3315 - 3318.
54. Li Tian-Ze ş. a. Catalytic enantioselective addition of alcohols to isatin-derived N-Boc ketimines. În: Tetrahedron, 2013, vol. 69, p. 7314-7319.
55. Arai T., Matsumura E. and Masu H. Bis(imidazolidine)pyridine-NiCl₂ Catalyst for Nitro-Mannich Reaction of Isatin-Derived N-Boc Ketimines: Asymmetric Synthesis of Chiral 3-Substituted 3-Amino-2-oxindoles. În: Org. Lett., 2014, vol. 16, p. 2768–2771.
56. Kumar A. ş. a. Organocatalytic enantioselective aza-Henry reaction of ketimines derived from isatins: access to optically active 3-amino-2-oxindoles. În: RSC Adv., 2014, vol. 4, p. 24816-24819.
57. Wang Xi-Bo ş. a. Enantioselective Squaramide-Catalysed Domino Mannich-Cyclization Reaction of Isatin Imines. În: Eur. J. Org. Chem., 2014, p. 739-744.
58. Liu Yun-Lin ş. a. A facile method for the synthesis of oxindole based quaternary α -aminonitriles via the Strecker reaction. În: Org. Biomol. Chem., 2010, vol. 8, p. 3847-3850.
59. Feng J. ş. a. The Highly Enantioselective Addition of Indoles and Pyrroles to Isatin-derived N-Boc Imines Catalysed by Chiral Phosphoric Acid. În: Chem. Commun., 2012, vol. 48, p. 8003-8005.
60. Chouhan M. ş. a. Quinine as an organocatalytic dual activator for the diastereoselective synthesis of spiro-epoxyoxindoles. În: Tetrahedron Lett., 2013, vol. 54, p. 7119-7123.
61. Schulz V. ş. a. Straightforward Stereoselective Synthesis of Spiro-epoxyoxindoles. În: Org. Lett., 2007, vol. 9, p. 1745-1748.
62. Muthusamy S., Ramkumar R. Rhodium(II) catalyzed highly diastereoselective synthesis of conformationally restricted dispiro[1,3-dioxolane]bisoxindoles. În: Tetrahedron, 2014, vol. 70, p. 5594-5607.
63. Мусин Л. А. и др. О влиянии заместителя при атоме фосфора на направление взаимодействия амидофосфитов с 1-алкилизатинами. В: ЖОХ, 2014, т. 50, вып. 6, с. 839-844.

64. Muthusamy S., Ramkumar R. Solvent- and transition metal-free synthesis of spiro[cyclopropane-1,3-oxindoles] from cyclic diazoamides. *In: Tetrahedron Lett.*, 2014, vol. 55, p. 6389-6393.
65. Karthik G. ş. a. Catalyst and solvent-free cyclopropanation of electron-deficient olefins with cyclic diazoamides for the synthesis of spiro[cyclopropane-1,3'-indolin]-2'-one derivatives. *In: Tetrahedron Lett.*, 2014, vol. 55, p. 7064-7067.
66. Fu Q., Yan Chao-Guo. Molecular diversity of cycloaddition reactions of the functionalized pyridinium salts with 3-phenacylideneoxindoles. *In: Tetrahedron*, 2013, vol. 69, p. 5841-5849.
67. Maurya R. A. ş. a. Highly diastereoselective synthesis of spiro[cyclopropane-1,3'-indolin]-2'-ones via catalyst-free cyclopropanation using ethyl diazoacetate. *In: Tetrahedron*, 2014, vol. 70, p. 4709-4717.
68. Zhou R. ş. a. Diastereoselective Synthesis of Functionalized Spirocyclopropyl Oxindoles via P(NMe₂)₃-Mediated Reductive Cyclopropanation. *In: J. Org. Chem.*, 2014, vol. 79, p. 10709-10715.
69. Allous I. ş. a. Toward the improvement of the tandem halide displacement/amide coupling spiro-cyclization as a new route to γ -lactam and pyrroloisoquinoline templates. *In: Tetrahedron Lett.*, 2009, vol. 50, p. 4411-4415.
70. Tan B. ş. a. Core-Structure-Motivated Design of a Phosphine-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reaction: Enantioselective Syntheses of Spirocyclopenteneoxindoles. *In: J. Am. Chem. Soc.*, 2011, vol. 133, p. 4672-4675.
71. Lu Li-Juan ş. a. Synthesis of complex dispirocyclopentanebisoxindoles via cycloaddition reactions of 4-dimethylamino-1-alkoxycarbonylmethylpyridinium bromides with 2-oxoindolin-3-ylidene derivatives. *In: Tetrahedron*, 2014, vol. 70, p. 2537-2545.
72. Lu Li-Juan, Yan Chao-Guo. Synthesis of dispirocyclopentyl-3,3'-bisoxindoles via base promoted cyclization reaction of 3-phenacylideneoxindoles with nitromethane. *In: Tetrahedron*, 2014, vol. 70, p. 9587-9591.
73. Швец А. А. и др. Синтез бис-спиросочлененных тиапирролизидинооксиндолов методом 1,3-диполярного циклоприсоединения. В: *Известия АН. Сер. Хим.*, 2012, № 8, с. 1642-1645.
74. Курбатов С. В. и др. Синтез и противовирусная активность бис-спироциклических производных роданина. В: *Известия АН. Сер. Хим.*, 2014, № 5, с. 1130-1135.

75. Prasanna R., Purushothaman S. and Raghunathan R. Synthesis of glucosylspiro oxindole derivatives via one-pot threecomponent cycloaddition of azomethine ylides. *In: Tetrahedron Lett.*, 2014, vol. 55, p. 6631-6634.
76. Haddad S. ş. a. A strategic approach to the synthesis of functionalized spirooxindole pyrrolidine derivatives: in vitro antibacterial, antifungal, antimalarial and antitubercular studies. *In: New J. Chem.*, 2015, vol. 39, p. 520-528.
77. Dandia A., Jain A. K., Laxkar A. K. Ethyl lactate as a promising bio based green solvent for the synthesis of spirooxindole derivatives via 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *In: Tetrahedron Lett.*, 2013, vol. 54, p. 3929-3932.
78. Puerto Galvis C. E. and Kouznetsov V. V. Regio- and stereoselective synthesis of spirooxindole 1'-nitro pyrrolizidines with five concurrent stereocenters under aqueous medium and their bioprospection using the zebrafish (*Danio rerio*) embryo model. *In: Org. Biomol. Chem.*, 2013, vol. 11, p. 7372-7386.
79. Singh S. N. ş. a. Cu-mediated 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with dipolarophiles: a faster access to spirooxindoles of potential pharmacological interest. *In: Tetrahedron Lett.*, 2013, vol. 54, p. 5448-5452.
80. Rehn S., Bergman J. and Stensland B. The Three-Component Reaction between Isatin, α -Amino Acids, and Dipolarophiles. *In: Eur. J. Org. Chem.*, 2004, p. 413-418.
81. Zhang Y. ş. a. Cooperative N-heterocyclic carbene (NHC)-Lewis acid-mediated regioselective umpolung formal [3+2] annulations of alkynyl aldehydes with isatins. *In: Org. Biomol. Chem.*, 2014, vol. 12, p. 3009-3015.
82. Lian Z. and Shi M. Asymmetric [3 + 2] annulation of N-protected isatins with but-3-yn-2-one catalyzed by DIOP: facile creation of enantioenriched spiro[furan-2,3'-indoline]-2',4(5H)-dione. *In: Org. Biomol. Chem.*, 2012, vol. 10, p. 8048-8050.
83. Sun Li-Hui, Shen Li-Tao, Ye S. Highly diastereo- and enantioselective NHC-catalyzed [3+2] annulations of enals and isatins. *In: Chem. Commun.*, 2011, vol. 47, p. 10136-10138.
84. Yang L. ş. a. Phosphine-catalyzed domino reaction: an efficient method for the synthesis of highly functionalized spirooxazolines. *In: Org. Biomol. Chem.*, 2012, vol. 10, p. 7628-7634.
85. Kiruthika S. E., Amritha R., Perumal P. T. An efficient strategy for functionalized spiro lactones and dispirodihydrofuranyl oxindoles using amines and activated alkynes. *In: Tetrahedron Lett.*, 2012, vol. 53, p. 3268-3273.

86. Tan W. ş. a. Diversity-oriented synthesis of spiro-oxindole-based 2,5-dihydropyrroles via three-component cycloadditions and evaluation on their cytotoxicity. În: RSC Adv., 2013, vol. 3, p. 10875-10886.
87. Tian L. ş. a. Organocatalytic asymmetric multicomponent cascade reaction via 1,3-proton shift and [3+2] cycloaddition: an efficient strategy for the synthesis of oxindole derivatives. În: Chem. Comm., 2013, vol. 49, p. 7213-7215.
88. Liu Yun-Lin ş. a. One-Pot Tandem Approach to Spirocyclic Oxindoles Featuring Adjacent Spiro-Stereocenters. În: Angew. Chem. Int. Ed., 2013, vol. 52, p. 13735-13739.
89. Basavaiah D., Badsara S. S. and Sahu B. C. Baylis-Hillman Bromides as a Source of 1,3-Dipoles: Sterically Directed Synthesis of Oxindole-Fused Spirooxirane and Spirodihydrofuran Frameworks. În: Chem. Eur. J., 2013, vol. 19, p. 2961-2965.
90. Pore D. M. ş. a. The unprecedented synthesis of novel spiro-1,2,4-triazolidinones. În: RSC Adv., 2013, vol. 3, p. 25723-25726.
91. Dandia A. ş. a. Versatile three component procedure for combinatorial synthesis of biologically relevant scaffold spiro[indole-thiazolidinones] under aqueous conditions. În: Green Chem., 2011, vol. 13, p. 1852-1859.
92. Личицкий Б. В. и др. Трехкомпонентная конденсация производных аминотиофена с изатинами и кислотой Мельдрума. Синтез 2,5'-диоксо-3'-фенил-5',6'-дигидро-4'*H*-спиро-[индолин-3,7'-тиено[3,2-*b*]пиридин]-2'-карбоновых кислот. В: Известия АН. Сер. Хим., 2013, № 4, с. 1025-1029.
93. Kusanur R. A., Ghate M. and Kulkarni M. V. Synthesis of spiro[indolo-1,5-benzodiazepines] from 3-acetyl coumarins for use as possible antianxiety agents. În: J. Chem. Sci., 2004, vol. 116, No. 5, p. 265-270.
94. Орлова Ж. И. и др. Синтез, структура и свойства новых производных спирооксиндолодибензодиазепина. В: Известия АН. Сер. Хим., 2013, № 6, с. 1409-1416.
95. Chen H., Shi D. Efficient one-pot synthesis of spiro[indoline-3,4'-pyrazolo[3,4-*e*][1,4]thiazepine]dione via three-component reaction. În: Tetrahedron, 2011, vol. 67, p. 5686-5692.
96. Wright A. D. ş. a. Biological activities and 3D QSAR studies of a series of *Delisea pulchra* (*cf. fimbriata*) derived natural products. În: J. Natur. Prod., 2006, vol. 69, p. 1180-1187.
97. Mansoor T. A. ş. a. New Cytotoxic Metabolites from a Marine Sponge *Homaxinella sp.* În: J. Natur. Prod., 2004, vol. 67, p. 721-724.

98. Stachulski A. V., Meng X. Glucuronides from metabolites to medicines: a survey of the in vivo generation, chemical synthesis and properties of glucuronides. *În: Nat. Prod. Rep.*, 2013, vol. 30, p. 806-848.
99. Папонов Б. В. и др. Димеризация 3-(2-арил-2-оксоэтилиден)оксиндолов. В: Известия АН. Сер. Хим., 2008, № 3, с. 609-618.
100. 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.
101. Масаев F. ş. a. The structure-antituberculosis activity relationships study in a series of 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazole derivatives. *În: Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2011, vol. 19, p. 6792-6807.
102. Масаев F. ş. a. Synthesis of novel 5-aryl-2-thio-1,3,4-oxadiazoles and the study of their structure anti-mycobacterial activities. *În: Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2005, vol.13, p. 4842-4850.
103. Эльдерфилд Р. Гетероциклические соединения. Москва: Иностранная литература 1954. 359 с.
104. Joshi K. C., Dandia A., Bhagat S. *În: J. Indian Chem. Soc.*, 1990, vol. 67, p. 753-756.
105. Макаев Ф. З. и др. Синтез и структура новых оксиндолов. В: Химия Гетероциклических соединений, 2007, т. 43, с. 298-305.
106. Радул О.М. ş. a. Простой способ получения 1-замещенных изатинов. В: Химия Гетероциклических Соединений, 1983, т. 3, с. 353-355.
107. Макаев Ф. З., и др. Энантио- и стереоселективные превращения изатинов в оксиндолы. В: Кластер конференций по органической химии, ОргХим-2013. Санкт-Петербург, Репино, Россия, Июнь 17-21 2013, с. 180.
108. Погребной В. С., Сукман Н. С., Макаев Ф. З. Стере- и энантиоселективные превращения изатинов. В: IV-Международная научная конференция «Химия, структура и функция биомолекул». Минск, Белоруссия, 2012, с. 140.
109. Stratmann K., ş. a. Welwitindolinones, Unusual Alkaloids from the *Blue-Green Algae Naphalosiphon welwitschii* and *Westiella intricata*. Relationship to Fischerindoles and Napalinodoles. *În: J. Am. Chem. Soc.*, 1994, vol. 116, p. 9935-9942.
110. Jimenez J. I. ş. a. Oxidized Welwitindolinones from *Terrestrial Fischerella spp.* *În: J. Natur. Prod.*, 1999, vol. 62, p. 569-572.

111. Avendaco C., Menendez J. C. Synthetic Studies on N-Methylwelwitindolinone C Isothiocyanate (*Welwitisatin*) and Related Substructures. În: *Curr. Org. Synth.*, 2004, vol. 1, p. 65-82.
112. Bartoli A. ș. a. Construction of spiro lactones with concomitant formation of the fused quaternary centre: application to the synthesis of natural products. În: *Nat. Prod. Rep.*, 2011, vol. 28, p.763-782.
113. Esmaili A. A., Bodaghi A. New and efficient one-pot synthesis of functionalized γ -spiro lactones mediated by vinyltriphenylphosphonium salts. În: *Tetrahedron*, 2003, vol. 59, p. 1169-1171.
114. Sucman N. ș. a. Molecular and crystal structure of methyl 1'-ethyl-4-methoxy-2',5-dioxo-5*H*-spiro[furan-2,3'-indoline]-3-carboxylate. În: Abstracts of Communications of the International Conference „П'ятнадцята наукова конференція“Львівські хімічні читання - 2015”. Liviv, 24-27 mai 2015, p.0-24.
115. Sucman N. ș. a. The synthesis of new spiro lactones from substituted isatins. În: *Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry*, 2015, vol. 10(1), p. 64-70.
116. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX. În: *Acta Crystallographica*, 2008, A64, p. 112-122.
117. Macaev F. ș. a. Facile and convenient one-pot process for the synthesis of spirooxindole derivatives in high optical purity using (-)-(S)-brevicolline as an organocatalyst. În: *Symmetry*, 2011, vol. 3, p. 165-170.
118. Satyamaheshwar, P. 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an Emerging New Scaffold for Drug Discovery with Potential Anti-Cancer and other Biological Activities. În: *Current Bioactive Compounds*, 2009, vol. 5, p. 20-38.
119. 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.
120. Сукман Н. С., Погребной В. С., Макаев Ф. З. Влияние природы оксиндола на протекание катализируемой 1.4-дiazобизикло[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.

121. 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.
122. Macaev F. ş. a. Green chemistry protocols: specific ionic liquids as recyclable reagents, catalysts, solvents and extractors. *In: Environmental Security Assessment and Management of Obsolete Pesticides in Southeast Europe*. SPRINGER Science+Business media B.V., 2013, p. 313-331. ISBN 978-94-007-6460-6.
123. 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.
124. 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.
125. Pogrebnoi V. S. ş. a. New synthesis of the ethyl 2-methyl-4-(2-oxo-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, с. 138-139.
126. Prodius D. ş. a. Binding of Iron in Task-Specific Ionic liquids. *In: International conference. Anorganische Chemie II. 9. Koordinationscheme-Treffen*. Bayreuth, Germany, February 24-26, 2013. Universitat Bayreuth, 2013, Vortrag 10.
127. Prodius D. ş. a. Catalytic "Triangles": Binding of Iron in Task-Specific Ionic Liquids. *In: Chem. Comm.*, 2013, vol. 49, p. 1915-1917.
128. Grossmann G. ş. a. Bioactive butenolides from *Streptomyces antibioticus* TU 99: absolute configurations and synthesis of analogs. *In: Tetrahedron*, 2003, vol. 59, p. 3237-3251.
129. Sassatelli M. F. ş. a. Synthesis and antiproliferative activities of diversely substituted glycosyl-isoindigo derivatives. *In: Eur. J. Med. Chem.*, 2006, vol. 41, p. 88-100.
130. G. M. Cragg, D. G. I. Kingston, D. J. Newman. Anticancer Agents from Natural Products. *In: CRC Press, Taylor and Francis Group*, 2011, p. 740.
131. Kleeblatt D. ş. a. Synthesis of *N,N'*-diglycosylated isoindigos. *In: Org. Biomol. Chem.*, 2013, vol. 11, p. 886-895.
132. Sassatelli M. ş. a. Synthesis of glycosyl-isoindigo derivatives. *In: Tetrahedron Lett.*, 2004, vol. 45, p. 4827-4830.
133. Kleeblatt D. ş. a. Synthesis and antiproliferative activity of *N*-glycosyl-3,3-diaryloxindoles. *In: RSC Adv*, 2014, vol. 4, p. 22828-22839.

134. Driller K. M. *et al.* Synthesis of 6*H*-indolo[2,3-*b*]quinoxaline-*N*-glycosides and their cytotoxic activity against human ceratinocytes (HaCaT). *În: Org. Biomol. Chem.*, 2008, vol. 6, p. 4218-4223.
135. Kamano Y. *et al.* Convolutamydine A, a novel bioactive hydroxyoxindole alkaloid from marine bryozoan *Amathia convoluta*. *În: Tetrahedron Lett.*, 1995, vol. 36, p. 2783-2784.
136. Malkov A. V. *et al.* Vicinal Amino Alcohols as Organocatalysts in Asymmetric Cross-Aldol Reaction of Ketones: Application in the Synthesis of Convolutamydine A. *În: Org. Lett.*, 2007, vol. 9, p. 5473-5476.
137. Luppi G. *et al.* The first total synthesis of (*R*)-Convolutamydine A. *În: Tetrahedron*, 2006, vol. 62, p. 12017-12024.
138. Chen J. R. *et al.* Organocatalytic asymmetric aldol reaction of ketones with isatins: straightforward stereoselective synthesis of 3-alkyl-3-hydroxyindolin-2-ones. *În: Tetrahedron*, 2007, vol. 63, p. 10437-10444.
139. Nakamura S. *et al.* Enantioselective Synthesis of (*R*)-Convolutamydine A with New *N*-Heteroarylsulfonylprolinamides. *În: Chem. Eur. J.*, 2008, vol. 14, p. 8079-8081.
140. Chanteau S. H., Tour J. M. Synthesis of Anthropomorphic Molecules: The NanoPutians. *În: J. Org. Chem.*, 2003, vol. 68, p. 8750-8766.
141. Garden S. J. *et al.* A Modified Sandmeyer Methodology and the Synthesis of (\pm)-Convolutamydine A. *În: Tetrahedron Lett.*, 1997, vol. 38, p. 1501-1504.
142. Погребной В. С. и др. Первый синтез и антиоксидантные свойства гликозилированного конвулатимида А. В: Материалы IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой. Новообзаково, Россия, 2015. Новообзаково, 31 мая - 06 июня 2015, с. 155.
143. Макаев Ф. З., Погребной В. С. Синтез тетраацетата гликозилированного конвулатимида А. В: Хим. Природ. Соед., 2016, №1, с. 80-83.
144. 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.
145. Л. Гаттерман, Г. Виланд. Практические работы по органической химии, 5-е издание. М., Ленинград, Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1948, стр. 436-437.
146. Pogrebnoi V., Barba A., Macaev F. The glucopyranoside incorporated substituted anilines. *În: Abstracts of Communications of the International Conference „ П’ятнадцата наукова конференція “Львівські хімічні читання - 2015”*. Liviv, May 24-27, 2015, p.0-22.

147. Pogrebnoi V. New N-glucosylated substituted anilines. În: Chemistry Journal of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry, 2015, vol. 10(2), p. 62-67.
148. Makaev F. Z., Radul O. M., Gudima A. P. Simple synthesis of new chiral oxindole derivative. În: Russ. Chem. Bull, 2008, vol. 7, p. 1571-1574.

Декларация об ответственности

Нижеподписавшейся, заявляю под личную ответственность, что материалы, представленные в докторской диссертации, являются результатом личных научных исследований и разработок. Осознаю, что в противном случае, буду нести ответственность в соответствии с действующим законодательством.

Погребной Всеволод

Подпись

Число

CV-ul AUTORULUI



Numele de familie și prenumele: Pogrebnoi Vsevolod

Data și locul nașterii: 8 septembrie 1987, o. Reni

Cetățenia: Republica Moldova

Studii:

- Superioare, Universitatea de Stat din Moldova, 2006-2009, specialitatea-chimia, calificarea-chimia organică
- Masterat, Universitatea de Stat din Moldova, 2009-2012, specialitatea-chimia, calificarea-chimia coordinativa
- Doctorat, Universitatea Academiei de științe a Moldovei, 2012-2015, specialitatea-chimia, calificarea-chimia organică

Domeniile de interes științific: sinteza organică, sinteza enantioselectivă, sinteze ”pilote”, izatine, oxindoli și derivați ai acestora, izolarea, purificarea și identificarea compușilor folosind metodele IR și RMN, reacția multicomponente, sinteza noilor compuși chirali cu activitate biologică potențială.

Activitatea profesională:

- Institutul de Chimie al AȘM, specialist chimist coordonator, 2010-2011.
- Institutul de Chimie al AȘM, cercetător științific stagiar, 2011-2016.
- Institutul de Chimie al AȘM, cercetător științific, 2016-prezent.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

(2011-2014): **11.817.08.20F** „Studii privind sinteza structural- și stereo- selectivă a compușilor organici polifuncționali, inclusiv cu conținut de azot cu diverse proprietăți utile pentru farmaceutică și agricultură”, în calitate de executant. Conducătorul proiectului: Dr. hab., prof. Fliur Macaev.

(2013-2014): Proiect din cadrul Programului STCU-ASM ”Inițiative Comune de Cercetare-Dezvoltare” **13.820.19.07 STCU.A/5800** „Nano-încapsularea remediilor antituberculoase pentru

transport la țintă”, în calitate de executant. Conducătorul proiectului: Dr. hab., prof. Fliur Macaev.

(2015-2019): **15.817.02.17A** “Apa ca mediu pentru construirea substanțelor chimioterapice”, în calitate de executant. Conducătorul proiectului: Dr. hab., prof. Fliur Macaev.

Participări la foruri științifice:

- The International Conference dedicated to the 50th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova”. Chișinău, Moldova, 2009;
- Creșterea impactului cercetării și dezvoltarea capacității de inovare. Conferința științifică cu participare internațională. Chișinău, Moldova, 2011;
- International Conference of Young Researchers. Chișinău, Moldova, November 23, 2012;
- The International Conference dedicated to the 55th anniversary from the foundation of the Institute of Chemistry of the Academy of Science of Moldova”. Chișinău, Moldova, 2014;

Lucrări științifice și științifico-metodice publicate: 6 articole, 15 rezumate la conferințele științifice.

Cunoașterea limbilor: limba de stat–medie, rusă–perfect, engleză–bine.

Adresa: MD-2028; Institutul de Chimie, AȘM; str. Academiei, 3; bir. 404; Chișinău, Republica Moldova

Telefon: +373 69678434

E-mail: seva.antivirus@gmail.com

За огромную поддержку и помощь в выполнении данной работы хочу выразить свою искреннюю признательность моему научному руководителю Макаеву Флюру Зайнутдиновичу.

Также хочу выразить благодарность всему коллективу лаборатории органического синтеза, а также коллегам Института Химии за помощь и поддержку в написании работы.