МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И ИССЛЕДОВАНИЙ
МОЛДАВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

УДК: 547.5 547.7/.8 547.91
544.12 544.164/165

БИЛАН ДМИТРИЙ ЯРОСЛАВОВИЧ

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ОКСИНДОЛОВ

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора химических наук

КИШИНЁВ, 2022

Диссертация выполнена в Докторальной школе по Химическим и Технологическим наукам Государственного университета «Дмитрий Кантемир» и в Институте Химии

Научный руководитель:

МАКАЕВ Флюр – доктор хабилитат химических наук, профессор

Состав комиссии по защите докторской диссертации

ГУЦУ Якоб	доктор хабилитат химических наук, профессор, Молдавский Государственный Университет – *председатель комиссии*
МАКАЕВ Флюр	доктор хабилитат химических наук, профессор, Институт Химии – *член комиссии*
АРЫКУ Акулина	доктор хабилитат химических наук, доцент, Институт Химии – *член комиссии*
КУЛЬЧИЦКИЙ Вячеслав	доктор хабилитат химических наук, доцент, Институт Химии – *член комиссии*
УНГУР Никон	доктор хабилитат химических наук, доцент, Институт Химии – *референт*
ТАТАРОВ Павел	доктор хабилитат химических наук, профессор, Технический Университет Молдовы – *референт*
МАЩЕНКО Наталия	доктор химических наук, доцент, Институт Генетики, Физиологии и Защиты Растений – *референт*
ЛУНГУ Лидия	доктор химических наук, Институт Химии – *научный секретарь*

Защита состоится 21.01.2022 в 14^{00} на заседании Комиссии по защите докторской диссертации в составе докторальной школы по биологическим, геологическим, химическим и технологическим наукам при Молдавском Государственном Университете в зале Сената по адресу: ул. Академией 3/2, г. Кишинев. *(http://www.usm.md)*

С авторефератом и диссертацией можно ознакомиться в Центральной Научной Библиотеке «Андрей Лупан», библиотеке МолдГУ и на сайте Национального Совета по Аккредитации и Аттестации (http://www.cnaa.md) и на сайте МолдГУ (http://usm.md/).

Автореферат был разослан _____

Научный руководитель:

МАКАЕВ Флюр, доктор хабилитат химических наук, профессор _____

Автор:

БИЛАН Дмитрий

_____

© Билан Дмитрий, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ 4
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ 6
1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ 6
2. СИНТЕЗ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ОКСИНДОЛОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ 6
2.1 Синтез оксиндолпирролов 6
2.2 Синтез 3-гидрокси-2-оксиндолов 9
2.3 Синтез альдолей изатина с циклическими кетонами 12
2.4 Результаты биотестирования 15
3. СИНТЕЗ СПИРООКСИНДОЛОВ 15
3.1 Получение *N*-гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов] 15
3.2 Синтез спиро[оксиндолпирролизидинов] 18
3.3 Результаты биотестирования 20
ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ 21
БИБЛИОГРАФИЯ 23
ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ 26

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и значимость темы.

Тенденции органической химии последних десятилетий, направленные на раскрытие потенциала оптически активных веществ, связаны с известным фактом, что пространственное строение хиральной молекулы существенно влияет на его свойства, в том числе биологические.

Существуют два основных подхода к получению оптически активных веществ – синтез из хиральных природных веществ или применение последних в качестве катализаторов. В связи с этим поиск простых и эффективных синтетических методов селективного получения полифункционализированных оксиндолов на основе доступных изатинов является актуальной задачей и представляет практический интерес. Высокая динамика роста научных исследований оксиндолов свидетельствует о значимости этого класса соединений, особенно для фармацевтической химии, потенциал которого лучше становится понятен в свете последних открытий. Работы, выполненные в этом направлении, привели к созданию новых эффективных препаратов, которые вошли в практику терапии при лечении ряда заболеваний человека. 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. Наиболее доступной и универсальной стратегией синтеза замещенных оксиндолов являются реакции превращения изатинов в 3-замещенные производные оксиндольного ряда, которые могут быть реализованы с применением катализаторов или без них.

Цель работы:

Разработка эффективных синтетических схем получения новых оптически активных замещенных оксиндолов на основе изатинов; изучение закономерностей протекания реакций, оценка взаимосвязи «структура-активность» в ряду синтезированных замещенных оксиндолов на основании полученных данных.

Основные задачи работы:

В соответствии с поставленной целью диссертационной работы были определены следующие задачи: разработка простых и эффективных схем синтеза новых замещенных оксиндолов на основе изатинов; изучение закономерностей протекания кросс-альдольной реакции при участии хиральных катализаторов; исследование путей синтеза оптически активных *N*-замещенных изатинов; исследование реакции получения спирооксиндолов с участием изатина, природных аминокислот и халконов; на основании полученных данных, оценить взаимосвязь «структура-биоактивность» в ряду синтезированных оксиндолов

Гипотеза исследования

Исследования, представленные в данной работе, основывались на предполагаемой возможности получения геометрических изомеров производных оксиндола с высокой стереоселективностью при использовании известных приемов органической химии, таких как реакции альдольной конденсации в присутствии хиральных катализаторов, [3+2]-диполярного циклоприсоединения, алкилирования изатинов по атому азота оптически активными соединениями и др.

Обзор и обоснование выбранных методов исследования

В ходе выполнения работы применялись современные методы органического синтеза, которые определялись целями, заложенными в основу исследования, а именно по изучению протекания реакции образования стереоизомерных 3-гидрокси-3-замещенных оксиндолов при участии первичных и вторичных аминов и исследованию перспективности получения *N*-гликозилированных изатинов по методу Штолле и Зандмеера. Опираясь на данные работ других авторов, исследовать влияние заместителей в синтезированных веществах на протекание реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения и ее стерео-и региоселективность; определить взаимосвязь между структурой и биологической активностью новых оптически активных оксиндолов.

Для контроля за ходом реакции и чистотой продуктов использовалась тонкослойная хроматография. Целевые вещества очищались перекристаллизацией, колоночной хроматографией и препаративной тонкослойной хроматографией. Для установления структуры и определения чистоты химических соединений применялись современные физико-химические методы анализа, такие как инфракрасная спектроскопия, ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, элементный анализ,

высокоэффективная жидкостная хроматография, определение угла вращения плоскополяризованного света, температуры плавления.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ РАБОТЫ

ВВЕДЕНИЕ включает в себя обоснование актуальности темы исследования, цель и основные задачи работы, гипотезу исследования, обзор и обоснование выбранных методов исследования, краткое содержание работы.

1. АНАЛИЗ ИЗВЕСТНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА ЗАМЕЩЕННЫХ ОКСИНДОЛОВ И ПУТЕЙ ИХ ПРЕВРАЩЕНИЙ

Данная глава посвящена обзору литературных данных относительно получения изатина и его превращений в оптически активные производные оксиндольного ряда. В ней описаны недавно открытые методы синтеза изатина н оксиндолов на его основе, в том числе 3-гидроксиоксиндолов, спирооксиндолов с различными гетероциклами в молекуле.

2. СИНТЕЗ 3-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-ОКСИНДОЛОВ И ИХ ПРЕВРАЩЕНИЯ

Фармацевтическая химия последних десятилетий накопила целый ряд примеров получения производных природных веществ с гетероциклическими фрагментами, позволивших усилить нативную биологическую активность. Изучение химических и стереохимических особенностей полифункционализированных оксиндолов, их физико-химических свойств и закономерностей их образования требует разработки, по возможности, простых и эффективных методов синтеза индивидуальных геометрических изомеров таких соединений. Как уже было отмечено в первой главе, наиболее доступной и универсальной стратегией синтеза различных замещенных оксиндолов является схема, использующая реакции превращения изатинов в гетероциклические производные оксиндольного ряда.

2.1 Синтез оксиндолпирролов

Азобензолы привлекли большое внимание исследователей в связи с тем, что они подвергаются фотообратимым химическим превращениям в *транс*-конфигурацию из термодинамически неустойчивой *цис*-конфигурации под действием видимого света или тепла, а обратная реакция может быть инициирована излучением в УФ спектре [1]. В биологическом контексте данный фотохромизм может быть использован для получения ингибиторов ферментов в ионных каналах. В связи с этим, поиск синтетических методов

селективного получения оптически активных гибридных материалов с фрагментами изатина **1** представляет практический интерес, например, для фотодинамической терапии, основанной на применении светочувствительных веществ из группы азобензолоксиндолов и излучении определенной длины волны [2].

В рамках данного исследования установлено, что диазотирование 4-аминоацетофенона **4** с последующей обработкой реакционной смеси фенолом (Рис. 2.1) привело к образованию производного азобензола **5** [3-6].

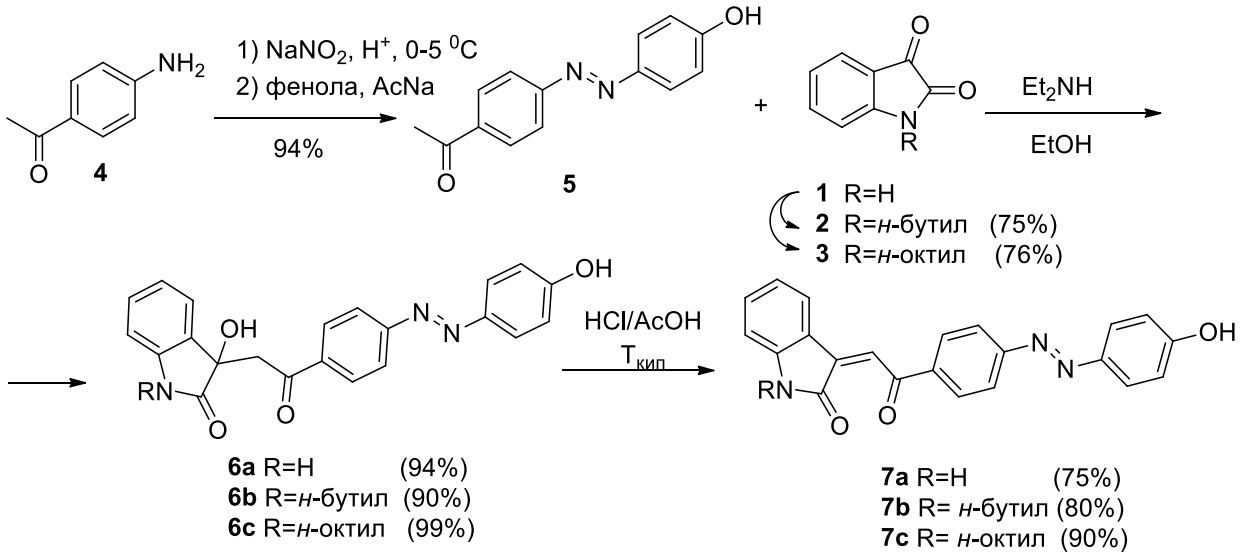


Рис. 2.1 Схема получения аддуктов азобензола с изатинами

Выдерживание при комнатной температуре эквимолярных количеств изатина **1** с азобензолом **5** в присутствии 10 моль% Et_2NH в 96% этаноле способствует образованию альдоля **6a**. Кипячение спирта **6a** в смеси HCl/AcOH проходит с отщеплением воды и образованием енона **7a**. Проведено алкилирование изатина **1** бромистым бутилом и йодистым октилом в системе K_2CO_3/ДМФА с образованием продуктов **2** и **3**, которые, наряду с изатином **1,** были вовлечены в реакцию с азобензолом **5**. После дегидратации аддуктов **6b-c** образовались вещества **7b-c**.

Учитывая известный факт, что природные и синтетические пирролы обладают широким спектром биологической активности, дальнейшая гибридизация молекулы была связана с построением пиррольного гетероцикла.

К началу наших исследований данные по синтезу функционализированых сесквитерпенами 2,3-дигидро-1*H*-3-индолил-5-арил-1*H*-3-пирролкарбоксилатов отсутствовали. Синтетический метод построения такого рода оксиндолов может включать гибридизацию енонов **7a-c** ацетоацетатом **11** с *цис*-сочлененным декалиновым

фрагментом, присутствующего в молекуле природного вещества ауреола, проявляющего селективную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека, включая рак легкого A549, клетки аденокарциномы толстой кишки HT-29 [7], а также активным против вируса гриппа A [8]. Хотя в этой области достигнут очевидный прогресс, химия аналогично построенных веществ с активностью против ВИЧ остается малоизученной [9, 10], в том числе на основе оптически активного склареола, что открывает перспективу синтеза новых биологически активных соединений [11].

Синтез оптически активного ацетоацетата **11** (Рис. 2.2) включал первоначальное восстановление коммерчески доступного лактона **8** до диола **9a**, который под действием смеси уксусного ангидрида с *N*,*N*-диметиламинопиридином в пиридине перевели в эфир **9b**. Взаимодействие вещества **9b** с эфиратом трехфтористого бора сопровождается стереоспецифичной перегруппировкой с образованием продукта **10a**.

При обработке эфира **10a** KOH/MeOH протекает гидролиз с образованием спирта **10b**. Установлено, что выдерживание при комнатной температуре в растворе бензола эквимолярной смеси спирта **10b** с дикетеном в присутствии каталитического количества пиридина способствует образованию ацетилацетата **11**.

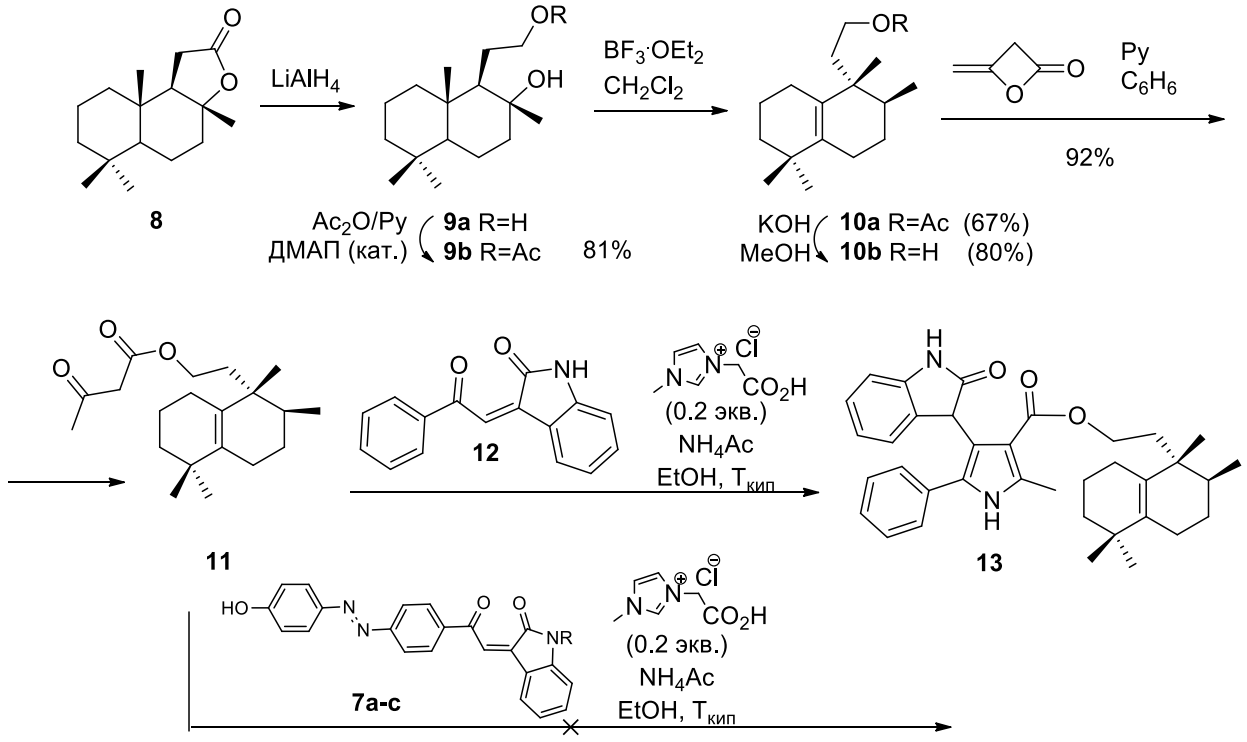


Рис. 2.2 Схема синтеза 3-пирролфункционализированных оксиндолов

При взаимодействии енонов **7a-c**, ацетата аммония и ацетилацетата **11** в присутствии карбоксифункционализированной ионной жидкости целевые пирролы не образуются. Замена енонов **7a-c** на вещество **12** привела к образованию продукта **13**.

Известно свойство производных циклопентилового эфира *L*-лейцина **14** легко проникать в клетку, где под действием внутриклеточной эстеразы он гидролизуется, тогда как субстанция со свободной карбоксильной группой из клетки не выводится, тем самым увеличивая концентрацию биоактивного вещества внутри клетки.

Синтез пирролфункционализированного оксиндола с фрагментом лейцина **16** (Рис. 2.3) осуществлен посредством конденсации енона **12,** циклопентилового эфира лейцина **14** и ацетоуксусного эфира **15**.

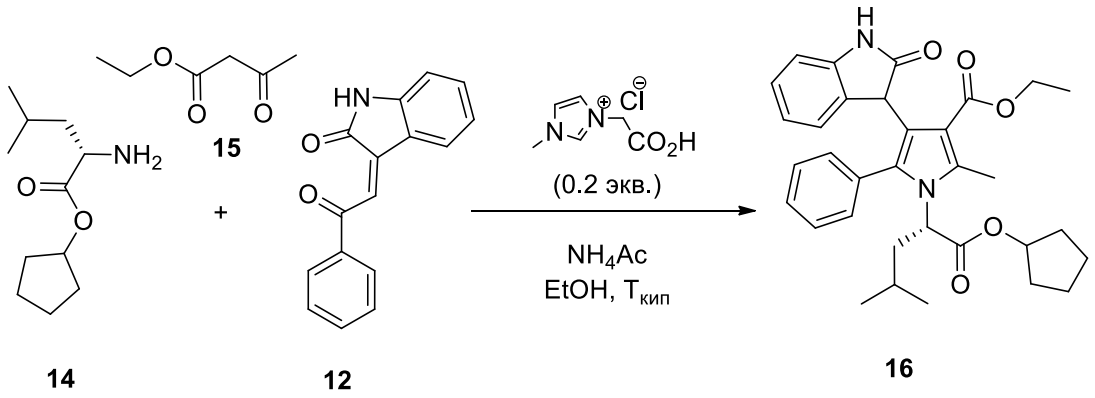


Рис. 2.3 Схема синтеза вещества 16

Следует отметить, что методом ЯМР-спектроскопии установлена таутомерия продуктов **13** и **16** в растворах, т.е. они ведут себя как лактим, либо как лактам.

2.2 Синтез 3-гидрокси-2-оксиндолов

3-Замещенные 3-гидрокси-2-оксиндолы достаточно широко представлены среди биологически активных веществ [12,13]. Для конволутамидина А **21c**, у которого 4,6-дибром-3-гидроксиоксиндольный структурный фрагмент при С-3 углеродном атоме связан с 2-оксопропильным заместителем, установлена не только противоопухолевая активность [14,15], но и обезболивающие действие в сравнении с его аналогами **21a** и **21b** [16].

Структурная гибридизация является одним из методов построения потенциальных лекарственных препаратов, содержащих фрагменты известных биологически активных веществ [17]. Эта часть исследований посвящена синтезу гибридных молекул на основе оксиндолов **21a-e** (Рис. 2.4), у которых 3-гидрокси-2-оксиндольный фрагмент связан через 2-оксопропильный линкер [18,19,20].

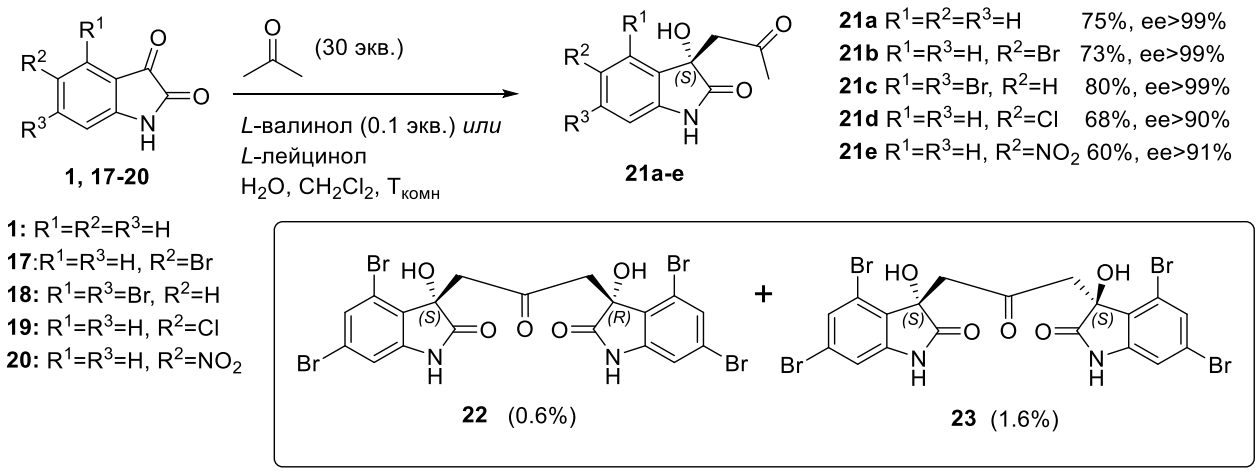
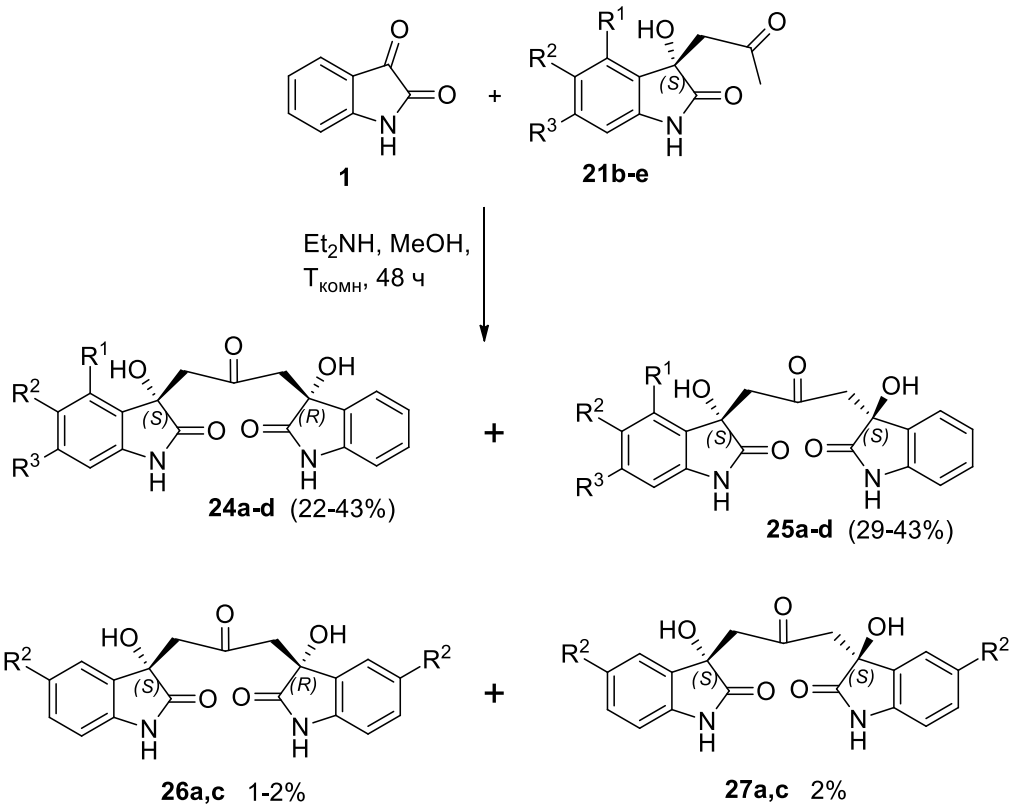


Рис. 2.4 Синтез аналогов конволутамидина А

Известные методы синтеза (-)-конволутамидина А **21c** включают катализируемое *L*-лейцинолом взаимодействие 4,6-дибромизатина **18** с ацетоном [21, 22, 23]. Нами установлено, что в описанных условиях [20] образуется смесь трех веществ. Помимо соединения **21c** (выход 80%) были выделены бис-аддукты **22** и **23** с выходами 1.6% и 0.6% соответственно.

Предполагая, что лимитирующим фактором образования продуктов кросс-альдольной конденсации является плохая растворимость аддукта **21c** в смеси CH_2Cl_2-H_2O, последняя была заменена на MeOH. Выдерживание реакционной массы в новых условиях не привело к увеличению выхода продуктов, тогда как основной продукт **21c** образовался в виде рацемата, что согласуется с данными [23] о влиянии природы растворителя на энантиоселективность реакции. Не имело успеха использование в качестве катализаторов и других первичных аминов, таких как *L*-валинол, *L*-пролинол, *транс*-4-гидрокси-*L*-пролин. С цинхонидином либо с ДАБКО, как в среде хлористого метилена, так и в среде метанола, наблюдалось образование лишь следовых количеств продуктов. В случае пиперидина в реакционной смеси образовалось много побочных продуктов, тогда как при катализе диэтиламином наблюдалось образование веществ **22** и **23** с выходом 40% и 37%, соответственно. Таким образом, нами было установлено, что в реакции получения бис-аддуктов наиболее оптимальным катализатором является диэтиламин.

Следующим этапом исследований был синтез несимметричных производных (-)-конволутамидина А **21c** и его аналогов, связанных через 2-оксопропильный линкер (Рис. 2.5).



21-27a: R^1=R^3=H, R^2=Br **21-25b** R^1=R^3=Br, R^2=H **21-27c** R^1=R^3=H, R^2=Cl **21-25d** R^1=R^3=H, R^2=NO_2

Рис. 2.5 Синтез бис-аддуктов кросс-альдольной конденсации

Используя установленные нами оптимальные условия, из изатина **1** и замещенных кросс-альдолей **21b-e** были получены аналоги – вещества **24a-d** и **25a-d** с выходами 22-43%. Кроме них в следовых количествах обнаружены симметричные бис-аддукты кросс-альдольной конденсации **26a,c** и **27a,c**.

Для определения стереохимии полученных веществ был проведен встречный синтез. В реакции с незамещенным альдолем **21a** вместо изатина **1** были использованы замещенные изатины **17-20** (Рис. 2.6).

В обеих реакциях образуется общий диастереомер **25a-d**. Стереохимия веществ **24**, **25**, **28** была установлена по углу вращения плоскополяризованного света. Стереомер **25** в обоих синтезах имел одинаковый знак и величину $[\alpha]_D^{25}$, а второе вещество **28** во встречной реакции имеет то же значение $[\alpha]_D^{25}$, что и **24**, но противоположный знак, то есть вещества **28** и **24** являются энантиомерами.

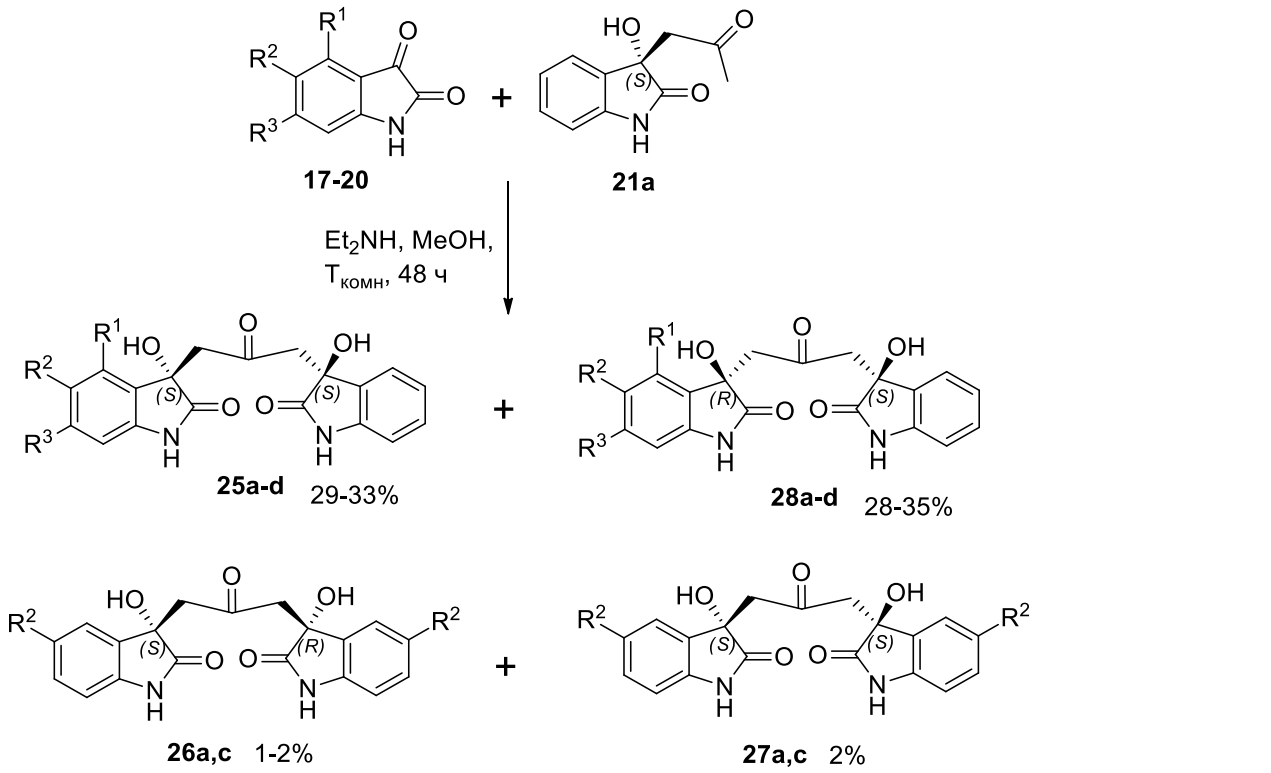


Рис. 2.6 Синтез бис-аддуктов кросс-альдольной конденсации

2.3 Синтез альдолей изатина с циклическими кетонами

Ранее [24, 25] сообщалось о конденсации циклогексанона с изатином **1** с образованием рацемической смеси оксиндолов **29a-d**, для которой авторы установили противосудорожную активность.

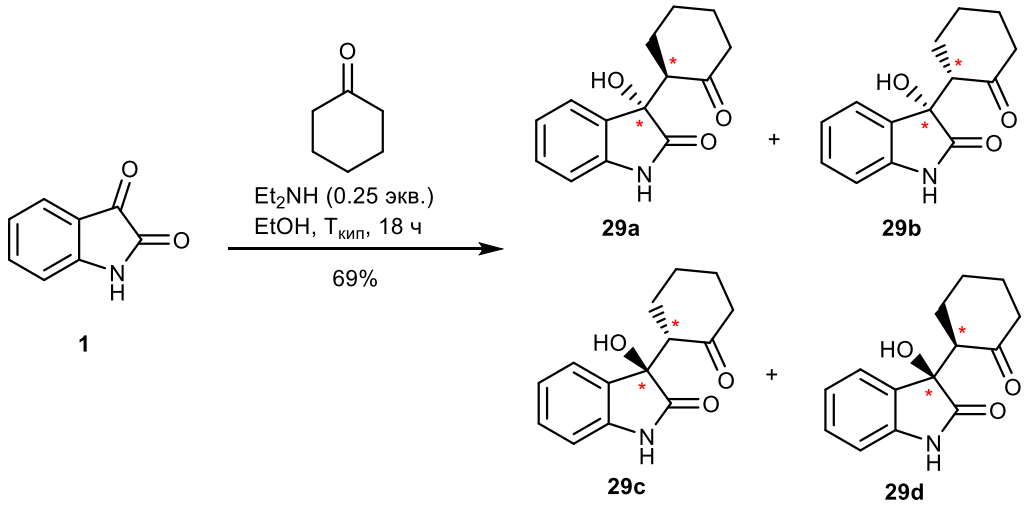


Рис. 2.7 Реакция взаимодействия изатина с циклогексаноном, катализируемая Et_2NH

В условиях, указанных авторами [24] (25 мол% диэтиламина в абсолютном этаноле при кипячении), нами получена смесь продуктов, которая, согласно хроматографическому анализу на хиральной колонке, содержит равную смесь соединений **29a, 29b, 29c, 29d** (Рис. 2.7).

С целью разработки стереоселективного метода синтеза описываемого соединения мы исследовали влияние растворителя на реакцию кросс-альдольной конденсации циклогексанона с изатином **1** [26, 27, 28, 29]. Было обнаружено, что замена абсолютного этанола на смесь CH_2Cl_2-H_2O в данной реакции в сочетании с уменьшением количества катализатора диэтиламина до 10 мол% при комнатной температуре за 48 часов приводит к увеличению диастереоселективности с соотношением диастереомеров 87:13 и выходом 63%.

Установлено, что кросс-альдольная конденсация циклогексанона с изатином **1** в смеси CH_2Cl_2-H_2O катализируется 10 мол.% (-)-валинола, а полная конверсия изатина **1** при комнатной температуре проходила в течение 48 часов (Рис. 2.8). В данных условиях образуются только два из четырех соединений с соотношением диастереомеров 98:2 и энантиоселективностью 99% при общем выходе продукта 65%.

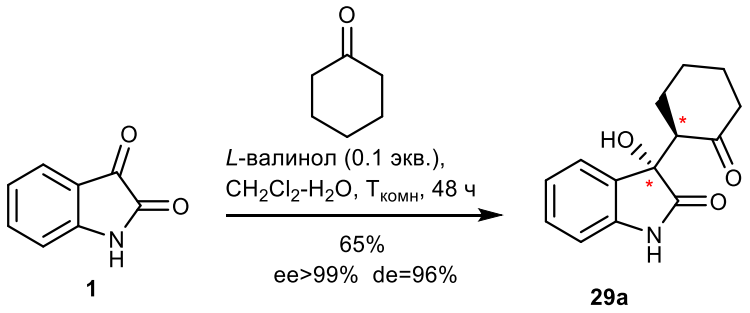


Рис. 2.8 Схема асимметрического синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклогексил)индолин-2-она

Строение соединения **29a** определяли методом ЯМР. В спектре NOESY (Рис. 2.9) наблюдалось взаимодействие между водородами OH (δ_H 5.83 м.д.) и CH (δ_H 3.08 м.д.) групп, что позволяет предположить следующую структуру (*S*)-3-гидрокси-3-[(*R*)-2-оксоциклогексил]индолин-2-она **29a**. Абсолютные конфигурации были определены при сравнении ЯМР-спектров и $[\alpha]_D^{25}$ с литературными данными [30, 31].

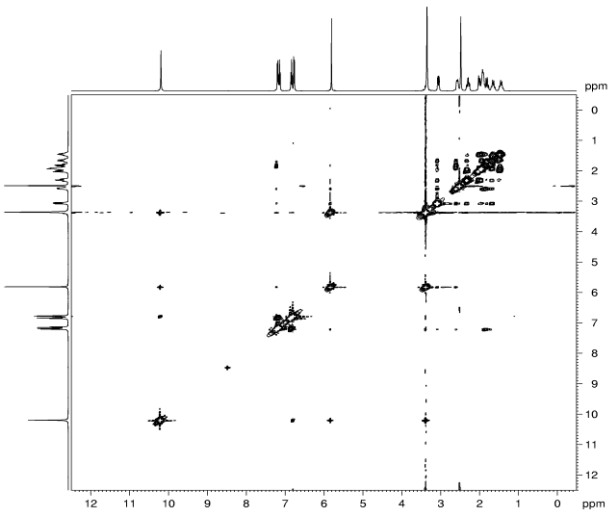
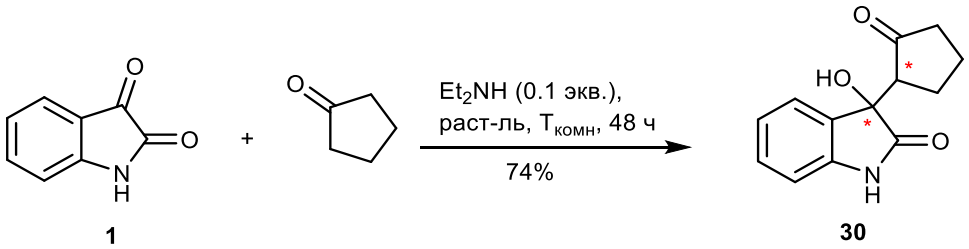


Рис. 2.9 Спектр NOESY вещества 29а

Установлено, что замена MeOH на CH_2Cl_2-H_2O в реакции кросс-альдольной конденсации циклопентанона с изатином **1** также приводит к увеличению диастереоселективности (Рис. 2.10).



1 **30**

Рис. 2.10 Схема синтеза 3-гидрокси-3-(2-оксоциклопентил)индолин-2-она

Согласно данным анализа на хиральной колонке, образуются два из четырех соединений **30** с соотношением диастереомеров 94: 6.

2-Метилциклогексанон также был исследован в качестве нуклеофила для кросс-альдольной конденсации с изатином **1** (Рис. 2.11).



1 **31**

Рис. 2.11 Схема синтеза
3-гидрокси-3-(3-метил-2-оксоциклогексил)индолин-2-она

Нами показано, что конденсация рацемического метилциклогексанона с изатином **1** в системе растворителей дихлорметан – вода катализируется 10 мол.% *L*-валинола в течение 2 дней, и только три из восьми потенциально возможных соединений образуются с общим выходом 71%, которые являются диастереомерами.

2.4 Результаты биотестирования

Синтезированные соединения были протестированы на их способность ингибировать репликацию ВИЧ-1 (штамм III_B) и ВИЧ-2 (штамм ROD) в остро инфицированных клетках Т-клеточной лейкемии МТ-4, с параллельным определением их цитотоксичности в этих же клетках. Альдоль **6a** и продукт дегидратации **7a** проявляют различный уровень цитотоксичности со значениями CC_{50} 0.0301 и 0.0031 мМ, соответственно. Самую низкую цитотоксичность из всех исследованных азосоединений с показателем CC_{50} 0.1878 мМ проявило азопроизводное **5**. Цитотоксичность сесквитерпеновых производных увеличивается по сравнению с исходным лактоном **8** CC_{50} 0.2690 мМ при переходе от пятичленного цикла к диолу **9a**, она увеличивается при замене структуры бициклического фрагмента до **10b**, и снижается при переходе к полифункционализированому производному оксиндола с фрагментом пиррола. При этом наивысшей цитотоксичостью среди сесквитерпеновых производных обладает ацетоацетат **11** CC_{50} 0.0315 мМ. Гибридное вещество **16** с фрагментом циклопентилового эфира *L*-лейцина имеет цитотоксичность намного выше чем соединение **13**, со значениями 0.1602 и 0.0116 мМ соответственно.

Цитотоксичность бромзамещенных альдолей приблизительно одинакова и лежит в диапазоне 0.1970-0.2470 мМ. Цитотоксичность энантиомеров **24b** и **28b** (0.2050 и 0.2450 мМ) мало отличаются. У кросс-альдоля 21**a** циотоксичность ниже, чем у бромзамещенного **21b** и составляет 0.570 мМ**.**

Ингибирующая активность против ВИЧ у всех веществ оказалась равна либо ниже цитотоксичности.

3. СИНТЕЗ СПИРООКСИНДОЛОВ

3.1 Получение *N*-гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов]

Модификация заместителей оксиндольного фрагмента с реакционной аминогруппой в молекуле 1,3,4-тиодиазолина может привести к образованию новых соединений с противовирусной активностью. Ранее сообщалось, что спиро[оксиндол-

(1,3,4-тиодиазолин)] показал хорошую активность в отношении колонии клеток МТ-4 и заметную активность против ВИЧ-1 [32, 33].

С целью получения гликозилированных изатинов изучалась реакция 5-метилизатина с глюкозой в метаноле, этаноле и воде [34, 35, 36, 37]. При этом варьировалось время реакции, температура, концентрация реагентов и pH среды, однако, получить целевые аддукты не удалось. Замена глюкозы маннозой не изменила ситуацию, что позволило предположить, что важную роль в реакционной способности молекулы играет наличие свободной аминогруппы вместо амидной группы. Для получения целевых продуктов было решено сначала синтезировать анилиды, которые затем могут быть преобразованы в *N*-гликозилированные изатины по методу Штолле. ссылка

Исследование показало, что кипячение метанольного раствора 4-метиланилина **32a** с глюкозой в течение 24 часов и последующая обработка уксусным ангидридом в пиридине приводит к образованию аддукта, выделенного в виде тетраацетата **33a** (Рис. 3.1).

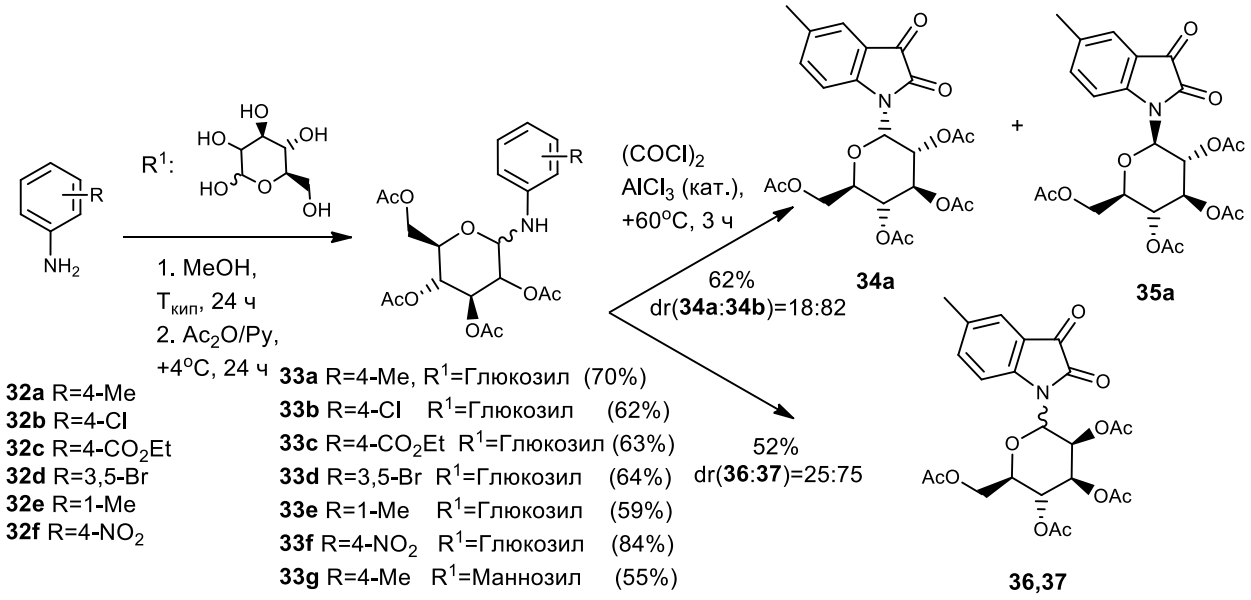


Рис. 3.1 Схема получения гликозилированных изатинов по методу Штолле

Для введения двух карбонильных групп в молекулу аминогликозида проводили ацилирование атома азота с одновременным электрофильным замещением по реакции Фриделя-Крафтса. Перемешивание смеси соединения **33a** с оксалилхлоридом при 55-60 °C с $AlCl_3$ в течение 3 часов привело к образованию смеси циклических продуктов, которые удалось разделить на индивидуальные α- и β-аномеры **34a** и **35a**. Следует отметить, что вещества **33b**, **33c, 33d, 33e, 33f** после добавления катализатора $AlCl_3$ при 40 °C осмолились и целевых продуктов реакции не обнаруживалось даже в следовых

количествах. Аномерные гликозиды изатинов **36** и **37** на основе **33g** были получены с умеренным выходом, но добиться их разделения не удалось.

Таким образом, можно сделать заключение, что стадию получения гликозидированных изатинов невозможно провести по методу Зандмеера из-за наличия в молекуле фрагмента глюкозы. Однако, и метод Штолле накладывает ограничения на структуру реагента, который не должен содержать йод, бром, хлор, сложноэфирную, карбоксильную, гидроксильную, так же, как и первичную амино- группы.

Взаимодействие между тиосемикарбазидом и изатином **35a** с 65% выходом приводит к образованию тиосемикарбазона **38** (Рис. 3.2), который при обработке раствором NaOMe в MeOH превращается в производное **39**.

Нами обнаружено, что при нагревании в уксусном ангидриде в течение 6 часов тиосемикарбазон **38** подвергается гетероциклизации с одновременным ацилированием в стереоизомерные спиро[оксиндолтиадиазолы], выделенные в индивидуальном виде **40a** и **40b**.

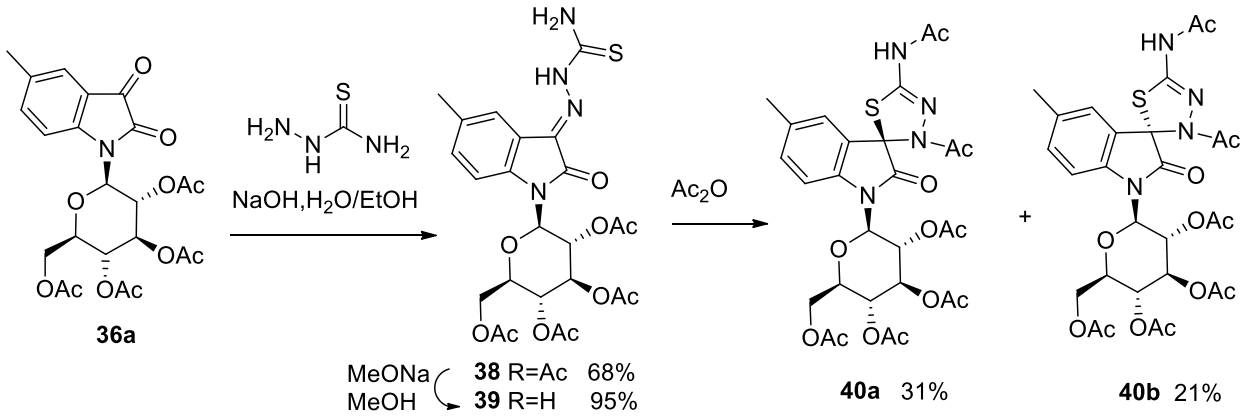


Рис. 3.2 Схема получения *N*-гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов]

Абсолютная конфигурация соединения **40a** была определена на основании данных рентгеноструктурного анализа.

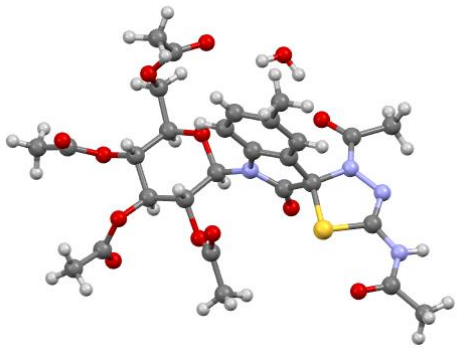
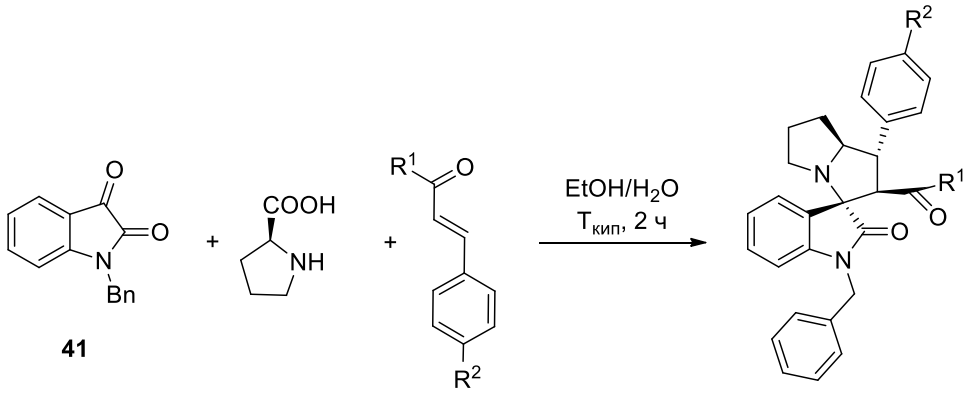


Рис. 3.3 Кристаллическая структура вещества 40a

3.2 Синтез спиро[оксиндолпирролизидинов]

Производные пирролизидина широко представлены как среди биологически активных алкалоидов, так и среди синтетических веществ, полученных путем введения оксиндольного заместителя. В качестве одного из перспективных методов получения спиро[оксиндолпирролизидинов] рассматривается реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения [38-42]. С целью развития указанного направления исследовалась селективность реакции взаимодействия *L*-пролина, изатина с халконами.

Установлено, что реакция протекает стереоспецифично при кипячении реагентов в водно-спиртовом растворе в течение 2 часов (Рис. 3.4).



42a R^1=Me, R^2=H	**43a** R^1=Me, R^2=H (40%)
42b R^1=C_6H_5, R^2=H	**43b** R^1=C_6H_5, R^2=H (53%)
42c R^1=C_6H_5, R^2=$N(CH_3)_2$	**43c** R^1=C_6H_5, R^2=$N(CH_3)_2$ (50%)
42d R^1=4-$MeOC_6H_4$, R^2=$N(CH_3)_2$	**43d** R^1=4-$MeOC_6H_4$, R^2=$N(CH_3)_2$ (46%)
42e R^1=C_6H_5, R^2=F	**43e** R^1=C_6H_5,, R^2=F (60%)

Рис. 3.4 Схема синтеза спиро[оксиндолпирролизидинов] 43a-e

Взаимодействие халконов **42a-e** с *L*-пролином и изатином **41** приводит к образованию спирооксиндолов **43a-e**, выделенных с выходами 40-60%. Данная реакция протекает с высокой диастереоселективностью.

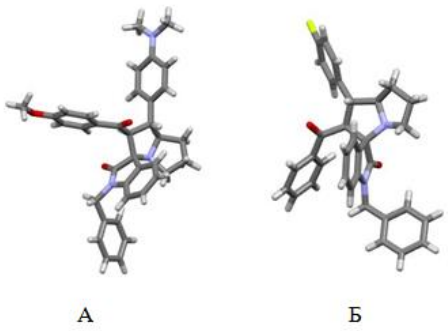


Рис. 3.5 Кристаллическая структура спирооксиндолов 43d (А) и 43e (Б)

Нами обнаружено, что при участии *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина, *α,β*-ненасыщенные кетоны **42b, 47** взаимодействуют с изатинами **1, 17, 41, 44, 45, 46** при комнатной температуре в течение суток, либо при кипячении в этаноле в течение 15 мин, т.е., реакция протекает быстрее, чем с *L*-пролином, с образованием лишь двух из 32 возможных стереоизомеров (Рис. 3.6). Подчеркнем, что это простой метод получения легко разделяемых оптически активных спирооксиндолов **48a-h** и **49a-h**, что позволило в итоге также изучить их биологические свойства.

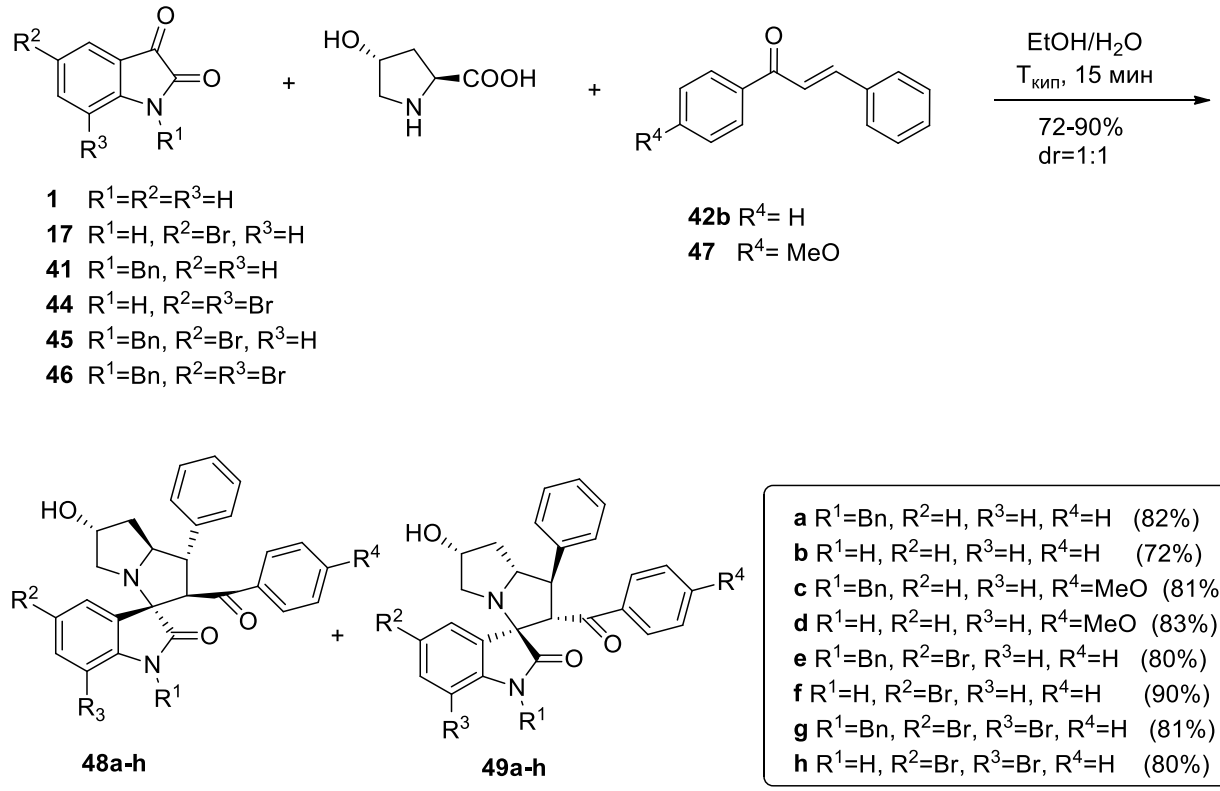
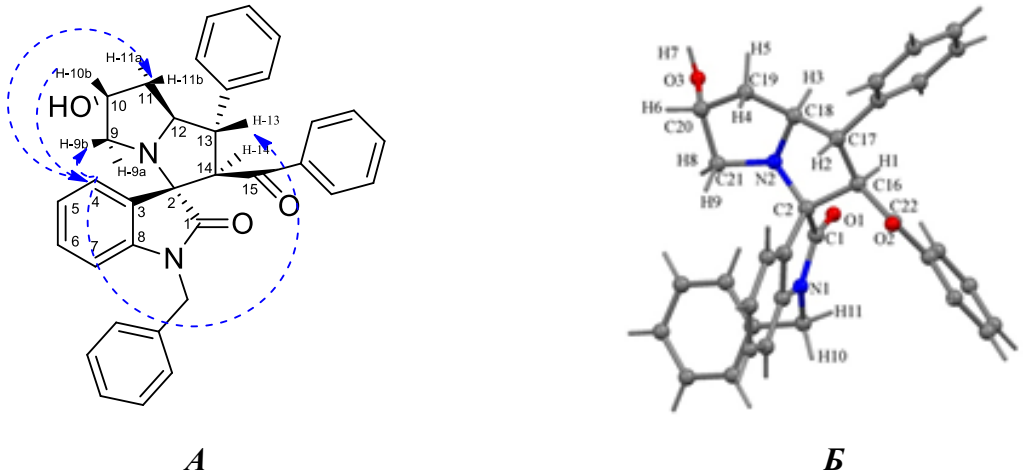


Рис. 3.6 Схема синтеза спиро[оксиндолпирролизидинов] 48a-h, 49a-h

С помощью эксперимента NOESY установлена абсолютная конфигурация диастереомеров **48a-h, 49a-h** с учетом стереохимии геминального с гидроксильной группой водорода. Исходя из известной конфигурации H-10, была определена абсолютная конфигурация хиральных атомов C-10, 12, 13, 14. Стереохимия C-2 определялась по взаимодействию H-4 с одним из водородов при C-9.

Конфигурация при C-10 вещества **48a** известна и она сохраняется в ходе реакции (Рис. 3.7). Водород гидроксильной группы в спектре отсутствует, но есть H-10 (4.54-4.49 м.д.), который в спектре NOESY имеет взаимодействие с H-4 (7.22 м.д.), который в свою очередь взаимодействует с H-9b (2.99 м.д.), H-11b (2.04 м.д.) и H-13 (4.00 м.д.). Фрагмент

изатина имеет плоскую структуру и перпендикулярен пирролизидиновому циклу, имеющему форму книги (сгиб по связи N-C12); бензольное кольцо развернуто в ту же сторону, что и водороды H-9b,10,11b,13, с которыми взаимодействует H-4.



А ***Б***

А – взаимодействие водородов через пространство, согласно спектру NOESY вещества **48a**, *Б* – кристаллическая структура вещества **48a**

Рис. 3.7 Определение структуры соединения 48a

Абсолютная конфигурация хиральных центров спирана **48a** подтверждена с использованием метода рентгеноструктурного анализа.

3.3 Результаты биотестирования

Глюкопиранозиламины **33a-d,e,g** проявляют различный уровень цитотоксичности по отношению к линии клеток МТ-4 со значениями CC_{50} 0.0087-0.7430 мМ. Вещество **33b** проявило наивысшую цитотоксичность из всех исследованных соединений. Наименьшей цитотоксичностью обладает 4-метилпроизводное **33g.** У вещества **33a** CC_{50} 0.0469 мМ, его цитотоксичность в два раза выше, чем у **33c**. Одинаковую цитотоксичность, равную CC_{50} 0.28 мМ, имеют вещества **33d** и **33e**.

Дальнейшее изменение цитотоксичности связано с изменением углеводородного скелета. У аномеров **36**, **37**, изатина **35a** и его производных тиосемикарбазонов **38**, **39** и спиро[оксиндолтиодиазолов] **40a**, **40b** она колеблется в небольшом диапазоне CC_{50} 0.11-0.31 мМ.

Цитотоксичность спиро[оксиндолпирролизидинов] с заместителем в бензольном кольце **43 c,d,e** CC_{50} 0.1633-0.2419 мМ в разы ниже, чем у вещества **43b** CC_{50} 0.0719 мМ**.**

При наличии ОН-группы в пирролизидиновом фрагменте цитотоксичность веществ **48c,d,f,g,h** и **49g** увеличивается в несколько раз и составляет CC_{50} 0.0185-0.0265 мМ,

причем заместители как в ароматическом кольце оксиндольного фрагмента, так и бензильная группа при атоме азота, никак не влияют на нее. У диастереомеров **48g** и **49g** цитотоксичность мало различается. Соединение **48e** имеет наименьшую цитотоксичность, равную 0.0821 мМ.

Данные вещества так же были протестированы на способность ингибировать репликацию ВИЧ, однако она оказалась ниже либо равна цитотоксичности.

В заключение следует отметить, что в результате проведенных исследований антимикробной активности против бактерий *Xantomonas campestris*, *Bacillus subtilis*, и дрожжеподобного гриба – *Saccharomyces cerevisae* удалось установить, что соединения **34a, 35a**, **40a** и **40b** активность не проявляли, в то время как **38** ингибировало рост *Xantomonas campestris*, *Bacillus subtilis* при концентрации MIC $2.5*10^{-5}$ мМ и *Saccharomyces cerevisae* при MIC $5*10^{-5}$ мМ.

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Выполнен цикл исследований по разработке селективных путей органического синтеза 75 соединений оксиндольного и спирооксиндольного ряда, включающих 58 ранее неизвестных, для четырех из которых проведено рентгеноструктурное исследование, а также изучены их биологические свойства.
2. Проиллюстрирована перспективность использования оптически активного производного дитерпенового спирта склареола для построения полифункционализированного производного оксиндола с фрагментом пиррола.
3. Впервые проведен анализ зависимости протекания реакций кросс-альдольной конденсации от природы катализатора, растворителя и заместителя как в прохиральном индолдионе-2,3, так и его аддукта с ацетоном, в направленном синтезе симметричных и несимметричных производных (-)-конволутамидина А и аналогов, у которых 3-гидрокси-2-оксиндольные фрагменты связаны через 2-оксопропильный линкер.
4. На примере реакции изатина с циклическими кетонами показана возможность регулирования регио- и энантиоселективности системой растворителей CH_2Cl_2 – H_2O в присутствии 10 мол % (-)-валинола. В случае аддукта изатина с циклогексаноном из четырех потенциальных соединений образуется (*S*)-3-гидрокси-3-((*R*)-2-оксоциклогексил)индолин-2-он с диастереоселективностью 96% и энантиоселективностью 99% ее.

5. Исследованы рациональные схемы получения *N*-гликозилированных изатинов. Впервые показана возможность синтеза и установлена абсолютная конфигурация *N*-гликозилированных спиро[оксиндолтиадиазолов] на основе 4-метиланилина.
6. Проведена оптимизация условий синтеза аддуктов изатинов с *α,β*-ненасыщенными кетонами и пролином, что привело к стереоселективному образованию спиро[оксиндолпирролизидинов]. Использование *транс*-4-гидрокси-*L*-пролина позволяет синтезировать энантиомерно чистые гидроксифункционализированные спиро[оксиндолпирролизидины] с высокой диастереоселективностью.
7. В результате биотестирования синтезированных веществ на противовирусную, антибактериальную, антифунгицидную активность и цитотоксичность выявлены соединения, являющиеся перспективными для дальнейших углубленных исследований препаратов с заданными свойствами.

Полученные в данной работе результаты позволили сформулировать следующие **рекомендации**:

1. Выявленные закономерности и особенности синтетических превращений индолин-2-онов открывают новые возможности для их направленной структурной модификации и расширяют теоретические представления о химических свойствах функционально замещенных оксиндолов. Полученные новые данные по реакции кросс-альдольной конденсации, диполярного циклоприсоединения дополняют теоретические представления о реакционной способности оксиндолов и могут быть использованы для получения аналогично построенных веществ с заданными свойствами.

2. Применение запатентованной системы (-)-валинол-CH_2Cl_2-H_2O позволяет синтезировать оптически активные производные оксиндола и может быть использовано для получения других практически важных гидроксифункционализированных органических веществ.

3. Разработанные методы легли в основу селективного синтеза серии гетероциклических соединений. Анализ зависимости « структура-свойство» показал, что указанные соединения, обладая разноплановой биоактивностью, представляют практический интерес как для фармацевтической химии, так и в качестве химических средств защиты сельскохозяйственных растений Республики Молдова.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. MESHALKIN, A., *et al*. Carbazole-based azopolymers as media for polarization holographic recording. In: *Advanced Physical Research*. 2019, vol. 1, nr. 2, pp. 86-98. ISSN 2663-8436
2. RUNTSCH L.S., *et al*. Azobenzene-based inhibitors of human carbonic anhydrase II. In: *Beilstein J. Org. Chem.* 2015, vol. 11, pp. 1129-1135. ISSN 1860-5397
3. BILAN, D., MACAEV, F. Agenţii noi anti-HIV pe bază de isatină, sclareol şi leucină. În: *Akademos*. 2019, vol. 4, nr. 54, pp. 16-23. ISSN 1857-0461
4. BILAN, D., *et al*. Synthesys and NMR characterization of some new compounds with combined skeleton containing heterocycle pharmacophores. In: *19th Central and Eastern European NMR Symposium & BruckerrUser's Meeting*, 5-8 septembrie 2017, Timișoara, p.22
5. БИЛАН, Д.Я. Синтез хиральных диазобензолфункционализированных оксиндолов. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Май 17-20, 2017, Уфа, с. 71-72.
6. BILAN, D., MACAEV, F. Sinteza și investigarea proprietăților compușilor fotosensibili pe baza azocoloranților cu fragment indolic. În: *Conferința Științifică a Doctoranzilor (cu participare internațională), ediția a VI-a, Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. 15 iunie 2017, Chișinău, pp.103-107.
7. KUAN, K.K.W., *et al*. Total Synthesis of (+)-Aureol. In: *Org. Lett*. 2012, vol. 14, nr. 18, pp. 4710-4713. ISSN 1523-7060
8. LONGLEY, R.E., *et al*. Evaluation of Marine Sponge Metabolites for Cytotoxicity and Signal Transduction Activity. In: *J. Nat. Prod*. 1993, vol. 56, pp. 915-920. ISSN 0163-3864
9. ZHAN, P., *et al*. Anti-HIV drug discovery and development: current innovations and future trends: miniperspective. In: *J. Med. Chem.* 2015, vol. 59, nr. 7, pp. 2849-2878. ISSN 0022-2623
10. CURLAT, S.N., *et al*. Synthesis of aminoalkylated aziridines based on (+)-3-carene. In: *Chem. Natur. Compds*. 2019, vol. 2, pp. 232-236. ISSN 0009-3130
11. ARICU, A., UNGUR, N., DUCA, GH. Desigh, targeted synthesis and study of biological activity of some polifunctional chiral terpenic compounds. In: *Compounds and Materials for Drug Development and Biomedical Applications*. pp. 101-126. Ed. Duca Gh.G., Macaev F. Editura Academiei Române-Editura Istros, București-Brăvila. 2018, 307 p. ISBN 978-973-27-2944-1.

12. PEDDIBHOTLA, S. 3-Substituted-3-hydroxy-2-oxindole, an Emerging New Scaffold for Drug Discovery with Potential Anti-Cancer and other Biological Activities. In: *Curr. Bioactive Comps*. 2009, vol. 5, pp. 20-38. ISSN 1573-4072
13. KUMAR, A., CHIMNI, S.S. Catalytic asymmetric synthesis of 3-hydroxyoxindole: a potentially bioactive molecule. In: *RSC Adv*. 2012, vol. 2, pp. 9748-9762. ISSN 2046-2069
14. KAMANO, Y., *et al*. Convolutamydine A, a Novel Bioactive Hydroxyoxindole Alkaloid from Marine Bryozoan Amathia convoluta. In: *Tetrahedron Lett.* 1995, vol. 36, pp. 2783-2784. ISSN 0040-4039
15. ZHANG, H., *et al*. Isolation and structure of convolutamydines B ~ D from marine bryozoan Amathia convoluta. In: *Tetrahedron.* 1995, vol. 51, pp. 5523-5528. ISSN 0040-4020
16. FIGUEIREDO, G.S.M., *et al*. Convolutamydine A and synthetic analogues have antinociceptive properties in mice. In: *Pharmacol. Biochem. Behav.*. 2013, vol. 103, pp. 431-439. ISSN 0091-3057
17. KUMAR, H.M.S., HERRMANN, L., TSOGOEVA, S.B. Structural hybridization as a facile approach to new drug candidates. In: *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2020, vol. 30, 127514. ISSN 0960-894X
18. БИЛАН, Д.Я.; *и др*. Синтез кросс-альдольных оптически активных бис-продуктов на основе изатина с ацетоном. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*. 16-19.05.2018, Уфа, Россия, с. 95-96.
19. БИЛАН, Д.Я., ДРАГАЛИН, И.П., МАКАЕВ, Ф.З. Получение бис-аддукта кросс-альдольной конденсации индолин-2,3-диона с пропан-2-оном при использовании в качестве катализатора аминокаранола. В: *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – Людині»*. 12-13 березня 2020 року, Харків, Том 2, стр.136.
20. БИЛАН, Д.Я., *и др*. Синтез производных (-)-конволатомидина А и аналогов. В: *Химия Природных Соединений.* 2021, №3, стр 440-443. ISSN 0023-1150
21. KABESHOV, M. A., KYSILKA, O. *et al*. Cross-Aldol Reaction of Isatin with Acetone Catalyzed by Leucinol: A Mechanistic Investigation. In: *Chem. Eur. J*. 2015, vol. 21, pp. 12026-12033. ISSN 0947-6539
22. WEI, S., *et al*. One-pot synthesis of (R)-convolutamydine A involving in situ chiral organocatalyst formation. In: *Asymmetric Catalyst*. 2014, vol. 2, pp. 1-6.

23. MALKOV, A.V., *et al*. Vicinal Amino Alcohols as Organocatalysts in Asymmetric Cross-Aldol Reaction of Ketones: Application in the Synthesis of Convolutamydine A. In: *Org. Lett.* 2007, vol. 9, pp. 5473-5476. ISSN 1523-7060
24. POPP, F.D., PARSON, R., DONIGAN, B.E. Synthesis of potential anticonvulsants: condensation of isatins with acetone and related ketones. In: *J. Pharm. Sci.*, 1980, vol. 69, nr. 10, pp. 1235-1237. ISSN 1520-6017
25. PAJOUHESH, H., PARSON, R., POPP, F.D. Potential anticonvulsants VI: Condensation of isatins with cyclohexanone and other cyclic ketones. In: *J. Pharm. Sci*. 1983, vol. 72, pp. 318–321. ISSN 1520-6017
26. BILAN, D., *et al*. Selective synthesis of anticonvulsant via direct aldol reaction of isatin with cyclohexanone. In: *XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students*. *«Topical issues of new drugs development»*. April 21, 2016, NUPh, Kharkiv, p.13-14.
27. BILAN, D., RADUL, O., GERONIKAKI, A. «Synthesis and antimicrobial activity of hydroxy substituted cyclohexanes». B: *2nd Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector"*. 1 - 3 June 2016, Russia. Ufa, p. 50-53. ISBN 978-5-7456-0499-7.
28. MACAEV, F., BILAN, D., și alte. «Obținerea enantioselectivă a unui anticonvulsivant din isatină și ciclohexanonă». În: *Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. «Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții»*. 28 Septembrie -1 octombrie 2016, România. București, p.48.
29. MACAEV, F., BILAN, D., *și alte*. Procedeu de sinteză diastereo- și enantioselectivă a (S)-3-hidroxi-3-[(R)-2-oxociclohexil]indolin-2-onei. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD4689 B1 acordat din 30.04.2020.
30. LIU, Z.Q., *et al*. Enzymatic enantioselective aldol reactions of isatin derivatives with cyclic ketones under solvent-free conditions. In: *Biochimie*, 2014, vol. 101, pp. 156-160. ISSN 0300-9084
31. KUMAR, A., CHIMNI, S.S. Organocatalyzed direct asymmetric aldol reaction of isatins in water: low catalyst loading in command. In: *Tetrahedron*, 2013, vol. 69, nr. 25, pp. 5197-5204. ISSN 0040-4020
32. BOON, R. Antiviral Treatment: From Concept to Reality. In: *Antiviral Chem.Chemother*. 1997, vol. 8, pp. 5-10. ISSN 0956-3202
33. RADUL, O., *et al*. Synthesis and antiviral activity of new thiazole, 1,2,4-triazol and oxindole derivatives. In: *Chem. J. Moldova.* 2011, vol. 6, pp. 101-109. ISSN 1857-1727
34. BILAN D. Sinteza isatinelor glicozidice. În: *Tendinţe contemporane ale dezvoltării ştiinţei:*

viziuni ale tinerilor cercetători. 15.06.2018, Chisinau, vol.1, p.90-94.

35. BILAN D. Sinteza derivaților spiro isatinici. În: *A XXXV-a conferință națională de chimie.* 2-5.10.2018, Călimanești-Căciulata, p.23.
36. BILAN, D., *et al*. The structure of N-glycosylated spiro[oxindol-thiadiazole]. În: *9th Iternational conference on materials science and condensed matter physics.* , 25-28.09.2018, Chișinău, p.167.
37. СУКМАН, Н.С., БИЛАН, Д., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез модифицированных производных спирооксиндолов а антивирусной активностью. В: *IV Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе»*, 3 – 5.05. 2018 года, Уфа.
38. БИЛАН, Д.Я., *и др*. Диастереоселективный синтез энантиомерно чистых 6-гидроксизамещенных спиро-пирролизидиноксиндолов. В: *Материалы « V Всероссийская молодежная конференция».* 21-22 мая 2020, Уфа, стр.62-64.
39. БИЛАН Д.Я., *и др*. Синтез 1'-арилзамещенных (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((1'S,2'R,3S,7a'S)-2'-бензоил-5-метил-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'-гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1- ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетатов. В: *Материалы « V Всероссийская молодежная конференция»*. 21-22 мая 2020, Уфа, стр.64-65.
40. BILAN, D., *et al*. Synthesis and Molecular Structure of Methyl 6'-Amino-5'-Cyano-2-oxo-3'*H*-Spiro[Indoline-3,4'-Pyrano[2,3-c]Pyrazole]-3'-Carboxylate. În: *The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry 2017*. March 2-3, 2017, Republic of Moldova. Chișinău, p. 152.
41. BILAN, D., *et al*. Synthesis Of Enatiomerically Pure Highly Functionalised Spiro-[Indolin-3,3'-Pyrrolizin]-2-Ones. În: *International Conference "Achievements And Perspectives Of Modern Chemistry"*. 9-11.10.2019, Chisinau, p.142
42. GALVIS, C.E.P., 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, pp. 7372–7386. ISSN 1477-0520

ПУБЛИКАЦИИ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Научные статьи в журналах и сборниках

1) **БИЛАН, Д.Я**., СУКМАН, Н.С. *и др*. Синтез производных (-)-конволатомидина и аналогов. В: *Химия Природных Соединений.* 2021, №3, стр 440-443. ISSN 0023-1150

2) **BILAN, D**., MACAEV, F. Agenţii noi anti-HIV pe bază de isatină, sclareol şi leucină. În: *Akademos*. 2019, vol. 4, nr. 54, pp. 16-23. ISSN 1857-0461

3) **BILAN D.** Sinteza isatinelor glicozidice. În: *Tendinţe contemporane ale dezvoltării ştiinţei: viziuni ale tinerilor cercetători*. 15.06.2018, Chisinau, vol.1, p.90-94.

4) СУКМАН, Н.С., **БИЛАН, Д.,** МАКАЕВ, Ф.З. Синтез модифицированных производных спирооксиндолов а антивирусной активностью. В: *IV Всероссийская молодежная конференция-школа с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе»,* 3 – 5.05. 2018 года, Уфа

Патенты

5) MACAEV, F., **BILAN, D**., RADUL, O., BOLDESCU, V. Procedeu de sinteză diastereo- și enantioselectivă a (S)-3-hidroxi-3-[(R)-2-oxociclohexil]indolin-2-onei. Institutul de Chimie. Brevet de invenție MD4689 B1 acordat din 30.04.2020

Тезисы статей в сборниках

6) **БИЛАН Д.Я**., МАКАЕВ Ф.З. «Асимметрический синтез аддуктов изатина с циклопентаноном и циклогексаноном». Материалы II Всероссийской молодежной научно-практическая конференции, «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», Уфа, 25-28 мая 2021

7**) БИЛАН, Д.Я.,** КОЖОКАРЬ, С.В., БАРБА, А.Н., ДРАГАЛИН, И.П., МАКАЕВ, Ф.З. Диастереоселективный синтез энантиомерно чистых 6- гидроксизамещенных спиро-пирролизидиноксиндолов. В: *Материалы « V Всероссийская молодежная конференция».* 21-22 мая 2020, Уфа, стр.62-64.

8) **БИЛАН Д.Я.**, КОЖОКАРЬ С.В., БАРБА А.Н., ДРАГАЛИН И.П., МАКАЕВ Ф.З. Синтез 1'-арилзамещенных (2R,3R,4S,5R,6R)-2-(ацетоксиметил)-6-((1'S,2'R,3S,7a'S)-2'-бензоил-5-метил-2-оксо-1',2',5',6',7',7a'- гексагидроспиро[индолин-3,3'-пирролизин]-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триил триацетатов. В: *Материалы « V Всероссийская молодежная конференция»*. 21-22 мая 2020, Уфа, стр.64-65.

9**) БИЛАН, Д.Я**., ДРАГАЛИН, И.П., МАКАЕВ, Ф.З. Получение бис-аддукта кросс-альдольной конденсации индолин-2,3-диона с пропан-2-оном при использовании в качестве катализатора аминокаранола. В: *Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – Людині»*. 12-13 березня 2020 року, Харків, Том 2, стр.136

10) **BILAN, D**., COJOCARI, S., BARBA, A., KRAVTSOV, V., MACAEV F. “Stereoselective Synthesis And Structural Study Of Derivatives Of 2'-Benzoyl-1-Benzyl-1'-Phenyl -1',2', 5',6',7',7a'-Hexahydrospiro [Indolin-3,3'-Pyrrolizine]-2-One”, International

Conference “Achievements And Perspectives Of Modern Chemistry”, Chisinau, 9-11.10.2019, p.141

11) **BILAN, D**., COJOCARI, S., GORINCIOI, E., KRAVTSOV, V., MACAEV F. Synthesis Of Enatiomerically Pure Highly Functionalised Spiro-[Indolin-3,3'-Pyrrolizin]-2-Ones. În: *International Conference “Achievements And Perspectives Of Modern Chemistry”*. 9-11.10.2019, Chisinau, p.142

12) ***BILAN D.*** Sinteza derivaților spiro isatinici. În: *A XXXV-a conferință națională de chimie.* 2-5.10.2018, Călimanești-Căciulata, p.23

13) **BILAN, D**., SUCMAN, N., POGREBNOI, V., KRAVTSOV, V.CH., MACAEV, F.Z. The structure of N-glycosylated spiro[oxindol-thiadiazole]. În: *9th Iternational conference on materials science and condensed matter physics.* , 25-28.09.2018, Chișinău, p.167

14) **БИЛИАН, Д.Я.,** РАДУЛ, О.М., ДРАГАЛИН, И.П., МАКАЕВ, Ф.З. Синтез кросс-альдольных оптически активных бис-продуктов на основе изатина с ацетоном. В: *IV Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*. 16-19.05.2018, Уфа, Россия, с. 95-96.

15) **BILAN, D**., *et al*. Synthesys and NMR characterization of some new compounds with combined skeleton containing heterocycle pharmacophores. In: *19th Central and Eastern European NMR Symposium & BruckerrUser's Meeting*, 5-8 septembrie 2017, Timișoara, p.22

16) **BILAN, D**., MACAEV, F. Sinteza și investigarea proprietăților compușilor fotosensibili pe baza azocoloranților cu fragment indolic. În: *Conferința Științifică a Doctoranzilor (cu participare internațională), ediția a VI-a, Tendințe contemporane ale dezvoltării științei: viziuni ale tinerilor cercetători*. 15 iunie 2017, Chișinău, pp.103-107

17) **БИЛИАН, Д.Я**. Синтез хиральных диазобензолфункционализированных оксиндолов. В: *III Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»*, Май 17-20, 2017, Уфа, с. 71-72

18) **BILAN, D**., MELNIC, E.; KRAVTSOV, V., DUCA, G., MACAEV, F. Synthesis and Molecular Structure of Methyl 6'-Amino-5'-Cyano-2-oxo-3'*H*-Spiro[Indoline-3,4'-Pyrano[2,3-c]Pyrazole]-3'-Carboxylate. În: *The 6th International Conference Ecological & Environmental Chemistry 2017*. March 2-3, 2017, Republic of Moldova. Chișinău, p. 152.

19) MACAEV, F., **BILAN, D**., RADUL, O., BARBA, A., DRAGALIN, I., VALICA, V., UNCU, L. «Obținerea enantioselectivă a unui anticonvulsivant din isatină și ciclohexanonă». În: *Congresul național de Farmacie din România. Ediția a XVI-a. «Farmacia – centru al interdisciplinarității științelor vieții»*. 28 Septembrie -1 octombrie 2016, România. București, p.48.

20) **BILAN, D**., RADUL, O., GERONIKAKI, A. «Synthesis and antimicrobial activity of hydroxy substituted cyclohexanes». B: *2nd Russian National Youth Conference-School with international participation "Achievements of chemistry in the agricultural sector"*. 1 - 3 June 2016, Russia. Ufa, p. 50-53. ISBN 978-5-7456-0499-7.

21) **BILAN, D**., RADUL, O., DRAGALIN, I., BARBA, A., UNCU, L., VALICA, V., MACAEV, F. Selective synthesis of anticonvulsant via direct aldol reaction of isatin with cyclohexanone. In: *XXIII International scientific and practical conference of young scientists and students*. *«Topical issues of new drugs development»*. April 21, 2016, NUPh, Kharkiv, p.13-14.

АННОТАЦИЯ

Билан Дмитрий Ярославович, «Синтез и исследование оптически активных оксиндолов». Диссертация на соискание ученой степени доктора химических наук. Кишинёв, Республика Молдова, 2022.

Структура диссертации: диссертация включает введение, 3 главы, общие выводы и рекомендации, библиографию из 144 наименований, 108 страниц основного текста, 76 рисунков, 3 таблицы. Результаты опубликованы в 21 научной публикации.

Ключевые слова: оксиндол, изатин, хиральное вещество, циклоприсоединение, асимметрический синтез.

Цель научной работы: исследование путей селективного синтеза оптически активных замещенных оксиндолов на основе изатинов, изучение их строения и свойств.

Задачи исследования: разработка простых и эффективных схем синтеза новых замещенных оксиндолов на основе изатинов; изучение закономерностей протекания кросс-альдольной реакции при участии хиральных катализаторов; исследование путей синтеза оптически активных *N*-замещенных изатинов; исследование реакции получения спирооксиндолов с участием изатина, природных аминокислот и халконов; на основании полученных данных, оценить взаимосвязь «структура-биоактивность» в ряду синтезированных оксиндолов.

Новизна и научная оригинальность работы заключается в разработке селективных путей синтеза серии ранее неизвестных соединений оксиндольного ряда, для четырех из которых структура была доказана методом РСА, а также изучении их свойств; показана возможность получения потенциально биоактивных *N*-гликозилированных изатинов и спирооксиндолов; изучены пути синтеза серии новых хиральных гибридных молекул с фрагментом пирролизидина, содержащегося в алкалоидах; разработан метод получения симметричных и несимметричных производных природного конволутамидина А и аналогов, у которых 3-гидрокси-2-оксиндольные фрагменты связаны через 2-оксопропильный линкер.

Решенная важная научная проблема заключается в определении оптимальных условий синтеза новых гетероциклических соединений оксиндольного ряда, с потенциальной биологической активностью, изучении взаимосвязи «структура-биоактивность». Выявлены оптимальные условия синтеза бис-аддуктов ацетона с изатинами. Впервые предложен высокостереоселективный метод получения (*S*)-3-гидрокси-3-((*R*)-2-оксоциклогексил)индолин-2-она.

Теоретическая значимость работы. Проиллюстрирована перспективность использования производного природного дитерпеноида склареола и циклопентилового эфира *L*-лейцина, для построения оптически активного полифункционализированного производного оксиндола с фрагментом пиррола. Выявлены особенности катализа *α*-аминоспиртами реакции альдольной конденсации изатинов с ацетоном. Установлено, что на стереоселективность реакции альдольной конденсации индолиндиона с циклическими кетонами влияет природа растворителя и катализатора.

Прикладная значимость работы. Разработанные методы легли в основу селективного синтеза нескольких серий гетероциклических соединений оксиндольного ряда. Анализ взаимосвязи «структура-свойство» показал, что некоторые соединения обладают цитотоксичностью в отношении к линии Т-клеточной лейкемии МТ-4, фунгицидной и бактерицидной активностью, и представляет практический интерес, в том числе для фотодинамической терапии.

Внедрение научных результатов. Запатентованный метод диастерео- и энантиоселективного построения оптически активных оксиндолов нашел применение в научно-исследовательской деятельности Лаборатории Органического Синтеза Института Химии. Данные по цитотоксичности выявили перспективные вещества для дальнейших углубленных исследований.

ADNOTARE

Bilan Dmitri Iaroslav „Sinteza și studiul oxindolilor optic activi”.
Teză de doctor în științe chimice. Chișinău, Republica Moldova, 2022

Structura tezei. Teza constă din introducere, 3 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie ce include 144 de titluri, 108 de pagini de text de bază, 76 de figuri, 3 tabele. Rezultatele cercetărilor efectuate sunt expuse în 21 de lucrări științifice.

Cuvinte cheie: oxindol, isatină, substanța chirală, cicloadiție, sinteză asimetrică.

Scopul lucrării constă în: cercetarea modalităților de sinteză selectivă a oxindolilor optic activi substituiți, pe bază de isatine, evaluarea structurii și proprietăților acestora.

Obiectivele cercetării: elaborarea unor scheme de sinteză simple și eficiente pentru obținerea noilor oxindoli substituiți din isatine; studierea regularităților parcurgerii reacției aldolice cu participarea catalizatorilor chirali; cercetarea căilor de sinteză a isatinelor *N*-substituite optic active; investigarea reacției de obținere a spirooxindolilor pe baza isatinei, aminoacizilor naturali și calconelor; evaluarea relației "structură-activitate" în seria oxindolilor sintetizați.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării constă în dezvoltarea căilor selective de sinteză a unei serii de compuși necunoscuți anterior din seria oxindolului, structura a patru dintre aceștia fiind demonstrată prin metoda difracției cu raze X, și studierea proprietăților acestora; a fost demonstrată posibilitatea obținerii noilor compuși cu potențial înalt de bioactivitate isatinici și spirooxindolici *N*-glicozilați; au fost studiate căi de sinteză a unei noi serii de compuși chirali hibrizi, conținând fragment pirolizidinic caracteristic pentru alcaloizi; a fost dezvoltată o metodă de preparare a derivaților simetrici și asimetrici ai convolutamidinei A naturale și analogilor, în care fragmentele 3-hidroxi-2-oxindolului sunt legate prin linkerul 2-oxipropil.

Soluționarea unei probleme științifice constă în determinarea condițiilor optime de sinteză a noilor compuși heterociclici din seria oxindolică cu potențial de activitate biologică, determinarea relației „structură-bioactivitate”. Au fost stabilite condițiile optime de sinteză a bis-aducților isatinei cu acetona. Pentru prima dată a fost propusă o metodă cu stereoselectivitate înaltă de obținere a (*S*)-3-hidroxi-3-((*R*)-2-oxociclohexil) indolin-2-onei.

Semnificația teoretică a lucrării. A fost demonstrată perspectiva utilizării derivatului diterpenoidei naturale sclareol și a esterului *L*-leucinei cu ciclopentanolul, pentru prepararea derivatului oxindolic polifuncționalizat chiral conținând fragmentul pirolului. Au fost relevate unele particularități, privind rolul catalitic al α-aminoalcoolilor în reacția aldolică cu participarea isatinelor și acetonei. A fost stabilit, că natura solventului și catalizatorului influențează stereoselectivitatea reacției aldolice cu participarea indolindionei și cetonelor ciclice.

Valoarea aplicată a lucrării. Metodele elaborate au servit pentru sinteza selectivă a câtorva serii de compuși heterociclici oxindolici. Analiza relației "structură-proprietăți" a demonstrat, că unii compuși manifestă citotoxicitate pentru leucemia cu celule T MT-4, activitate fungicidă și bactericidă și prezintă interes practic, inclusiv pentru terapia fotodinamică.

Implementarea rezultatelor științifice: Metoda brevetată de construire diastereo- și enantioselectivă a oxindolilor optic activi și-a găsit aplicare în cadrul activității științifice a Laboratorului de Sinteză Organică a Institutului de Chimie. Datele privind citotoxicitatea au identificat substanțe promițătoare pentru cercetări aprofundate ulterioare.

ANNOTATION

Bilan Dmitri Iaroslav, "Synthesis and study of optically active oxindoles". The doctor dissertation in chemical sciences. Chisinau, Republic of Moldova, 2022.

Dissertation contents: the thesis includes an introduction, 3 chapters, general conclusions and recommendations, a list of references of 144 titles, 108 pages of the main text, 76 figures, 3 tables. The results are published in 21 scientific papers.

Keywords: oxindole, isatin, chiral substance, cycloaddition, asymmetric synthesis.

The goal of the scientific work: investigation of the routes for selective synthesis of optically active substituted oxindoles on the basis of isatins, investigation of their structure and properties.

The research objectives: the elaboration of simple and effective synthetic schemes for obtaining the new substituted oxindoles starting from isatins; study of the regularities of cross-aldol reaction by using chiral catalysts; exploration of the synthetic routes towards the optically active *N*-substituted isatins; investigation of the reactions of obtaining spirooxindoles from isatin, natural amino acids and chalcones; evaluation of the "structure-bioactivity" relationship for a number of the synthesized substituted oxindoles based on the obtained data.

The novelty and the scientific originality of the work consists in the development of selective routes for the synthesis of previously unknown compounds belonging to the oxindole series, four of them being characterized by X-ray structural analysis, as well as study of their properties; the possibility of obtaining the potentially bioactive *N*-glycosylated isatins and spirooxindoles has been presented; the synthetic routes towards a series of new chiral hybrid molecules containing the pyrrolizidine fragment, found in alkaloids, have been investigated; a method was developed for the preparation of symmetrical and unsymmetrical derivatives of natural convolutamidine A and analogs, in which the 3-hydroxy-2-oxindole fragments are linked through an 2-oxopropyl linker.

The solved scientific problem consists in the determination of the optimal conditions for the synthesis of heterocyclic compounds of the oxindole series potentially endowed with biological activity and investigation of the "structure-bioactivity" relationship, as well. The optimal conditions for the synthesis of bis-adducts of isatins with acetone have been established. For the first time, a highly stereoselective method for the preparation of (*S*)-3-hydroxy-3-((*R*)-2-oxocyclohexyl) indolin-2-one has been proposed.

Theoretical significance of the dissertation. The perspective of using a derivative of the natural diterpenoid sclareol and the cyclopentyl ester of *L*-leucine for the construction of an optically active polyfunctionalized derivative of oxindole containing the pyrrole moiety, has been illustrated. The features have been revealed, regarding the α-aminoalcohols- catalyzed aldol condensation reaction of isatins with acetone. It was found, that the stereoselectivity of the aldol condensation of indolinedione with cyclic ketones is influenced by the nature of the solvent and catalyst.

Applicative value of the dissertation: The developed methods formed the basis for the selective synthesis of a series of heterocyclic compounds of oxindole series. The analysis of the "structure-property" relationship revealed the cytotoxicity of some compounds against the T-cell leukaemia MT-4, and fungicidal and bactericidal activity too, thus being of practical interest, including also photodynamic therapy.

Implementation of the scientific results: The patented method of diastereo- and enantioselective construction of optically active oxindoles has been applied in the scientific research activity of Laboratory of Organic Synthesis of the Institute of Chemistry. Data on the cytotoxicity pointed out the promising substances for further in-depth research.

MINISTERUL EDUCAŢIEI ŞI CERCETĂRII AL REPUBLICII MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DIN MOLDOVA

Cu titlu de manuscris

C.Z.U.: 547.5 547.7/.8 547.91

544.12 544.164/165

BILAN DMITRI IAROSLAV

SINTEZA ȘI STUDIUL OXINDOLILOR OPTIC ACTIVI

143.01 – CHIMIE ORGANICĂ

Rezumatul tezei de doctor în științe chimice

CHIȘINĂU, 2022

БИЛАН ДМИТРИЙ ЯРОСЛАВОВИЧ

СИНТЕЗ И ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ОКСИНДОЛОВ

143.01 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора химических наук

Одобрено для печати 18.11.2021	Размер бумаги 21x29,7
Бумага офсетная. Печать лазерная.	Тираж 30 экз.
Печатных листов: 34	Заказ номер *201*

Типография *S.R.L. Luminvideo*

Республика Молдова, Кишинев, Московский пр., 5